



HAL
open science

Le choc toxique staphylococcique menstruel : épidémiologie, physiopathologie, traitement et rôle de TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1)

Amélie Jouzeau

► **To cite this version:**

Amélie Jouzeau. Le choc toxique staphylococcique menstruel : épidémiologie, physiopathologie, traitement et rôle de TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1). Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297525

HAL Id: hal-03297525

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297525v1>

Submitted on 15 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
Le 16 février 2018, sur un sujet dédié à :

**Le choc toxique staphylococcique menstruel : épidémiologie,
physiopathologie, traitement et rôle de TSST-1**
(toxic shock syndrome toxin-1)

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Amélie JOUZEAU

née le 24 mai 1991

Membres du Jury

Président et Directeur	Pr Raphaël DUVAL <i>Professeur des Universités</i>	Laboratoire de Microbiologie Faculté de Pharmacie Nancy
Juges	Dr Nejla AISSA <i>Praticien Hospitalier</i>	Laboratoire de Bactériologie CHRU Nancy
	Dr Patricia FRANCK <i>Praticien Hospitalier</i>	Laboratoire de Génétique CHRU Nancy
	Dr Sandrine HÉNARD <i>Praticien Hospitalier</i>	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales CHRU Nancy
	Dr Julien PERRIN <i>Maître de Conférences – Praticien Hospitalier</i>	Faculté de Pharmacie Nancy Service d'Hématologie Biologique CHRU Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR ☿	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☿ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

À Monsieur le Professeur Raphaël DUVAL,

Professeur de Microbiologie, Faculté de Pharmacie Nancy

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'avoir dirigé cette thèse, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

À Madame le Docteur Nejla AISSA,

Praticien Hospitalier, Laboratoire de Bactériologie, CHRU Nancy

Je suis honorée de vous compter parmi les membres du jury et vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail si spontanément. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Madame le Docteur Patricia FRANCK,

Praticien Hospitalier, Laboratoire de Génétique, CHRU Nancy

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

À Madame le Docteur Sandrine HÉNARD,

Praticien Hospitalier, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHRU Nancy

Ta présence au sein de ce jury m'était chère. Je tiens à te remercier sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail et pour la bienveillance dont tu fais preuve à mon égard.

À Monsieur le Docteur Julien PERRIN,

Maître de Conférences - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie - CHRU Nancy

Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail en acceptant de faire partie de ce jury. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

À mes parents,

Je vous remercie pour votre soutien indéfectible, vos encouragements et votre amour inconditionnel. Ces quelques mots ne suffisent pas à vous témoigner toute ma reconnaissance et tout l'amour que je vous porte.

À ma sœur Camille,

A ton soutien depuis toutes ces années, je sais que je pourrai toujours compter sur toi. A ta question « *Mais, tu la passes quand ta thèse ?* », tu as à présent la réponse !

À mes grands-parents,

Votre petite fille a bien grandi et, est à présent pharmacien. J'aurais tant souhaité que vous soyez présents en ce jour si important pour moi. J'espère faire votre fierté.

À Audrey, Claire, Djemila, Esther, Floriane, Lucie, Madeline et Virginie,

Pour ces années passées à vos côtés à user les bancs de la fac et à notre belle amitié remplie de rires, de rêves et de projets.

À Audrey,

Pour ton soutien sans faille dans les bons comme dans les mauvais moments. Notre amitié depuis 15 ans a encore de belles années devant elle.

À Madeline,

Merci pour tes conseils et ta bonne humeur perpétuelle. Que notre amitié se poursuive sous les palmiers d'Honolulu !

A Claire,

Merci pour ton soutien et notre belle amitié. Que notre projet culinaire se réalise à présent !

À Delphine,

Pour nos longues balades parisiennes et ton soutien depuis Toronto.

A ma famille, à mes amis,

Table des matières

Remerciements.....	
Table des matières	
Table des illustrations.....	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1
Partie I. La bactérie <i>Staphylococcus aureus</i>.....	2
I. Description	2
1. Caractères morphologiques	2
2. Caractères biochimiques.....	2
2.1. Catalase.....	2
2.2. Coagulase.....	3
2.3. ADNase thermostable.....	4
2.4. Fermentation du mannitol	4
3. Caractères cultureux.....	5
II. Facteurs de virulence	6
1. Toxines	7
1.1. Hémolysines	7
1.1.1. α -hémolysine.....	7
1.1.2. β -hémolysine.....	7
1.1.3. γ -hémolysine	8
1.1.4. δ -hémolysine.....	8
1.2. Leucotoxines.....	8
1.3. Exfoliatines.....	10
1.4. Entérotoxines	10
2. Enzymes	10
2.1. Coagulase libre	10
2.2. Staphylokinase.....	11
2.3. Protéases extracellulaires.....	11
2.4. FAME	11
3. Protéines de surface	12
3.1. MSCRAMM	12
3.1.1. Protéine de liaison au fibrinogène	12
3.1.2. Protéine de liaison à la fibronectine	13
3.1.3. Protéine de liaison au collagène	13
3.2. Protéine A	13
3.3. Sidérophore	14
4. Paroi bactérienne et capsule.....	14
4.1. Peptidoglycane et acides téichoïques	14
4.2. Capsule.....	15
5. Régulation des facteurs de virulence	15
III. Pathogénicité et épidémiologie.....	16
1. Bactériémie.....	16
2. Endocardite infectieuse.....	17

3. Infections de la peau et des tissus mous.....	18
4. Infections ostéo-articulaires	18
4.1. Ostéomyélite.....	19
4.2. Arthrite septique.....	19
4.3. Infection sur prothèse articulaire.....	19
5. Infections pleuro-pulmonaires	20
6. Infection sur matériel.....	20
7. Autres manifestations cliniques.....	21
7.1. Abscès épidural	21
7.2. Méningite	21
7.3. Infection des voies urinaires	21
7.4. Thrombophlébite septique	22
7.5. Syndrome du choc toxique	22
Partie II - Le choc toxique staphylococcique	23
I. Historique et généralités.....	23
II. Critères diagnostiques.....	24
1. Critères cliniques	24
2. Critères biologiques	25
3. Classification.....	25
III. Epidémiologie.....	25
1. Etats-Unis	25
1.1. Choc toxique staphylococcique non-menstruel	25
1.2. Choc toxique staphylococcique menstruel	26
2. France	26
2.1. Choc toxique staphylococcique non-menstruel	27
2.2. Choc toxique staphylococcique menstruel	27
IV. Implication des protections féminines périodiques	28
1. Tampon hygiénique	28
1.1. Historique.....	29
1.2. Tampon Rely®	31
1.3. Composition	33
2. Coupe menstruelle.....	37
V. Choc toxique staphylococcique et TSST-1	38
1. Présentation des superantigènes staphylococciques	38
1.1. Caractéristiques des superantigènes	38
1.2. Fréquence des souches productrices.....	39
1.3. Principaux clones producteurs.....	40
1.4. Structure générale	41
1.5. Propriétés communes.....	41
2. Particularités de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1).....	42
3. Récepteur de surface des lymphocytes T	45
3.1. Signature V β	45
3.2. Interaction RCT/TSST-1	46
4. Facteurs de prédisposition	47

4.1.	Souche toxigène de <i>Staphylococcus aureus</i>	48
4.2.	Production de TSST-1	48
4.2.1.	pH.....	49
4.2.2.	Oxygène.....	49
4.2.3.	Température.....	50
4.3.	Pénétration de TSST-1 à travers l'épithélium vaginal	50
4.4.	Taux d'anticorps neutralisant la toxine	52
4.5.	Rôle du lipopolysaccharide	52
4.6.	Typage HLA	53
5.	Physiopathologie.....	54
5.1.	Restimulation des lymphocytes T	57
6.	Tableau clinique.....	57
6.1.	Signes cliniques	58
6.2.	Chronologie d'apparition des premiers symptômes	59
7.	Diagnostic	60
7.1.	Analyses hématologiques	61
7.2.	Analyses biochimiques	61
7.3.	Analyses bactériologiques	61
7.4.	Examens d'imagerie médicale.....	61
7.5.	Autres analyses	61
8.	Prise en charge et traitement	62
8.1.	Mesures de réanimation	62
8.2.	Antibiothérapie adaptée.....	63
8.2.1.	Linézolide	65
8.2.2.	Daptomycine	68
8.2.3.	Tigécycline	68
8.3.	Immunoglobulines intraveineuses	68
9.	Complication exceptionnelle : la gangrène	69
10.	Récidive	70
11.	Prévention.....	71
12.	Perspectives	73
12.1.	Essais cliniques.....	73
12.1.1.	Immunoglobulines intraveineuses	73
12.1.2.	Vaccin	73
	Conclusion	76
	Bibliographie.....	78
	Annexes.....	87

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Test de la catalase	3
Figure 2 : Test de la coagulase en tube	3
Figure 3 : Test de la thermonucléase	4
Figure 4 : Fermentation du mannitol chez <i>S. aureus</i>	5
Figure 5 : Croissance de <i>S.aureus</i> sur gélose Baird-Parker.....	6
Figure 6 : Différents facteurs de virulence de <i>S. aureus</i>	7
Figure 7 : (A) Formation de pores transmembranaires par la leucocidine de Panton-Valentine (LPV) et (B) cibles cellulaires.....	9
Figure 8 : Structure de la staphylocoagulase	11
Figure 9 : Structure des MSCRAMM, exemple des protéines de liaison au fibrinogène A et B	12
Figure 10 : Représentation schématique de la protéine A	14
Figure 11 : Structure schématique du peptidoglycane de <i>S. aureus</i>	15
Figure 12 : Exemple d'infections cutanées à <i>S. aureus</i> : (A) impétigo (52) ; (B) abcès (53) ; (C) fasciite nécrosante	18
Figure 13 : La desquamation, signe tardif d'un choc toxique staphylococcique	24
Figure 14 : Cas de choc toxique staphylococcique déclarés spontanément auprès du Centre National de Références des Staphylocoques entre 1994 et 2014 en France	27
Figure 15 : Cas de choc toxique staphylococcique menstruel déclarés spontanément auprès du Centre National de Références des Staphylocoques entre 1990 et 2016 en France.....	28
Figure 16 : Le tampon à applicateur « Tampax » créé par Earle Cleveland Haas en 1933	30
Figure 17 : Evolution du nombre de cas de choc toxique aux Etats-Unis entre 1979 et 1996 et principales mesures mises en place par les autorités sanitaires américaines.....	32
Figure 18 : Croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> et production de TSST-1 <i>in vitro</i> selon les modèles de tampons périodiques étudiés	36
Figure 19 : Exemple de coupe menstruelle.....	37
Figure 20 : Mécanisme d'action du superantigène bactérien TSST-1	39
Figure 21 : Principaux clones identifiés lors de chocs toxiques staphylococciques menstruels déclarés auprès du Centre National de Références des Staphylocoques en 2014	41
Figure 22 : Structure tridimensionnelle de TSST-1	43
Figure 23 : Structure tridimensionnelle du superantigène de groupe I TSST-1, (A) vue avant, (B) vue arrière	44
Figure 24 : Structure du récepteur de surface des lymphocytes T	45
Figure 25 : Sites de liaison de TSST-1 au niveau de la région V β 2 du RCT	47
Figure 26 : Acides aminés impliqués dans le complexe TSST-1-V β 2	47
Figure 27 : (A) Localisation des deux capteurs de pression chez les patientes et (B) pression partielle en oxygène moyenne avant (histogrammes noirs) et après (histogrammes blancs) l'insertion d'un tampon, mesurée grâce aux capteurs en début de cycle menstruel	50
Figure 28 : Effets histopathologiques de l'application topique de TSST-1 sur une muqueuse vaginale de porc préalablement incisée avec un scalpel.....	51
Figure 29 : Le rôle central du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) dans la réaction inflammatoire	56

Figure 30 : (A) Rash maculaire au niveau de la poitrine; (B) Hyperhémie conjonctivale ; (C) Desquamation palmaire.....	58
Figure 31 : Chronologie d'apparition des signes cliniques lors d'un choc toxique.....	59
Figure 32 : Moment d'apparition des 1 ^{ers} symptômes du choc toxique au cours de la journée.....	59
Figure 33 : Prise en charge hémodynamique du patient en état de choc septique.....	63
Figure 34 : Mécanisme d'action du linézolide.....	65
Figure 35 : Effets des antibiotiques (vancomycine, nafcilline, clindamycine et linézolide) sur (A) la croissance de S. aureus et (B) la production de TSST-1.....	67
Figure 36 : Mécanisme d'action de la daptomycine.....	68
Figure 37 : (A) Abscess mammaire avec desquamation ; (B) Gangrène sèche avec ligne de démarcation au niveau des doigts et desquamation.....	70
Figure 38 : Patientes ayant connu un épisode de récurrence (en pourcentage cumulé) selon le groupe de traitement, dans les 5 mois suivants l'épisode initial de choc toxique.....	71
Figure 39 : Flyer réalisé par le CNR Staphylocoques à l'intention du grand public.....	72
Figure 40 : Design de l'étude de phase I du vaccin BioMed rTSST-1v.....	74
Figure 41 : Variation des titres d'anticorps après chacune des 2 injections de vaccin selon la cohorte de traitement (analyse en per-protocole).....	75

Liste des tableaux

Tableau I : Composés et résidus indésirables retrouvés au cours de l'analyse de 3 modèles différents de tampons hygiéniques	34
Tableau II : Exemples de quelques pathologies associées à des superantigènes staphylococciques	40
Tableau III : Spécificité V β des superantigènes staphylococciques chez l'Homme	46
Tableau IV : Définitions d'un sepsis et d'un choc septique	60
Tableau V : Alternatives thérapeutiques lors d'un choc toxique staphylococcique.....	64
Tableau VI : Recommandations à destination des utilisatrices de tampons	72

