



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Tenant lieu de mémoire pour le DIU Formation Complémentaire en Gynécologie
Obstétrique

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine
Générale

Par
Amélie CADIOT
Née le 05 mai 1988 à Marseille (13)

Le 14 décembre 2018

***Le syndrome du choc toxique staphylococcique et les tampons
intravaginaux : Historique et mécanismes – Revue systématique
de la littérature et recommandations***

Sous la direction du Dr Marlène SIEBLER

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Philippe JUDLIN Président du jury

M. le Professeur Thierry MAY Juge

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT Juge

Mme le Docteur Marlène SIEBLER Juge et Directrice de Thèse



Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude
CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE -
Jean-Pierre DESCHAMPS Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain
GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN Gérard
HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE -
Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves
MARTINET Pierre MATHIEU Michel MERLE – Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER -
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Jacques
ROLAND
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle
SOMMELET Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT -
Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KÖHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

3^e sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur

Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2° sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^e sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Gynécologie-Obstétrique

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre gratitude et de notre plus grande
considération.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier d'Infectiologie

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse et de juger notre travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de notre plus profond
respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard Bollaert

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Réanimation

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de participer à notre jury de thèse
et de juger notre travail.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici nos sincères remerciements et notre gratitude.

A notre Juge et Directrice de Thèse

Madame le Docteur Marlène SIEBLER

Docteur en Médecine Générale

Maître de Stage des Universités

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail et je t'en serais infiniment reconnaissante.
Le chemin a été long pour en voir l'aboutissement et je te remercie de ta patience et de ton
éternelle bonne humeur.
Merci de ton encadrement pendant mon dernier semestre et de ta sagesse pendant nos
nombreuses collaborations.
J'ai un grand respect pour tes connaissances et l'exercice varié et profondément humain que
tu pratiques au quotidien, notamment pour la bienveillance dont tu fais preuve.
Je te présente mes sincères remerciements pour avoir encadré cette thèse.

Au Professeur Gérard Lina, merci pour votre patience et merci pour la gentillesse d'avoir pris le temps de lire ce travail, vos conseils ont été grandement appréciés.

A Manu, mon docteur Who, ma pièce de puzzle. J'attendais que ma vie commence et tu es arrivé, avec tes projets délirants et tes yeux bleus. Je suis exactement à ma place quand je suis avec toi, tu me donnes confiance et tu m'as fait grandir. Faire le tour du monde ensemble, ça n'était qu'un début, merci d'être là, merci pour tout l'amour que tu m'apportes.

A mes parents, qui sont un soutien infaillible depuis tout ce temps, malgré la distance, et oui Papa, j'ai le droit de prescrire maintenant !!

A Sophie, on n'a peut-être pas le même caractère mais j'aime t'avoir dans ma vie, tu me bouscules et tu oses dire les choses, merci. J'aime aussi te voir trouver ta voie, je suis contente de te voir t'épanouir. Fais quand même attention à réussir ton année, sans quoi le petit Benny n'aura pas de Noël cette année !

A Jacqueline, merci de ta bonne humeur constante et de ton soutien

A mes poulettes, Marie, Héloïse, Léna, Romance et Bérénice, que j'aime d'un amour sans limites

A Jean-Louis, vous êtes bien plus qu'un collègue ou maître de stage, j'ai appris et continue d'apprendre tellement à vos côtés, merci pour tout.

A Céline, Georges et Sandra, vous avez suivi mes péripéties de thèse et m'avez toujours encouragé, merci pour tous ces bons moments !

A Floriane, de mon pull rayé au collège à ma thèse, il y a un monde que j'ai traversé avec toi, j'aime ton humour, ta gentillesse, ta franchise, nos voyages en Twingo Break et tous ces concerts de dingues qu'on a vus, merci !

A Géraldine, Bérengère et Alexandre : On l'a fait, enfin ! Merci d'avoir été là, pendant ces (si longues) études...

A mes maitres de stage, Pierrick Dietsch et Simone Felder, merci pour la disponibilité et la patience dont vous avez fait preuve au début de mon stage, et merci pour votre gentillesse et votre apprentissage

A Danielle, que j'aurais aimé avoir le temps d'inviter

A mes grands-parents, qui auraient été fiers

A tous les autres, Camille, Laetitia, Vanessa, Mireille, Annick, Blandine, Noelle, Anne, Anthony, David, Géraldine, Bénédicte, Perrine

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

| | |
|--|----|
| Liste des abréviations : | 15 |
| Introduction..... | 16 |
| Contexte | 16 |
| Les protections périodiques | 16 |
| Les tampons | 16 |
| La coupe menstruelle..... | 19 |
| Les éponges périodiques | 20 |
| Les infections à Staphylocoques..... | 20 |
| Le syndrome du choc toxique staphylococcique..... | 22 |
| Définition | 22 |
| Historique..... | 23 |
| Statistiques..... | 23 |
| Prise en charge..... | 24 |
| Facteurs de risque | 25 |
| La composition des tampons | 25 |
| Rôle de l'air dans le développement de la toxine | 26 |
| Influence de la flore vaginale et autres facteurs chimiques ou physiques | 27 |
| Réponse immunitaire..... | 27 |
| Objectif de l'étude | 28 |
| Matériels et méthodes..... | 29 |
| Stratégies de recherche..... | 29 |
| Sélection des articles | 32 |
| Diagramme de sélection des articles | 32 |
| Critères d'exclusion des articles..... | 32 |
| Niveaux de preuve | 33 |
| Résultats..... | 33 |
| Discussion..... | 65 |
| Synthèse des niveaux de preuve | 65 |
| Intérêts et limites de cette étude..... | 65 |
| Résultats | 66 |
| Perspectives..... | 68 |

| | |
|---------------------------|----|
| Conclusion | 69 |
| Annexes | 71 |
| Critères PRISMA 2009..... | 71 |
| Coupe menstruelle | 72 |
| Bibliographie | 73 |
| Résumé..... | 80 |

Liste des abréviations :

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CDC : Center for Disease Control

CFU : Colony-forming Unit CNR : Centre National de Référence des Staphylocoques

CPK : Créatine Phospho-Kinase

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EDANA : Association européenne des produits non tissés et des produits à usage éphémère

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (dosage immuno-enzymatique sur support solide)

FDA : Food and Drug Administration

GML : Glycérol Monolaurate

IL-8 : Interleukine-8

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

ml : millilitre

PCR : Polymerase Chain Reaction

SCTS : Syndrome du choc toxique staphylococcique

TSST-1 : Toxine du choc toxique staphylococcique

Introduction

Contexte

Avoir ses règles est un évènement dans la vie d'une femme. Beaucoup de cultures marquent ce fait par diverses traditions ou rituels. En Europe, dans certaines familles depuis le Moyen-Age, il était coutume de gifler la jeune fille pour célébrer son entrée dans la vie de femme.

Il revient traditionnellement à la mère, ou la communauté féminine autour de la jeune fille de l'informer des phénomènes biologiques qui sont en train de se produire, et lui expliquer comment appréhender ce flux, notamment en parlant de protections périodiques.

L'usage de protections hygiéniques est très ancien, qu'elles soient faites de chiffons dans les sous-vêtements ou qu'elles soient internes, et leur utilisation a varié en fonction des normes sociales et religieuses en vigueur aux différentes époques.

Dans l'histoire des femmes, le syndrome du choc toxique staphylococcique (SCTS) n'a été associé que très récemment aux règles, à la suite de l'utilisation de tampons super-absorbants aux Etats-Unis à la fin des années 1970, dont le Rely® commercialisé par l'entreprise américaine Procter & Gamble®, propriétaires actuels des marques Tampax® et Always®. Il a été constaté une augmentation soudaine du nombre de cas et les autorités américaines ont alors pris les mesures qui s'imposaient pour expliquer la cause puis la prévenir.

Les protections périodiques

Les protections intravaginales sont utilisées depuis au moins l'Antiquité, sous des formes diverses dans le monde entier. Les Egyptiennes utilisaient du papyrus ramolli inséré dans le vagin, les Grecques, des morceaux de bois entourés de fibre, entourés de laine à Rome ou de papier au Japon.

Les tampons

Le tampon périodique est un morceau de coton compressé, incluant une ficelle à son extrémité, introduit dans le vagin pour absorber le flux menstruel.

Les premiers tampons tels que nous les connaissons apparaissent dans les années 1930 aux Etats-Unis. Le Dr Earl Haas s'inspire d'un tampon chirurgical et utilise une bande de coton de 5x15cm qu'il comprime aux dimensions d'un petit tube et imagine un applicateur, vendu avec. Il crée la marque Tampax® qui sera rachetée plusieurs fois et se diffusera doucement dans la population américaine. Il est commercialisé en France en 1951.

En Europe, le Dr Carl Hahn en 1947, s'inspire d'une publicité pour les tampons américains pour créer la première marque allemande de tampons(1), qui reste encore commercialisée aujourd'hui.

Histoire du tampon aux Etats-Unis(2),(3)

En 1931, le Dr Earl Haas invente le tampon avec applicateur. Par la suite, de nombreuses entreprises commercialiseront des protections équivalentes.

En 1975, l'entreprise Proctor & Gamble fabrique une gamme de tampons très absorbants, appelés Rely®. Ils utilisent non plus du coton et de la rayonne pour fabriquer le tampon, mais du carboxyméthylcellulose (un agent épaississant utilisé en pâtisserie) et des cubes de polyester, un mélange synthétique, censé être inerte. Les tampons sont distribués aux foyers américains de façon publicitaire à partir de 1975, puis seront commercialisés officiellement en août 1978.

En 1976 aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA), qui réglemente les produits alimentaires ou sanitaires, reclasse les tampons en dispositifs médicaux et renforce la législation les concernant, contraignant les entreprises à demander une autorisation de mise sur le marché

Entre 1978 et 1980, le syndrome du choc toxique menstruel est décrit et le nombre de cas augmente de façon importante. Des études ont été conduites notamment par le CDC, qui non seulement lie cette maladie à l'utilisation de tampons, mais note également une incidence plus grande avec les dispositifs de la marque Rely®.

Le 16 septembre 1980, les tampons Rely® sont retirés du marché par Proctor & Gamble, et le 26, l'entreprise signe un accord avec la FDA pour mettre en place un programme d'information destiné aux consommatrices, accord qui est étendu à toutes les entreprises commercialisant des dispositifs équivalents.

Il a même été suggéré par la ministre de la santé américaine (gouvernement de Jimmy Carter), Patricia Harris, une éviction de toutes les marques de tampons du marché mais l'avocate travaillant pour la FDA, Nancy Buc, a considéré cette idée extrême et non adaptée à la réalité des choses.

À la suite de la publication de plusieurs nouvelles études, la FDA a déclaré que le lien entre le SCTS et les tampons était bien évalué et après discussions, il a été décidé qu'un message d'avertissement devait apparaître sur les paquets de tampons.

Cette législation a pris effet le 20 décembre 1982, et les entreprises ont alors apposé sur les boîtes le message suivant :

- 1)(i) Warning signs of TSS, e.g., sudden fever (usually 102 deg. or more) and vomiting, diarrhea, fainting or near fainting when standing up, dizziness, or a rash that looks like a sunburn;
- (ii) What to do if these or other signs of TSS appear, including the need to remove the tampon at once and seek medical attention immediately;
- (2) The risk of TSS to all women using tampons during their menstrual period, especially the reported higher risks to women under 30 years of age and teenage girls, the estimated incidence of TSS of 6 to 17 per 100,000 menstruating women and girls per year, and the risk of death from contracting TSS;
- (3) The advisability of using tampons with the minimum absorbency needed to control menstrual flow;
- (4) Avoiding the risk of getting tampon-associated TSS by not using tampons, and possibly reducing the risk of getting TSS by alternating tampon use with sanitary napkin use during menstrual periods; and
- (5) The need to seek medical attention before again using tampons if TSS warning signs have occurred in the past, or if women have any questions about TSS or tampon use.

Anecdote : La loi sur l'avertissement ne s'appliquait pas aux tampons vendus en distributeur, du fait de l'usage très ponctuel qu'en avaient les femmes et des autres moyens mis en œuvre pour la connaissance du syndrome.

L'information aux consommatrices était un pas mais il n'existait pas de standard pour caractériser l'absorption qui est une des recommandations principales : Prendre le tampon le plus adapté à son flux, et ne pas utiliser de tampon trop absorbant.

En 1989, pressée par le tribunal et les associations de consommateur, la FDA publie un article sur la standardisation des degrés d'absorption des tampons. Les tampons sont ainsi classifiés :

0-6g : Junior

6-9g : Regular (régulier)

9-12g : Super

12-15g : Super plus

En 2000, la FDA change le terme « junior » pour « light » et ajoute « ultra » pour les absorptions entre 15 et 18g.

Composition des tampons :

En 1982, la FDA ne jugeait pas nécessaire d'afficher la composition exacte des tampons du fait de l'absence de preuve liant un ingrédient en particulier et un effet secondaire.

En 2017, la composition exacte n'était toujours pas connue.

Histoire du tampon en France

On retrouve des boîtes de Tampax® commercialisées en France dès 1938 (fabrication américaine et import en France) mais ils ne se généralisent qu'après la seconde guerre mondiale.

Les tampons ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux, et la composition exacte n'est donc pas exigée des fabricants.

Les tampons relèvent de la directive européenne 2001/95/CE (entrée en vigueur le 15 janvier 2002, remplaçant la directive 92/59/CEE de 1992), relative à la sécurité des produits, qui impose aux entreprises de veiller à la sûreté des articles mis en vente et de prendre des mesures correctives s'il s'avère que ce n'est pas le cas.

En juin 1999, la Commission Européenne et l'EDANA ont adopté un code de bonnes pratiques volontaires pour les tampons. Ce texte comprend notamment l'harmonisation au niveau européen du degré d'absorption des tampons qui va être partagé en six catégories de 0 et 21g, représentées par des gouttes dessinées sur la boîte. Il est aussi précisé qu'une information standardisée sur le bon usage et la santé en général, doit apparaître sur le paquet.

En août 2015, une pétition(4) est lancée par une étudiante, Mélanie Doerflinger devant l'absence de transparence des fabricants. Elle réclame à l'entreprise Procter & Gamble® qui commercialise la marque Tampax® la liste complète des ingrédients composant un tampon. Elle a recueilli à ce jour près de 300 000 signatures, mais n'a pas obtenu de réponses.

En 2017, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) rend publique une enquête sur la composition des produits d'hygiène féminine, dont les tampons(5). Il a été retrouvé des traces de dioxines, de furanes et d'EOX (Halogène organique extractible), des substances classées comme « perturbateurs endocriniens ».

L'étude n'a conclu à aucun danger grave et immédiat sur les produits étudiés du fait des concentrations très faibles de ces composés.

Même en l'absence de réglementation sur la composition, ils ne doivent pas être nocifs pour la santé et la DGCCRF a saisi l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et est en attente de ses conclusions. Certaines marques ont misé sur la transparence en affichant la liste complète des composants.

La coupe menstruelle

La coupe menstruelle est un récipient fabriqué en matériau souple, destiné à être introduit dans le vagin pour recueillir le flux sanguin menstruel.

Le concept a été breveté dans le début des années 1930 aux Etats-Unis par une actrice, Leona Chalmers, qui lance la Tassette®, en caoutchouc. Mais la période n'est pas favorable à l'utilisation de ce dispositif : les femmes découvrent les protections jetables et les préfèrent à une coupe qu'il est nécessaire d'introduire dans son corps. De plus, la seconde guerre mondiale entraîne une pénurie de caoutchouc et l'entreprise se fait racheter.

Plusieurs modèles sont ensuite lancés dans différents matériaux, la Tassaway® en polymère non absorbant (1970), la Keeper® en caoutchouc naturel (1987) ou la Mooncup® en silicone médical (2002).

Il existe actuellement des dizaines de marques de coupe, en silicone médical, entre 10 et 37mL de contenance.

La coupe n'est pas un dispositif médical et ne répond pas systématiquement aux normes prévues dans ce cadre-là, même si certaines marques les appliquent, en « gage de qualité ».

Des études sont réalisées régulièrement pour évaluer leur confort et l'acceptabilité par les patientes (6), et surtout dans les pays en voie de développement comme en Afrique où l'accès à des protections hygiéniques est parfois un défi pour les jeunes femmes, qui peuvent manquer des jours d'école à cause de leurs règles. Les protections hygiéniques jetables se monnaient parfois en nature(7), d'où un intérêt économique et sociétal certain pour l'avenir de ces jeunes femmes.

La coupe n'a que très rarement, et très récemment, été associée au choc toxique(8), ce qui poussait certains fabricants à faire la promotion d'un port prolongé jusqu'à 12h(9), (10).

Les éponges périodiques

Les éponges sont des organismes pluricellulaires vivant en mer, composés notamment d'une partie poreuse capable de retenir les liquides. C'est cette partie qui est utilisée pour de nombreuses applications domestiques, et notamment en périodes de règles pour absorber le flux.

Il existe deux types d'éponges périodiques : les éponges de mer préalablement nettoyées, ou les éponges en matériau synthétique (Soft tampons).

Les infections à Staphylocoques

Le staphylocoque doré ou staphylocoque à coagulase positive est une bactérie de type Cocci à Gram positif, non capsulé et très résistant dans le milieu extérieur. Il est à différencier des staphylocoques à coagulase négative (*S. Epidermidis*, *S. Saprophyticus*...) qui provoque en général des infections moins virulentes et d'évolution plus lente.

Il a été identifié en 1884 par Anton Rosenbach et tient son nom de son aspect en grappe (staphyle) et de la couleur dorée obtenue en culture.

Epidémiologie

Les infections à staphylocoques sont ubiquitaires et l'homme en est le principal réservoir. Il existe un portage sain (partie antérieure du nez, pharynx, périnée) estimé entre 20 et 30%, incluant les porteurs transitoires ou permanents. La transmission est avant tout interhumaine directe et manuportée.

Physiopathologie

S. aureus possède de nombreux facteurs de virulence et de pathogénicité, notamment les toxines qu'il produit :

- Exfoliatines A et B : atteinte cutanée
- Toxine du choc toxique staphylococcique TSST – 1 : expression cutanée et générale
- Entérotoxines A à D : expression digestive et générale
- Leucocidine de Panton-Valentine : atteinte cutanée, ostéoarticulaire et pulmonaire (plus fréquente chez les staphylocoques résistants à la méticilline)

Clinique

L'origine des staphylococcies est cutanée et les localisations ainsi que la gravité varient, selon le germe ou la susceptibilité de l'hôte.

1. Staphylococcies cutané-muqueuses (épidermiques, du follicule pilo-sébacé, du tissu cellulaire sous cutané, du nouveau-né/nourrisson, ou staphylococcie maligne de la face
2. Bactériémies ou endocardites
3. Localisations viscérales (ostéoarticulaires, pleuropulmonaires, neuroméningées, myosites)
4. Staphylococcies toxiques
 - a. Syndrome d'exfoliation généralisée
 - b. Syndrome du choc toxique staphylococcique
 - c. Toxi-infection alimentaire à staphylocoque

Traitement

Le traitement varie selon le site et le degré de l'infection, s'il suffit d'un traitement antiseptique local pour un furoncle non compliqué, la guérison s'obtient en général après l'administration d'antibiotiques adaptés. La plupart des staphylocoques sont résistants aux quinolones et aux macrolides, et il existe depuis plusieurs années une souche résistante à la méticilline.

Le syndrome du choc toxique staphylococcique

Définition

Définition selon Orphanet : « Le choc toxique est un tableau aigu, caractérisé par une fièvre élevée (au-delà de 39°), une éruption érythémateuse généralisée et une atteinte multi-systémique, et dû à des toxines libérées par *Staphylococcus aureus*. Une forme non-staphylococcique due à des Streptocoques a été reconnue comme cliniquement similaire, quoique sa mortalité soit 5 fois supérieure.

Le choc toxique staphylococcique a été associé à l'utilisation de tampons pendant la période menstruelle, mais les formes non-menstruelles (choc toxique postopératoire, ou secondaire à une cellulite à *S. aureus*) sont beaucoup plus nombreuses. L'absence d'anticorps anti-TSST-1 constituerait un facteur de risque pour développer ce syndrome. »

Les chocs toxiques sont dus à la toxine TSST-1 dite super antigénique, qui active le système immunitaire de façon excessive. La TSST-1 est impliquée dans plus de 95% des SCTS menstruels et dans 50% des SCTS non menstruels

Critères diagnostiques 2011 selon le Center for Disease Control (CDC : Centre de surveillance des maladies aux Etats-Unis)

Le syndrome du choc toxique est une maladie qui répond aux critères suivants :

Critères cliniques

- Fièvre : supérieure ou égale à 38.9°C
- Rash : érythrodermie maculaire diffuse (une éruption sur l'ensemble des téguments sans intervalle de peau saine avec un caractère squameux)
- Desquamation : 1 à 2 semaines après le début du rash
- Hypotension : pression artérielle systolique inférieure ou égale à 90mmHg pour les adultes ou inférieure au 5^{ème} percentile pour l'âge pour les enfants de moins de 16 ans
- Atteinte viscérale (au moins 3 de la liste suivante)
 - Gastro-intestinale : vomissements ou diarrhées au début de la maladie
 - Musculaire : myalgies sévères ou l'enzyme créatine-phospho-kinase (CPK) supérieure à au moins deux fois la normale
 - Muqueuses : hyperémie vaginale, oropharyngée ou conjonctivale
 - Rénale : urée ou créatinine au moins supérieures à deux fois la normale du laboratoire ou sédiment urinaire avec pyurie (supérieure ou égale à 5 leucocytes par champ) en l'absence d'infection urinaire
 - Hépatique : bilirubine totale, ALAT et ASAT supérieurs à deux fois la normale haute du laboratoire
 - Hématologique : plaquettes inférieures à 100 000/mm³
 - Système nerveux central : altération de la conscience ou désorientation sans signes neurologiques de focalisation si la fièvre et l'hypotension sont absentes

Critères biologiques

- Cultures négatives à toute autre bactérie que *S. aureus* sur les prélèvements de sang et de liquide céphalo-rachidien (LCR)
- Sérologies négatives pour la leptospirose, la rougeole ou la fièvre pourpre des montagnes rocheuses

Qualification

Un cas sera considéré probable s'il répond aux critères biologiques et à au moins 4 des critères décrits

Un cas sera considéré confirmé s'il répond aux critères biologiques et aux 5 critères décrits, incluant la desquamation, sauf si le patient meurt avant.

Le choc toxique est considéré comme menstruel s'il apparaît pendant les règles ou dans les trois jours suivant la fin de celles-ci.

Historique

On retrouve dans la littérature des cas pouvant correspondre à la description clinique du choc toxique mais c'est en 1978 que le syndrome est décrit et nommé(11), à la suite d'observations cliniques réalisées par deux pédiatres de l'hôpital d'enfants de Denver aux Etats-Unis en collaboration avec des microbiologistes.

Vers 1985, une publication évoquait une possible implication de la toxine dans la peste d'Athènes (syndrome de Thucydide) mais sans certitude.

Le mannequin américain Lauren Wasser a contribué à remettre ce syndrome sur le devant de la scène. Elle a été victime de la maladie en octobre 2012, qui s'est révélée très sévère chez elle avec une évolution en gangrène sur la jambe droite. Elle a été amputée sous le genou et depuis, elle fait campagne pour une meilleure information des femmes à ce syndrome. La députée de l'état de New York Carolyn Maloney a tenté l'année dernière de faire passer un amendement obligeant à faire des recherches sur chaque composant des tampons.

Statistiques

Etats-Unis :

Le syndrome du choc toxique staphylococcique n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Entre 1979 et 1996, 5296 cas de SCTS ont été rapportés et 74% de ces cas étaient considérés comme menstruels. Cette étiologie est allée décroissante au cours des années, passant de 91% à 59%.

Une grande majorité des cas (80.5%) ont été diagnostiqués entre 1979 et 1986.

Parmi les cas où la protection était connue, 98% utilisaient des tampons, ou des tampons en alternance avec des serviettes. Un cas était notifié avec l'usage d'une éponge menstruelle. La mortalité totale des cas menstruels était calculée à 4.1% avec également une décroissance (De 5.5% à 1.8%)

France :

Le syndrome du choc toxique staphylococcique n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Le recensement des cas se fait sur la base de déclarations spontanées des praticiens. Il n'est pas possible de déterminer avec exactitude la cause de l'augmentation du nombre de cas, s'il s'agit de l'incidence, d'une meilleure sensibilisation des médecins face à la maladie.

Il est à noter que l'augmentation du nombre de cas est corrélée au nombre de souches envoyé chaque année au CNR.

Par ailleurs, le CNR et Santé Publique France travaillent sur les données du PMSI pour compléter les données obtenues par le CNR seul.

Selon les données du Centre National de Référence Staphylocoques à Lyon(12)

2002-2004 : 115 cas de SCTS dont 11 cas menstruels entre 2002 et 2004

2006 : 32 cas dont 12 menstruels (moyenne 26 ans)

2007 : 27 cas dont 11 menstruels (médiane 19 ans)

2008 : 26 cas dont 8 menstruels (médiane 19 ans)

2009 : 31 cas dont 15 menstruels (médiane 18 ans)

2010 : 43 cas (précisions non mentionnées)

2011 : 61 cas dont 19 menstruels (médiane 19.5 ans)

2012 : 92 cas dont 16 menstruels (médiane et âge non mentionnés)

2013 : 91 cas dont 18 menstruels (médiane 21 ans)

2014 : 82 cas dont 22 menstruels (médiane 16 ans)

2015 : 98 cas dont 18 menstruels (médiane et âge non mentionnés)

2016 : 80 cas dont 22 menstruels (médiane 19.7 ans)

Prise en charge

La prise en charge est hospitalière, souvent en service de réanimation pour le traitement du choc avec des solutés de remplissage et des drogues vasopressives.

Le traitement étiologique repose sur l'antibiothérapie. Celle-ci nécessite une combinaison d'antibiotiques, car la gravité du tableau clinique provient surtout de l'effet de la toxine et moins de la bactérie en elle-même.

- *Les bêtalactamines* : le *S. aureus* est typiquement sensible aux pénicillines et aux céphalosporines, mais il existe de plus en plus de souches résistantes à la méticilline.
- *Les glycopeptides* : la vancomycine inhibe la synthèse de la paroi bactérienne et constitue un des traitements de référence pour les infections sévères à bactéries Gram positif en milieu hospitalier. La vancomycine est bactéricide et à activité temps-dépendante.

- *Les lincosamides* : la clindamycine se fixe sur le ribosome et est bactériostatique. Elle réduit la formation de slime (une substance polysaccharidique produite pour augmenter la capacité d'adhésion) par *S. aureus* et limite la production de toxines.

Facteurs de risque

Le développement d'un choc toxique staphylococcique requiert en théorie quatre facteurs :

- La colonisation vaginale par une souche de *S. aureus* productrice de TSST-1
- La production effective de TSST-1
- La pénétration de TSST-1 à travers la muqueuse en quantité suffisante pour causer la maladie
- L'absence ou la faible quantité d'anticorps anti-TSST-1

Dans les années 1980 aux Etats-Unis, de nombreuses études ont été faites après le retrait du tampon Rely®, pour essayer de déterminer plus précisément ces facteurs de risque.

La composition des tampons

Plusieurs études ont porté uniquement sur le rôle de la composition dans l'apparition de la maladie.

En 1983, le Dr Tierno et son équipe ont étudié le composant principal du Rely®, le carboxyméthylcellulose(13). Ils ont mis en contact le Rely® et d'autres tampons avec des enzymes de dégradation, produites par beaucoup de cellules ou bactéries du corps humain. Le tampon Rely® produisait du glucose après passage des enzymes ce qui n'était pas le cas des autres tampons. *S. aureus* avait ainsi une source de nutriments, ce qui lui permettait de se développer facilement.

En 1987, le Dr Reiser et son équipe étudiaient différents tampons avec une nouvelle méthode (14)(mise des tampons dans un sac reproduisant les conditions physiologiques du vagin). Ils obtenaient les résultats suivants : la production de TSST-1 était augmentée lors de l'utilisation de tampons mais pas autant que d'autres études ont pu le dire. Il n'existait pas de différences entre les différentes compositions mais ils faisaient un lien entre la quantité d'air contenue dans le tampon et la quantité de toxine.

En 1994, le Dr Tierno et son équipe ont étudié 20 marques de tampons, une éponge contraceptive, un diaphragme en latex et une coupe menstruelle en polymère(15). Les produits étaient lavés puis testés, et les tampons uniquement en coton n'ont pas mis en évidence de production de toxine, tout comme la coupe menstruelle. Les autres produits

étaient associés à des taux élevés de toxine. Les tampons étaient cependant lavés avant le test ce qui a pu perturber les résultats

En 1995, le Dr Schlievert et son équipe ont voulu reproduire l'expérience du Dr Tierno sans laver les tampons au préalable(16). Leurs résultats étaient en contradiction et les tampons en coton n'étaient pas plus protecteurs que les autres et la quantité de toxine présente était plutôt en corrélation avec le taux d'absorption du tampon.

En 1996, le Dr Parsonnet et son équipe ont également voulu reproduire l'expérience du Dr Tierno et ont analysé 14 tampons(17). Le tampon Tampax® Super Plus était le tampon qui contenait le plus de *S. aureus* et de TSST-1. Paradoxalement, les taux étaient hauts lors de la culture sans agitation (milieu relativement anaérobie), mais du fait de la haute absorbance, le tampon était en contact avec l'air, d'où possiblement le taux plus élevé. Le taux de toxine n'était pas différent en fonction de la composition mais de la quantité d'air dans le tampon (absorbance plus grande).

D'après ces études préliminaires à la revue de littérature, la composition du tampon ne paraît pas favoriser la production de toxine menant au choc toxique.

Rôle de l'air dans le développement de la toxine

La composition n'étant pas un facteur de risque établi pour le développement d'un choc, d'autres études se sont intéressées à l'apport d'air dans le milieu vaginal avec l'insertion de tampons.

En 1984, le Dr Wagner et son équipe ont mesuré les taux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le vagin et lors de port de tampons(18). Le taux d'oxygène augmentait beaucoup lors de l'insertion d'un tampon et restait élevé jusqu'à 8h de port, ce qui peut entraîner une croissance plus importante de *S. aureus*.

En 1989, le Dr Fischetti et son équipe ont étudié différents tampons(19), avec une mise en culture standard pour certains, et en remplaçant l'air contenu dans le tampon par du nitrogène pour d'autres. La composition ne changeait pas les résultats mais les tampons étudiés de manière classique avaient un taux plus élevé de toxine TSST-1 que les tampons ne contenant pas d'air

En 1989, les Dr Wong et Assenheimer Downs ont testé une nouvelle méthode sur 27 tampons de 5 marques différentes(20). Les tampons étudiés ont été stérilisés et insérés dans une seringue. Elles ont ensuite ajouté 3mL de milieu de culture par gramme de tampon et ont étudié la production de TSST-1. Les résultats n'ont pas confirmé les études précédentes et la quantité de TSST-1 ne variait pas selon l'absorption ou la quantité d'air présente dans le tampon sauf avec le tampon composé de carboxyméthylcellulose.

En 2000, les Dr Yarwood et Schlievert ont mené une étude in vitro sur le développement et le comportement de *S. aureus* en présence de taux d'oxygène et de dioxyde de carbone reproduisant ceux des règles(21). Le milieu anaérobie du vagin ne permet pas la production de la toxine alors que la culture de *S. aureus* en présence d'oxygène augmente la production de TSST-1, augmentation encore plus marquée avec l'ajout de dioxyde de carbone.

Ces résultats sont très différents les uns des autres et ne permettent pas d'affirmer avec certitude le rôle de l'apport d'oxygène par le tampon.

Influence de la flore vaginale et autres facteurs chimiques ou physiques

Le vagin n'est cependant pas un milieu homogène et possède sa propre flore bactérienne. De nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer cet équilibre et de permettre à des bactéries de s'y développer.

En 1983, le Dr Schlievert étudiait différents facteurs chimiques ou physiques sur la production de toxine(22). Dans l'étude, le pH nécessaire à la production maximale de la toxine était compris entre 7 et 8, ce qui correspond au pH pendant les règles (environ de 7). Par ailleurs, l'ajout de glucose lors de la culture de *S. aureus* a plutôt été associé à une inhibition de la culture et de la production de toxine. Enfin, la température optimale pour la croissance de la toxine était de 37°C

En 1987, le Dr Onderdonk et son équipe ont étudié la flore vaginale au cours du cycle, avec ou sans utilisation de tampons et ont comparé les différents tampons(23), (24) Les résultats de l'étude quantitative étaient les suivants : il n'existait pas de différence dans la flore vaginale, que les femmes utilisent des tampons ou des serviettes, de plus, la composition et l'absorption des tampons n'avaient pas d'influence dessus. Lors de leur étude qualitative : l'usage de tampon n'avait pas d'impact sur la diversité de la flore vaginale.

Des études plus récentes se penchent sur le rôle des lactobacilles comme le Dr Li et son équipe(25) qui avance l'idée d'un traitement par probiotique, notamment à cause de l'effet inhibiteur de *Lactobacillus reuteri* sur la production de TSST-1 par *S. aureus*.

Enfin, un article de 1980 mentionnait une association entre des tampons très absorbants et l'existence de micro-ulcérations dans le vagin(26) (texte intégral non récupéré), ce qui entraînerait une pénétration facilitée de la toxine. Cette association a été relevée plusieurs fois ensuite(27), mais non systématiquement liée au choc toxique.

Réponse immunitaire

Habituellement, la reconnaissance d'un antigène passe par le complexe majeur d'histocompatibilité. Le complexe CMH/peptide antigénique est reconnu par le récepteur de surface des lymphocytes T, ainsi, seuls les lymphocytes spécifiques sont activés.

La toxine TSST-1 est un super antigène, elle provoque l'activation massive des lymphocytes T de façon non spécifique d'un antigène et se lie au complexe d'histocompatibilité de type II. Ces liaisons déclenchent une cascade de cytokines qui génèrent la réponse de l'organisme.

Quelques études se sont penchées sur la production d'anticorps par rapport à cette toxine. Le Dr Bonventre et son équipe en 1984, ont mesuré la production d'anticorps chez des femmes atteintes de choc toxique et des femmes non atteintes, porteuses ou non de *S. aureus*(28). Toutes les femmes atteintes de choc avaient un taux bas d'anticorps, alors que ce n'était pas le cas chez les autres.

D'autres études corroboraient ces résultats, comme dans l'étude du Dr Stoltz en 1985(29), qui trouvait chez 98% des 95 femmes atteintes de choc toxique n'avaient peu ou pas d'anticorps en phase aiguë.

Objectif de l'étude

La question de recherche a pu être formulée de la manière suivante :

Quel est le lien entre le syndrome du choc toxique staphylococcique et l'utilisation des protections périodiques intravaginales ?

De nombreux liens et raccourcis, parfois faux, ont été faits et les recommandations sont extrêmement variées.

Dans un premier temps, nous avons souhaité mener une synthèse méthodique des données publiées récemment afin d'établir la nature de la relation entre les deux.

Dans un second temps, nous avons émis une série de recommandations concernant l'hygiène et le mode d'utilisation, à l'usage des femmes utilisant ce type de protections.

Matériels et méthodes

Stratégies de recherche

Nous avons réalisé une revue de la littérature via Internet sur le catalogue du SUDOC pour la recherche de thèses de médecine françaises, le site MedLine via PubMed, Cochrane, Google Scholar, et la liste des bibliographies des articles et thèses gardées précédemment.

Nous avons appliqué la méthodologie PRISMA et les critères de qualité d'une revue systématique de littérature sont globalement respectés. 22 des 27 items de la liste de contrôle PRISMA 2009 sont présents soit 81%.

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée avec le logiciel ZOTERO (v. 5.0.44, 17/04/2018)

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Articles originaux ou cas cliniques signalés
- Ecrits en anglais ou en français
- Publiés entre 2000 et 2018
- Concernant le choc toxique staphylococcique menstruel et son association avec les tampons ou les coupes menstruelles

Beaucoup d'articles ont été publiés lors de l'augmentation des cas de choc toxique suite à la commercialisation du tampon Rely® dans les années 1980 mais nous avons choisi de nous limiter aux données plus récentes, du fait de la relative augmentation des cas et du regain d'intérêt médiatique à partir des années 2000.

Les articles datant des années 1980 ont une méthodologie imparfaite, avec des méthodes d'analyse qui ne sont plus d'actualité aujourd'hui. La présence de *S. aureus* est mieux quantifiée par PCR que par culture simple.

Nous avons identifié les termes MeSH suivants : « #Menstrual Hygiene Products /adverse effects », « #Shock, Septic »

La recherche a été effectuée entre le 17/04/18 et le 24/05/2018

Les recherches sur le site MedLine via PubMed ont été effectuées en trois fois :

- **Première recherche PubMed :**

"Shock, Septic"[MeSH] AND "Menstrual Hygiene Products"[MeSH] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/05/10"[PDAT]) qui retrouve 14 articles

Tri après lecture : 2 refusés car pas des études/cas cliniques, 1 refusé car écrit en polonais, 1 article en tchèque, 1 article refusé car choc streptococcique, 2 articles en allemand, soit 7 articles

- **Deuxième recherche PubMed**

(menstrual[Title] AND toxic shock syndrome[Title]) NOT non-menstrual[All Fields] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/05/10"[PDAT]) qui retrouve 8 articles
Tri après lecture : 3 doublons, 2 articles de biologie, soit 3 articles

- **Troisième recherche PubMed :**

Recherche simple avec « menstrual toxic shock syndrome tampons » soit l'équation suivante : (("menstruation"[MeSH Terms] OR "menstruation"[All Fields] OR "menstrual"[All Fields]) AND ("shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields]) OR "septic shock"[All Fields] OR ("toxic"[All Fields] AND "shock"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "toxic shock syndrome"[All Fields]) AND tampons[All Fields]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/05/17"[PDAT]) qui retrouve 21 articles
Tri après lecture : 10 doublons, 1 en japonais, 1 étude sur des enfants, 4 hors critères, 1 article impossible à récupérer, soit 4 articles

- Quatrième recherche PubMed :

"menstrual cup"[All Fields] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/05/24"[PDAT])
23 articles, 1 doublon et 21 hors critères, soit 1 article

Au total, **15 articles** ont été retenus via cette recherche.

Recherche sur SUDOC

La recherche simple « choc toxique tampons » n'a pas donné de résultats.

La recherche « choc toxique » en restreignant aux thèses soutenues entre 2000 à 2018 a retrouvé 113 résultats.

Quatre thèses étaient en rapport avec le choc toxique staphylococcique : 2 thèses exclues car pas de relation avec la période menstruelle, 1 thèse exclue car uniquement biologie.

Au total, **1 thèse** a été retenue.