Liste des annexes

Annexe 1 : Le « Dr. Aveling's Vaginal Tampon-Tube » publié en 1879 dans le British Medical Journal	87
Annexe 2 : Le dispositif « Kotams [®] » créé par Kimberly-Clark dans les années 1960.....	88
Annexe 3 : Le tampon « Rely [®] » créé par Procter & Gamble en 1975	89
Annexe 4 : Questionnaire envoyé par le Centre National de Référence des Staphylocoques aux participantes à l'enquête sur l'utilisation de tampons périodiques comme protection périodique	90
Annexe 5 : Questionnaire transmis par le CNR Staphylocoques aux participantes à l'enquête nationale sur l'usage des tampons hygiéniques et le choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle (Juillet 2017).....	92
Annexe 6 : Résumé du projet du CNR Staphylocoques intitulé " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel"	100
Annexe 7 : Projet du CNR Staphylocoques " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel" – fiche d'information patiente.....	101
Annexe 8 : Projet du CNR Staphylocoques " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel" – fiche consentement patiente.....	102
Annexe 9 : Projet du CNR Staphylocoques " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel" – procédure d'envoi des échantillons	103
Annexe 10 : Projet du CNR Staphylocoques " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel" – fiche de recueil de données.....	104

Liste des abréviations

ADAM10	<i>A disintegrin and metalloprotease domain 10</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNase	Désoxyribonucléase
ALAT	Alanine aminotransférase
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
AS	Arthrite septique
ASAT	Aspartate aminotransférase
BSA	Bactériémie à <i>Staphylococcus aureus</i>
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CDR	<i>Complementary determining region</i>
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
Cif	<i>Clumping factor</i>
CMH II	Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
CMI	Concentration minimale inhibitrice
Cna	<i>Collagen-binding protein</i>
CNR	Centre national de référence
Coa	Coagulase
CPAg	Cellule présentatrice d'antigène
CPK	Créatine phosphokinase
CTS	Choc toxique staphylococcique
CTSm	Choc toxique staphylococcique menstruel
CTSnm	Choc toxique staphylococcique non menstruel
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DL	Dose létale
EI	Endocardite infectieuse
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ES	Entérotoxine staphylococcique
ET	Exfoliatine
FAME	<i>Fatty acid modifying enzyme</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FDCA	<i>Federal food, drug, and cosmetic act</i>
FnBPA	<i>Fibronectin-binding protein A</i>
FnBPB	<i>Fibronectin-binding protein B</i>

FR	<i>Frame work region</i>
HCL	Hospices civils de Lyon
IDSA	<i>Infectious diseases society of America</i>
IFN	Interféron
IgG	Immunoglobulines de type G
IGIV	Immunoglobulines G intraveineuses
IgM	Immunoglobulines de type M
IL	Interleukine
INC	Institut national de la consommation
InVS	Institut de veille sanitaire
IPTM	Infection de la peau et des tissus mous
ISO	Infection du site opératoire
IV	Intraveineux
LPS	Lipopolysaccharide
LPV	Leucocidine de Panton-Valentine
LT	Lymphocyte T
MSA	<i>Mannitol salt agar</i>
MSCRAMM	<i>Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i>
NaCl	Chlorure de sodium
NK	<i>Natural killer</i>
NFS	Numération formule sanguine
NF-κB	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
OM	Ostéomyélite
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCR	Amplification en chaîne par polymérase
PO ₂	Pression partielle en oxygène
RCT	Récepteur de surface des lymphocytes T
RR	Risque relatif
RTL	Récepteur <i>Toll-Like</i>
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SCT	Syndrome du choc toxique
SCTm	Syndrome du choc toxique menstruel
SCTnm	Syndrome du choc toxique non menstruel
ScvO ₂	Saturation en oxygène du sang veineux central
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TSS	<i>Toxic shock syndrome</i>
TSST-1	<i>Toxic shock syndrome toxin-1</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Le choc toxique staphylococcique (CTS) est une complication rare d'infection à *Staphylococcus aureus*, spécifiquement de souches productrices de toxines, au cours duquel certaines toxines bactériennes, à activité superantigénique, stimulent la prolifération d'un grand nombre de lymphocytes T et provoquent une avalanche cytokinique. Ce phénomène se manifeste cliniquement par de la fièvre, un rash et un syndrome de défaillance multiviscérale d'aggravation rapide, majoritairement chez des sujets jeunes et en bonne santé (1).

On distingue deux types de CTS : le CTS non menstruel (CTSnm) pouvant survenir chez les deux sexes à la suite de n'importe quelle infection ou consécutivement à la rupture de la barrière cutanéomuqueuse (abcès, brûlure, intervention chirurgicale, ...) chez des personnes colonisées ; et le CTS menstruel (CTSm) survenant, quant à lui, chez les femmes en âge de procréer, au cours de leurs menstruations ou peu de temps après la fin de ces dernières (2).

Le marqueur biologique identifié comme étant associé à l'ensemble des cas de CTS d'origine menstruelle est la toxine superantigénique TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome Toxin-1*) (3).

Décrit pour la première fois en 1978, le choc toxique staphylococcique a connu une forte médiatisation au début des années 1980, lorsque son incidence aux Etats-Unis a brusquement augmenté lors de la commercialisation de tampons hygiéniques « super-absorbants » qui ont, depuis, été retirés du marché (4).

En France, jusqu'à la fin des années 1990, le CTSm semblait avoir disparu. Cependant, on observe une recrudescence de la maladie depuis les années 2000, avec notamment un pic de 19 cas signalés auprès du Centre National de Référence des Staphylocoques de Lyon en 2016. Le tampon hygiénique, dispositif intime plébiscité par plus de 70% de la population féminine, et pouvant être utilisé durant la moitié de leur vie, est ainsi devenu un objet de méfiance (5). Depuis plusieurs mois, les médias se sont emparés de ce sujet qui interpelle autant qu'il inquiète.

Ce document essaiera de répondre à certaines questions que soulève le problème :

Le CTSm est-il uniquement lié au port de tampons hygiéniques ?

Le port de coupe menstruelle est-il la solution pour éviter un éventuel CTSm ?

Certaines femmes sont-elles plus à risque que d'autres de développer un CTSm ?

Quelles précautions peuvent être prises afin d'éviter de développer un CTSm ?

Partie I. La bactérie *Staphylococcus aureus*

L'étymologie de *Staphylococcus* (du grec [staphyle], grappe de raisin et [kokkos], grain de raisin) provient de la morphologie caractéristique de ces bactéries. Cette famille a été décrite pour la première fois en 1880 par le chirurgien Alexander Ogston lors d'un prélèvement de pus dans un abcès articulaire. Quatre années plus tard, selon la couleur des colonies obtenues en culture, l'allemand Friedrich Julius Rosenbach distingua *Staphylococcus aureus* (du latin [aurum], or) et *Staphylococcus albus* (du latin [albus], blanc) renommé plus tard *Staphylococcus epidermidis* (6).

I. Description

1. Caractères morphologiques

Les staphylocoques sont de petits cocci immobiles mesurant 0,8 à 1 μm de diamètre. Leur épaisse couche de peptidoglycane entraînant une absence de décoloration par l'alcool lors de la méthode de coloration de Gram, les classe parmi les bactéries à Gram positif.

Ils sont le plus souvent regroupés sous forme de grappes mais peuvent aussi se retrouver isolés ou sous forme de diplocoques (7).

2. Caractères biochimiques

S.aureus possède de nombreuses caractéristiques biochimiques spécifiques, notamment une activité catalase, spécifique de genre (contrairement aux streptocoques), la présence d'une coagulase et d'une thermonucléase (ADNase), ainsi que la capacité à métaboliser le mannitol, toutes trois spécifiques d'espèce (7).

2.1. Catalase

La catalase, présente chez tous les staphylocoques, est une enzyme qui décompose l'eau oxygénée (H_2O_2) en eau et oxygène. Pour la mettre en évidence, deux méthodes existent. La première consiste à ajouter, sans agiter, quelques gouttes d'eau oxygénée à 3% dans une suspension bactérienne préalablement placée dans un tube à hémolyse.

La seconde méthode consiste à émulsionner une colonie bactérienne dans une goutte d'eau oxygénée à 10 volumes sur une lame porte objet.

Dans les deux cas, si la catalase est présente chez la souche bactérienne testée, un dégagement gazeux apparaît (figure 1).



Figure 1 : Test de la catalase
(Source : Hardy Diagnostics TM)

2.2. Coagulase

La coagulase (Coa) est une protéine extracellulaire d'environ 670 acides-aminés qui se lie à la prothrombine de l'hôte *via* ses résidus N-terminaux. Le complexe prothrombine-Coa, également appelé staphylo-thrombine convertit le fibrinogène soluble en un caillot de fibrine insoluble (8) (9) (10). C'est la base du test de la coagulase en tube qui consiste à incuber à 37°C, 0,5 mL de la culture en bouillon de la souche à tester avec 0,5 mL de plasma de lapin durant 24 heures (11). Si la bactérie possède une coagulase, un caillot sera alors visible au fond du tube (figure 2).

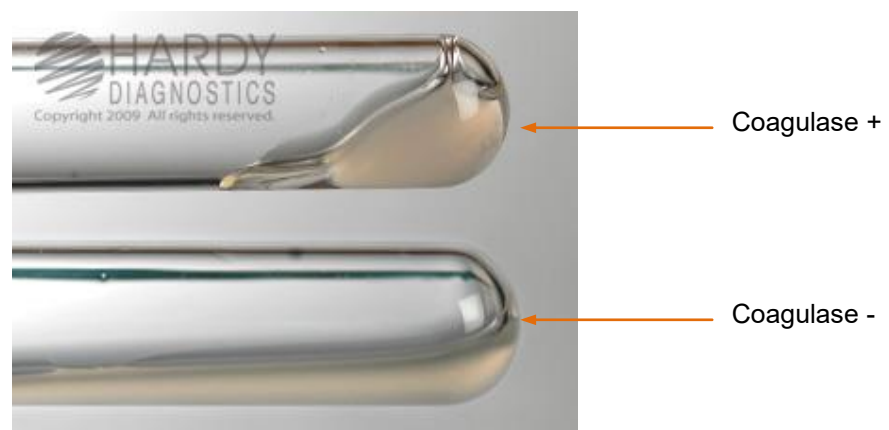


Figure 2 : Test de la coagulase en tube
(Source : Hardy Diagnostics TM)

Parmi les cocci à Gram positif et catalase positive d'origine humaine, seules les souches de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* subsp. *aureus*, *S. aureus* subsp. *anaerobius*) provoquent la coagulation du plasma de lapin en 24 heures (11).

Des scientifiques affirment qu'il n'existe pas de lien formel entre la présence d'une coagulase et la virulence de la souche bactérienne qui la possède (8). Cependant, la coagulase permettrait aux bactéries de lutter contre les anticorps et la phagocytose par les leucocytes (7).

2.3. ADNase thermostable

Également appelée thermonucléase, l'ADNase thermostable est une endonucléase résistante à une température de 100°C pendant 15 minutes. Cette enzyme hydrolyse les liaisons phosphodiester des molécules d'ADN (acide désoxyribonucléique) (12). Elle est caractéristique des souches de *S. aureus*.

La thermonucléase est recherchée sur le milieu ADN-bleu de toluidine, en tubes de 8 mL à couler dans des boîtes de Pétri au moment de l'emploi.

Le protocole de ce test nécessite de cultiver à 37°C pendant 24 heures la souche à identifier dans un bouillon cœur-cerveille, puis de chauffer la culture à 100°C pendant 15 minutes avant de la laisser refroidir. Enfin, il faut découper des puits de 4 à 5 mm de diamètre dans le milieu ADN-bleu de toluidine et les remplir de la culture préparée préalablement avant d'incuber à 37°C pendant 4 heures au minimum.

Si la souche bactérienne possède une ADNase thermostable, une zone rose de métachromasie apparaît autour du puits (figure 3) (11).

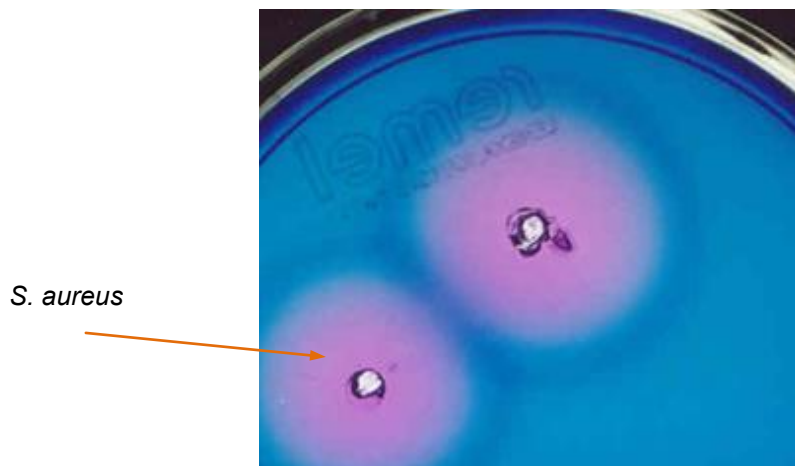


Figure 3 : Test de la thermonucléase (13)
(Source : St Louis Community College, Karen M Kiser)

2.4. Fermentation du mannitol

La gélose Chapman, également appelée milieu MSA (Mannitol Salt Agar), est un milieu de culture sélectif des bactéries halophiles. Dans ce milieu, la croissance de nombreuses

bactéries est inhibée par la forte concentration en chlorure de sodium (75 g de NaCL pour 1 L de préparation).

Une fois la préparation MSA coulée et solidifiée dans des boîtes de Pétri, le milieu est ensemencé par étalement avec la souche bactérienne à identifier. Après une incubation à 37°C durant 48 heures, l'interprétation est possible.