Recherche sur Cochrane :

Recherche avec les termes MeSH « Menstrual Hygiene Products » et « Septic Shock » : 1 résultat, hors critères

En recherchant avec le terme MeSH seul « Menstrual Hygiene Products » : 39 résultats, **3 retenus**

En recherchant avec le terme MeSH seul « Septic shock » : 577 résultats, 0 retenus

Recherches simples avec les combinaisons de mots suivantes

- Menstrual toxic shock
- Menstrual toxic shock syndrome
- Staphylococcal toxic shock
- Toxic shock tampons

Pas de nouvel article retenu

Recherche sur Google Scholar :

- **Première recherche** dans le titre « toxic shock » avec au moins dans l'article l'expression « menstruel » ou « tampons » soit l'équation suivante : allintitle: menstrual OR tampons "toxic shock" :

28 résultats, 28 exclus car doublons, hors sujets, ou non écrit en anglais/français

- **Deuxième recherche :**

Recherche simple avec « toxic shock syndrome tampons » sans inclure les brevets
3900 résultats

A la lecture des 60 premières pages soit 600 résultats :

4 retenus

Recherche sur le site de l'INVS

1 article trouvé dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire

Remontée des filières bibliographiques :

Considération des références bibliographiques de la première sélection d'articles, à l'exception des publications déjà retenues, puis récupération des articles potentiellement éligibles en version intégrale et application des critères d'inclusion : **5 articles** ont été ajoutés

Notre recherche documentaire nous a fait inclure **30 textes** au final.

Sélection des articles

Diagramme de sélection des articles

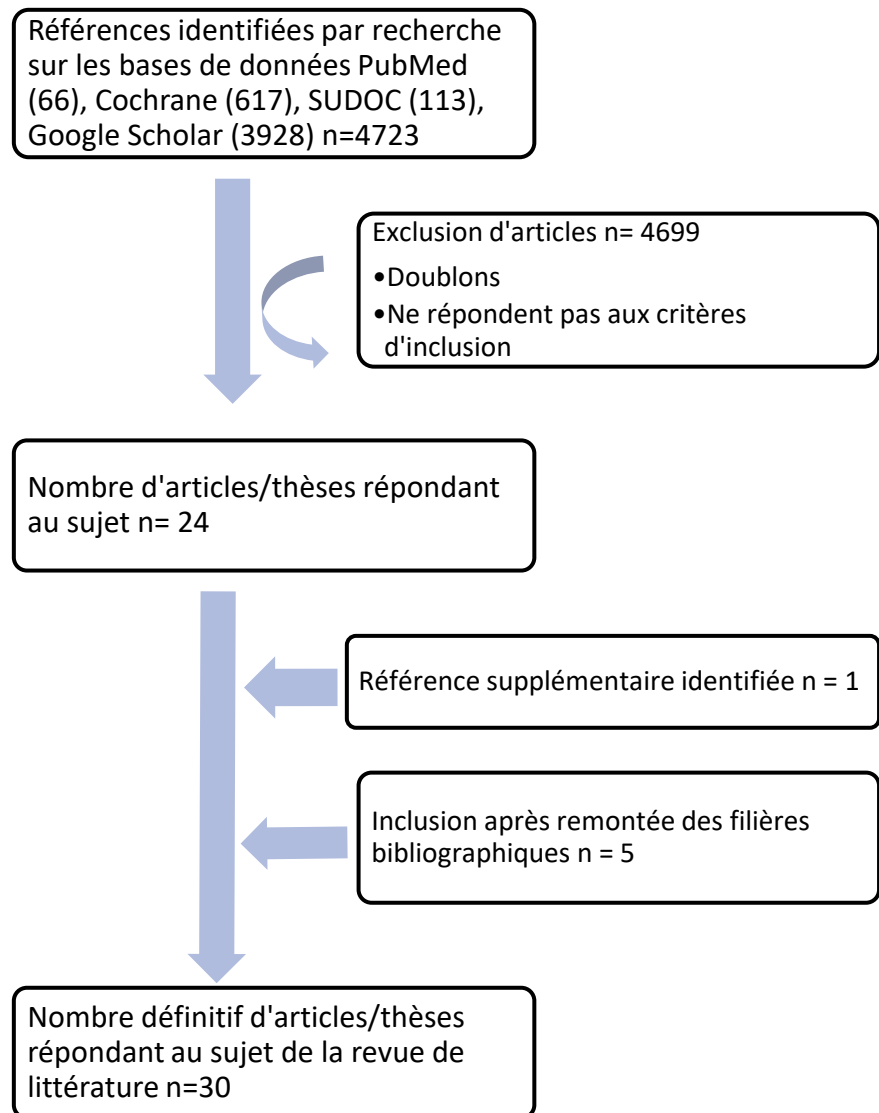


Figure 1 - Diagramme de flux PRISMA

Critères d'exclusion des articles

Les motifs d'exclusion des articles étaient les suivants :

- Articles ou cas écrits dans une autre langue que l'anglais ou le français
- Articles portant exclusivement sur la physiopathologie du choc toxique
- Articles portant sur les chocs toxiques non menstruels ou d'origine streptococcique
- Articles ayant pour sujets d'étude des animaux

Niveaux de preuve

La qualité des articles inclus dans la synthèse a été évaluée à l'aide du texte de référence de la HAS définissant le niveau de preuve(30). Il a été proposé les qualifications suivantes

- **Un fort niveau de preuve** correspond à une étude dont :
 - Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée
 - La réalisation est effectuée sans biais majeur
 - L'analyse statistique est adaptée aux objectifs
 - La puissance est suffisante
- **Un niveau intermédiaire** est donné à une étude de protocole similaire mais présentant une puissance nettement insuffisante et/ou des anomalies mineures
- **Un faible niveau de preuve** peut être attribué aux autres types d'études

Résultats

Thèse de Annaëlle Muggeo : « Impact du microbiote vaginal dans le développement du choc toxique staphylococcique menstruel » publiée en 2015 en France(31)

L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact du microbiote vaginal dans la colonisation par *S. aureus*, qui est la première étape dans le développement du SCTS.

Méthodes : 97 femmes volontaires, saines et menstruées ont été recrutées pour l'étude entre mars 2014 et juillet 2015. Chaque femme a donné un tampon usagé par cycle avec un maximum de 3. 214 tampons ont ainsi été récupérés et étudiés. Le fluide menstruel a été recueilli, et il a été réalisé le dépistage du portage de *S. aureus*, la détermination de la présence du gène codant la TSST-1, la caractérisation des souches de *S. aureus* par puce à ADN, et une culture intensive des bactéries de la flore vaginale. Des tests d'interaction en coculture ont également été faits. Deux cas de SCTS menstruels ont été inclus.

Niveau de preuve : Intermédiaire

Résultats :

- *Portage vaginal de S. aureus* : chez les témoins, une colonisation vaginale a été retrouvée dans 25.7% des prélèvements dont 10% étaient producteurs de TSST-1. Au niveau individuel, 38.1% des femmes étaient porteuses de *S. aureus* dont 4.1% de femmes porteuses de *S. aureus* TSST-1+. Le portage est le plus souvent transitoire avec 13.8% de portage permanent.

Chez les cas, des souches de *S. aureus* TSST-1+ ont été retrouvées dans les 2 prélèvements des 2 patientes, de façon fortement majoritaire par rapport au reste de la flore.

- *Analyse du microbiote vaginal* : chez les témoins, il est retrouvé 7.9 espèces différentes par prélèvement en moyenne avec une diversité plus importante chez les porteuses de *S. aureus* (9.3 vs 7.2). Il n'a pas été observé de variations significatives selon l'âge, la marque de tampons ou la prise de contraception orale. Chez les 2 cas, *S. aureus* était la bactérie dominante avec une diversité moindre que chez les témoins (5 espèces par prélèvement). Il est noté une absence totale de *S. non aureus* dans les 2 prélèvements, et le reste des espèces était comparable.
- *Comparaison des flores vaginales entre les porteuses/non porteuses de S. aureus* : les espèces les plus fortement associées à la présence de *S. aureus* étaient *E. Coli*, *S. Epidermidis*, *E. faecalis*, *L. gasseri/acidophilis*, *C. albicans* et le streptocoque du groupe B. Les espèces les moins associées étaient 3 types de corynébactéries, *S. hominis* et *P. acnes*.
Les flores vaginales des patientes prenant une contraception oestro-progestative ou utilisant des tampons OB ressemblaient aux flores des porteuses de *S. aureus*.
- *Interaction entre S. aureus et les bactéries d'intérêt* :
 - Effets de l'interaction sur la croissance de *S. aureus* : *E. Coli* et *E. faecalis* ont dominé *S. aureus* qui a été fortement inhibé. Quatre bactéries (*S. mitis/oralis*, *P. mirabilis*, *C. tuberculostearicum* et *S. carnosus*) ont eu des croissances équivalentes à *S. aureus*, et le reste des bactéries étaient dominées par *S. aureus*.
 - Effets de l'interaction sur la production de TSST-1 par *S. aureus* : il existe une tendance à l'augmentation de la production de TSST-1 par *S. aureus* lors de cocultures avec la plupart des bactéries testées sauf *S. haemolyticus*.

Commentaires :

- L'étude a été réalisée sur un petit nombre de femmes volontaires d'où un possible biais de sélection.
- Le questionnaire est peu spécifique et ne différencie pas les moyens de contraception ou les médicaments autres que les antibiotiques pris par la patiente.
- Les bactéries n'ont été testées que deux par deux, ce qui ne reflète pas le complexe écosystème vaginal.

Etude du Dr Lina et de son équipe publiée en 2018 en France(32)

Objectif de l'étude : réévaluer l'impact des tampons et coupes commercialisés actuellement sur la croissance du staphylocoque doré et la production de toxine TSST-1, en conditions expérimentales proches de la réalité.

Méthodes : 11 tampons et 4 coupes ont été achetés dans le commerce. Une souche de *S. aureus* a été isolée d'un tampon provenant d'une patiente atteinte de du SCTS en 2014. Les tampons ont été introduits dans un sac stérile avec un milieu de culture spécifique, dans un premier temps en entier, puis en les déconstruisant pour n'obtenir que les fibres. Les coupes menstruelles ont été examinées de la même façon, entières et en sections. La présence et *S. aureus* et de TSST-1 a été quantifiée dans chaque cas.

Niveau de preuve : Intermédiaire

Résultats :

Tampons :

- La croissance de *S. aureus* n'est pas en corrélation avec le degré d'absorption du tampon.
- La production de TSST-1 est significativement moindre en présence de tampons, sauf les tampons faits exclusivement en coton, dont le taux de production se rapproche de celui du milieu de contrôle.
- Aucun tampon n'a favorisé la production de toxine, comme le tampon Rely® dans les années 1970.
- Le staphylocoque doré n'est pas capable de produire un biofilm stable autour des fibres testées.

Coupes :

- La production de TSST-1 augmente significativement avec la contenance de la coupe, par l'apport plus grand en air.
- Seule la coupe de petite taille en silicone présente des valeurs inférieures (pour *S. aureus* et TSST-1) au milieu de contrôle, mais nettement supérieures aux valeurs obtenues avec des tampons.
- Le ratio production de toxine/concentration en staphylocoque doré est équivalent pour les deux matériaux (silicone et élastomère thermoplastique).

Les tampons ou les coupes ne sont pas vecteurs de *S. aureus*.

Commentaires :

- Cette étude est la première à tester différents modèles de coupes.
- L'étude a été réalisée en conditions in vitro, ce qui entraîne une représentativité faible.
- Peu de modèles de coupes ont été testées et lorsqu'elles ont été testées entre elles, elles ne sont pas parfaitement équivalentes en termes de contenance.
- Conditions expérimentales plus proches de la réalité que les études antérieures du même type.

Cas clinique du Dr Mitchell publié en 2015 aux Etats-Unis(8)

Présentation : une femme de 37 ans s'est présentée aux Urgences avec un tableau clinique évocateur de choc toxique depuis 2 jours : fièvre, hyperhémie conjonctivale, crampes abdominales, myalgies, des pertes vaginales et une érythrodermie sur le thorax, l'intérieur des cuisses et le périnée.

Niveau de preuve : Faible

Traitement et évolution : la patiente a reçu une antibiothérapie intraveineuse par linezolide et pipéracilline-tazobactam, ainsi qu'un remplissage vasculaire. Son état s'est détérioré dans les 24 heures suivantes et a été transférée en services de soins intensifs où elle a développé un rash morbilliforme généralisé. Un autre antibiotique a été ajouté (clindamycine) et son état s'est amélioré en 24 heures. Au 4^{ème} jour, elle a présenté une desquamation de son rash cutané et elle est sortie de l'hôpital après 8 jours au total.

Son état a été jugé stable sur les deux semaines d'après, au terme desquelles elle s'est présentée au service de maladies infectieuses pour des cultures de contrôle, qui se sont avérées négatives.

Caractère menstruel du choc : la patiente a commencé à utiliser la coupe menstruelle DivaCup® 10 jours avant l'admission. Ses règles deviennent plus abondantes et plus longues qu'habituellement. Au 7^{ème} jour, elle remarque des sécrétions vaginales noires puis au 9^{ème} jour, des sécrétions jaunes purulentes avec une sensation de fièvre, elle a donc stoppé l'utilisation de la coupe.

La patiente a suivi les recommandations d'hygiène concernant la coupe mais signale une abrasion légère apparue lors d'une des premières insertions.

Discussion :

- Biais de mémorisation possible concernant la patiente.
- Selon l'auteur, pas de lien de causalité établi dans la littérature entre les plaies vaginales et les complications infectieuses .
- L'apparition du choc toxique résulte probablement d'une accumulation de facteurs de risques comme entre autres, le volume abondant de sang menstruel, une irritation de la muqueuse et le placement haut de la coupe.

Cas clinique du Dr Tang et de son équipe publié en 2010 aux Etats-Unis(33)

Présentation : une femme de 17 ans a été admise aux Urgences pour léthargie et absence de réponse après 4 jours de fièvre, vomissements et diarrhée.

Niveau de preuve : Faible

Traitement et évolution : la patiente a été intubée et a reçu un remplissage vasculaire. Elle a été placée sous antibiothérapie empirique avec céfépime et vancomycine, avec des corticoïdes (Solu-Medrol) dans l'hypothèse d'une insuffisance surrénale. Un abcès a été noté en région axillaire gauche. Elle a été réanimée une première fois à l'aide de transfusions et de drogues vasopressives. Une oxygénation par membrane extra-corporelle a été discutée mais il existait de sévères dommages neurologiques, et a été refusée. Une réanimation cardio-pulmonaire a été tentée pendant 35 minutes sans succès, la patiente a été déclarée morte et une autopsie a été pratiquée.

Caractère menstruel du choc :

Trois souches de staphylocoques ont été analysées, provenant de la gorge, du vagin, et de l'abcès axillaire. La souche provenant de la gorge représentait une colonisation à *S. aureus*. La souche venant de l'abcès axillaire était positive pour la production de toxine de Panton-Valentine et négative pour TSST-1, et ce typage ainsi que la petite taille de l'abcès évoquait peu le tableau clinique classique (Furoncles, abcès et pneumonies nécrotiques sévères).

En revanche, la souche provenant du vagin était positive pour la production de TSST-1. La clinique était évocatrice de cette responsabilité : Un tampon a été enlevé à l'admission aux Urgences, il existait des sécrétions vaginales jaunes/vertes avec des ulcérations et des zones de nécrose dans le vagin. La cholangite aiguë et l'inflammation hépatique péri-portale étaient des arguments en faveur de cette étiologie.

Discussion :

- Il n'existe pas de détail sur la durée de port du tampon.
- Biais de mémorisation possible.

Cas clinique du Dr Leseigneur et al. publié en 2017 en France(34)

Présentation : en 2015, une femme de 19 ans a consulté son médecin traitant pour fièvre, céphalées et courbatures depuis 2 jours. Un traitement symptomatique a été prescrit. Elle a consulté aux Urgences le soir même et il a été conclu à une rhinopharyngite. Quatre jours après le début des symptômes, la patiente présentait toujours de la fièvre avec des vomissements, des diarrhées et une asthénie majeure.

Niveau de preuve : Faible

Traitement et évolution : la patiente a été transférée en réanimation pour choc septique et a reçu des médicaments vasoactifs et des solutés de remplissage. Une antibiothérapie à large spectre a été débutée par ceftriaxone et amikacine, puis complétée par la suite avec clindamycine et vancomycine, ajoutés à de l'hydrocortisone injectable. Lors du séjour, une défaillance ventriculaire avec épanchement péricardique a été prise en charge en unité de soins intensifs cardiologiques. L'évolution a été favorable en quinze jours d'hospitalisation, et l'antibiothérapie a été poursuivie per os après la sortie pendant 7 jours, par amoxicilline/acide clavulanique pour suspicion d'endométrite. La patiente a été revue deux

mois plus tard en consultation de cardiologie et l'état clinique global était revenu à la normale.

Caractère menstruel du choc : les symptômes sont apparus 2 jours après la fin des menstruations avec utilisation de tampons hygiéniques. Le syndrome du choc toxique a été confirmé par les critères cliniques et biologiques. La culture du prélèvement vaginal a rapporté la présence de *S. aureus* sensible à la méticilline. Le gène codant pour TSST-1 a été identifié par biologie moléculaire et les sérums analysés par le CDC retrouvaient une recherche d'anticorps TSST-1 négative.

Discussion :

- Les auteurs ne mentionnent pas le mode d'utilisation des tampons hygiéniques chez la patiente.

Etude du Dr Hochwalt et al. publiée en 2010 aux Etats-Unis(35)

Objectifs : évaluer la sécurité d'un tampon très absorbant (15-18g : classé en ultra) en comparant son profil d'effets indésirables à un tampon de la même marque, moins absorbant (12-15g : classé en « super-plus »).

Méthodes : il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, contrôlée, conduite sur 2 cycles menstruels. 95 femmes âgées de 18 à 45 ans, ont été sélectionnées pour essayer chaque produit pendant l'un des deux cycles. Elles étaient éligibles si leurs cycles étaient réguliers, utilisaient uniquement des tampons et avaient subi un examen gynécologique dans les deux ans.

Elles étaient réparties en deux groupes pour l'analyse : pour le premier groupe, des études microbiologiques étaient menées via des prélèvements vaginaux pour déterminer la fréquence et la quantité de *S. aureus*, et dans le deuxième groupe, les femmes subissaient une colposcopie à la recherche d'érythème, abrasions ou ulcérations.

Les femmes tenaient également un journal d'utilisation, ou elles notaient le confort global et les effets indésirables.

Niveau de preuve : Faible (protocole peu adapté et présence de biais)

Résultats : 71 femmes ont complété l'étude, mais les données de 74 femmes ont été incluses dans l'étude. *S. aureus* a été isolé de 7 femmes du premier groupe, à part égales entre le port des deux tampons, à une densité entre 9.10^3 CFU/gram et $>1,9.10^7$ CFU/gram. A la colposcopie, il a été noté un érythème entre « à peine perceptible » à « faible ». Le score de satisfaction pour les femmes était noté à 3.9/5 pour le tampon expérimental et 4/5 pour le nouveau tampon (5 étant le score excellent) sans différence significative.

Commentaires :

- Il existe un conflit d'intérêt majeur : l'étude est financée par l'entreprise Procter & Gamble® qui commercialise des tampons.

- Peu d'études récentes dans la bibliographie et des arguments basés sur des articles vieux de plus de 70 ans.
- Aucun prélèvement ou étude sur les tampons usagés.
- Une vaginose bactérienne déclarée a été considérée sans rapport avec l'usage du tampon : sur quel argument ?
- Pas de typage de *S. aureus* pour évaluer le gène codant TSST-1.
- Echantillon très faible au regard de l'incidence du choc toxique.
- Tableau peu clair sur la présence d'érythème : incidence cumulée entre tous les sites ?

Etude du Dr Veeh et al. publiée en 2003 aux Etats-Unis(36)

Objectifs : l'objectif de l'étude était d'observer les modes de croissance de *S. aureus* dans le vagin pendant les règles, en détectant la présence du germe sur les tampons et prélèvements vaginaux.

Méthodes : 138 femmes entre 18 et 45 ans ont été recrutées au début de l'étude et 18 ont été sélectionnées pour les doubles prélèvements (vaginal et tampon). La visite A était le recrutement (138 femmes), la visite B était pour les prélèvements vaginaux (18 femmes), la visite C était pour la culture/analyse du tampon ou recueil d'un lavage vaginal et la visite D était la même analyse que la visite C, à distance.

Les tampons et prélèvements vaginaux ont été mis en culture puis placés dans une solution d'éthanol ou formaldéhyde. Les fibres des tampons ont été découpées au scalpel puis lavées et analysées. Les lavages vaginaux ont été centrifugés, relavés et analysés.

Niveau de preuve : Intermédiaire (effectif insuffisant et objectif peu clair)

Résultats :

- La détection FISH est plus sensible pour détecter *S. aureus*, et a conduit à détecter le germe dans la totalité des prélèvements avec la formation de biofilms (≥ 7 cellules de *S. aureus* en amas, attachés à la surface) dans la majorité. Cette sensibilité accrue peut avoir fait sous-estimer le portage du germe dans la population dans des études antérieures.
- *S. aureus* retrouvé dans la majorité des tampons et prélèvements mais non dominant ou ubiquitaire.
- Dans les résultats de prélèvements vaginaux obtenus avec la mise en culture, 8 échantillons sur 22 étaient positifs à *S. aureus* à la première visite, 7/22 à la deuxième et 3/4 à la dernière visite (sujets non revenus pour l'analyse). Sur la culture des tampons, 3/22 étaient positifs à la deuxième visite.

Commentaires :

- Peu de femmes sélectionnées pour finir.

- Etude sur les fibres du tampon et non le tampon en entier (moins adapté aux conditions réelles d'utilisation).
- Objectif de l'étude peu clair : test de méthodes de détection ou quantification de *S. aureus* ?
- Résultats placés dans la partie méthodes.
- Etude peu récente.

Etude du Dr Hickey et al. publiée en 2013 aux Etats-Unis(37)

Objectif : l'objectif était d'étudier l'influence des règles sur le microbiote vaginal en déterminant si les tampons composés de différents matériaux influent sur la flore bactérienne.

Méthodes : il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé uni-centrique. Sept femmes entre 18 et 45 ans, ayant des cycles réguliers ont été recrutées. Elles devaient utiliser un produit sélectionné par cycle (serviette, tampon A ou tampon B). Le tampon B avait un composant en plus, le citrate malate de calcium utilisé pour aider à sécher le produit dans la fabrication. Des prélèvements vaginaux ont été réalisés chaque jour de règles, à mi-cycle et en fin d'étude, soit au total 111 prélèvements dont 84 en période de règles. L'ADN issu de ces échantillons a été extrait et analysé par PCR.

Niveau de preuve : Faible (effectif nettement insuffisant et facteurs de confusion)

Résultats :

- La flore vaginale est dominée majoritairement par des lactobacilles, particulièrement *L. crispatus* et *L. iners*, puis *L. gasseri* et *L. jensenii*.
- Pendant les règles, la flore s'enrichit en *L. crispatus* mais la quantité de *Streptococcus* augmente peu après.
- Les flores vaginales sont très variées et propres à chaque femme, même chez les femmes dont les analyses se ressemblent pendant les règles, les résultats peuvent être complètement différents à mi-cycle.
- Pour chaque femme, la composition de la flore à mi-cycle redevient sensiblement la même à chaque cycle.
- Les flores n'étaient pas différentes avec l'utilisation du tampon A ou B, et le reste des résultats étaient très contrastés, avec un indice de Shannon (reflet de la diversité écologique) très variable d'une femme à l'autre.

Commentaires :

- Etude financée par Procter & Gamble® qui commercialise Tampax®.
- Faible puissance de l'étude.
- Beaucoup de facteurs qui peuvent influencer le résultat.
- Peu de conclusions, si ce n'est que la flore vaginale est très variable.
- Période de temps courte.

- La PCR est une meilleure technique d'analyses que la culture simple car elle détecte plus de bactéries, et est facilement reproductible.

Etude du Dr MacPhee et al. publiée en 2013 au Canada(38)

Objectif : l'objectif de l'étude était d'établir la relation entre le microbiote vaginal et la production de TSST-1 par *S. aureus*, et par conséquent, la susceptibilité au choc toxique menstruel. L'hypothèse de départ était qu'une flore vaginale perturbée entraîne l'augmentation de production de TSST-1 au contraire d'un environnement sain, riche en lactobacilles.

Méthodes : 34 femmes de 18 à 40 ans ont été recrutées : 11 étaient saines, 13 étaient porteuses de vaginose bactérienne et 10 de statut intermédiaire. Sept prélèvements vaginaux par patiente ont été recueillis. L'ADN a été extrait et séquencé puis analysé par PCR. Les bactéries ont été mises en culture et la production de TSST-1 pendant la culture de *S. aureus* a été étudiée par luminescence. L'expression de TSST-1 était surveillée par PCR en temps réel.

Niveau de preuve : Intermédiaire (effectif insuffisant)

Résultats :

- **Profil de la flore vaginale :** les femmes saines et de statut intermédiaire avait une flore dominée par *Lactobacillus crispatus* puis *Lactobacillus iners* avec une moyenne de 3,6 espèces par échantillon. Les autres bactéries étaient présentes dans une moindre mesure. Les patientes porteuses de vaginose bactérienne avaient une flore dominée par *Gardnerella vaginalis* puis *Leptotrichia amnionii* et *Atopobium vaginae*. Elles avaient également une diversité bactérienne plus grande avec une moyenne de 10,5 espèces par échantillon.
- **Expression de TSST-1 :** les échantillons ont été testés en présence d'une souche de *S. aureus* et l'expression de TSST-1 a été complètement inhibée sauf pour 2 échantillons. Le taux de protéines était le même dans tous les échantillons.
- **La production de TSST-1 par rapport aux différentes bactéries :** plusieurs lactobacilles ont significativement diminué l'expression (*L. johnsonii*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14). Les bactéries associées aux vaginites ont globalement augmenté l'expression (*S. agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*). Les bactéries associées aux vaginoses ont légèrement diminué l'expression (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* et *Prevotella bivia*).
- Des données préliminaires ont suggéré que l'ajout de lactobacilles à une flore de vaginite ont diminué l'expression de TSST.
- Diminution de l'expression de TSST-1 dans les 3 groupes de femmes, mais les deux lactobacilles les plus présents n'ont pas montré d'effet sur cette expression lors de tests approfondis.

Commentaires :

- Article évoquant la possibilité d'un traitement local par probiotiques pour diminuer le risque de choc toxique menstruel.
- La flore vaginale de certaines femmes n'a aucun effet sur la production de TSST-1 : d'autres facteurs rentrent en jeu pour l'apparition d'un choc toxique.
- La flore bactérienne des femmes saines ou porteuses de vaginoses semble protectrice vis-à-vis du choc toxique.
- Faible puissance de l'étude.
- Etude in vitro : les échantillons ont été soumis à l'oxygène → moins représentatif des conditions réelles.

Cas clinique du Dr Chatzopoulou et al. publié en 2017 en Grèce(39)

Présentation : une femme de 29 ans a été adressée aux Urgences par son médecin généraliste pour de la fièvre avec des vomissements et diarrhées. Les symptômes avaient démarré 4 jours avant l'admission. Elle était soignée par olanzapine pour une psychose.

Niveau de preuve : Faible

Traitement et évolution : la patiente a été admise en service de médecine où elle a reçu un traitement empirique par ceftriaxone et clindamycine avec une réhydratation intensive parentérale. Son état s'est détérioré, elle est restée hypotensive et désorientée avec une hypoxémie résistante à l'oxygénothérapie. La radiographie a révélé le développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, et la patiente a été intubée et transférée en soins intensifs. La ceftriaxone a été arrêtée et remplacée par du méropénème, en association avec la clindamycine. L'état clinique s'est amélioré et la patiente est sortie après un total de 7 jours de traitement par méropénème. Le suivi s'est fait ensuite en externe auprès d'un infectiologue.

Caractère menstruel du choc : la patiente a utilisé des tampons les 5 jours précédant l'admission et a mentionné un écoulement jaune 24h après la mise en place du premier tampon. Il n'existait pas d'autres points d'appel clinique et les cultures urinaires et sanguines étaient négatives. La culture vaginale a révélé la présence de *S. aureus* et *E. Coli* et l'absence de lactobacilles. Une analyse par PCR a été réalisée et a retrouvé l'expression de TSST-1.

Discussion :

- Les critères cliniques ne sont pas tous présents pour affirmer le diagnostic de choc toxique staphylococcique : le rash et la desquamation sont absents.
- L'observation sur la flore vaginale corrobore les résultats obtenus par l'étude de MacPhee : les lactobacilles joueraient un rôle protecteur dans l'apparition du choc toxique.
- Pas de détail quant au mode d'utilisation des tampons et l'application des règles d'hygiène.

Cas clinique du Dr Shalaby et al. publié en 2014 au Royaume-Uni(40)

Présentation : une femme de 45 ans a été admise aux Urgences pour de la fièvre et des raideurs musculaires, avec le début des symptômes 12 heures plus tôt. Elle était traitée pour une maladie auto-immune par prednisolone et mycophénolate mofétil.

Niveau de preuve : Faible

Traitement et évolution : devant un sepsis d'origine inconnue, la patiente a été admise et traitée par Tazocilline et des solutés de remplissage, en doublant la dose de prednisolone. Deux heures plus tard, la patiente était somnolente et est devenue profondément hypotensive. Suite à la découverte d'un tampon vaginal, la patiente a été transférée en soins intensifs pour traiter un choc toxique staphylococcique. La Tazocilline a été arrêtée et remplacée par clindamycine et méropénème, avec des médicaments vasopresseurs et des immunoglobulines intraveineuses. L'état s'est aggravé et la patiente a été mise sous hémofiltration veino-veineuse. Après 3 jours de ce traitement, elle s'est progressivement rétablie et a été transférée en service de médecine, puis elle est sortie 4 jours plus tard.

Caractère menstruel du choc : un tampon intravaginal a été découvert lors de la mise en place d'une sonde urinaire, et il a été noté un écoulement vaginal vert. Le tampon avait été placé moins de 12 heures avant l'admission. Les cultures sanguines étaient négatives et l'analyse d'urine par bandelette également.

Commentaires :

- Les critères du choc toxique ne sont pas complètement remplis (pas de rash/desquamation) mais la suspicion est forte et le traitement fonctionne.
- Pas de détail sur l'usage des tampons chez la patiente.
- Pas de détail sur la souche de *S. aureus*.

Etude du Dr Parsonnet et al. publiée en 2005 aux Etats-Unis(41)

Objectif : l'objectif de l'étude était d'évaluer la colonisation par *S. aureus* et la prévalence des anticorps anti TSST-1 dans la population des Etats-Unis dans les années 1990.

Matériels et méthodes : il s'agissait d'une étude descriptive transversale multicentrique. 3012 femmes entre 13 et 40 ans ont été sélectionnées dans 5 différents sites en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada). Elles étaient éligibles si les cycles menstruels étaient réguliers et n'avaient pas de problèmes de santé. Des prélèvements ont été réalisés au niveau de l'anus, des narines, du vagin et des prises de sang ont été faites. Les prélèvements ont été analysés par examen direct et culture, puis la production de TSST-1 mesurée après centrifugation et filtration par la méthode ELISA.

Le sérum des patientes a été analysé par la méthode ELISA sandwich pour détecter et titrer les anticorps anti TSST-1.

Niveau de preuve : Fort (effectif suffisant et protocole adapté)

Résultats :

- La répartition ethnique des patientes était la suivante : 79% de femmes blanches, 12% de femmes noires, 5% de femmes hispaniques et 4% de femmes asiatiques. 16% avaient entre 13 et 18 ans, 68% entre 19 et 35 ans, 17% entre 36 et 40 ans.
- **Colonisation et anticorps dans la population totale de l'étude** : 26% des femmes étaient colonisées par *S. aureus* sur au moins 1 site, majoritairement nasal. Parmi ces femmes, 75% étaient colonisées par une souche non toxigène, et 25% par la souche toxigène. Le taux global de titre protecteur d'anticorps anti-TSST-1 était de 85% avec une prévalence plus grande chez les sujets porteurs de la souche toxigène (97 à 100%).
8% (240) de la population étudiée n'avait pas ou peu d'anticorps, parmi lesquelles 4 femmes étaient colonisées par la souche toxigène.
S. aureus a été isolé plus souvent lors des prélèvements réalisés les 10 premiers jours du cycle.
- **Colonisation et anticorps par répartition géographique** : il n'y avait aucune différence dans les taux de colonisation par *S. aureus*. La prévalence des anticorps était haute dans tous les groupes (82-89%) avec un taux légèrement plus haut chez les femmes de Manitoba.
- **Colonisation et anticorps en fonction du groupe ethnique** : il n'y avait pas de différences pour les taux de colonisation par *S. aureus*. Les femmes noires étaient plus souvent colonisées dans le vagin par rapport aux femmes blanches (14 vs 8%) Elles avaient également un taux d'anticorps plus bas, et le taux de femmes noires porteuses de souches toxigènes avec anticorps positifs était significativement plus bas que chez les femmes blanches ou hispaniques.
- **Colonisation et anticorps en fonction de l'âge** : il n'y avait pas de différences pour le taux de colonisation par *S. aureus* ou le taux de portage de souches toxigènes. Les femmes entre 13 et 18 ans avaient un taux d'anticorps plus bas que les femmes plus âgées mais 100% de ces femmes qui étaient porteuses de la souche toxigène avaient développé des anticorps protecteurs.

Commentaires :

- La grande majorité des femmes a développé des anticorps anti TSST-1 à taux protecteur (85%), particulièrement lors du portage de la souche toxigène (98%).
- La prévalence du portage vaginal de la souche toxigène est faible dans la population (environ 1%).
- Bonne puissance de l'étude, mais possible erreur d'interprétation pour les minorités ethniques (faibles populations).
- Etude financée par Procter & Gamble®.
- Les cultures ne sont pas la méthode la plus efficace pour détecter *S. aureus*, d'où une possible sous-estimation de la prévalence.

- Les adolescentes seraient moins à risque de choc toxique que ce qu'il a été décrit dans la littérature jusqu'à la date de l'étude.

Etude du Dr Parsonnet et al. publiée en 2008 au Japon(42)

Objectif : l'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence des facteurs de risque immunologiques et microbiologiques du choc toxique menstruel parmi les femmes japonaises, ainsi que la production de toxine et d'autres caractéristiques moléculaires.

Matériels et méthodes : 209 femmes japonaises de 18 à 45 ans ayant des cycles réguliers, sans problèmes de santé ont été recrutées à Tokyo. Des prélèvements du vagin, de la gorge et du nez ont été recueillis ainsi que des échantillons de sang. En parallèle, 270 femmes habitant aux Etats-Unis (d'origine ethnique caucasienne → 137, et japonaise → 133) ont été recrutées selon les mêmes critères et ont été soumises à des prélèvements sanguins. Les prélèvements de la gorge, des narines et du vagin ont été mis en culture et analysées à la recherche de *S. aureus*.

La présence de TSST-1 a été recherché par la méthode ELISA par compétition, et la résistance à la méticilline des souches toxinogènes a été analysée par test en présence d'oxacilline. Une analyse moléculaire par PCR a été réalisée à la recherche des gènes *tst* et *mecA*, ainsi qu'une comparaison génétique entre les souches.

Niveau de preuve : Fort (effectif suffisant et protocole adapté)

Résultats :

- **Prévalence des anticorps anti-TSST-1 :** la prévalence de titre positif d'anticorps était très variable et significativement plus faible chez les femmes japonaises (47%) par rapport aux femmes américaines d'origine japonaise (75%) ou d'origine caucasienne (89%). Les femmes porteuses de la souche toxinogène avaient des taux d'anticorps fortement positifs.
- **Colonisation par *S. aureus* et caractérisation des souches :** 52% des femmes (108 patientes) étaient colonisées sur au moins un des sites de l'étude et 6% (12 patientes) étaient porteuses de souches toxinogènes. Sept femmes étaient colonisées dans les 3 sites.
- **Caractérisation des souches TSST-1 :** parmi les 12 souches, 2 étaient résistantes à la méticilline, cette résistance n'était pas trouvée parmi les souches non TSST-1. Quatre génotypes différents ont été retrouvés dont deux sont fréquemment retrouvés aux Etats-Unis.
- **Habitudes et mode de vie :** chez les femmes japonaises, les antécédents de grossesse et d'accouchement étaient associés à une prévalence statistiquement plus grande de taux positif d'anticorps. Le taux de colonisation par *S. aureus* était indépendant de l'activité sexuelle, du nombre de partenaires, de l'utilisation de tampons ou des grossesses mais légèrement plus élevé chez les utilisatrices de méthodes barrière de contraception.

Parmi le groupe américain, il existait une association significative entre le nombre de partenaires sexuels dans l'année précédente et le taux positif d'anticorps. Il n'y avait pas d'influence avec l'utilisation de tampons, les rapports sexuels ou les grossesses.

Commentaires :

- Etude qui montre des associations mais pas de lien de causalité.
- Seulement 12 cas de choc toxique menstruel avaient été recensés au Japon entre 1993 et 2008 : existence d'un facteur protecteur ou sous déclaration ?
- Les résultats de l'étude suggèrent que le développement d'anticorps anti TSST-1 est fortement lié au mode de vie et moins à une inaptitude génétique à produire ces anticorps.
- Parmi les femmes américaines japonaises, celles qui adoptaient un mode de vie américain avaient un taux d'anticorps plus élevé globalement, particulièrement pour celles utilisant des tampons.
- Les résultats concernant la colonisation par *S. aureus* et le portage de la souche toxinogène sont comparables à ceux obtenus dans d'autres pays.
- Biais de confusion : peu de contrôle sur de potentiels facteurs de confusion.
- Etude financée par l'entreprise Procter & Gamble®.

Etude du Dr Parsonnet et al. publiée en 2010 aux Etats-Unis(43)

Objectif : l'objectif de l'étude était de déterminer la persistance du portage de *S. aureus* dans le nez, le vagin et l'anus, et des anticorps anti TSST-1 parmi les femmes recrutées pour l'étude publiée en 2005 du même auteur.

Matériels et méthodes : il s'agissait d'une étude de suivi. Les femmes étaient recrutées parmi celles qui avaient participé à l'étude précédente et les critères d'inclusion/exclusion étaient les mêmes. Elles étaient réparties en cinq groupes : Porteuses de *S. aureus* TSST-1 + dans le vagin (groupe 1), porteuses de *S. aureus* TSST-1+ dans le nez ou l'anus (groupe 2), porteuses de *S. aureus* TSST-1 – (groupe 3), non-porteuses (groupe 4) et femmes n'ayant pas développé d'anticorps (groupe 5).

Des prélèvements étaient réalisés au niveau du nez, de l'anus, du vagin, avec une analyse de sang. Les prélèvements étaient mis en culture et les colonies de *S. aureus* comptées. La production de TSST-1 était quantifiée via une méthode ELISA et le titre des anticorps était mesuré de la même manière, le titre $\leq 1/4$ était considéré négatif, et un titre $\geq 1/32$ protecteur. Le reste est classé intermédiaire.

Le portage était classé en transitoire, intermittent ou persistant, calculé selon les indices de portage en fonction des prélèvements et du nombre de visites.

Niveau de preuve : Fort (effectif suffisant et protocole adapté)

Résultats : 311 femmes ont été incluses dans l'étude

- **Démographie** : les femmes habitaient aux Etats-Unis ou au Canada, l'âge moyen variait entre 26.8 et 29 ans, et la distribution ethnique était la suivante : 77-90%

femmes caucasiennes, 4-15% femmes noires, 0-5% femmes hispaniques, 0-4% femmes asiatiques.