Si la bactérie fermente le mannitol, un halo jaune apparaît autour des colonies bactériennes. En effet, l'acidification du milieu par les bactéries fermentant le mannitol est révélée par le changement de couleur du rouge de phénol, un indicateur coloré de pH (figure 4) (14).



Figure 4 : Fermentation du mannitol chez *S. aureus* (15)
(Source : Science Prof Online)

3. Caractères cultureux

S. aureus se développe sur des milieux de culture courants (gélose nutritive, gélose trypticase soja, ...) en 18h à 24h avec une croissance optimale à 37°C (culture possible entre 10°C et 45°C). Le pH optimal est, quant à lui, compris entre 7,2 et 7,4.

Sur gélose standard, les colonies de *S. aureus* sont rondes, convexes, opaques et de couleur jaunâtre. En gélose profonde, on observe une croissance bactérienne sur toute la hauteur du tube signifiant un caractère aéro-anaérobie facultatif.

S.aureus étant une bactérie halophile, la culture en milieu Chapman est parfois utilisée pour l'isoler.

La gélose Baird-Parker est également un milieu d'isolement sélectif dont les constituants sont :

- le chlorure de lithium qui inhibe la croissance des bactéries à Gram négatif,
- le tellurite de potassium qui après réduction en tellure métallique noir par les staphylocoques forme des colonies noires,

- le jaune d'œuf qui contient des lipoprotéines produisant un halo d'éclaircissement autour des colonies lorsqu'elles sont hydrolysées par des lipoprotéinases, et de la lécithine provoquant une opacification dans le halo en cas de présence d'une lécithinase.

Après une incubation de 24h à 48h à 37°C, des colonies noires de 0,5 mm à 2 mm (selon la durée d'incubation 24h vs 48h), brillantes, convexes avec présence d'un halo d'éclaircissement sont caractéristiques de *S. aureus* (figure 5) (7) (11).

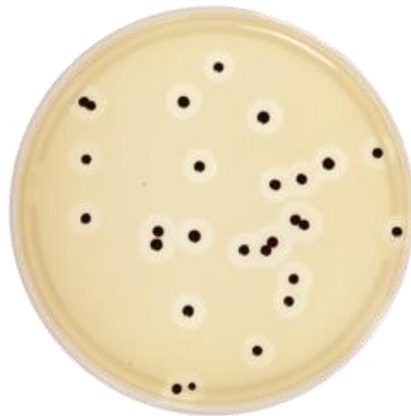


Figure 5 : Croissance de *S.aureus* sur gélose Baird-Parker (16)
(Source : Biomérieux TM)

II. Facteurs de virulence

La pathogénicité de *S. aureus* dépend de nombreux facteurs de virulence (dont la majorité est représentée dans la figure 6) que l'on peut classer en trois catégories : les toxines sécrétées, les enzymes produites et les protéines de surface. Ces facteurs permettent l'adhésion, la croissance et l'invasion bactériennes dans les cellules et tissus hôtes. Les composants de la paroi bactérienne et de la capsule jouent également un rôle dans le pouvoir pathogène de la bactérie (17).

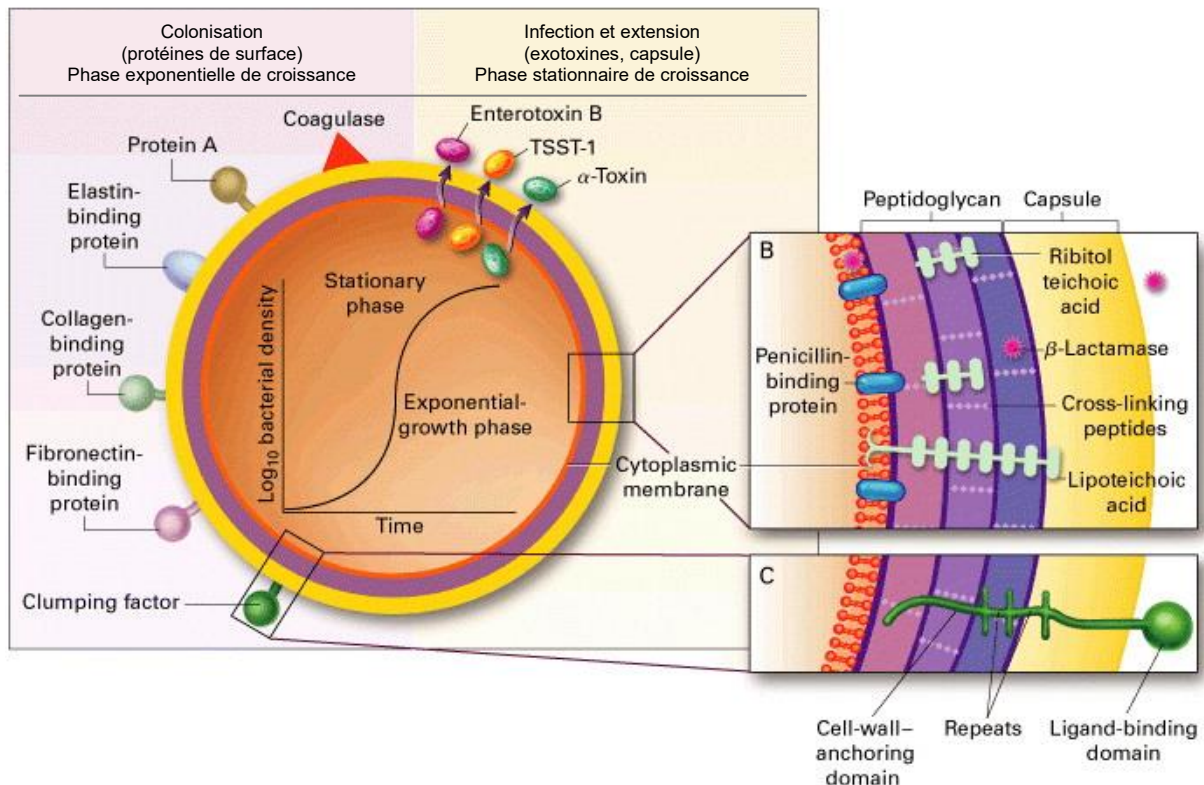


Figure 6 : Différents facteurs de virulence de *S. aureus* (18)
(Adapté d'après Lowy FD. *N Engl J Med* 1998)

1. Toxines

1.1. Hémolysines

1.1.1. α-hémolysine

L'α-hémolysine (parfois dénommée α-toxine) est l'hémolysine la plus étudiée chez *S. aureus* et appartient à la classe des toxines formant des tonneaux de type bêta. L'α-hémolysine est sécrétée sous forme d'un monomère, capable de s'oligomériser en une structure heptamérique à travers la membrane des cellules hôtes (19). La formation de pores, à travers les membranes des globules rouges et des leucocytes, se fait *via* la liaison de l'α-hémolysine à son récepteur protéique ADAM10 (A Disintegrin And Metalloprotease domain 10), récemment identifié. La liaison α-hémolysine/récepteur ADAM10 entraîne alors l'influx de Ca^{2+} et l'efflux de K^+ à travers les pores formés. La perturbation de l'homéostasie engendrée conduit à la lyse de l'hématie et du leucocyte (17).

1.1.2. β-hémolysine

La β-hémolysine est une sphingomyélinase. Bien que son mode d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été proposé que l'hydrolyse de la sphingomyéline désorganiserait

la bicouche lipidique de la membrane plasmique des cellules, ce qui perturberait la fluidité membranaire (17).

1.1.3. γ -hémolysine

La γ -hémolysine, exprimée chez 97% des souches de *S. aureus*, est constituée de deux composants de classe S lents (HlgA et HlgC) et d'un composant de classe F rapide (HlgB). Elle possède une activité hémolytique grâce aux pores qu'elle forme au travers des membranes cellulaires (8).

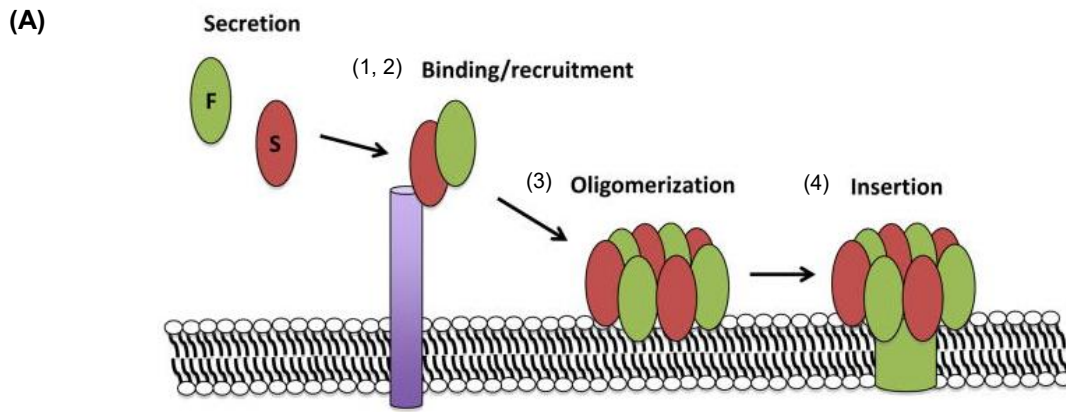
1.1.4. δ -hémolysine

La δ -hémolysine, produite par la majorité des souches de *S. aureus*, est un petit peptide, composé d'acides aminés hydrophiles et hydrophobes, qui possède une activité hémolytique (17) (20) (21).

1.2. Leucotoxines

La leucocidine de Panton-Valentine (LPV), tout comme la γ -hémolysine, font partie de la famille des toxines synergohyménotropes. Ces protéines sont constituées de deux composants non associés mais agissant en synergie sur les membranes cellulaires (8).

Les leucotoxines, toxines destructrices de leucocytes, exercent vraisemblablement leur action cytolytique *via* des récepteurs, bien que peu soient caractérisés à ce jour. Ces toxines appartiennent à la famille des toxines Luk dans laquelle, la LPV, possède la plus forte virulence (17). La LPV est constituée d'un élément de classe S (LukS-PV, 312 AA, 320 kDa) possédant une forte affinité pour les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, et d'un autre de classe F (LukF-PV, 325 AA, 340 kDa), permettant la formation de pores à travers la membrane après fixation de LukS-PV (figure 7) (8).



1 : reconnaissance du récepteur par la protéine de classe S ; 2 : recrutement de la protéine de classe F par la protéine de classe S ; 3 : dimérisation puis oligomérisation ; 4 : formation d'un tonneau transmembranaire de type β

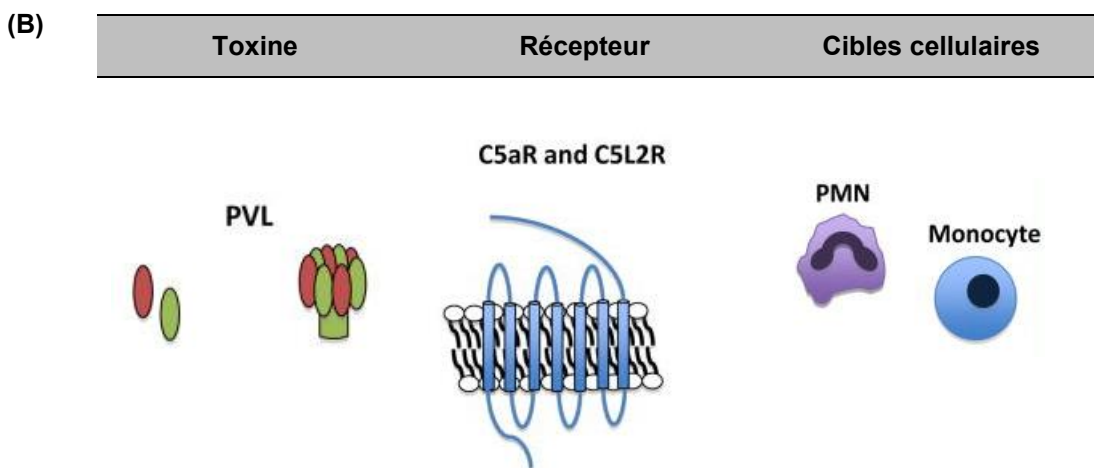


Figure 7 : (A) Formation de pores transmembranaires par la leucocidine de Pantone-Valentine (LPV) et (B) cibles cellulaires (22)
(Adapté d'après DuMont & Torres Trends Microbiol 2014)

F: protéine de classe F ; S: protéine de classe S ; PVL: leucocidine de Pantone-Valentine ; C5aR : récepteur de type 1 à la fraction 5a du complément ; C5L2R : récepteur de type 2 à la fraction a du complément ; PMN : polynucléaire neutrophile

Récemment décrite, la fixation de la LPV se fait *via* sa sous-unité LukS-PV qui se lie aux récepteurs de la fraction C5a du complément, C5aR et C5L2. Cette identification permet de mieux comprendre pourquoi la LPV cible les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les monocytes, cellules exprimant fortement les récepteurs au C5a et pas les lymphocytes, ces derniers n'exprimant ni C5aR ni C5L2 (23). A la différence des autres toxines de *S. aureus* formant des pores membranaires, la LPV n'est pas hémolytique. A faible concentration, elle provoque une apoptose des polynucléaires neutrophiles consécutive à la formation de pores dans la membrane mitochondriale. A une concentration plus élevée, elle provoque une lyse de ces cellules par formation de pores dans la

membrane plasmique (24). La LPV est sécrétée par une faible proportion de souches de *S. aureus* en Europe (2% à 3%) (25).