- **Persistance du portage de *S. aureus*** : le portage persistant est plus fréquent dans le site nasal (41% dans le groupe 2 et 35.5% dans le groupe 3). Le portage anal et vaginal était plus souvent transitoire (de 55 à 77% selon les groupes). Dix-sept sujets du groupe 4 étaient porteuses de *S. aureus* non toxigène dont 4 avaient un portage persistant.
- **Persistance des anticorps anti TSST-1** : la grande majorité des patientes du groupe 1, 3 et 4, et la totalité des patientes du groupe 2 avaient des anticorps à titre protecteur. 21 patientes des groupes 3,4 et 5 ont été colonisées par la souche toxigène pendant l'étude. 4 patientes ont développé des anticorps entre l'étude précédente et celle-ci.
Dans le groupe 5, 5 patientes ont développé des anticorps pendant l'étude. Aucune des patientes ayant développé des anticorps n'a présenté de syndrome de choc toxique ou des manifestations cliniques.

Commentaires :

- Etude financée par Procter & Gamble®.
- L'absence de portage vaginal persistant peut être due aux changements cycliques dans la flore vaginale.
- Le portage de *S. aureus* n'est pas toujours constant.
- La colonisation par *S. aureus* paraît suffisante pour élever le titre d'anticorps de façon permanente.

Etude du Dr Chase et al. publiée en 2007 en Allemagne(44)

Objectif : L'objectif de l'étude était de comparer la flore vaginale et les effets secondaires avec l'utilisation d'un nouveau tampon couvert d'un film protecteur à trous par rapport à un tampon avec un film protecteur classique.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle multicentrique réalisée en Allemagne sur 2 cycles menstruels. 105 femmes entre 18 et 45 ans, avec des cycles menstruels réguliers sans problèmes de santé ont été recrutées. Les femmes étaient assignées aléatoirement entre deux groupes, qui utilisaient soit le tampon test au cycle 1 et le nouveau tampon au cycle 2, soit l'inverse.

Trois visites étaient réalisées : Une visite prémenstruelle, une visite pendant les menstruations et une visite post menstruelle. Un prélèvement vaginal était réalisé à chaque fois. Une colposcopie était réalisée lors des visites post menstruelles, et un journal d'effets secondaires était rempli.

Les prélèvements étaient mis en culture et les colonies de bactéries ont été comptées. Une analyse en per-protocole était réalisée et les effets secondaires étaient analysés en intention de traiter.

Niveau de preuve : Faible (Puissance insuffisante et présence de biais, protocole peu adapté)

Résultats : L'analyse per protocole a finalement inclus 83 femmes.

- **Changements dans la flore vaginale** : Il n'y avait pas de changement significatif entre les 2 tampons. Il a été noté une baisse du taux de lactobacilles en période menstruelle avec une hausse de *S. aureus*, *E. Coli*, *S. agalactiae* et *G. vaginalis*.
- **Résultats de colposcopie** : Les examens étaient normaux après l'usage de l'un ou l'autre tampon.
- **Utilisation des tampons** : Pas de différences notées entre les 2 tampons. Pour les deux cycles, la durée moyenne de port d'un tampon était de 5h, 18 femmes l'ont porté plus de 8h. Les femmes ont utilisé entre 11 et 30 tampons par cycle avec une médiane à 20.
- **Effets secondaires** : Aucun effet secondaire rapporté n'a été jugé lié aux tampons. La majorité était d'intensité légère à modérée, et l'effet le plus souvent rapporté étaient des céphalées (4 femmes dans le groupe nouveau tampon/référence et 6 femmes dans le groupe référence/nouveau tampon). Il n'y a pas eu de différences entre les tampons.

Commentaires :

- Etude financée par Johnson & Johnson® qui commercialise des tampons O.B.® et Nett®.
- Pas d'utilisation d'un groupe témoin sans tampons pour comparer les différences de la flore vaginale.
- Pas d'informations détaillées sur les effets secondaires et l'absence de relation avec les tampons.
- Difficulté à prendre en charge tous les facteurs de confusion.

Etude du Dr Chase et al. publiée en 2010 en Allemagne(45)

Objectif : L'objectif de l'étude était de comparer la sécurité et les effets secondaires d'un nouveau tampon recouvert d'un film protecteur percé, avec des ailettes, par rapport à un tampon de référence avec un film protecteur simple.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle multicentrique. Des femmes de 18 à 45 ans avec des cycles réguliers, sans problème de santé étaient recrutées et suivies pendant 2 cycles. Elles étaient réparties aléatoirement en deux groupes qui utilisaient soit le nouveau tampon puis le tampon test, soit l'inverse. Les visites étaient au nombre de 3 : avant, pendant et après les règles. Un prélèvement vaginal était réalisé à chaque fois et une colposcopie était faite à la visite post menstruelle, un journal d'effets secondaires était rempli.

L'analyse était faite en per protocole et les effets secondaires analysés en intention de traiter.

Niveau de preuve : Faible (Puissance insuffisante, biais importants et protocole non adapté)

Résultats : L'analyse per protocole a finalement inclus 69 femmes, et l'analyse en intention de traiter 80 femmes.

- **Changement de la flore vaginale :** Les lactobacilles demeurent en nombre constant sur toute la durée du cycle. Il a été noté une augmentation du nombre de *S. aureus*, *E. Coli*, Streptocoques du groupe B, *G. vaginalis* et entérocoques. Il n'y a pas eu de différences significatives sur la flore avec l'utilisation de l'un ou l'autre des tampons.
- **Résultats de colposcopie et du pH vaginal :** Les colposcopies étaient sans anomalies et le pH vaginal est demeuré inchangé.
- **Utilisation des tampons :** Un tampon était utilisé en moyenne 5.5h, sans différence entre les cycles ou les tampons. Les femmes ont utilisé entre 10 et 39 tampons avec une médiane à 18. Plusieurs femmes les ont portés plus de 8h (85 et 82 tampons pour le nouveau et l'ancien modèle).
- **Effets secondaires :** Il n'y a pas eu de différences significatives entre les tampons. 14 femmes ont déclaré des effets secondaires avec le tampon test pour 11 femmes avec le nouveau tampon. Aucun n'a été jugé en rapport avec le tampon. Les céphalées étaient l'effet le plus déclaré.

Commentaires :

- Les réalisateurs de l'étude sont employés par l'entreprise Johnson & Johnson® qui commercialise les tampons O.B.® et Nett®.
- Les résultats sur la présence des lactobacilles ne sont pas en accord avec l'étude précédente du même auteur : Le compte est constant d'un bout à l'autre du cycle mais certaines bactéries sont présentes en plus grande quantité pendant les règles, pour revenir à une composition habituelle de la flore en milieu de cycle.
- Les tampons comparés sont quasiment identiques, l'étude ne porte pas sur les tampons de composition très différentes.
- Pas de groupe contrôle pour étudier les changements de la flore vaginale et comparer.
- Difficulté à prendre en compte les facteurs de confusion.

Cas clinique du Dr Dixit et al. publié en 2012 en Australie(46)

Présentation : Une jeune fille de 14 ans s'est présentée aux Urgences pour de la fièvre, des vomissements, diarrhées, myalgies, arthralgies, céphalées, anorexie et maux de gorge, depuis 3 jours. Deux semaines plus tôt, elle avait eu un épisode de paronychie aiguë avec un rash maculaire érythémateux généralisé. Cet épisode s'était résolu sans traitement antibiotique.

Niveau de preuve : Faible

Evolution et traitement : A l'entrée, la patiente était hypotendue, tachycarde et fébrile avec une hyperhémie conjonctivale, une pharyngite, la langue framboisée et un œdème des mains et des pieds. Il existait également un rash étendu sur la peau. Tous les prélèvements sont revenus négatifs, il existait un syndrome inflammatoire sur la biologie sanguine et la

présence de leucocytes dans les urines. Le diagnostic de choc toxique staphylococcique a été posé et elle a reçu des solutés de remplissage par voie intraveineuse ainsi que de la flucloxacilline et de la ceftriaxone. L'état clinique amélioré de façon significative en 24h, et 48h après l'admission, la patiente est ressortie avec un traitement de 10 jours d'amoxicilline-acide clavulanique.

Elle s'est représentée aux Urgences un mois plus tard pour l'apparition des mêmes symptômes, depuis 16h. Elle était fébrile, tachycarde et hypotensive mais en meilleur état général. Elle a décrit un écoulement vaginal dont la culture s'est avérée négative. Elle a reçu de nouveau de la flucloxacilline par voie intraveineuse avec de la pénicilline et elle est sortie au 3^{ème} jour avec un traitement oral par flucloxacilline pour 10 jours.

Son cas a été discuté avec un gynécologue et un rhumatologue pédiatre qui ont conseillé à la patiente de ne pas porter de tampons pendant les deux prochains cycles.

Six semaines plus tard, le même rash péri-menstruel est apparu malgré la non utilisation de tampons. Elle a été mise rapidement sous flucloxacilline par son médecin et la situation s'est améliorée.

Il a été proposé 3 options de traitement à la patiente (clindamycine 2 semaines par mois, pilule contraceptive en continu, ou clindamycine + rifampicine pour éradiquer un portage de staphylocoque). Les parents ont choisi la 3^{ème} option, et les symptômes n'avaient pas réapparu 4 mois plus tard, en dépit de l'utilisation de tampons.

Caractère menstruel du choc : La patiente venait d'avoir ses règles et n'utilisait que des tampons. Elle les gardait souvent plus de 8h d'affilée. Le deuxième épisode s'est produit un jour après la fin de ses règles. Les critères de diagnostic du choc toxique ont été respectés et il n'a pas été trouvé d'autre point d'appel clinique.

Commentaires :

- Premier cas de réapparition des symptômes malgré la non utilisation de tampons.
- L'éradication de *S. aureus* semble avoir été efficace mais le recul est faible au moment de la parution de l'étude (4 mois).
- Evocation d'une nouvelle hypothèse : Les œstrogènes et la progestérone sont à des taux bas au moment des règles et donc n'inhibent pas la production d'interleukine 1, celle-ci pourrait être encore augmentée par la toxine, ce qui causerait l'inflammation.
- Premier cas documenté d'une patiente ayant été traitée par clindamycine et rifampicine pour l'éradication du staphylocoque.
- La recherche de toxine TSST-1 n'a pas pu être effectuée et il n'y a pas eu de dosage d'anticorps.

Cas clinique du Dr Tremlett et al. publié en 2014 au Royaume-Uni(47)

Présentation : Une jeune femme de 15 ans s'est présentée aux Urgences en Espagne pour des vomissements, des diarrhées, une somnolence et de la fièvre depuis 24h.

Niveau de preuve : Faible

Evolution et traitement : A l'examen, la patiente était fébrile et hypotendue, et avait développé un rash généralisé. Le diagnostic initial était une diarrhée du voyageur avec insolation. Elle a été traitée par des solutés de remplissage intraveineux, une céphalosporine intraveineuse et du paracétamol. Le jour d'après, l'état général s'est dégradé avec une défaillance multiviscérale, qui a nécessité l'ajout d'oxygénothérapie et de drogues vasopressives. Elle a présenté une desquamation une semaine plus tard.

Quatre semaines plus tard, la patiente a présenté des courbatures associées à des maux de gorge, une langue très rouge et une hyperthermie à 40°. Le diagnostic de son médecin traitant était une angine et elle a été traitée par flucloxacilline et des boissons aux probiotiques et les symptômes se sont amendés en 2 semaines.

Un mois plus tard, les mêmes symptômes que le premier épisode la conduisent à l'hôpital où il est diagnostiqué un choc toxique menstruel récurrent. Elle a été admise en soins intensifs où elle a reçu des drogues vasopressives, de la clindamycine, de la flucloxacilline et de la gentamycine. Une desquamation a été notée 10 jours après l'admission.

Un mois plus tard, les mêmes symptômes sont réapparus. Elle a été admise et traitée avec de la flucloxacilline, clindamycine et des immunoglobulines intraveineuses. La patiente a rapidement récupéré et une desquamation était notée 10 jours après l'admission.

Après ce dernier épisode, la patiente et sa famille ont été traitée pour une décolonisation nasale avec de la crème contenant de la mupirocine et deux ans plus tard, elle n'avait plus représenté de symptômes.

Caractère menstruel du choc : Pour les 3 premiers épisodes, les symptômes ont commencé 24h après le début des règles et la patiente utilisait des tampons. Il n'existait pas d'autres points d'appel clinique et les prélèvements et culture étaient négatifs.

Lors du dernier épisode, la patiente n'utilisait plus de tampons mais un prélèvement périnéal a retrouvé la présence de *S. aureus* produisant la toxine TSST-1. Il n'a pas été retrouvé d'anticorps contre cette toxine dans les analyses sanguines.

Deux ans plus tard, la patiente n'avait toujours pas développé d'anticorps.

Commentaires :

- La décolonisation nasale par mupirocine peut être liée à l'absence de récurrence des symptômes mais il n'est pas établi de lien de causalité.
- La patiente a de nouveau présenté un choc alors qu'elle n'utilisait plus de tampons, ce qui suggère un rôle moins important des tampons dans la physiopathologie du choc.
- Biais de mémorisation possible ou sous déclaration par la patiente.
- Des études sur les animaux et des études in vitro ont avancé un lien entre les infections staphylococciques via les toxines dans l'enfance et un défaut d'immunité, mais ça n'a pas été retrouvé dans les études épidémiologiques et les études de cas.
- Pas d'information sur la durée de port des tampons par la patiente et le respect des règles d'hygiène.

Etude du Dr Strandberg et al. publiée en 2009 aux Etats-Unis(48)

Objectif : L'objectif de l'étude était de déterminer la capacité de l'acide gras glycérol monolaurate (GML) appliqué sur les tampons, à inhiber la production vaginale de TSST-1 et de la toxine alpha par *S. aureus* et de déterminer si ces tampons peuvent réduire l'inflammation vaginale, mesurée par la production d'interleukine8 (IL-8).

Matériels et méthodes : Les participantes recrutées étaient des femmes entre 18 et 40 ans, avec des cycles menstruels réguliers et sans problèmes de santé intercurrents. Elles devaient utiliser leur tampon habituel pendant 2 à 6h puis le remplacer par un tampon prévu pour l'étude, soit avec, soit sans GML. Il s'agissait d'une étude en double aveugle, uni centrique. Les tampons étaient pesés pour calculer le volume de sang absorbé. Un prélèvement était recueilli sur chaque tampon puis mis en culture pour la détection et le comptage de *S. aureus*.

Du sang était recueilli de chaque tampon puis mis en contact d'éthanol, pour réaliser une analyse par Western Blot, afin de mesurer les taux de TSST-1 et de toxine alpha. Enfin, du sang était recueilli sur chaque tampon pour être centrifugé et analysé par la méthode ELISA pour quantifier IL-8.

Niveau de preuve : Fort (protocole adapté, effectif suffisant)

Résultats : 225 femmes ont participé à l'étude.

- **Prévalence de *S. aureus* sur l'ensemble des tampons** : L'absorption était la même quel que soit le tampon. 41 femmes (18%) étaient colonisées par *S. aureus*. Parmi celles-ci, 2 femmes étaient porteuses de Proteus, ce qui a pu perturber la quantification de *S. aureus*. Parmi les 39 restantes, le taux était légèrement plus élevé chez les femmes utilisant leurs tampons (8.3 vs 7.5 log CFU/ml). Le taux de colonisation était en revanche inchangé entre les deux types de tampons de l'étude.
- **Effet in vivo du GML sur la production d'exotoxines par *S. aureus*** : Parmi les souches de *S. aureus* isolées, 10 (25%) était capable de produire TSST-1, et la toxine était effectivement présente chez 3 femmes. Les taux de TSST-1 n'étaient pas différents entre les tampons personnels et les tampons de l'étude. La toxine alpha était présente chez 30 femmes parmi les 41 porteuses de *S. aureus*, en quantité plus importante sur leurs propres tampons par rapport aux tampons de l'étude (20.1µg total vs 6.4µg). Les tampons de l'étude contenant du GML avait un taux significativement plus important de toxine alpha que les tampons sans GML (11µg total vs 2.4µg).
- **Effet du GML sur la production vaginale d'IL-8** : Les tampons personnels des femmes contenant *S. aureus* avaient un taux significativement plus élevé d'IL-8 que les tampons sans *S. aureus* (812ng total vs 189ng total). La même affirmation était vérifiée également avec les tampons de l'étude (549ng total vs 136ng total). Parmi les femmes non porteuses de *S. aureus*, les tampons contenant du GML avaient des taux significativement moins d'IL-8 que les autres tampons (99ng total vs 173ng total). La même observation n'a pas pu être faite chez les femmes porteuses de *S. aureus* du fait du petit nombre de femmes.

- **Autres résultats** : Chez 8 patientes, leurs tampons ont révélé la présence de taux élevés de streptocoques groupe B, alors qu'il n'en a pas été retrouvé sur les tampons de l'étude contenant du GML. Chez 7 autres patientes, le taux de lactobacilles présents sur leurs tampons n'était pas détectable alors que le taux était haut lors de l'utilisation de tampons de l'étude avec du GML. Il n'a pas été noté d'effets secondaires.

Commentaires :

- Pas d'information sur la composition des tampons personnels.
- La présence de *S. aureus* est associée à une inflammation vaginale plus grande.
- L'ajout de GML diminuerait l'inflammation causée par *S. aureus* selon les résultats.
- Première étude in vivo sur le GML, qui tend à confirmer les résultats obtenus sur des études in vitro(49,50).
- Etude financée en partie par Johnson & Johnson® qui commercialise les tampons Nett® et O.B.®.

Signalement de cas et description par le Dr Barataud et al. publié en 2017 en France(51)

Contexte : Cinq cas de SCTS ont été décrits en Pays de la Loire entre 2013 et 2016, donc des sœurs jumelles.

Méthodes : L'équipe a recueilli des données à propos de cinq jeunes femmes afin de caractériser la maladie. Les critères du CDC ont été appliqués et le caractère menstruel se définissait par la survenue du choc pendant ou jusqu'à trois jours après les règles. Un questionnaire standardisé a été remis aux cliniciens, aux patientes et à leurs familles. Des examens bactériologiques ont été réalisés sur des hémocultures et des prélèvements vaginaux, ainsi qu'un génotypage des *S. aureus*.

Un dosage des anticorps anti TSST-1 était mesuré à l'admission puis une séroconversion était recherchée 3 semaines plus tard.

Niveau de preuve : Faible

Résultats :

- **Description clinique** : Trois cas étaient considérés comme certains et deux autres probables (absence de desquamation). Les patientes étaient âgées de 12 à 21 ans, toutes utilisatrices de tampons et le délai médian entre le début des règles et les premiers signes cliniques était de 2 jours. L'âge de la première utilisation de tampons variait entre 12 et 14 ans.
- **Recherche de facteurs de risque** : Au moment de l'infection, l'antériorité d'utilisation des tampons variait de 1 à 7 ans. Pour quatre patientes, un tampon était porté la nuit, soit une durée d'utilisation supérieure à 8 heures. Pour la dernière patiente, il n'est pas retrouvé de mésusage. Les marques et l'absorption des tampons étaient différents. Trois patientes utilisaient des tampons d'absorption super/super+, et deux

patientes utilisaient des tampons de même niveau d'absorption tout au long du cycle.

Le lavage des mains avant et après la mise en place était variable.

- **Investigation microbiologique** : 3 des prélèvements vaginaux ont retrouvé une souche de *S. aureus*, produisant la toxine TSST-1 et l'entérotoxine A. Toutes les jeunes filles étaient séronégatives pour les Ac anti TSST-1 au moment du choc et il n'y a pas eu de séroconversion.

Commentaires :

- Il n'a pas été réalisé d'analyse des tampons ou de la flore vaginale.
- Biais de mémorisation possible.

Cas clinique du Dr Marton publié en 2015 aux Etats-Unis(52)

Présentation : Une femme de 43 ans s'est présentée aux Urgences pour de la fièvre, des vomissements et des douleurs abdominales d'étiologie inconnue, depuis 18 heures. Elle présentait comme principal antécédent une toxicomanie à l'héroïne avec injection de drogue dans les 48 dernières heures.

Niveau de preuve : Faible

Evolution et traitement : A l'arrivée, la patiente était tachycarde, somnolente, avec une tension artérielle normale et une adénopathie axillaire droite à la palpation. Les tests étaient positifs aux opiacés et cannabis, et l'analyse de selles mettait en évidence des parasites et un *Clostridium Difficile*. Le diagnostic initial était une pyélonéphrite et la patiente a été traitée par 2g de ceftriaxone.

Douze heures après l'admission, l'état clinique s'est dégradé avec une défaillance multiviscérale, et elle a été admise en service de soins intensifs où elle a reçu des solutés de remplissage par voie intraveineuse. La patiente a ensuite développé un rash abdominal, de la fièvre persistante malgré l'antibiothérapie, un épanchement pleural et péri hépatique. Les examens étaient tous négatifs et une nouvelle série de prélèvements a été réalisée avec la pose d'une sonde urinaire, ce qui a fait découvrir à l'équipe un tampon intravaginal en place depuis plus de 30h.

Le diagnostic de choc toxique menstruel a été posé et la patiente a reçu une antibiothérapie intraveineuse avec clindamycine, vancomycine et gentamycine, suivie d'un traitement per os de clindamycine et doxycycline pendant 14 jours. L'état clinique s'est amélioré dans les 12h qui ont suivi le retrait du tampon et l'antibiothérapie adaptée.

Caractère menstruel du choc : Les règles de la patiente avaient commencé 3 jours avant l'admission, et un tampon intravaginal en place depuis plus de 30 heures a été découvert lors des soins. Il n'y avait pas d'autres point d'appel infectieux correspondant à la présentation clinique.

Commentaires :

- Il n'y a pas eu de prélèvement au niveau du tampon ou de génotypage s'il s'agissait vraiment de *S. aureus*.
- Pas de dosage des anticorps anti TSST-1.
- La patiente était utilisatrice de drogues intraveineuses, ce qui est un facteur de risque d'infection à *S. aureus*.
- Diagnostic parfois peu évident : beaucoup de facteurs de confusion.

Cas clinique du Dr McDermott et Dr Sheridan publié en 2015 en Australie(53)

Présentation : Une jeune fille de 15 ans s'est présentée aux Urgences pour des douleurs pelviennes, des courbatures, des diarrhées et des vomissements depuis 24h. Son principal antécédent était un goître nodulaire pour lequel elle était traitée par carbimazole.

Niveau de preuve : Faible

Evolution et traitement : A l'arrivée, la patiente était hypotendue, fébrile et tachycarde. Il existait des signes de défaillance multiviscérale et la patiente était confuse, somnolente avec une défense abdominale. La patiente a été sédaturée, intubée et a reçu des drogues vasopressives et des solutés de remplissage par voie intraveineuse. Une antibiothérapie intraveineuse a été débutée par vancomycine, flucloxacilline, pipéracilline/tazobactam et clindamycine ainsi que des immunoglobulines.

La patiente a développé de nombreuses défaillances ainsi qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, ce qui a entraîné l'impossibilité de l'extubation et la pose d'une trachéostomie.

Après un mois en soins intensifs, la canule de trachéotomie a été enlevée et la patiente a été transférée en service de pédiatrie.

Caractère menstruel du choc : A l'examen vaginal, il a été retiré un tampon malodorant couvert d'un écoulement vert mucopurulent, qui était en place depuis 24h. Les prélèvements vaginaux ont retrouvé une forte croissance de *S. aureus* sensible à la méticilline et le génotypage a établi la présence de TSST-1. Il n'existait pas d'autres points d'appel cliniques pour le sepsis.

Commentaires :

- Pas de suivi après les soins intensifs et pas de détails sur la suite du traitement.
- Pas de recherche d'anticorps ou de séroconversion.

Cas clinique du Dr Ellies et al. publié en 2008 en France(54)

Présentation : Une femme de 19 ans s'est présentée aux Urgences pour de la fièvre, une diarrhée depuis 48h et un exanthème diffus.

Niveau de preuve : Faible

Evolution et traitement : A l'admission, la patiente était fébrile, tachycarde et hypotendue, avec des douleurs pelviennes diffuses. Le diagnostic de choc toxique staphylococcique a été posé et la patiente a été transférée en service de soins intensifs. La patiente a reçu des solutés de remplissage par voie intraveineuse avec des drogues vasopressives. Une antibiothérapie intraveineuse a été débutée par imipénème, amikacine et vancomycine. L'état clinique s'est dégradé, la patiente a présenté une détresse respiratoire aiguë et un syndrome confusionnel et elle a été intubée. Une défaillance multiviscérale est apparue et la patiente a reçu une perfusion de protéine C activée. À la suite du résultat du prélèvement vaginal, l'antibiothérapie a été changée après 48h d'hospitalisation pour amoxicilline/acide clavulanique et ofloxacine, qui a été poursuivie 15 jours au total. L'état de la patiente s'est ensuite amélioré et elle a pu rentrer au domicile après 11 jours d'hospitalisation.

Caractère menstruel du choc : La patiente était en période de règles et utilisait des tampons. L'examen gynécologique a révélé un aspect de cervicite et le prélèvement vaginal une souche de *S. aureus* sensible à la méticilline. La souche a été envoyée au centre de référence pour un génotypage : il s'agissait d'une souche productrice de toxines, notamment TSST-1.

Commentaires :

- Pas de renseignements sur le mode d'utilisation des tampons.
- La patiente était porteuse d'un variant homozygote du gène de l'interleukine-6 et deux anomalies pro coagulantes. Ces polymorphismes ont été mis en causes dans les états septiques graves(55).
- L'antibiothérapie initiale n'a pas comporté d'anti staphylococcique spécifique comme souvent utilisé dans les chocs toxiques et n'a été réévaluée que tardivement malgré l'exclusion de tout autre diagnostic différentiel, d'autant que la physiopathologie relève de l'activité de la toxine et peu de la bactérie elle-même.
- Pas de suivi à long terme.
- La perfusion de protéine C activée est peu utilisée dans le traitement de cette pathologie : Son bien-fondé reste à évaluer par d'autres études.

Etude du Dr Schlievert et al. publié en 2010 aux Etats-Unis(56)

Objectif : L'objectif de l'étude était d'étudier les tampons usagés de femmes saines et de femmes atteintes de choc toxique afin de mesurer la présence de *S. aureus* et de deux exotoxines (TSST-1 et la toxine alpha) dans les zones du tampon contenant ou non du sang menstruel.

Matériel et méthodes : 4 tampons usagés de femmes saines et 2 tampons usagés de femmes atteintes de choc toxique ont été étudiés. Un prélèvement simple était réalisé sur un coin de chaque tampon. Les échantillons étaient mis en culture puis analysés pour la détection de *S. aureus* et *E. Coli*. Les souches étaient ensuite analysées pour détecter TSST-1.

Les tampons étaient ensuite coupés en sections de 0.5cm³. Chaque section était placée en contact avec 1mL d'eau distillée et la densité d'hémoglobine était mesurée, ainsi que la quantité de TSST-1.

Une méthode ELISA était effectuée pour mesurer l'activité de l'interféron gamma (IFN- γ), Macrophage Inflammatory Protein 3alpha (MIP-3alpha) et l'interleukine 8 (IL-8).

Le sérum était analysé par la méthode ELISA pour quantifier la présence d'anticorps anti-TSST-1.

Niveau de preuve : Intermédiaire (Effectif insuffisant)

Résultats :

- **Description des patientes** : Deux des femmes saines étaient porteuses de *S. aureus* TSST-1+ sans titre protecteur d'anticorps. Les deux autres femmes étaient porteuses de la même souche mais avaient des anticorps protecteurs. Deux femmes étaient atteintes de choc toxique, elles étaient porteuses de *S. aureus* TSST-1+ et n'avaient pas d'anticorps. Les tampons des 4 femmes saines ne contenaient pas *E. Coli* contrairement à ceux des patientes malades (75% *S. aureus* 25% *E. Coli*)
- **Femmes saines porteuses de la souche toxigène** :
 - Chaque tampon était sectionné en 30 pièces .
 - Le nombre de colonies de *S. aureus* était relativement égal dans toutes les sections.
 - Le pH était environ de 7 sur toutes les sections.
 - Chez une femme saine, 11 sections sur 30 ne contenaient pas ou peu d'hémoglobine, et il était retrouvé la présence de TSST-1 dans ces sections uniquement. Chez les 3 autres femmes saines, la répartition était similaire.
 - La présence de la toxine alpha n'a pas été étudiée car son rôle dans le choc toxique n'était pas défini à ce moment de l'étude.
- **Femmes atteintes de choc toxique porteuses de la souche toxigène** :
 - Sur le tampon de la patiente A n'était retrouvé qu'une section contenant de l'hémoglobine, et cette section avait un taux de TSST-1 significativement plus bas que les autres. Le pH était neutre sur tout le tampon. Le taux d'alpha toxine était mesuré à 28 μg /tampon. Le nombre de *S. aureus* était estimé à $2,7 \cdot 10^9$ CFU et le taux de TSST-1 à 69 μg (dans les zones de faible densité d'Hb).
 - Sur le tampon de la patiente B étaient retrouvées 17 sections sur 30 avec une haute densité d'hémoglobine. Et la quantité de TSST-1 était presque intégralement présente sur les 13 autres zones (80 μg). Le nombre de *S. aureus* était d'environ $5 \cdot 10^8$ sur le tampon. La toxine alpha était mesurée à 30 μg par tampon. Le pH était neutre sur tout le tampon.
 - Activité des cytokines : IFN gamma était détecté uniquement sur les régions du tampon riches en hémoglobine mais MIP-3alpha et IL-8 étaient détectés partout. Néanmoins, les taux de MIP-3alpha étaient plus bas que les taux d'IL-8, suggérant que les protéases staphylococciques dégradent MIP-3alpha plus rapidement au niveau vaginal.

Commentaires :

- Les résultats suggèrent que la production d'interféron gamma est plutôt systémique que vaginale.
- Les femmes peuvent être porteuses de la souche toxigène sans avoir d'anticorps et ne pas développer un choc toxique, ce qui suggère l'existence possible d'un autre récepteur épithélial qui interagirait avec TSST-1 ou d'autres facteurs dépendants du staphylocoque pour permettre la pénétration muqueuse de TSST-1.
- La réponse cytokinique vaginale proviendrait des cellules épithéliales qui sont bien plus nombreuses que les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T.
- Etude financée par Procter & Gamble®.
- Faible puissance de l'étude.

Etude du Dr Kansal et al. publiée en 2007 aux Etats-Unis(57)

Objectif : L'objectif de l'étude était d'évaluer les fluctuations des anticorps au cours du cycle menstruel et d'examiner la relation entre leurs propriétés physiques et biologiques.

Matériel et méthodes :

- Trois groupes de femmes étaient formés. Le groupe 1 était constitué de femmes saines entre 27 et 44 ans qui étaient utilisatrices de tampons. Le groupe 2 étaient des patientes diagnostiquées avec un choc toxique selon les critères du CDC, qui étaient porteuses de la souche *S. aureus* TSST-1+. Le groupe 3 étaient constitué d'au moins 2 femmes saines appariées par âge à chaque femme du groupe 2, et ont été sélectionnées dans la population ayant participé à l'étude du Dr Parsonnet publiée en 2005.
- Un échantillon de sang, un prélèvement vaginal et un lavage vaginal étaient recueillis à deux moments différents du cycle, chez chaque femme (J2-5 et J12-16). La colonisation par *S. aureus* et la production de TSST-1 étaient mesurées ainsi que le titre total d'anticorps TSST-1, les isotypes des anticorps et la capacité de neutralisation.
- Les prélèvements étaient mis en culture et analysés à la recherche de *S. aureus*. La production de TSST-1 était quantifiée par la méthode ELISA. La présence de du gène *tst* chez les femmes du groupe 2 et 3 était confirmée par PCR. Les titres et les isotypes d'anticorps étaient déterminés par la méthode ELISA en utilisant une toxine recombinante.
- La capacité de neutralisation des anticorps était mesurée en évaluant la capacité du sérum à bloquer la réponse proliférative des cellules T saines à TSST-1.

Niveau de preuve : Intermédiaire (Effectif insuffisant)

Résultats : 10 femmes étaient incluses dans le groupe 1, 19 dans le groupe 2 et 39 dans le groupe 3.

- Dans le groupe 1, une femme était porteuse de *S. aureus* dans le vagin, non toxigène. Dans le groupe 2, les 19 femmes étaient porteuses de *S. aureus* TSST-1+.

Dans le groupe 3, toutes les femmes étaient porteuses de *S. aureus* dont 20 avec la souche toxigène.

- **Caractérisation des anticorps anti-TSST-1 dans le groupe 1** : Le titre total d'anticorps était globalement haut dans tout le cycle à l'exception d'une femme. Il a été détecté des isotypes IgG1, IgG4 et IgM mais pas d'IgG2, IgG3, IgA et IgE, et les taux ne variaient pas au cours du cycle. Le titre total d'anticorps était significativement plus bas dans le lavage vaginal que dans le sérum, et parmi les anticorps n'étaient détectés que IgG1 et IgG4. Les IgA n'étaient pas détectés du tout, ce qui ne correspond pas à la physiopathologie habituelle (produits par les cellules dans les muqueuses).

Il a également été trouvé une association significative entre les isotypes IgG1 et IgG4 et l'activité neutralisante.

Il n'existait pas de différences entre le dosage pendant et entre les règles.

- **Caractérisation des anticorps anti TSST-1 dans les groupes 2 et 3** : Le titre des anticorps était significativement plus bas chez les femmes atteintes de choc toxique, pendant le choc et pendant la phase de convalescence que chez les femmes contrôle. Aucune des patientes malades n'avaient d'anticorps en phase aiguë et seulement 3 sur 19 en avaient pendant la phase de convalescence.

Le sérum des patientes atteintes montrait une capacité significativement plus faible à neutraliser la toxine sauf chez 3 femmes, qui avaient également des taux d'IgG1 mesurables.

Commentaires :

- Certaines patientes étaient porteuses de la souche toxigène sans avoir développé d'anticorps, et étaient en bonne santé, ce qui fait dire que l'absence d'anticorps n'est qu'un facteur de risque et pas la seule cause.
- Il n'y avait pas de corrélation entre la colonisation vaginale à *S. aureus* et le taux d'anticorps ou l'activité neutralisante.
- Il existait un faible taux de séroconversion après un choc toxique.
- Il serait peut-être plus intéressant de faire un immunophénotypage en cas de choc toxique plutôt qu'un dosage global.
- Etude financée par Procter & Gamble®.
- Résultats similaires aux autres études : Ensemble de facteurs de risque menant au choc toxique plutôt qu'une cause unique.

Cas clinique du Dr Leriche et al. publié en 2012 au Canada(58)

Présentation : Une jeune fille de 15 ans s'est présentée aux Urgences pour une douleur abdominale persistante, avec des diarrhées, des vomissements, des céphalées et une somnolence, depuis 4 jours.

Niveau de preuve : Faible

Evolution et traitement : A l'examen la patiente était léthargique, déshydratée et hypotendue. Elle était apyrétique. Le périnée était rouge et légèrement gonflé. Le diagnostic initial était une gastro-entérite avec une déshydratation sévère, la patiente a été hospitalisée et a reçu des solutés de remplissage et une antibiothérapie intraveineuse par ceftriaxone. Son état s'est initialement amélioré puis s'est dégradé 17h plus tard, avec une hypotension sévère, la bouche sèche et un rash érythémateux diffus. Elle a été transférée ensuite dans un plus grand hôpital.

Devant la dégradation, le diagnostic de syndrome du choc toxique a été posé, et la patiente a été intubée, transfusée et a reçu des drogues vasopressives. L'antibiothérapie a été complétée par vancomycine et clindamycine en conservant la ceftriaxone. Elle a été ensuite admise en hôpital pour enfants de niveau 3.

La patiente était toujours en état de choc et l'examen gynécologique a révélé des lèvres érythémateuses, œdémateuses avec un écoulement blanc-jaune non malodorant. Il y avait des excoriations du périnée qui s'étendaient jusqu'aux cuisses. La ceftriaxone a été changée pour de la cefotaxime et elle a reçu des immunoglobulines intraveineuses et de l'hydrocortisone. La clindamycine a ensuite été remplacée par de la cloxacilline.

La patiente a été extubée et traitée pour un œdème pulmonaire.

Après 7 jours en soins intensifs, la vancomycine et la cefotaxime ont été arrêtées et la patiente a été transférée en service de médecine. Elle a développé ensuite un rash maculopapulaire et a été sous cefazoline au lieu de la cloxacilline puis sous sulfaméthoxazole/triméthoprim.

Après 17 jours d'hospitalisation au total, la patiente est rentrée à domicile.

Caractère menstruel du choc : Il n'existait pas d'autres points d'appel infectieux. La patiente a fini ses règles 7 jours avant le début des symptômes et tous les prélèvements et examens se sont révélés négatifs hormis le prélèvement vaginal positif à *S. aureus*. Elle portait des tampons pour une durée comprise entre 6 et 12h.

L'examen gynécologique anormal était compatible avec le diagnostic.

Commentaires :

- Apparition des symptômes 7 jours après la dernière utilisation de tampon, ce qui ne correspond pas à la définition classique du choc menstruel (pendant ou jusqu'à 3 jours après la fin des règles).
- La souche de *S. aureus* n'a pas été analysée à la recherche de la production de la toxine TSST-1 et les anticorps n'ont pas été dosés.
- Biais de mémorisation par la patiente.

Cas clinique du Dr Gossack-Keenan et al. publié en 2017 au Canada(59)

Présentation : Une jeune fille de 14 ans s'est présentée aux Urgences pour de la fièvre, un rash, des diarrhées et des vomissements depuis 3 jours.

Niveau de preuve : Faible

Evolution et traitement : A l'arrivée, la patiente se plaignait de douleurs pelviennes et de courbatures. Elle était hypotendue, tachycarde et asthénique. Elle a été admise et a reçu des solutés de remplissage. L'antibiothérapie initiale a comporté ceftriaxone, puis a été complétée avec clindamycine et vancomycine. L'état clinique de la patiente s'est initialement dégradé et elle a reçu des drogues vasopressives par voie intraveineuse. Elle a finalement répondu à l'antibiothérapie et est sortie de l'hôpital 7 jours après l'admission.

Caractère menstruel du choc : L'examen gynécologique a révélé un écoulement vaginal purulent et la culture a mis en évidence la présence de *S. aureus* et l'analyse par PCR a retrouvé la présence de la toxine TSST-1. Les examens sanguins et urinaires étaient négatifs et il n'existait pas d'autres points d'appel infectieux.

La patiente était utilisatrice de tampons et ses règles avaient commencé 5 jours avant les symptômes. Elle changeait habituellement de tampons toutes les 8h mais avait été trop léthargique pour changer le dernier qui a été laissé en place plus de 24h.

Commentaires :

- L'utilisation des tampons paraît adaptée et les symptômes ont commencé avant qu'elle ne laisse le dernier tampon trop longtemps, ce qui suggère un rôle de facteur de risque pour le tampon plutôt qu'une cause absolue
- Pas de dosage des anticorps pendant et après l'épisode
- Biais de mémorisation possible

Etude du Dr Hill et al. publiée en 2005 aux Etats-Unis(60)

Objectif : L'objectif de l'étude était de quantifier les niveaux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le vagin des femmes pendant et après les règles, et d'étudier la relation avec les tampons et la colonisation à *S. aureus*.