1.3. Exfoliatines

Il existe, à ce jour, 4 sérotypes d'exfoliatines (ET) dont 3 rencontrés en pathologie humaine (ETA, ETB et ETD). Le syndrome d'exfoliation généralisée (ou syndrome de la peau ébouillantée) ainsi que l'impétigo bulleux staphylococcique sont dus aux exfoliatines A et B. L'ETD semble, quant à elle, être associée à la formation d'abcès cutanés et de furoncles (26).

Les exfoliatines agissent au niveau de l'épiderme entre le *stratum spinosum* (couche épineuse) et le *stratum granulosum* (couche granuleuse) et provoquent une perturbation des desmosomes *via* le clivage protéolytique de la desmogléine 1. Ce clivage induit un décollement intra-épidermique qui conduit à l'apparition de cloques épidermiques (27).

Ces toxines sont produites par environ 5% des souches de *S. aureus* (21).

1.4. Entérotoxines

Les entérotoxines staphylococciques (ES) sont l'une des causes les plus fréquentes d'intoxications alimentaires. Ces toxines sont sécrétées par des souches entérotoxigènes de *S. aureus*, thermostables et résistantes aux enzymes protéolytiques du suc digestif. Il existe plus de 20 ES identifiées à ce jour, différenciées en fonction de leur hétérogénéité antigénique mais, seules certaines d'entre elles ont été clairement étudiées. Les sérotypes ESA, ESB et ESD sont les plus fréquemment rencontrés lors d'intoxications alimentaires.

Ces toxines possèdent un effet pyrogène ainsi qu'une activité superantigénique qui entraîne l'activation et la prolifération des lymphocytes T (17) (28).

Selon les études, 10% à 70% des souches de *S. aureus* produisent des entérotoxines (29).

Le rôle de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1), autrefois appelée entérotoxine staphylococcique F (ESF) sera détaillé dans un prochain chapitre (30).

2. Enzymes

2.1. Coagulase libre

La coagulase libre est détectée *via* le test de la coagulase en tube (*chap.I, § 2. Caractères biochimiques*).

La coagulase ou staphylocoagulase est une protéine extracellulaire d'environ 670 acides-aminés. Les 282 acides aminés N-terminaux, comprenant les domaines α -hélicoïdaux D1-

D2, se lie à l'extrémité C-terminale de la prothrombine. Les domaines D1-D2 sont suivis d'une région de liaison de 153 résidus, dont la fonction est encore inconnue. L'extrémité C-terminale de la coagulase est constituée de 2 à 8 répétitions en tandem d'un peptide de 27 résidus (figure 8). La thrombine, activée sans clivage protéolytique, transforme ainsi le fibrinogène en fibrine (10).

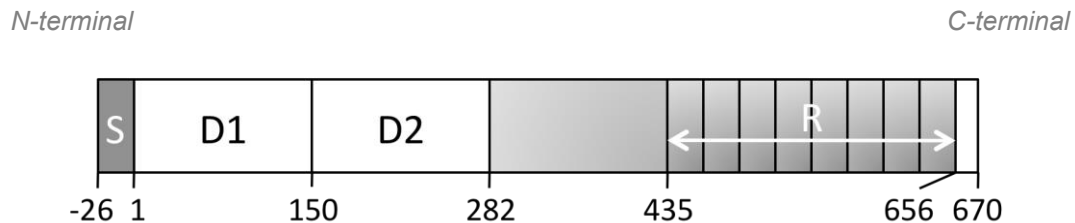


Figure 8 : Structure de la staphylocoagulase (31)
(Adapté d'après Friedrich et al. Nature 2003)

S : séquence signal ; D1 & D2 : domaines α -hélicoïdaux ; R : répétitions C-terminales

2.2. Staphylokinase

La staphylokinase est une protéine sécrétée par de nombreuses souches de *S. aureus* qui active le plasminogène en plasmine. Son action fibrinolytique permet la fragmentation des caillots de fibrine. Une hypothèse est posée selon laquelle cette enzyme, en provoquant une protéolyse étendue, pourrait favoriser la fuite staphylococcique à partir des caillots de fibrine et faciliter la dissémination systémique des bactéries depuis le site infectieux (32).

2.3. Protéases extracellulaires

Plusieurs enzymes extracellulaires à activité protéolytique sont produites par *S. aureus* dont la sérine protéase V8 (ou SspA), les cystéine protéases staphopaine A (ou ScpA) et B (ou SspB), la métalloprotéase zinc-dépendante auréolysine, et plusieurs enzymes sérine protéase « like ». Si leur production a été mise en évidence au cours d'infections à *S. aureus* chez l'Homme et dans des modèles murins, leur rôle physiopathologique demeure incertain puisque l'inactivation sélective de l'une ou l'autre d'entre elles ne diminue généralement pas la virulence de la souche bactérienne (33).

2.4. FAME

L'enzyme FAME (*Fatty Acid Modifying Enzyme*) agit avec une lipase et modifie les acides gras antibactériens au sein des abcès, favorisant la survie des staphylocoques. Quatre-vingt pourcents des souches de *S. aureus* expriment cette enzyme (34).

3. Protéines de surface

Les protéines de surface peuvent intervenir à différents niveaux : la colonisation, l'adhésion, l'invasion et la diffusion de la bactérie dans l'organisme hôte (8).

3.1. MSCRAMM

S.aureus se fixe à la matrice extracellulaire et aux cellules par l'intermédiaire d'adhésines appartenant à la famille des MSCRAMM (*Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules*). Elles sont, pour la plupart, ancrées dans le peptidoglycane bactérien *via* des liaisons covalentes (8).

Les MSCRAMM staphylococciques se composent, entre autres, des protéines de liaison au fibrinogène ou *clumping factors* (ClfA et ClfB), des protéines de liaison à la fibronectine (FnBPA et FnBPB) et de la protéine de liaison au collagène (Cna). Ces protéines partagent une structure commune. En position C-terminale se trouve la région d'ancrage à la paroi cellulaire avec un domaine hydrophobe et un domaine chargé positivement. Dans la majorité des cas, l'ancrage à la paroi cellulaire est médié par une enzyme, la sortase A, qui clive le motif d'ancrage de la paroi cellulaire LPXTG à la jonction thréonine-glycine (figure 9) et catalyse la liaison covalente de la protéine au peptidoglycane (35).

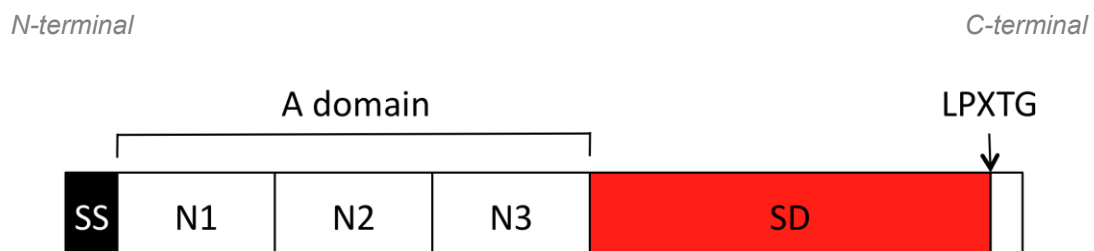


Figure 9 : Structure des MSCRAMM, exemple des protéines de liaison au fibrinogène A et B (35)
(Adapté d'après Paharik et al. *Microbiol Spectr* 2016)

SS : séquence signal ; SD : domaine sérine-aspartate ; N1, N2, N3 : sites de liaison au fibrinogène ; SD : répétition région sérine-aspartate ; LPXTG : motif d'ancrage à la paroi cellulaire

3.1.1. Protéine de liaison au fibrinogène

Les protéines de liaison au fibrinogène ou *clumping factors* sont des récepteurs pour le fibrinogène. ClfA et ClfB provoquent l'agrégation des bactéries en présence de plasma et constituent un facteur de virulence en cas d'infections de plaies ou d'infections sur corps étrangers (8).

3.1.2. Protéine de liaison à la fibronectine

Les protéines de liaison à la fibronectine (FnBPA et FnBPB) permettent l'adhésion et l'invasion de *S. aureus*. FnBPA et FnBPB sont des récepteurs pour la fibronectine qui jouent un rôle dans l'adhérence des bactéries aux caillots plasmatiques mais également aux cathéters, prothèses et autres biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang (8). Le rôle des protéines de liaison à la fibronectine a été démontré dans l'infection systémique par *S. aureus*, FnBPA et FnBPB étant jugées essentielles à l'établissement d'une bactériémie associée à un sepsis (septicémie) suite à une effraction de la barrière cutané-muqueuse (36).

3.1.3. Protéine de liaison au collagène

La protéine de liaison au collagène (Cna) permet l'adhésion et l'invasion de *S. aureus* lors de pathologies articulaires ou osseuses. C'est un facteur de virulence démontré dans l'arthrite septique. Les anticorps anti-Cna inhibent cette interaction et pourraient constituer un moyen de lutter contre l'adhésion de *S. aureus* et la formation de biofilms (37).

3.2. Protéine A

Cette protéine de 42 kDa, considérée comme un facteur de virulence majeur, est sécrétée par 99% des souches de *S. aureus* (38) (39).

La protéine A (Spa) est retrouvée à la surface de la bactérie mais également dans le milieu extracellulaire (38). Comme tous les membres de la famille des MSCRAMM, la protéine A est ancrée dans la paroi bactérienne *via* le motif LPXTG en position C-terminale, clivé par la sortase A (36).

Elle comprend une séquence signal en position N-terminale, suivie par 4 ou 5 domaines de liaison à des immunoglobulines (désignés E, D, A, B et C), une région variable (Xr) et une région d'ancrage à la paroi cellulaire (Xc). Le signal de sortie comprend un domaine hydrophobe (M) et un domaine chargé positivement (+) (figure 10). Spa, *via* ces 5 domaines peut se lier au fragment Fc des immunoglobulines G (IgG) et ainsi empêcher l'opsonophagocytose (destruction des bactéries médiée par les anticorps). Elle peut également se fixer à certains fragments Fab des immunoglobulines M (IgM) et provoquer une diminution des lymphocytes B, ce qui réduit la réponse immunitaire adaptative contre la bactérie (38).

N-terminal

C-terminal

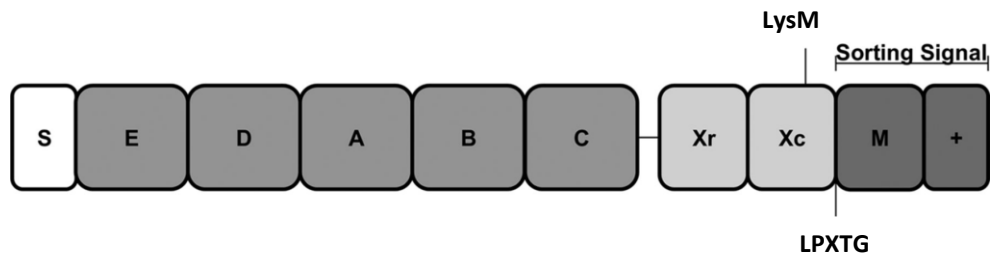


Figure 10 : Représentation schématique de la protéine A (38)

(Adapté d'après O'Halloran et al. *Infect Immun* 2015)

S : séquence signal ; E, D, A, B, C : domaines de liaison aux immunoglobulines ; Xr : région variable ; Xc : région d'ancrage à la paroi cellulaire ; M : domaine hydrophobe ; + : domaine chargé positivement ; LPXTG : motif d'ancrage à la paroi cellulaire

Spa possède également la capacité de se lier au facteur von Willebrand (glycoprotéine impliquée dans l'agrégation plaquettaire à l'endothélium vasculaire), permettant l'adhésion de la bactérie aux foyers vasculaires lésés. Elle est impliquée dans les infections intra-vasculaires à *S. aureus*, comme l'endocardite infectieuse ou la thrombophlébite suppurée (40).

3.3. Sidérophore

Le fer est vital pour la croissance et la prolifération de *S. aureus*. Lors de carence en fer dans le milieu, *S. aureus* sécrète des sidérophores, petites molécules ayant une affinité élevée pour le fer et les protéines de liaison au fer. Au niveau de la surface bactérienne, les complexes sidérophore-fer sont reconnus par des récepteurs apparentés et permettent la captation du fer de la lactoferrine (mucus) et de la transferrine (sérum) (41).

4. Paroi bactérienne et capsule

4.1. Peptidoglycane et acides téichoïques

Le peptidoglycane se compose d'une partie glucidique et d'une partie peptidique.

La partie osidique est constituée d'une alternance de N-acétyl-glucosamine et d'acide N-acétyl-muramique liés entre eux par des liaisons glycosidiques $\beta(1\rightarrow4)$. La partie peptidique est formée d'un térapeptide (L-alanine, acide D-glutamique, L-lysine, D-alanine) relié à l'acide N-acétylmuramique. La composition du térapeptide est variable selon les espèces, chez *S. aureus* la particularité réside en la présence de l'acide aminé L-lysine en position 3. Les chaînes de peptidoglycane sont reliées par des ponts peptidiques transversaux. Chez *S. aureus*, chaque pont, composé d'un pentapeptide de glycines, relie la L-lysine à la D-alanine en position 4 de la sous-unité voisine (figure 11) (42).