Matériel et méthodes : Des femmes en bonne santé de 21 à 45 ans avec des cycles menstruels réguliers étaient recrutées. Des prélèvements vaginaux étaient faits et des échantillons de sang menstruel recueillis via une coupe menstruelle modifiée (mise en place d'un capteur dessus).

Des capteurs étaient placés dans le vagin pour mesurer le taux d'O₂ et de CO₂ et les tampons étaient modifiés pour l'étude (mise en place d'un capteur dessus). Les taux étaient mesurés avant et après l'insertion d'un tampon au deuxième jour des règles ou en période non menstruelle.

Les tampons étaient découpés et analysés à la recherche de *S. aureus*.

Niveau de preuve : Intermédiaire (effectif insuffisant)

Résultats :

- **Démographie de l'étude** : 11 femmes étaient incluses dans l'étude. Les données de 5 femmes ont pu être analysées pour les niveaux de gaz et 8 femmes ont donné en tout 17 échantillons de sang menstruel.
- **Niveaux d'O2 et CO2 dans le sang menstruel** : La PO2 avait une valeur moyenne de 41.8mmHg +/- 16.3 et la PCO2 43.5mmHg +/- 9.2
- **Niveaux d'O2 et CO2 dans le milieu vaginal** : La pression calculée en oxygène diminuait significativement dans le vagin après l'insertion d'un tampon alors que la pression calculée en dioxyde de carbone augmentait légèrement ou restait la même.
- **Niveaux d'O2 et CO2 captés par le tampon** : Les tampons chargés en sang menstruel avaient une PO2 qui diminuait en dessous de 60 mm Hg et la PCO2 augmentait au-delà des niveaux retrouvés dans le vagin pendant les règles alors que les tampons peu chargés avaient une PO2 qui diminuait lentement et une PCO2 qui augmentait en restant au niveau des valeurs mesurées dans le vagin
- **Analyse des tampons par FISH/PCR** : Une seule participante était colonisée par *S. aureus* et la bactérie était retrouvée dans plus de 80% des découpes de tampon.

Commentaires :

- Faible puissance de l'étude.
- Etude financée par Procter & Gamble®.
- Le milieu vaginal est anaérobie avant l'insertion de tampon, ce qui est compatible avec les études plus anciennes, mais une baisse de PO2 est observée lors de l'insertion d'un tampon, par rapport à une période de règles sans tampon, ce qui ne correspond pas aux résultats de l'étude du Dr Wagner (18).
- La colonisation par *S. aureus* n'a pas changé les taux de gaz dans le vagin mais le faible nombre de sujets (1 patiente) ne permet pas de généraliser.

Etude du Dr Juma et al. publiée en 2017 au Kenya(61)

Objectif : L'objectif de l'étude était d'analyser l'utilisation et la sécurité de la coupe menstruelle chez les adolescentes du Kenya rural.

Matériel et méthodes : Des jeunes filles entre 14 et 16 ans du Kenya de l'ouest étaient recrutées pour l'étude. Les écoles étaient sélectionnées si elles avaient accès à l'eau courante, des toilettes séparées pour les filles et un ratio élève/toilette au moins de 70/1. Les femmes étaient séparées en 3 groupes : coupes, serviettes, matériel utilisé habituellement. Elles recevaient des leçons d'hygiène et étaient en contact régulier avec des infirmières de leur village.

Un prélèvement vaginal était recueilli puis analysé à la recherche de *S. aureus*. Chez les filles positives à *S. aureus*, la toxine TSST-1 était recherchée.

Les coupes étaient également analysées à la recherche d'*E. Coli* en comparant des coupes contrôles et des coupes utilisées par les participantes.

Niveau de preuve : Fort

Résultats : 604 jeunes filles ont pu être incluses pour la totalité de l'étude.

- **Démographie** : L'âge moyen des participantes était de 14.6 ans, et l'âge moyen des premières règles de 13.6 ans. Les règles duraient en moyenne 3.8 jours. Le groupe « serviettes » comptait 256 femmes, le groupe « coupes » 188, et le groupe contrôle 200 femmes.
- **Colonisation par *S. aureus*** : 65 femmes étaient colonisées (10.8%) sans différence entre les groupes : 17 femmes (9.6%) dans le groupe « coupes », 27 femmes (11.2%) dans le groupe « serviettes » et 21 femmes (11.3%) dans le groupe contrôle.
- **Présence de la toxine TSST-1** : Parmi les 65 femmes positives à *S. aureus*, 49 ont été prélevées une deuxième fois à la recherche de la toxine. Parmi celles-ci, seulement 10 étaient de nouveau positives à *S. aureus*, dont 2 avec la souche toxinogène. Ces deux femmes étaient dans le groupe « serviettes ».
- **Culture d'*E. Coli* sur les coupes** : Parmi les 188 femmes dans le groupe « coupes », 134 étaient éligibles pour l'analyse de la coupe. 35 coupes ont été choisies au hasard, ainsi que 5 coupes non utilisées en guise de contrôle. *E. Coli* n'était pas présent sur les coupes contrôles mais 13 coupes utilisées étaient positives, dont 9 coupes appartenaient à des nouvelles utilisatrices (<6 mois) et 4 à des anciennes (>6 mois) 61.5% des coupes positives appartenaient à des femmes ayant des règles abondantes par rapport à 22.7% qui avaient des règles de légère à moyenne abondance ($p=0.022$).

Commentaires :

- Le portage vaginal est souvent transitoire comme le montrent les résultats de l'étude, contrairement au portage nasal qui est plus souvent persistant.
- Les règles abondantes étaient associées de façon significative la présence d'*E. Coli*
- La prévalence du portage de *S. aureus* correspond à la valeur de 10 à 20% observée dans les pays à hauts revenus.
- La présence d'*E. Coli* n'était pas évaluée dans les serviettes ou chez le groupe contrôle, et n'était pas mesurée au niveau vaginal. D'autres études ont montré la difficulté pour les adolescentes de comprendre l'intérêt du lavage des mains après la défécation. De plus, les coupes tombaient régulièrement par terre lors des premières utilisations.
- La colonisation par *S. aureus* n'était pas associée à la présence d'une coupe.
- Pas de conflits d'intérêts.

Etude du Dr Schlievert et al. publiée en 2007 aux Etats-Unis(62)

Objectif : L'objectif de l'étude était de caractériser le ou les facteurs présents dans le sang humain qui réduisent la production de TSST-1 et d'évaluer leur mode d'action.

Matériel et méthodes : Des tampons étaient placés dans une membrane de dialyse, et mis en contact avec des souches de *S. aureus* et du sang humain. Approximativement 25% du tampon était imbibé de sang. Ils étaient ensuite mis en culture. Une technique quantitative par Western Blot a été appliquée pour estimer la concentration de TSST-1.

Des échantillons de sang étaient analysés pour évaluer si l'activité inhibitrice provenait du plasma ou des globules rouges, puis les échantillons de globules rouges étaient séparés en 5 fractions et analysés en chromatographie inverse pour séparer les composants.

Niveau de preuve : Intermédiaire (effectif insuffisant)

Résultats :

- **Production de TSST-1 avec du sang humain** : La production de *S. aureus* était uniforme dans toutes les parties du tampon et sur les parois de la membrane de dialyse. *S. aureus* a également créé un biofilm à ces mêmes endroits. Cependant, TSST-1 n'était détectée que sur les endroits de parois avec peu ou pas de sang.
Le sang menstruel était analysé dans 2 échantillons (provenant d'une femme avec anticorps anti TSST-1 et d'une femme sans anticorps) : Dans les deux, la croissance de *S. aureus* était détectée mais pas la présence de TSST-1, alors qu'ils étaient présents lors de l'incubation en milieu de culture.
De même lors de l'analyse d'un échantillon de sang veineux, la croissance de *S. aureus* était sensiblement la même que dans le milieu de culture alors que la production de TSST-1, détectable en quantités très basses dans le sang était très élevée dans le milieu de culture.
- **Purification du sang et activité inhibitrice** : L'activité inhibitrice réside dans les globules rouges. Parmi les échantillons de globules rouges, seules les fractions 1 et 2 ont montré une activité inhibitrice. La fraction 1 contenait 80% de chaînes β et 15% de chaînes α de l'hémoglobine et la fraction 2 contenait 85% de chaînes α et 15% de chaînes β de l'hémoglobine. L'hème seule n'était pas suffisante pour inhiber la production.
Par ailleurs, la présence de protéines est requise pour activer l'inhibition.
- **Activité des chaînes d'hémoglobine sur d'autres souches de *S. aureus* et d'autres bactéries** : Deux souches différentes de *S. aureus* (CDC587 et MN128) ont donné les mêmes résultats qu'avec la première souche. La production d'autres facteurs de virulence par la souche MN8 (hémolysine et lipase) ont également été inhibées ainsi que l'entérotoxine C de la souche MW2. Les chaînes n'ont pas affecté la production d'*E. Coli* ou de *Streptococcus Pyogenes*.
- **Mécanismes de l'inhibition** : Les fractions 1 et 2 agiraient en altérant le signal de transduction bactérienne (système Agr).

Commentaires :

- Etude financée par Procter & Gamble®.
- Les chaînes alpha et bêta de l'hémoglobine ont un effet inhibiteur sur la production de TSST-1 sans altérer la production de *S. aureus*.
- Cette étude formule l'hypothèse que le choc toxique n'est pas lié à la production de toxine dans le sang du tampon mais dans les régions ne contenant pas de sang, et

dans les sécrétions vaginales, ce qui accentue l'idée qu'un tampon doit être adapté au flux.

- Pas de preuve de causalité mais association.

Discussion

Synthèse des niveaux de preuve

Les cas cliniques ont un faible niveau de preuve selon l'HAS, car les résultats obtenus sont descriptifs, ne sont pas reproductibles et ne concernent qu'une personne.

Les niveaux de preuve obtenus dans cette revue concernant les études, sont globalement de niveau intermédiaire. Il existe encore peu d'études de fort niveau de preuve sur le sujet.

Intérêts et limites de cette étude

L'intérêt de ce travail réside dans le fait que peu d'études sont publiées sur ce sujet précis et qu'il n'existait pas de travail de synthèse regroupant ces données.

La recherche s'est faite selon les règles en vigueur actuellement avec des bases de données officielles.

Limites :

- La méthode Cochrane recommande de réaliser la recherche initiale des articles avec deux chercheurs. Dans le cadre de ce travail universitaire, il n'a été réalisé que par une seule personne.
- Nous avons essayé d'être le plus exhaustif possible mais il est difficile d'être complet. Les études rédigées dans une langue autre que l'anglais ou le français n'ont pas été incluses, ce qui entraîne inévitablement un biais de sélection et la littérature grise n'a pas été prise en compte.
- La sélection de textes se compose de nombreux cas cliniques qui ont un niveau de preuve inférieur à des études randomisées.

Résultats

Les résultats dans l'ensemble laissent une impression d'hétérogénéité. Finalement, peu d'études ont analysé le lien général entre les tampons et le choc toxique mais beaucoup se sont attachées à décrire l'un des facteurs de risque les associant.

Lors des années 1980 aux Etats-Unis, à la suite de l'affaire Rely®, de nombreux articles sont parus et ont décrit le choc toxique, la toxine. Le nombre de cas diminuant, la littérature aussi.

Le portage de *S. aureus* est assez fréquent dans la population, entre 20 et 30% selon les études citées dans ce travail, en comptant les porteurs transitoires et permanents. Le portage nasal est le plus fréquent, et le portage vaginal ne représente qu'une part faible du total.

Parmi les personnes porteuses de *S. aureus*, une faible proportion est porteuse de la souche toxigène.

Le traitement consiste généralement en une antibiothérapie multiple comportant une pénicilline (selon la souche), de la vancomycine, de la clindamycine avec selon les cas du méropénème. Une patiente a été traitée avec de la rifampicine.

Tampons :

Il est retrouvé dans une majorité des cas cliniques la présence de tampons ou de coupe menstruelle. Cependant, pour deux des cas cliniques étudiés, la patiente ne portait pas de tampons avant ou pendant le choc, mais la souche toxigène était retrouvée dans un cas et un portage de *S. aureus* dans le deuxième cas, ce qui amène à penser que le tampon n'est pas l'unique facteur déclenchant le choc.

Dans plusieurs des cas décrits, il n'existe pas d'information sur le mode d'utilisation des tampons.

Lors de l'apparition d'un choc chez une femme en âge de procréer, les équipes soignantes ne pensent pas en priorité à une origine gynécologique : La majorité des diagnostics ont été faits en deuxième intention, après avoir retrouvé un tampon de manière fortuite au cours des soins.

La colonisation par *S. aureus* se fait de façon uniforme sur les tampons. L'étude plus récente du Dr Nonfoux sur l'impact de la composition des tampons semble contredire les résultats plus anciens : La production de toxine est plus importante sur les tampons en coton uniquement que sur les compositions mélangées.

Pour finir, il ressort de cette étude que l'ensemble des tampons inhibe la production de *S. aureus* et la plupart réduit la production de TSST-1, sauf le tampon en coton qui n'a pas influé sur cette production. Ce résultat n'est pas retrouvé lors de l'analyse des morceaux de tampons, ce qui indique une influence de la structure du tampon dans l'apparition du choc.

Une hypothèse intéressante est soulevée lors de l'étude du Dr Schlievert(62) qui fait le lien entre les chaînes de l'hémoglobine et l'inhibition de la toxine. Le choc toxique serait alors

favorisé si l'absorption du tampon n'est pas la bonne et que le tampon est insuffisamment rempli. Sa deuxième étude(56) corrobore ses résultats puisque la toxine TSST-1 n'est présente que dans les zones du tampon peu riches en hémoglobine.

Coupes menstruelles

Il n'a été retrouvé qu'un cas de choc toxique documenté avec une coupe menstruelle en 2015, ce qui suggère un risque statistiquement moindre chez les utilisatrices de coupe, d'autant plus que beaucoup de marques à leurs débuts laissaient entendre que les coupes pouvaient être laissées 12h en place. Les fabricants sont maintenant plus prudents et n'hésitent pas à expliquer les mesures d'hygiène sur leur site internet(63). Par ailleurs, la patiente atteinte rapportait une petite abrasion lors de la première insertion de coupe, ce qui a pu favoriser la dissémination de la toxine.

L'utilisation de coupes et donc le recueil, et non l'absorption du sang menstruel, permet d'éviter les sécheresses vaginales, et favoriserait moins ces micro-ulcérations. Le rôle de l'apport d'oxygène par la coupe n'est pas formellement établi et mériterait des études approfondies. L'utilisation de la coupe s'est répandue un peu plus depuis les années 2000, en partie grâce à une meilleure communication via Internet. Très peu d'études les concernent, et si on en voit des mentions sur les articles plus anciens, l'étude du Dr Nonfoux et al. (32) a été la seule retrouvée depuis 2000.

La présence d'une coupe menstruelle n'entraîne pas la présence de *S. aureus* et n'en favorise pas sa croissance par rapport à des tampons ou des serviettes hygiéniques. Le matériau utilisé ne paraît pas favoriser la croissance de bactéries, mais la plus grande taille de coupe favorise la production de toxine.

Avec des mesures d'hygiène satisfaisantes, la coupe ne favorise pas la croissance d'autres bactéries que *E. Coli*.

Anticorps

Parmi les études évaluant les titres d'anticorps, les résultats concordent. A chaque fois, la majorité des femmes avait un titre protecteur d'anticorps contre la toxine TSST-1 (85% selon l'étude du Dr Parsonnet (41)) et plus de 95% des femmes porteuses de la souche toxigène avaient un taux d'anticorps positif. Il existait également des femmes porteuses de la souche toxigène n'ayant pas développé d'anticorps.

Cependant, chaque fois que les anticorps étaient dosés chez des femmes atteintes de choc toxique, le taux était insuffisant, et le taux de séroconversion après la maladie paraît faible.

Flore vaginale

L'étude du Dr MacPhee suggérait qu'une flore saine, riche en lactobacilles avait un effet inhibiteur sur l'expression de TSST-1, et que l'adjonction de lactobacilles permettrait de lutter pour la prévention du choc toxique. Sur la première étude du Dr Chase, le taux de lactobacilles diminuait pendant les règles, ce qui n'était pas le cas lors de sa deuxième étude. L'intérêt d'un traitement par probiotique reste à démontrer.

Une étude parue en juillet 2018 par l'équipe du Pr Lina(64) semble infirmer le rôle protecteur des lactobacilles dans la survenue du choc toxique. Celle-ci n'a pas été incluse dans notre étude du fait de sa date de parution, postérieure à la recherche.

Autres dispositifs :

Il n'a pas été fait mention dans ces textes des éponges menstruelles décrites en début de cette thèse, utilisées par certaines femmes. Nous n'avons pas retrouvé d'études les concernant, ou de cas clinique associé à ces dispositifs. De ce fait, il nous est impossible de conclure quant à leur lien avec le choc toxique.

Dans la littérature, nous avons lu des cas décrivant des chocs toxiques chez des jeunes femmes utilisant des diaphragmes contraceptifs(65), hors période de règles. Cette revue de littérature portant sur la période menstruelle, ces cas (rares) ont été volontairement omis.

Ces résultats sous-entendent que la part de femmes susceptible de développer un choc toxique est statistiquement très faible puisqu'il faut une combinaison de plusieurs facteurs :

- Une colonisation à *S. aureus* TSST-1 +
- Un déficit en anticorps anti TSST-1
- La production de TSST-1 en quantité suffisante
- Un facteur favorisant la pénétration de la toxine hors du milieu vaginal

Perspectives

L'un des textes étudiés(47) mentionnait une décolonisation nasale de la patiente et de sa famille par un traitement antibiotique local dirigé contre le staphylocoque. L'auteur relève que les symptômes de la maladie, récurrents mensuellement chez la jeune femme, n'ont pas réapparus depuis ce traitement. Il s'agit de la seule mention de ce type de traitement préventif parmi tous les textes lus sur le sujet, et le lien de causalité ne peut pas être fait. Le cas clinique était également particulier par rapport aux autres, du fait de la récurrence des symptômes, ce qui est en faveur d'un lien de cause à effet mais ne sera pas reproductible.

Les probiotiques sont déjà commercialisés, notamment sous forme de tampons (Saforelle Florgynal® ou autre) et leurs indications restent limitées aux seules mycoses et vaginose. Il

existe peu d'études récentes évaluant leurs effets sur la présence de *S. aureus* et la production de TSST-1, seule l'étude parue en 2018 précédemment évoquée(64) a été retrouvée

Leur commercialisation n'a pas été liée à une diminution du nombre de cas de choc toxiques. Si les lactobacilles ont un effet protecteur comme suggérés par plusieurs études lues dans cette revue, il serait intéressant d'en étudier spécifiquement les effets.

Le développement de la maladie est lié à l'absence ou à la présence en faible quantité d'anticorps anti-TSST-1, qui se développent au contact de la toxine produite par *S. aureus*. Ces dernières années ont vu apparaître de nombreux autotests de dépistage pour beaucoup de maladies.

Un autotest pour détecter la présence d'anticorps serait une idée intéressante mais difficile à mettre en place. Le public visé est jeune et peu enclin à acheter ces tests. De plus, le nombre de cas annuels est faible et le coût serait élevé. Un test de détection rapide de TSST-1 par prélèvement manuel est plus facile à mettre en place mais la sensibilité serait moins bonne, et la présence de la toxine n'entraîne pas systématiquement la maladie.

Conclusion

Le lien entre les tampons ou coupes menstruelles et le choc toxique staphylococcique n'est pas formel et unique. Quelques facteurs de risque se dégagent de ces études et nous ont poussé à rappeler les recommandations en vigueur concernant les tampons et à détailler un peu plus celles concernant les coupes.

Tampons :

- Se laver les mains au savon avant d'insérer ou de retirer un tampon.
- Choisir le tampon adapté à son flux.
- Le porter entre 4 et 8h maximum.
- Ne pas utiliser un tampon hors de la période de règles.
- Ne pas oublier de retirer son tampon, surtout à la fin des règles.
- Choisir l'alternance serviettes et tampons.
- Ne pas utiliser de tampons en cas d'antécédent de choc toxique menstruel.

Coupes : Les mêmes recommandations s'appliquent avec l'ajout de suggestions :

- Utiliser si possibles 2 coupes lors du cycle, de manière à stériliser l'une lors de l'utilisation de l'autre (utilisation d'un contenant spécial à mettre au micro-ondes).
- Ne pas réutiliser la coupe si elle tombe à terre ou ailleurs.

Le syndrome du choc toxique staphylococcique menstruel paraît grandement lié à une mauvaise utilisation des tampons chez des femmes prédisposées, mais il ne s'agit pas du seul facteur déclenchant, comme en témoignent les cas chez des femmes ne portant pas de tampons ou les ayant utilisés conformément aux recommandations.

Malgré les campagnes d'information et autres messages publicitaires, la maladie existe toujours, avec une augmentation visible des cas, certainement du fait d'un meilleur signalement et d'une prise de conscience des praticiens traitant ces patientes.

Il est nécessaire de continuer l'éducation des jeunes femmes atteignant leur puberté et toutes les autres, et d'insister sur la bonne utilisation de ces dispositifs, en leur rappelant les moyens d'information à disposition, auprès d'un médecin en cabinet, dans un planning familial ou sur certains sites Internet bien documentés.

Annexes

Critères PRISMA 2009

| Section/topic | # | Checklist item |
|------------------------------------|----|---|
| TITLE | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. |
| ABSTRACT | | |
| Structured summary | 2 | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. |
| INTRODUCTION | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS). |
| METHODS | | |
| Protocol and registration | 5 | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number. |
| Eligibility criteria | 6 | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. |
| Information sources | 7 | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched. |
| Search | 8 | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated. |
| Study selection | 9 | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis). |
| Data collection process | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. |
| Data items | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made. |
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. |
| Summary measures | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). |
| Synthesis of results | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis. |
| Risk of bias across studies | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies). |
| Additional analyses | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified. |
| RESULTS | | |
| Study selection | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage ideally with a flow diagram. |
| Study characteristics | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations. |
| Risk of bias within studies | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12). |
| Results of individual studies | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot. |
| Synthesis of results | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency. |
| Risk of bias across studies | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15). |
| Additional analysis | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]). |
| DISCUSSION | | |
| Summary of evidence | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers). |
| Limitations | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). |
| Conclusions | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research. |
| FUNDING | | |
| Funding | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. |

Coupe menstruelle



Figure 2 - Coupe menstruelle



Figure 3 - Stérilisateur pour coupe menstruelle de marque "Meluna®"

Bibliographie

1. Une révolution au féminin | O.B.® [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.obtampons.be/une-revolution-au-feminin>
2. Vostral SL. Rely and Toxic Shock Syndrome: A Technological Health Crisis. *Yale J Biol Med.* déc 2011;84(4):447-59.
3. Kohen JM. The History of the Regulation of Menstrual Tampons. 2001 [cité 19 mars 2018]; Disponible sur: <https://dash.harvard.edu/handle/1/8852185>
4. Signez la pétition [Internet]. Change.org. [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.change.org/p/rendre-visible-la-composition-des-tampons-et-serviettes-hygiéniques>
5. Sécurité des produits d'hygiène féminine [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/securite-des-produits-dhygiene-feminine>
6. Howard C, Rose CL, Trouton K, Stamm H, Marentette D, Kirkpatrick N, et al. FLOW (finding lasting options for women). *Can Fam Physician.* juin 2011;57(6):e208-15.
7. Phillips-Howard PA, Nyothach E, Ter Kuile FO, Omoto J, Wang D, Zeh C, et al. Menstrual cups and sanitary pads to reduce school attrition, and sexually transmitted and reproductive tract infections: a cluster randomised controlled feasibility study in rural Western Kenya. *BMJ Open.* 23 2016;6(11):e013229.
8. Mitchell MA, Bisch S, Arntfield S, Hosseini-Moghaddam SM. A confirmed case of toxic shock syndrome associated with the use of a menstrual cup. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale.* août 2015;26(4):218-20.
9. Questions les plus fréquentes sur la coupe menstruelle Meluna [Internet]. Meluna : Coupe Menstruelle, coupelle menstruelle de nouvelle génération. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.meluna.fr/faq-coupe-menstruelle-meluna/>
10. FAQs | NaturCup® [Internet]. Naturcup. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.naturcup.com/faqs/?lang=en>
11. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. *The Lancet.* 25 nov 1978;1116-8.
12. Centre National de Référence des Staphylocoques - Bilans d'activité du CNR [Internet]. Centre National de Référence - Staphylocoques. [cité 14 mars 2018]. Disponible sur: <http://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2021394&pageId=129403>

13. Tierno PM, Hanna BA, Davies MB. Growth of toxic-shock-syndrome strain of staphylococcus aureus after enzymic degradation of « RELY » tampon component. The Lancet [Internet]. 19 mars 1983 [cité 15 mars 2018]; Disponible sur: https://ac-els-cdn-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/S0140673683917944/1-s2.0-S0140673683917944-main.pdf?_tid=3b18ef5b-e4eb-4473-8cbb-ac4dbf2fd614&acdnat=1521136315_bdb0123b8a488c6361d860d2fea398dc
14. Reiser RF, Hinzman SJ, Bergdoll MS. Production of toxic shock syndrome toxin 1 by Staphylococcus aureus restricted to endogenous air in tampons. J Clin Microbiol. août 1987;25(8):1450-2.
15. Tierno PM, Hanna BA. Propensity of tampons and barrier contraceptives to amplify Staphylococcus aureus Toxic shock syndrome toxin-I. Infect Dis Obstet Gynecol. 1994;2(3):140-5.
16. Schlievert PM. Comparison of Cotton and Cotton/Rayon Tampons for Effect on Production of Toxic Shock Syndrome Toxin. J Infect Dis. 1995;(172):1112-4.
17. Parsonnet J, Modern PA, Giacobbe KD. Effect of tampon composition on production of toxic shock syndrome toxin-1 by Staphylococcus aureus in vitro. J Infect Dis. janv 1996;173(1):98-103.
18. Wagner G, Bohr L, Wagner P, Petersen LN. Tampon-induced changes in vaginal oxygen and carbon dioxide tensions. Am J Obstet Gynecol. 15 janv 1984;148(2):147-50.
19. Fischetti VA, Chapman F, Kakani R, James J, Grun E, Zabriskie JB. Role of air in growth and production of toxic shock syndrome toxin 1 by Staphylococcus aureus in experimental cotton and rayon tampons. Rev Infect Dis. févr 1989;11 Suppl 1:S176-181.
20. Wong AC, Downs SA. Investigation by improved syringe method of effect of tampons on production in vitro of toxic shock syndrome toxin 1 by Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. nov 1989;27(11):2482-7.
21. Yarwood JM, Schlievert PM. Oxygen and carbon dioxide regulation of toxic shock syndrome toxin 1 production by Staphylococcus aureus MN8. J Clin Microbiol. mai 2000;38(5):1797-803.
22. Schlievert PM, Blomster DA. Production of staphylococcal pyrogenic exotoxin type C: influence of physical and chemical factors. J Infect Dis. févr 1983;147(2):236-42.
23. Onderdonk AB, Zamarchi GR, Rodriguez ML, Hirsch ML, Muñoz A, Kass EH. Qualitative assessment of vaginal microflora during use of tampons of various compositions. Appl Environ Microbiol. déc 1987;53(12):2779-84.
24. Onderdonk AB, Zamarchi GR, Rodriguez ML, Hirsch ML, Muñoz A, Kass EH. Quantitative assessment of vaginal microflora during use of tampons of various compositions. Appl Environ Microbiol. déc 1987;53(12):2774-8.

25. Li J, Wang W, Xu SX, Magarvey NA, McCormick JK. Lactobacillus reuteri-produced cyclic dipeptides quench agr-mediated expression of toxic shock syndrome toxin-1 in staphylococci. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 févr 2011;108(8):3360-5.
26. Friedrich EG, Siegesmund KA. Tampon-associated vaginal ulcerations. *Obstet Gynecol*. févr 1980;55(2):149-56.
27. Weissberg SM, Dodson MG. Recurrent vaginal and cervical ulcers associated with tampon use. *JAMA*. 16 sept 1983;250(11):1430-1.
28. Bonventre PF, Linnemann C, Weckbach LS, Staneck JL, Buncher CR, Vigdorth E, et al. Antibody responses to toxic-shock-syndrome (TSS) toxin by patients with TSS and by healthy staphylococcal carriers. *J Infect Dis*. nov 1984;150(5):662-6.
29. Stolz SJ, Davis JP, Vergeront JM, Crass BA, Chesney PJ, Wand PJ, et al. Development of serum antibody to toxic shock toxin among individuals with toxic shock syndrome in Wisconsin. *J Infect Dis*. mai 1985;151(5):883-9.
30. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - Etats des lieux [Internet]. 2013 [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
31. Muggeo A. Impact du microbiote vaginal dans le développement du choc toxique staphylococcique menstruel. [Lyon 1]: Claude Bernard; 2015.
32. Nonfoux L, Chiaruzzi M, Badiou C, Baude J, Tristan A, Thioulouse J, et al. Impact of currently marketed tampons and menstrual cups on *Staphylococcus aureus* growth and TSST-1 production in vitro. *Appl Environ Microbiol*. 20 avr 2018;
33. Tang Y-W, Himmelfarb E, Wills M, Stratton CW. Characterization of three *Staphylococcus aureus* isolates from a 17-year-old female who died of tampon-related toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol*. mai 2010;48(5):1974-7.
34. Leseigneur F, Toualbi L, Rieutord A, Chaumais M-C, Rouard C. Choc toxique staphylococcique menstruel : à propos d'un cas. *J Pharm Clin*. 1 mars 2017;36(1):43-8.
35. Hochwalt AE, Jones MB, Meyer SJ. Clinical safety assessment of an ultra absorbency menstrual tampon. *J Womens Health* 2002. févr 2010;19(2):273-8.
36. Veeh RH, Shirtliff ME, Petik JR, Flood JA, Davis CC, Seymour JL, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* biofilm on tampons and menses components. *J Infect Dis*. 15 août 2003;188(4):519-30.
37. Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn TW, et al. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. mai 2013;120(6):695-704; discussion 704-706.

38. MacPhee RA, Miller WL, Gloor GB, McCormick JK, Hammond J-A, Burton JP, et al. Influence of the Vaginal Microbiota on Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Production by *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol*. 15 mars 2013;79(6):1835-42.
39. Chatzopoulou M, Koufakis T, Ntava E, Gabranis I, Tsiakalou M. Intense, flu-like symptoms in women using menstrual devices: always think of staphylococcal Toxic Shock Syndrome. *Oxf Med Case Rep*. mai 2017;2017(5):omx020.
40. Shalaby T, Anandappa S, Pocock NJ, Keough A, Turner A. Lesson of the month 2: toxic shock syndrome. *Clin Med Lond Engl*. juin 2014;14(3):316-8.
41. Parsonnet J, Hansmann MA, Delaney ML, Modern PA, Dubois AM, Wieland-Alter W, et al. Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1-producing *Staphylococcus aureus* and the presence of antibodies to this superantigen in menstruating women. *J Clin Microbiol*. sept 2005;43(9):4628-34.
42. Parsonnet J, Goering RV, Hansmann MA, Jones MB, Ohtagaki K, Davis CC, et al. Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1)-producing strains of *Staphylococcus aureus* and antibody to TSST-1 among healthy Japanese women. *J Clin Microbiol*. août 2008;46(8):2731-8.
43. Parsonnet J, Hansmann MA, Seymour JL, Delaney ML, Dubois AM, Modern PA, et al. Persistence survey of toxic shock syndrome toxin-1 producing *Staphylococcus aureus* and serum antibodies to this superantigen in five groups of menstruating women. *BMC Infect Dis*. 23 août 2010;10:249.
44. Chase DJ, Schenkel BP, Fahr A-M, Eigner U. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of Vaginal Microflora and Epithelium in Women Using a Tampon with an Apertured Film Cover Compared with Those in Women Using a Commercial Tampon with a Cover of Nonwoven Fleece. *J Clin Microbiol*. avr 2007;45(4):1219-24.
45. Chase DJ, Schenkel BP, Fahr A-M, Eigner U, Tampon Study Group. Randomized, double-blind crossover study of vaginal microflora and epithelium in women using a tampon with a « winged » apertured film cover and a commercial tampon with a nonwoven fleece cover. *J Clin Microbiol*. avr 2010;48(4):1317-22.
46. Dixit S, Fischer G, Wittekind C. Recurrent menstrual toxic shock syndrome despite discontinuation of tampon use: is menstrual toxic shock syndrome really caused by tampons? *Australas J Dermatol*. nov 2013;54(4):283-6.
47. Tremlett W, Michie C, Kenol B, van der Bijl S. Recurrent menstrual toxic shock syndrome with and without tampons in an adolescent. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2014;33(7):783-5.
48. Strandberg KL, Peterson ML, Schaeffers MM, Case LC, Pack MC, Chase DJ, et al. Reduction in *Staphylococcus aureus* growth and exotoxin production and in vaginal interleukin 8 levels due to glycerol monolaurate in tampons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2009;49(11):1711-7.

49. Schlievert PM, Deringer JR, Kim MH, Projan SJ, Novick RP. Effect of glycerol monolaurate on bacterial growth and toxin production. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1992;36(3):626-31.
50. Projan SJ, Brown-Skrobot S, Schlievert PM, Vandenesch F, Novick RP. Glycerol monolaurate inhibits the production of beta-lactamase, toxic shock toxin-1, and other staphylococcal exoproteins by interfering with signal transduction. *J Bacteriol.* juill 1994;176(14):4204-9.
51. Barataud D, Tristan A, Ranc A-G, Liet J-M, Joram N, Launay E, et al. SIGNALEMENT DE CAS GROUPÉS DE SYNDROMES DE CHOC TOXIQUE STAPHYLOCOCCIQUE D'ORIGINE MENSTRUELLE, PAYS DE LA LOIRE, 2013 ET 2016 / REPORTING OF CLUSTERS OF STAPHYLOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME LINKED TO MENSTRUATION, PAYS DE LA LOIRE (FRANCE), 2013 AND 2016. *Bull Epidémiologique Hebd.* 23 janv 2018;(2):32-7.
52. Marton M. Staphylococcal Toxic Shock Syndrome Caused By An Intravaginal Product. A Case Report. *J Crit Care Med [Internet].* 1 janv 2016 [cité 14 mai 2018];2(1). Disponible sur: <http://content.sciendo.com/view/journals/jccm/2/1/article-p51.xml>
53. McDermott C, Sheridan M. Staphylococcal Toxic Shock Syndrome Caused by Tampon Use [Internet]. *Case Reports in Critical Care.* 2015 [cité 14 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/cricc/2015/640373/abs/>
54. Ellies E, Vallée F, Mari A, Silva S, Bauriaud R, Fourcade O, et al. [Toxic shock syndrome consecutive to the presence of vaginal tampon for menstruation regressive after early haemodynamic optimization and activated protein C infusion]. *Ann Fr Anesth Reanim.* janv 2009;28(1):91-5.
55. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, Matsuda K, Hatano M, Tokuhisa T. Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor- and interleukin-1-related gene polymorphisms. *Crit Care Med.* janv 2005;33(1):89-97; discussion 242-243.
56. Schlievert PM, Nemeth KA, Davis CC, Peterson ML, Jones BE. Staphylococcus aureus exotoxins are present in vivo in tampons. *Clin Vaccine Immunol CVI.* mai 2010;17(5):722-7.
57. Kansal R, Davis C, Hansmann M, Seymour J, Parsonnet J, Modern P, et al. Structural and functional properties of antibodies to the superantigen TSST-1 and their relationship to menstrual toxic shock syndrome. *J Clin Immunol.* mai 2007;27(3):327-38.
58. LeRiche T, Black AY, Fleming NA. Toxic shock syndrome of a probable gynecologic source in an adolescent: a case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2012;25(6):e133-137.
59. Gossack-Keenan KL, Kam AJ. Toxic Shock Syndrome: Still a Timely Diagnosis. *Pediatr Emerg Care.* 16 oct 2017;

60. Hill DR, Brunner ME, Schmitz DC, Davis CC, Flood JA, Schlievert PM, et al. In vivo assessment of human vaginal oxygen and carbon dioxide levels during and post menses. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2005;99(4):1582-91.
61. Juma J, Nyothach E, Laserson KF, Oduor C, Arita L, Ouma C, et al. Examining the safety of menstrual cups among rural primary school girls in western Kenya: observational studies nested in a randomised controlled feasibility study. *BMJ Open*. 04 2017;7(4):e015429.
62. Schlievert PM, Case LC, Nemeth KA, Davis CC, Sun Y, Qin W, et al. Alpha and beta chains of hemoglobin inhibit production of *Staphylococcus aureus* exotoxins. *Biochemistry*. 18 déc 2007;46(50):14349-58.
63. Informations sur l'entretien et le nettoyage de la cup menstruelle [Internet]. becup. [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.becup.fr/coupe-menstruelle/utilisation/entretien/>
64. Jacquemond I, Muggeo A, Lamblin G, Tristan A, Gillet Y, Bolze PA, et al. Complex ecological interactions of *Staphylococcus aureus* in tampons during menstruation. *Sci Rep*. 2 juill 2018;8(1):9942.
65. Wilson CD. Toxic shock syndrome and diaphragm use. *J Adolesc Health Care Off Publ Soc Adolesc Med*. déc 1983;4(4):290-1.

VU

NANCY, le 09 novembre 2018

Le Président de Thèse

NANCY, le 12 novembre 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Philippe JUDLIN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10541

NANCY, le 15 novembre 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Résumé

Introduction : Le syndrome du choc toxique staphylococcique lié aux règles est une entité définie depuis la fin des années 1970. De multiples recommandations existent et toutes font le lien avec les protections intravaginales. L'objectif de ce travail est de définir le lien entre les protections intravaginales et l'apparition de la maladie.

Matériel et méthodes : Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur la base des critères PRISMA 2009, et la recherche a été effectuée sur les bases de données PubMed, Cochrane Library, SUDOC et Google Scholar.

Résultats : La sélection a permis d'inclure 30 références (16 études, 13 cas cliniques et 1 thèse). Le taux de portage de *S. aureus* est en moyenne de 20%, tous sites confondus. Le portage vaginal est plus rare (environ 5% selon les études) et une faible proportion de femmes parmi les 20% sont porteuses de la souche toxigène. La colonisation par *S. aureus* n'est pas dépendante des tampons, mais leur utilisation peut diminuer la présence du germe contrairement aux résultats antérieurs et inhiber la production de la toxine (TSST-1), sauf pour les tampons en coton uniquement. La maladie peut survenir en l'absence de tampons et peut être récurrente. Le taux d'anticorps anti-TSST-1 est haut chez une grande majorité des femmes et le choc toxique ne survient que chez des femmes non immunisées. Il existe en revanche des femmes saines non immunisées porteuses de la toxine.

Discussion : Le déclenchement d'un choc toxique menstruel nécessite plusieurs facteurs favorisants. Les recommandations d'hygiène restent en vigueur pour les tampons et les coupes menstruelles. Il est nécessaire de poursuivre l'éducation des femmes sur les risques liés à ces dispositifs.

TITRE EN ANGLAIS : Staphylococcal Toxic Shock Syndrome and intravaginal periodic protections : History and Mechanisms - Systematic Review and Recommendations

THESE : Médecine Générale 2018

MOTS-CLES : Syndrome du choc toxique staphylococcique, staphylocoque doré, protections périodiques, tampons

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54500 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex