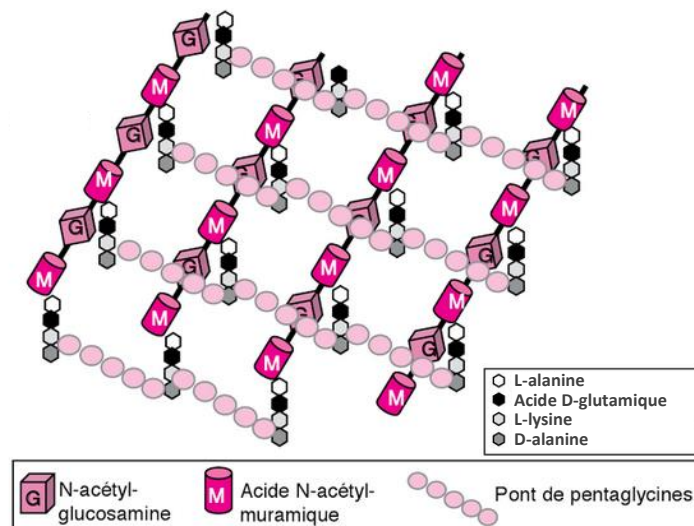


Figure 11 : Structure schématique du peptidoglycane de *S. aureus* (42)
 (Adapté d'après Ona-Nguema et al. Dunod 2015)

Au travers de la couche de peptidoglycane sont insérés de longs polymères anioniques, les acides téichoïques. Ces polymères linéaires de ribitol-phosphate peuvent être liés au peptidoglycane par l'intermédiaire de l'acide N-acétyl-muramique ou être fixés à la membrane plasmique par les acides lipotéichoïques (42).

Les protéines de surface associées au peptidoglycane, appartiennent majoritairement à la famille des MSCRAMM et ont été détaillées précédemment (*chap.II, § 3. Protéines de surface*).

4.2. Capsule

Une capsule est retrouvée chez la majorité des souches de *S. aureus* bien que la bactérie perde généralement sa capsule après culture *in vitro* (7). La formation d'un biofilm composé d'exopolysaccharides constitue un mécanisme de résistance au site de colonisation en formant une couche gluante recouvrant la bactérie (8). A l'heure actuelle, 11 sérotypes de polysaccharides capsulaires ont été identifiés, certains ayant la capacité d'empêcher les polynucléaires neutrophiles de recouvrir la capsule lors du phénomène d'opsonisation (43).

5. Régulation des facteurs de virulence

Comme mentionné précédemment, la virulence de *Staphylococcus aureus* est essentiellement déterminée par la présence de protéines ancrées à la paroi cellulaire et par la sécrétion de toxines et d'enzymes. Ces facteurs de virulence sont régulés et exprimés variablement en fonction des phases et/ou des conditions de croissance.

Leur expression semble être contrôlée, entre autres, par des signaux environnementaux, la densité bactérienne, le pH et le CO₂. Chacun de ces signaux contrôle différents systèmes de

régulation. Celui le plus décrit chez *S. aureus* est le système à deux composants *agrAC*, mais de nombreux autres systèmes sont également impliqués dans la régulation de l'expression des facteurs de virulence (*saeRS*, *srrAB*, *arlRS*, *lytRS*). Ces systèmes enzymatiques répriment ou activent la transcription des gènes codant des facteurs de virulence selon les signaux reçus. Cette régulation des facteurs de virulence permet à la bactérie de s'adapter rapidement aux conditions environnementales et de favoriser ainsi le développement d'infection (44).

III. Pathogénicité et épidémiologie

S. aureus est un pathogène pouvant provoquer un large éventail d'infections chez l'Homme. C'est une cause principale de bactériémie, d'endocardite infectieuse, d'infections de la peau et des tissus mous (IPTM), d'infections ostéo-articulaires, d'infections pleuro-pulmonaires ainsi que d'infections sur matériel.

1. Bactériémie

Dans les pays industrialisés, l'incidence de la bactériémie à *S. aureus* (BSA) varie entre 10 et 30 pour 100 000 personnes par an. Les taux d'infection les plus élevés sont retrouvés aux âges extrêmes de la vie. Une incidence accrue est également retrouvée au sein des populations infectées par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et/ou consommatrices de drogues injectables. La présence d'un dispositif intra-vasculaire constitue un facteur de risque de BSA, risque plus élevé chez les hémodialysés par exemple (45).

Bien qu'il existe une multitude de foyers infectieux initiaux à l'origine d'une BSA, les plus fréquemment rapportés sont cutanés (infection sur cathéter, IPTM), pleuro-pulmonaire, ostéo-articulaire ou cardiaque (endocardite infectieuse).

Les bactériémies peuvent être classées en deux catégories («compliquée» vs «non compliquée») et diffèrent par les résultats d'examen diagnostiques, la durée du traitement antibiotique ainsi que le pronostic général.

Selon l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), une BSA non compliquée est définie par (i) une absence d'endocardite infectieuse confirmée par échographie cardiaque, (ii) une absence de matériel implantable, (iii) des hémocultures négatives à J2 et J4, (iv) une diminution de la fièvre dans les 72h suivant le début de l'antibiothérapie et, (v) une absence d'embolies septiques. Tout patient ne satisfaisant pas ces critères est considéré comme ayant une bactériémie compliquée.

La localisation du foyer infectieux à l'origine de la bactériémie prédit la mortalité à 30 jours, avec des taux de mortalité plus élevés pour une endocardite infectieuse (25 à 60%) ou une infection pulmonaire (39 à 67%) et des taux plus faibles pour une bactériémie liée à un cathéter (7 à 21%) ou une IPTM (15 à 17%) (45).

2. Endocardite infectieuse

S. aureus est la cause la plus fréquente d'endocardite infectieuse (EI) dans les pays industrialisés.

En France, l'incidence globale de l'EI est restée stable à 3,5 pour 100 000 personnes par année entre 1991 et 2008. Cependant, la proportion d'EI à *S. aureus* est passée de 16% à 26% au cours de la même période (46).

Le fait d'être porteur d'une prothèse valvulaire est un facteur de risque d'EI, notamment dans les 12 mois suivant la chirurgie de remplacement. *S. aureus* est, à présent, la cause la plus fréquente d'EI sur prothèse valvulaire, responsable de 23% à 33% des cas. Cette évolution est due, en partie, à la fréquence de *S. aureus* comme pathogène retrouvé lors de bactériémie nosocomiale et au risque élevé d'ensemencement hématogène des prothèses valvulaires par la bactérie dès qu'elle gagne la circulation sanguine.

La colonisation bactérienne de l'endothélium cardiaque est possible après endommagement de ce dernier, suite, par exemple, à la pose d'un cathéter veineux central, à un écoulement turbulent résultant d'anomalies valvulaires ou à une toxicomanie intraveineuse. Après la formation de végétations, composées d'un agrégat de plaquettes et de fibrine, au niveau valvulaire, les protéines ancrées dans la paroi de *S. aureus* permettent à la bactérie de s'y attacher (45). En particulier, les protéines de liaison au fibrinogène (ClfA et ClfB) sont essentielles pour l'attachement et la colonisation du tissu valvulaire. Les protéines de liaison à la fibronectine (FnBPA et FnBPB) jouent également un rôle dans l'invasion et l'inflammation des cellules endothéliales (47).

Le diagnostic d'EI repose sur l'utilisation des critères de Duke modifiés et est confirmé lorsque sont réunis 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs, ou 5 critères mineurs. Les critères majeurs comprennent 2 séries d'hémocultures positives et une échographie cardiaque mettant en évidence une endocardite. Les critères mineurs comprennent, quant à eux, la présence de facteurs de risque (valvulopathie ou cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse), une fièvre > 38 °C, un épisode vasculaire (embolies septiques, anévrysmes mycotiques, hémorragies intracrâniennes ou conjonctivales, érythème de Janeway), une perturbation immunologique (facteur rhumatoïde, glomérulonéphrite, nodules d'Osler, tache de Roth au fond d'œil) et un argument microbiologique (hémoculture et/ou sérologie positive ne satisfaisant pas un critère majeur) (48).

Le taux de mortalité global d'une EI à *S. aureus* varie de 22 à 66%. Les facteurs prédictifs de mortalité sont : un âge élevé, des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque (45).

3. Infections de la peau et des tissus mous

S. aureus provoque une multitude d'IPTM, allant du simple impétigo à la fasciite nécrosante dont l'évolution peut être fatale. Bien que *S. aureus* soit la cause principale d'IPTM, son importance a augmenté fortement au cours des 15 à 20 dernières années avec l'apparition d'une épidémie mondiale de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) nosocomial (49). Il s'agit de l'agent pathogène le plus fréquemment isolé lors d'infections du site opératoire (ISO) en France (50).

Bien que l'IPTM caractéristique de *S. aureus* soit l'abcès cutané, d'autres manifestations cutanées sont également rencontrées en clinique (figure 12). *S. aureus* est ainsi la bactérie la plus souvent isolée lors d'impétigo. Elle peut être aussi à l'origine de folliculite, de furoncles, d'anthrax, de cellulite mais aussi plus graves, de fasciite nécrosante et de pyomyosite dans les pays tropicaux (51) (45).

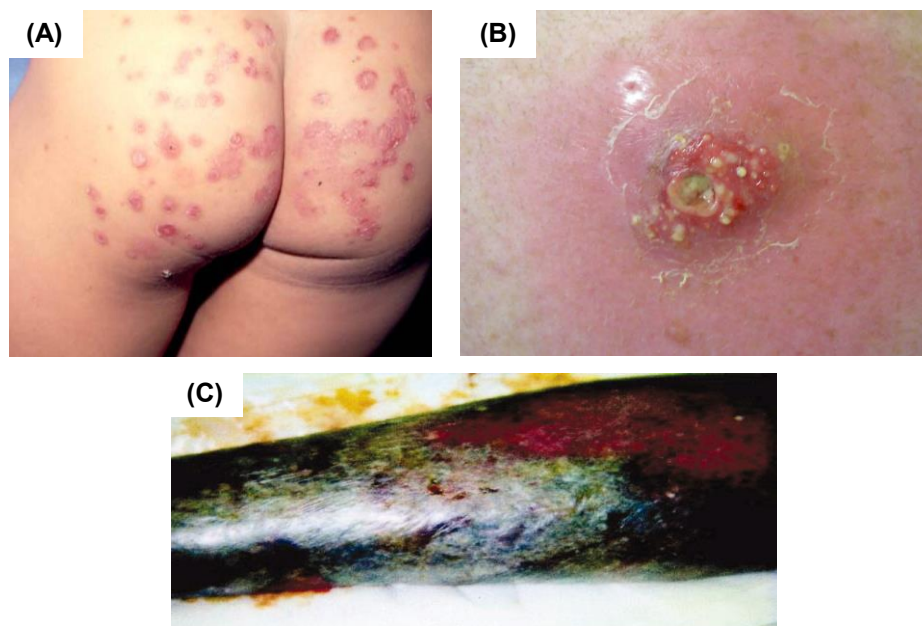


Figure 12 : Exemple d'infections cutanées à *S. aureus* : (A) impétigo (52) ; (B) abcès (53) ; (C) fasciite nécrosante (54)

(Adapté d'après Pereira, *An Bras Dermatol* 2014 ; Centers for Disease Control and Prevention ; Morgan et al. *J Clin Microbiol* 2007)

4. Infections ostéo-articulaires

En France, la prévalence globale d'infections ostéo-articulaires est de 54,6 pour 100 000 personnes (55).

S. aureus est l'agent pathogène le plus fréquemment identifié dans 3 types d'infections ostéo-articulaires, à savoir, l'ostéomyélite, l'arthrite septique et l'infection sur prothèse articulaire (45).

4.1. Ostéomyélite

L'ostéomyélite est une infection de l'os entraînant une destruction inflammatoire et une nécrose osseuse. Selon le système de classification de Waldvogel, 4 types d'ostéomyélite (OM) sont décrits : l'OM hémotogène, l'OM par continuité (entretenue par un foyer lié à un traumatisme, une chirurgie, une pose de prothèse articulaire), l'OM secondaire à une insuffisance vasculaire (le plus souvent, atteinte au niveau du pied chez les patients diabétiques) et l'OM chronique (56).

Les principaux facteurs de risque sont : un âge avancé, un diabète, une toxicomanie intraveineuse ou un terrain immunodéprimé.

S. aureus exprime de nombreuses protéines de surface, dont certaines appartenant à la famille des MSCRAMM jouent un rôle dans l'adhérence aux composants de la matrice osseuse et au collagène (45).

Le taux de mortalité à court terme (durant le séjour hospitalier) est élevé et peut atteindre 16% chez les patients atteints d'OM vertébrale (57).

4.2. Arthrite septique

En Europe, l'incidence de l'arthrite septique (AS) s'élève entre 4 et 10 pour 100 000 personnes par année (58).

En plus de la polyarthrite rhumatoïde et des arthropathies micro-cristallines, les autres facteurs de risque identifiés comprennent : un âge supérieur à 80 ans, un diabète et une chirurgie articulaire récente (59).

Comme c'est le cas dans la pathogenèse de l'ostéomyélite, les protéines de la famille des MSCRAMM exprimées par *S. aureus* servent d'intermédiaire à l'adhérence aux protéines présentes dans la matrice extracellulaire (60).

Lors d'une AS, l'articulation touchée est généralement gonflée, chaude, hyperhémique et sensible. Cette infection est le plus souvent mono-articulaire, le genou étant l'articulation la plus fréquemment impliquée, suivie de la hanche puis de l'épaule (45).

La mortalité s'élève à 11% pour l'AS (61).

4.3. Infection sur prothèse articulaire

En France, près de 80 000 prothèses de genou ont été posées en 2011 et environ 140 000 prothèses totales de hanche de première intention ont été implantées en 2013 (62) (63).

En 2015, après une intervention de chirurgie orthopédique, le taux d'incidence des ISO était de 1,15%. Parmi ces ISO, 86% ont nécessité une reprise chirurgicale et la proportion de *S aureus* était de 40,1% dont 17,3% de SARM (50).

5. Infections pleuro-pulmonaires

Quelles que soient les études épidémiologiques, *S. aureus* ne semble pas faire partie des agents pathogènes les plus fréquemment isolés lors de pneumonies aiguës communautaires, puisqu'il est retrouvé dans environ 1% des cas. Dans le monde, la prévalence des souches productrices de la leucocidine de Pantou Valentine est en augmentation constante (64). Cette toxine est impliquée dans une pathologie particulièrement grave, au pronostic sombre : la pneumonie nécrosante staphylococcique dont la mortalité s'élève à 75%. Le tableau clinique de cette infection, qui touche les sujets jeunes immunocompétents, associe un syndrome pseudogrippal (prodrome), une fièvre > 39°C, une tachycardie > 140 bat/min, une hémoptysie, une leucopénie et la présence d'infiltrats alvéolaires multilobaires (65).

Bien que les pneumonies communautaires à *S. aureus* soient rares, une étude française montre que 85% des souches isolées secrètent la LPV (66).

S. aureus peut également être responsable d'empyème. En effet, la bactérie y est identifiée dans un tiers des cas environ (67). L'empyème pleural est un processus infectieux qui entraîne la formation progressive de cloisons cicatricielles autour du poumon, créant, lors du stade ultime, des foyers septiques irréductibles par traitement médical. Un stade précoce non cloisonné précède la formation des cloisons fibrineuses (68).

Une pneumonie ou un empyème à *S. aureus* peuvent survenir dans le cas d'une propagation hématogène comme, par exemple, secondairement au détachement d'embolus septiques à partir d'une valve cardiaque infectée (69).

6. Infection sur matériel

S. aureus est particulièrement apte à infecter les biomatériaux, *via* la formation de biofilms. La formation d'un biofilm comporte 4 étapes :

- 1) Adhésion de *S. aureus* au dispositif. La liaison de FnBPA à la fibronectine humaine est considérée comme l'étape initiale critique lors d'infections du dispositif prothétique.
- 2) Croissance et colonisation bactériennes.
- 3) Division bactérienne et formation de micro-colonies qui s'étalent de façon non uniforme le long de la surface du dispositif.

- 4) Détachement et dispersion des bactéries en raison de nombreux facteurs (stress hémodynamique, diminution de la disponibilité des éléments nutritifs, ...).

Comme mentionné précédemment, *S. aureus* a non seulement la capacité d'infecter les valves cardiaques et les prothèses articulaires, mais également, les stimulateurs cardiaques (pacemaker), les défibrillateurs cardiaques implantables, les cathéters veineux centraux, les implants mammaires et péniers ainsi que les shunts ventriculaires intracrâniens (45).

7. Autres manifestations cliniques

7.1. Abscess épidural

Les abscess épiduraux peuvent être intracrâniens ou rachidiens.

Les abscess intracrâniens sont beaucoup moins fréquents que les abscess spinaux et surviennent généralement après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

Lors d'un abscess épidural spinal, *S. aureus* y est l'agent pathogène le plus fréquemment identifié, représentant 60% à 73% des isolats (45).

Un abscess épidural spinal peut survenir après ensemencement hématogène (bactériémie), par propagation contiguë à partir d'un foyer infectieux adjacent (OM vertébrale), ou par inoculation directe (traumatisme, chirurgie rachidienne, cathéter péri-dural) (70).

7.2. Méningite

S. aureus est une cause rare de méningite bactérienne, représentant seulement 4,9 à 6,4% des cas.

La méningite à *S. aureus* peut provenir d'un ensemencement hématogène ou être secondaire à une intervention neurochirurgicale (45). Parmi les cas de méningite à *S. aureus*, la proportion de SARM a augmenté ces dernières années. Selon une étude multicentrique rétrospective menée par Pintado *et al.* sur la méningite à SARM chez des adultes durant une période de 25 années (de 1981 à 2005), la moitié des cas de méningite à SARM ont été rapportés durant les 6 dernières années de l'étude. La grande majorité des cas (93%) avait une origine nosocomiale (71).

7.3. Infection des voies urinaires

S. aureus est rarement identifié lors d'infection communautaire des voies urinaires, représentant seulement 0,5% à 1% des cas (72) (73). Cependant, cette infection est plus fréquente chez les patients porteurs d'une sonde vésicale à demeure (74).

7.4. Thrombophlébite septique

La thrombophlébite septique est une infection rare mais une complication potentiellement grave des chambres implantables. Cette complication doit être suspectée devant une bactériémie associée à un syndrome infectieux réfractaire ou à des hémocultures qui restent positives 72 heures après la mise en place d'un traitement antibiotique adapté et après avoir exclu un autre foyer infectieux tel qu'une endocardite (75). Jusqu'à 8% des patients présentant une bactériémie à *S. aureus* peuvent développer une thrombophlébite septique (76).

7.5. Syndrome du choc toxique

Cette partie sera développée dans la partie II.

Partie II - Le choc toxique staphylococcique

I. Historique et généralités

Le syndrome du choc toxique (SCT) ou choc toxique est une maladie aiguë médiée par une toxine bactérienne et pouvant engager le pronostic vital. Il fait habituellement suite à une infection à *Staphylococcus aureus* ou à *Streptococcus pyogenes*. Il se caractérise par une fièvre élevée, une éruption cutanée, une hypotension, une défaillance multiviscérale ainsi qu'une desquamation, habituellement des paumes des mains et des plantes des pieds (77).

Seul le choc toxique staphylococcique sera décrit dans ce document. Il a été décrit pour la première fois par James Todd en 1978 au sein d'une population pédiatrique. Les enfants, âgés de 8 à 17 ans, présentaient une fièvre importante et persistante (39°C à 41°C), des maux de tête, un état confusionnel ainsi qu'un rash. Ces symptômes étaient accompagnés de maux de gorge, de vomissements, de diarrhée aqueuse, d'une diminution de la diurèse et d'un état de choc (défaillance aiguë du système cardio-circulatoire aboutissant à une inadéquation entre l'apport et les besoins tissulaires périphériques en oxygène) (78).

Il existe deux grandes catégories de choc toxique staphylococcique (CTS). La première, appelée CTS menstruel (CTSm) se développe chez les femmes durant leurs menstruations et pourrait sembler associée au port de tampons hygiéniques. La seconde, le CTS non-menstruel (CTSnm), quant à lui, touche à la fois les populations féminine et masculine et est associé à tout type d'infection à *S. aureus* (78).

Les données épidémiologiques présentées dans ce document sont tirées d'études françaises et américaines.

Selon une surveillance menée aux Etats-Unis entre 2000 et 2006, l'incidence annuelle des CTSm et CTSnm confondus est estimée à < 1 pour 100 000 personnes (79). Selon une étude prospective française menée entre 2003 et 2006, la prévalence du CTSnm serait plus importante que celle du CTSm (62% vs 38% des cas). Alors qu'aucun décès n'était recensé dans le groupe CTSm, le taux de mortalité était de 22% dans le groupe CTSnm (80).

Aux Etats-Unis, cette pathologie a reçu une attention nationale en 1980 lorsque, dans plusieurs états, une maladie fébrile inexplicée associée à un état de choc et une défaillance multiviscérale avec un taux de mortalité élevé a été signalée chez des jeunes femmes en bonne santé (81). Cette même année, elle est devenue une maladie à déclaration obligatoire aux Etats-Unis (82).

II. Critères diagnostiques

Selon les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), la définition d'un choc toxique, mise à jour en 2011, repose sur des critères cliniques et biologiques (83).

1. Critères cliniques

Les critères cliniques pris en compte sont les suivants :

- 1) Fièvre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$
- 2) Eruption maculaire diffuse
- 3) Desquamation 1 à 2 semaines suivant l'éruption cutanée (figure 13)
- 4) Hypotension artérielle : pression artérielle systolique ≤ 90 mm Hg
- 5) Défaillance multisystémique (≥ 3 systèmes impliqués parmi ceux cités ci-dessous) :
 - Gastro-intestinal : vomissements, diarrhée ;
 - Musculaire : myalgie sévère ou créatine phosphokinase (CPK) > 2 fois la normale (2 N) ;
 - Muqueux : hyperhémie conjonctivale, vaginale ou oropharyngée ;
 - Rénal : urémie ou créatininémie > 2 N ou pyurie (≥ 5 leucocytes par champ à forte puissance) en l'absence d'infection des voies urinaires ;
 - Hépatique : bilirubine totale ou alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 N ;
 - Hématologique : plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$;
 - Neurologique : désorientation ou altération de la conscience sans signes neurologiques focaux.



Figure 13 : La desquamation, signe tardif d'un choc toxique staphylococcique (85)
(D'après Chan et al. *N Engl J Med* 2013)

2. Critères biologiques

Deux critères biologiques sont nécessaires au diagnostic :

- 1) Hémocultures et examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien : négatifs sauf pour *S. aureus* éventuellement
- 2) Rickettsiose, leptospirose, rougeole : sérologies négatives

3. Classification

Selon le nombre de critères biologiques et cliniques présents, un choc toxique staphylococcique (CTS) peut être qualifié de « probable » ou de « confirmé ».

Un choc toxique est dit « probable » lorsque l'ensemble des critères biologiques et 4 critères cliniques sur 5 sont présents.

Un choc toxique est dit « confirmé » lorsque l'ensemble des critères biologiques et l'ensemble des critères cliniques sont observés (y compris la desquamation tardive, sauf en cas de décès prématuré du patient).

III. Epidémiologie

1. Etats-Unis

Aux Etats-Unis, entre 1979 et 1996, 5926 cas de CTS ont été rapportés aux CDC. Une grande majorité des cas a été déclarée entre 1979 et 1987 puisqu'environ 17% des cas seulement ont été rapportés entre 1987 to 1996. L'infection touchait majoritairement des femmes jeunes puisque 93% des cas de CTS étaient déclarés au sein de la population féminine, avec un âge médian de 22 ans. Quatre-vingt-onze pourcents des patients étaient d'origine caucasienne (4).

1.1. Choc toxique staphylococcique non-menstruel

Les CTS non-menstruels (CTSnm) concernaient majoritairement des femmes (73%). Entre 1987 et 1996, les CTSnm représentaient 41% de tous les cas de CTS. Parmi ces cas, 18,3% étaient rapportés à la suite d'une intervention chirurgicale, 11,5% à la suite d'un accouchement ou d'un avortement et 23,1% des cas présentaient des lésions cutanées non liées à une chirurgie.

La proportion de CTSnm suite à une intervention chirurgicale augmenta de 14% entre 1979 et 1986 à 27% entre 1987 et 1996.

Le taux de mortalité, plus élevé que pour les cas de CTSm, était de 8,5% entre 1979 et 1980, 5,3% entre 1981 et 1986 et 6% entre 1987 et 1996 (4).

1.2. Choc toxique staphylococcique menstruel

Un CTS est dit « menstruel » (CTSm) lorsque les symptômes apparaissent au cours des menstruations ou dans les 3 jours suivant la fin des règles.

En 1980, l'incidence des CTS menstruels était de 6 à 12 pour 100 000 personnes (population féminine âgée de 12 à 49 ans) et de 1 pour 100 000 personnes (population féminine âgée de 15 à 44 ans) en 1986 (4). Entre 1979 et 1996, les CTSm constituaient 74% de l'ensemble des cas de CTS recensés. Cette proportion a diminué au fur et à mesure de l'étude, passant de 91% entre 1979 et 1980 à 71% entre 1981 et 1986 et 59% entre 1987 et 1996. Durant leurs règles, la majorité des patientes (97%) développant un CTSm utilisaient des tampons hygiéniques, parmi lesquelles 89% uniquement des tampons et 8% des tampons et des serviettes hygiéniques. Lorsque le degré d'absorption des tampons était connu (41% des cas), 28% des femmes utilisaient des tampons avec un degré d'absorption « régulier » alors que 71% utilisaient des tampons dits « super-absorbants ». Parmi les femmes ayant fait l'objet d'un prélèvement vaginal, *Staphylococcus aureus* était isolé chez 90% des femmes ayant un CTSm. Le taux de mortalité a diminué de façon significative au cours de la période considérée, passant de 5,5% entre 1979 et 1980, à 2,8% entre 1981 et 1986, à 1,8% entre 1987 et 1996 (4).

Dans une étude plus récente, menée entre 2000 et 2006 sur une population ayant présenté un choc toxique, l'âge médian était de 21,4 ans et les femmes représentaient la majorité des cas (79%). Les CTSm représentaient 54% de l'ensemble des cas recensés durant la période. Alors qu'aucun décès n'a été rapporté parmi les CTSm, le taux de mortalité s'élevait à 4% pour les CTSnm. L'incidence annuelle moyenne pour 100 000 personnes était, respectivement, de 0,52 pour l'ensemble des cas de CTS, de 0,69 pour les CTSm et de 0,32 pour les CTSnm (79).

2. France

En France, le CTS n'étant pas considéré comme une maladie à déclaration obligatoire, les données concernant l'épidémiologie de cette infection sont délicates à obtenir.

Le Centre National de Référence (CNR) des Staphylocoques, situé au sein des hôpitaux Nord de Lyon a pour principales missions d'apporter une expertise microbiologique, de contribuer à la surveillance épidémiologique des infections et toxémies staphylococciques et à l'alerte en signalant tout événement inhabituel auprès de Santé publique France (anciennement Institut de Veille Sanitaire : InVS). Depuis le début des années 2010, une augmentation de signalement de cas de choc toxique staphylococcique a été observée avec un maximum de 92 signalés en 2012 (figure 14).

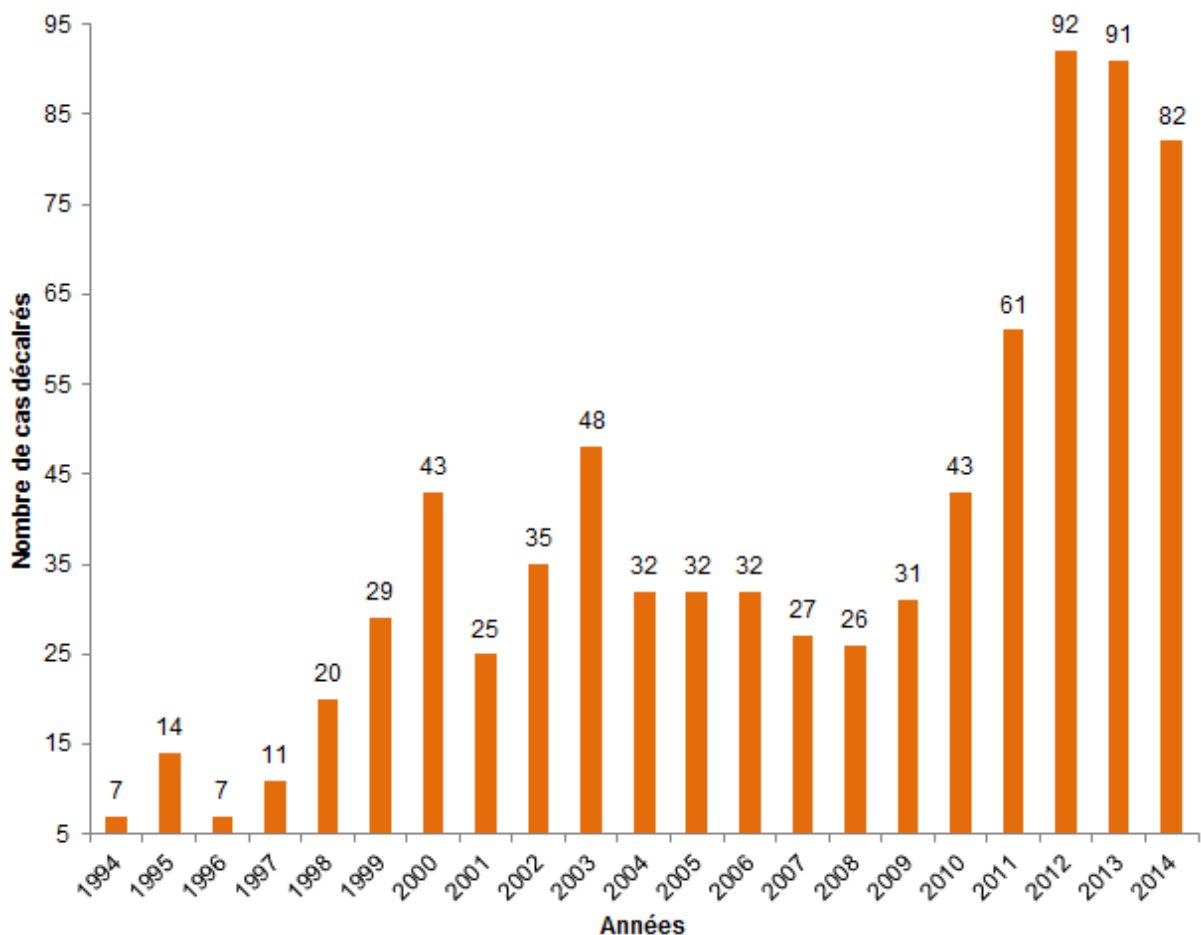


Figure 14 : Cas de choc toxique staphylococcique déclarés spontanément auprès du Centre National de Références des Staphylocoques entre 1994 et 2014 en France (84) (85)
 (Adapté d'après les rapports annuels d'activité 2007 & 2014, CNR des Staphylocoques)

2.1. Choc toxique staphylococcique non-menstruel

En 2014, année du dernier rapport publié par le CNR, parmi les cas de CTS déclarés auprès du centre, 73% des cas concernaient des CTSnm. Ces chocs sont survenus à la suite de suppurations diverses à *S. aureus*, lors d'infections nosocomiales ou communautaires. La population masculine était concernée dans 57% des cas, avec un âge médian de 43 ans (85).

2.2. Choc toxique staphylococcique menstruel

Alors qu'aucun cas de CTS menstruel n'avait été rapporté au CNR depuis 1993, le début des années 2000 signe le retour de ce dernier avec une augmentation croissante du nombre de cas chaque année (86). Ainsi, le nombre de cas déclarés est passé de 1 cas en 2002 à 19 cas en 2016 (figure 15).

Contrairement aux CTSnm, le CTSm touche une toute autre population. En 2014, l'âge des patientes s'étendait de 14 à 45 ans avec une médiane de 16 ans (85).

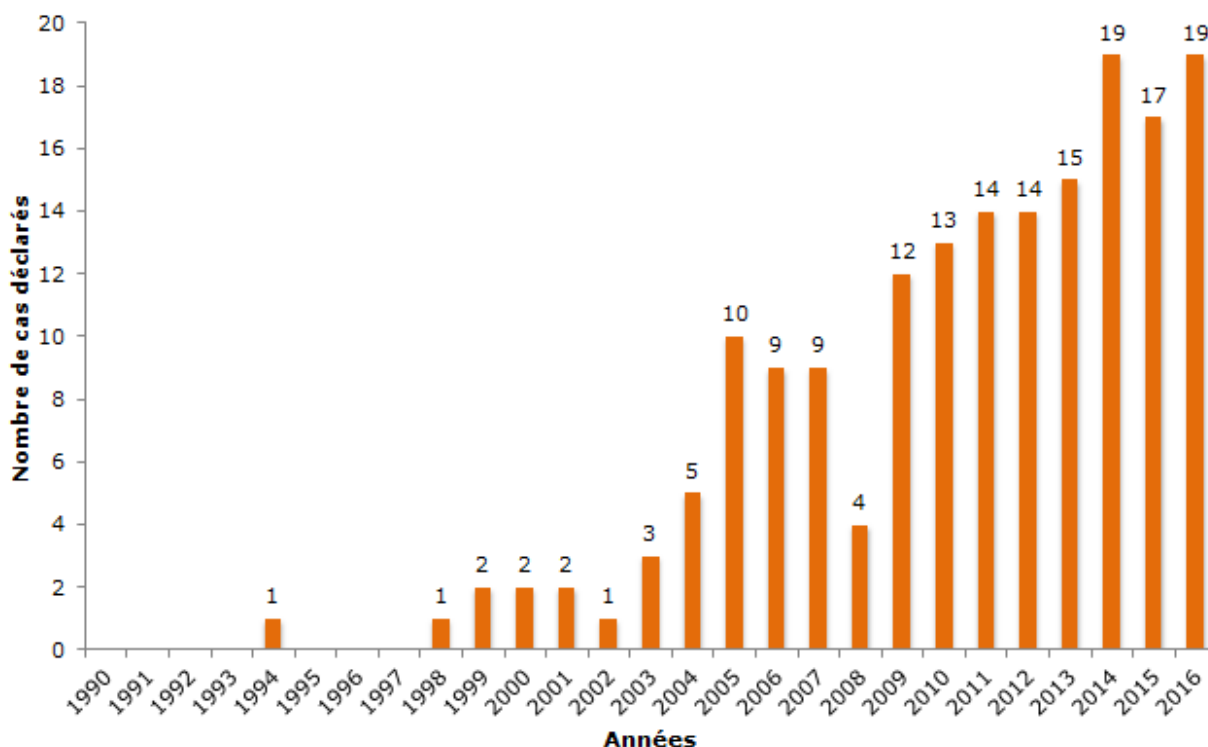


Figure 15 : Cas de choc toxique staphylococcique menstruel déclarés spontanément auprès du Centre National de Références des Staphylocoques entre 1990 et 2016 en France
(Adapté d'après les données transmises par Gérard Lina, CNR des Staphylocoques)

Selon une étude française menée entre 2003 et 2006 par Descloux *et al.*, la proportion des cas de CTSnm s'élevait à 62% *versus* 38% pour les CTSm. La population féminine représentait la majorité des cas, à savoir 76,4% de l'ensemble des cas de CTS.

L'âge médian était de 19 ans pour les cas de CTSm et de 33 ans pour les cas de CTSnm. Concernant l'évolution du CTS, aucun décès n'était reporté parmi les CTSm alors que le taux de mortalité s'élevait à 22% parmi les CTSnm (80).

IV. Implication des protections féminines périodiques

1. Tampon hygiénique

Les tampons hygiéniques font partie depuis plusieurs décennies de l'hygiène féminine durant leurs menstruations. En effet, dès les années 1970, 70% des américaines les avaient adoptés (5). Une consommation importante puisque, selon l'hebdomadaire américain *The Village Voice*, une femme utilise près de 11 400 tampons au cours de sa vie (87).

1.1. Historique

Dès la Rome antique, les femmes créaient leurs propres tampons avec de la laine. Les premiers dispositifs intra-vaginaux composés d'une ficelle et d'une matière absorbante ont été documentés en Europe au cours du 18^{ème} et 19^{ème} siècle. Étonnamment, ces derniers n'étaient pas utilisés à des fins de gestion du flux menstruel mais plutôt comme moyen de contraception ou lors de leucorrhée infectieuse (87).

En 1879, le *British Medical Journal* publiait, dans sa section dédiée aux dernières innovations en médecine, un rapport sur le « Dr. Aveling's Vaginal Tampon-Tube ». Le dispositif, assez complexe, consistait en un petit speculum vaginal en verre, une tige en bois et trois à quatre morceaux de coton attachés entre eux *via* un morceau une ficelle (annexe 1). On ne sait pas si, à l'époque, les femmes utilisaient ce dispositif lors de leurs règles ou en cas d'infection génitale.

L'évolution du tampon hygiénique a connu un tournant majeur dans les années 1920. Selon la légende, un employé de l'entreprise Kimberly-Clark, fabricant de produits d'hygiène, aurait troué un préservatif après l'avoir rempli de matière absorbante utilisée dans les serviettes hygiéniques déjà existantes. « Jamais je ne mettrais une chose aussi étrange à l'intérieur d'une femme ! » déclara son père, consultant médical au sein de la même société, détruisant ainsi ce qui aurait pu être l'origine du tampon hygiénique moderne.

Néanmoins, il semblerait que la création réelle du tampon hygiénique ait eu lieu une dizaine d'années plus tard. Earle Cleveland Haas, médecin généraliste dans le Colorado présenta un tampon composé de coton comprimé et muni d'un applicateur permettant une insertion sans contact direct. Il obtiendra un brevet en 1933 pour son produit baptisé « Tampax », contraction des termes « tampon » et « vaginal packs » (figure 16) (87).

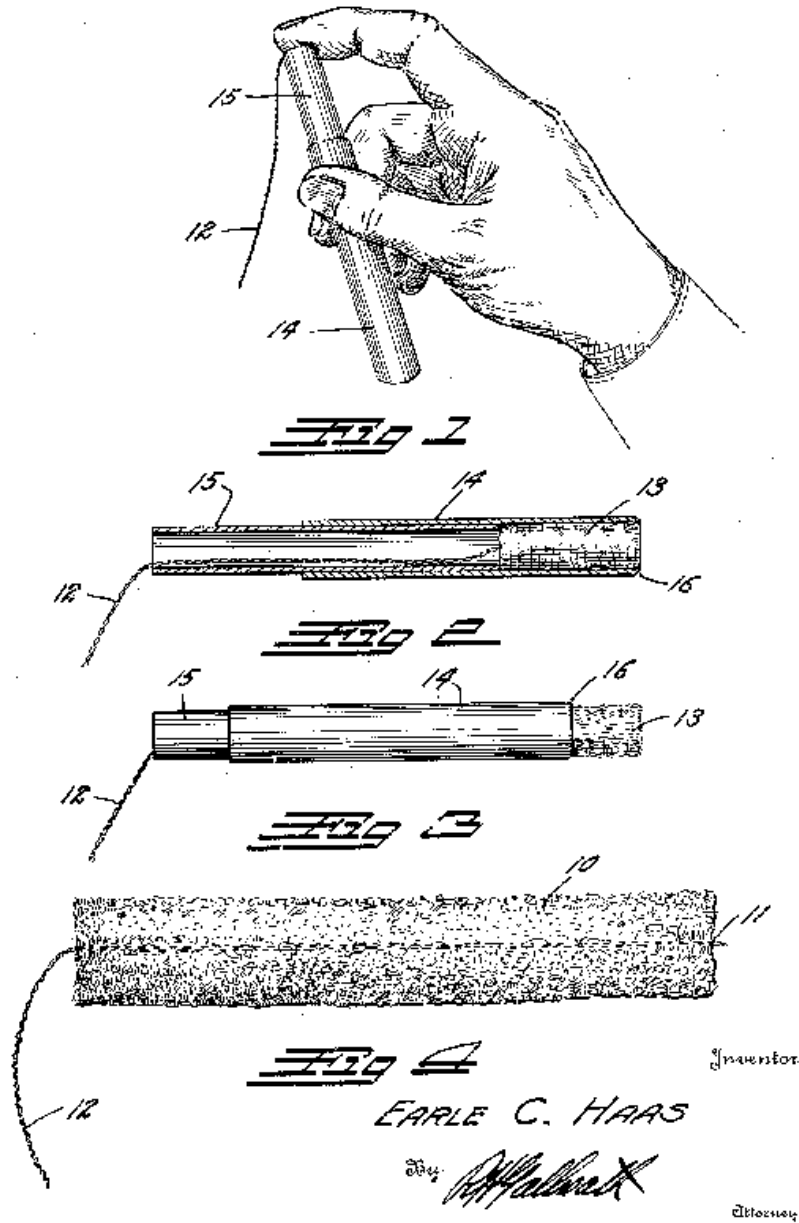


Figure 16 : Le tampon à applicateur « Tampax » créé par Earle Cleveland Haas en 1933 (87)
 (Source : The Atlantic)

Du fait de croyances ancrées au sein de la population, à savoir, une perte potentielle de virginité et la procuration de plaisir sexuel lors l'introduction du tampon, ce dernier n'a pas connu le succès escompté lors de sa commercialisation.

Il faudra attendre la Seconde Guerre Mondiale pour que l'utilisation des tampons se développe. Pour preuve, les ventes de tampons ont été multipliées par cinq entre 1937 et 1943 aux Etats-Unis. Une étude réalisée entre 1940 et 1944 a révélé qu'environ un quart des femmes les utilisaient régulièrement (87).

Dans les années 1960, un nouveau produit voit le jour. Kimberly-Clark créa « Kotams », un tampon plus petit avec un applicateur plus fin et deux cordons sensés faciliter le retrait de ce dernier (annexe 2).

Mais l'élan suscité par le nombre toujours croissant de femmes utilisant des tampons hygiéniques allait pousser l'industrie du tampon à mettre au point des produits toujours plus performants. Ainsi, en 1975, Procter & Gamble lance un tampon futuriste et novateur appelé « Rely ». Il a été pensé comme un sachet de thé, conçu pour se développer à la fois dans la largeur et dans la longueur afin d'éviter les fuites éventuelles (annexe 3). Autre nouveauté, il était entièrement composé de matériaux synthétiques (87).

1.2. Tampon Rely®

Contrairement aux tampons de l'époque, composés majoritairement de coton, Rely® était formé de carboxyméthylcellulose, de fibres de polyacrylate et de mousse de polyester. L'avantage de ce tampon était son degré d'absorption très important, si bien que le slogan de la marque était « il absorbe même les ennuis » [*it even absorbs the worry*]. Ce fut une révolution pour les femmes souffrant de flux abondants, ce tampon leur apportant une protection et un confort durant leur règles, inégalés à cette époque (87).

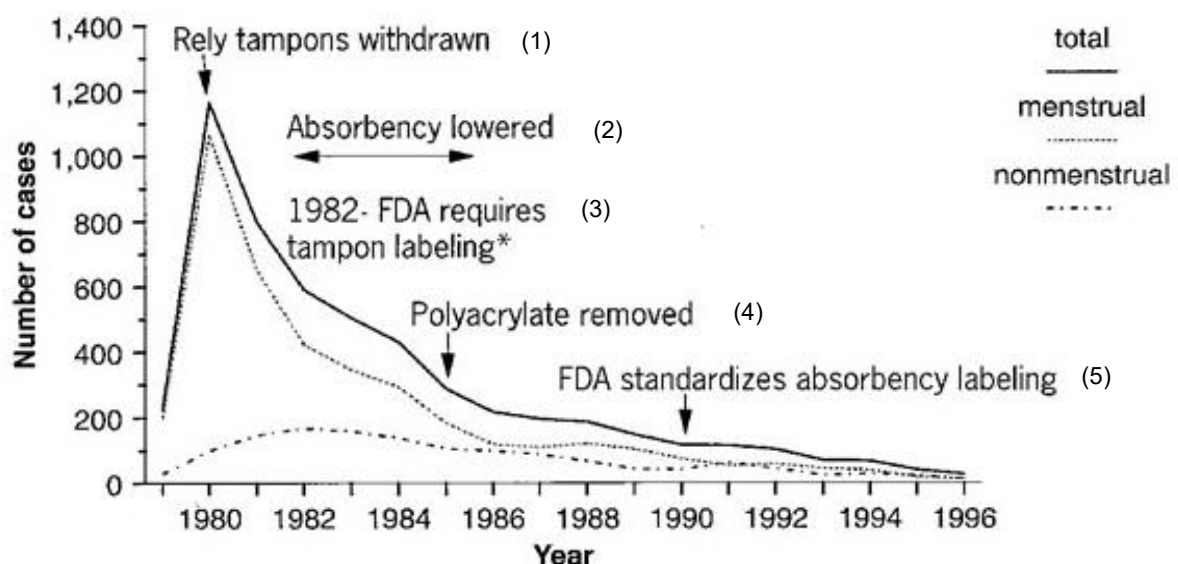
En mai 1976, la FDA (*Food and Drug Administration*) a adopté de nouvelles politiques réglementaires afin d'assurer la sécurité des dispositifs médicaux, connue sous le nom de « Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA) ». Cette loi réglementait notamment l'étiquetage des produits dans le but de protéger les consommateurs contre les allégations, pouvant être trompeuses, des marques. De plus, elle exigeait de la part des entreprises l'obtention d'une « approbation préalable à la mise sur le marché » pour les nouveaux dispositifs médicaux. Depuis cette loi, les tampons et serviettes hygiéniques ont été re-catégorisés en dispositifs médicaux et non plus en cosmétiques. Cependant, le tampon Rely® a été testé pour la première fois à Fort Wayne, en Indiana, en 1974, avant le changement de réglementation de la FDA, l'épargnant ainsi des tests exigés depuis (5). En France, les tampons périodiques ne sont pas considérés comme dispositifs médicaux mais comme de simples articles d'hygiène (87).

En parallèle, les autorités sanitaires américaines remarquent une augmentation considérable du nombre de cas de choc toxique menstruel pour atteindre un pic de 1264 cas déclarés auprès des CDC entre 1979 et 1980, avec un taux de mortalité de 5,5% (4). De plus, en 1978, un collectif de femmes appelé « Berkeley Women's Health Collective » soulève d'autres problèmes concernant le tampon Rely®. Elles accusent le fabricant de ne pas les

avoir informées sur les risques de sécheresse vaginale excessive, de la présence de résidus de fibres au niveau du vagin suite au retrait du tampon et du refus de la divulgation de la composition des tampons malgré leurs demandes répétées (87).

En juillet 1980, les investigateurs des CDC ont publié un rapport confirmant le lien entre tampons et SCT. Le SCT devient alors une maladie à déclaration obligatoire aux Etats-Unis. En septembre de la même année, une étude de cas de SCT réalisée dans plusieurs états américains a révélé que l'utilisation de tampons Rely® et leur niveau d'absorption « étaient les seules variables qui augmentaient significativement le risque relatif de SCT » (5). Les tampons Rely® ont été retirés du marché quelques semaines après la publication des résultats de l'étude (87).

Après 1980, plusieurs mesures ont été mises en place par les autorités sanitaires qui pourraient expliquer la diminution des cas de choc toxique menstruel (figure 17). En effet, selon les CDC, plusieurs facteurs pourraient expliquer le déclin observé, à savoir : (1) le retrait du marché des tampons super-absorbants Rely®; (2) la diminution du degré d'absorption des tampons ; (3) la présence obligatoire d'une mention sur les boîtes de tampons conseillant aux femmes d'utiliser des tampons avec des degrés d'absorption faibles ; (4) l'arrêt de la commercialisation des tampons contenant du polyacrylate ; (5) la mise en place de degrés d'absorption standardisés permettant de comparer les différentes marques de tampons (4) (88).



*FDA, Food and Drug Administration; includes definite and probable toxic shock syndrome cases

Figure 17 : Evolution du nombre de cas de choc toxique aux Etats-Unis entre 1979 et 1996 et principales mesures mises en place par les autorités sanitaires américaines (4)

(Adapté d'après Hajjeh et al. *Emerg Inf Dis* 1999)

Des mentions d'avertissement sur le risque de survenue d'un choc toxique ont été ajoutées aux boîtes de tampons, recommandant l'utilisation de tampons avec des degrés d'absorption les plus faibles possible et, à la fin de l'année 1989, après un combat mené durant près de dix ans, la FDA a ordonné aux fabricants de tampons la mise en place d'un système standardisé de degrés d'absorption (en fonction de la capacité d'absorption du flux sanguin, en grammes) (87) (89):

- « mini » : ≤ 6 g
- « normal » : 6 à 9 g
- « super » : 9 à 12 g
- « super-plus » : 12 à 15 g

1.3. Composition

Pendant plus de 40 ans, les tampons ont été composés uniquement d'un cylindre de coton au bout duquel était relié une ficelle. Puis, progressivement, les fibres synthétiques de polyester et de viscose, le polyacrylate ainsi que la carboxyméthylcellulose ont été ajoutés à la composition des tampons dans le but d'augmenter leur pouvoir absorbant. Ce changement a été initié avec la mise sur le marché par Procter & Gamble, dans les années 1975, du premier tampon composé uniquement de matériaux synthétiques, le tampon Rely®. Face à l'explosion du nombre de cas de choc toxique, les autorités sanitaires américaines ont procédé, en 1985 au retrait du marché de l'ensemble des tampons contenant du polyacrylate (90).

A l'heure actuelle, les tampons commercialisés sont majoritairement composés de coton, de viscose (également appelée rayonne) ou d'une association des deux. Bien que la viscose soit fabriquée à partir de fibres cellulosiques dérivées de la pâte à bois, des procédés chimiques sont nécessaires à sa fabrication. Le blanchiment de la pâte à bois nécessaire à l'obtention de la viscose, est à l'origine d'allégations affirmant que les dioxines contenues dans les tampons hygiéniques peuvent provoquer cancer, endométriose ou infertilité. Pourtant, aux Etats-Unis, la viscose est normalement obtenue par des procédés de blanchiment sans chlore ni chlore élémentaire. Les dioxines pouvant être retrouvées dans l'air, l'eau ou la terre, les quantités infinitésimales de dioxines mesurées dans les tampons peuvent être dues à l'utilisation de matières premières issues de l'environnement (89).

En France, la composition des serviettes et tampons hygiéniques ne figure toujours pas sur les emballages. Une pétition lancée en 2016 et demandant aux marques de rendre visible la composition de ces derniers a recueilli plus de 260 000 signatures. La marque Tampax® s'est alors engagée à publier, au printemps 2017, la liste des produits entrant dans la

composition de ses tampons (91). Cependant, à l'heure actuelle, ce n'est toujours pas le cas et rien ne garantit que la liste sera exhaustive.

En mars 2016, une étude menée par l'Institut National de la Consommation (INC) a été diffusée via le site internet et le magazine *60 millions de consommateurs*. Les auteurs y expliquent avoir procédé à l'analyse de 11 références de protections hygiéniques. Ne seront abordés dans ce chapitre que les analyses portant sur les tampons hygiéniques. Bien que cette étude manque parfois de précision, elle a révélé la présence de substances potentiellement toxiques dans certains produits. Des traces de dioxines ou de dérivés halogénés ont ainsi été détectées dans les 3 références de tampons analysées (Tampax[®], Nett[®] et O.B.[®]).

Bien que les auteurs précisent que les teneurs mesurées durant l'étude « soient faibles », des études scientifiques sont actuellement manquantes pour évaluer le pouvoir toxique du passage systémique de ces sous-produits industriels à partir de la muqueuse vaginale. Il n'existe actuellement pas de valeurs seuil fixées spécifiquement pour les produits de protection féminine (tableau I) (92).

Tableau I : Composés et résidus indésirables retrouvés au cours de l'analyse de 3 modèles différents de tampons hygiéniques (92)

(Adapté d'après une étude de 60 millions de consommateurs)

Produit			
Marque	TAMPAX [®]	NETT [®]	O.B. [®]
Dénomination	Compak active régulier fresh	Procomfort smooth technology super	Original normal
Fabricant	Procter & Gamble	JJSF ⁽¹⁾	JJSF ⁽¹⁾
Composés indésirables			
Allergènes	⊕	⊕	⊕
Résidus indésirables			
Formaldéhyde	⊕	⊕	⊕
Pesticides organochlorés + pyréthrinoïdes	⊕	⊕	⊕
Glyphosate et dérivé	⊕	⊕	⊕
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	⊕	⊕	⊕
Phtalates	⊕	⊕	⊕
Dioxines	⊕	⊖	⊖
Composés organiques halogénés (AOX/EOX)	⊖	⊕	⊕

(1) Johnson & Johnson Santé Beauté France

La présence, au sein de certains tampons hygiéniques, de dioxines, perturbateurs endocriniens et classées comme « cancérogène pour l'Homme » par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), une agence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), proviendrait de l'étape de purification de la pâte à bois, nécessaire à la fabrication de la viscosse. Les composés organiques halogénés devraient, quant à eux, leur présence à l'étape de blanchiment des tampons, au chlore notamment. Même si la toxicité de ces derniers n'est pas formellement établie, ils peuvent posséder un pouvoir irritant non négligeable (92).

Aux Etats-Unis, la FDA recommande aux fabricants une absence de dioxines, et de tout pesticide et herbicide dans leurs produits. En cas de présence de ces résidus, la teneur et la méthode employée pour la mesurer sont exigées. L'agence américaine les invite également à contrôler régulièrement leurs matières premières et leurs produits finis (93). En France, le même niveau d'exigence et d'information n'est, pour l'instant, pas requis par les autorités de santé.

Suite à l'étude menée par *60 millions de consommateurs*, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) s'est intéressée au sujet et a analysé 27 références de produits d'hygiène féminine (tampons, serviettes hygiéniques, protège-slips et coupes menstruelles). Les premiers résultats ont été publiés en mai 2017. Des traces de dioxines, de furanes et de composés organiques halogénés ont été retrouvées au sein des 6 références de tampons étudiées. La DGCCRF précise que, n'existant pas de réglementation ou de normes fixant la teneur maximale pour ces substances dans les produits d'hygiène féminine, elle a donc missionné l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour une évaluation de risque, au regard du temps et du mode d'exposition à ces dernières. Le rapport est attendu dans les mois qui viennent (94).

En octobre 2016, le CNR des Staphylocoques a appelé à une collecte massive de tampons hygiéniques usagés dans le but d'étudier dans quelle mesure les tampons pourraient augmenter le risque de développer un CTsm. Parallèlement à cette collecte initiée par le Professeur Gérard Lina, chef de service du laboratoire de bactériologie du centre de biologie sud de Lyon et participant à l'activité du CNR, les volontaires étaient invitées à répondre à un questionnaire concernant leur rapport vis-à-vis de l'utilisation de tampons périodiques (annexe 4). L'enquête, qui a reçu un écho favorable auprès de la population féminine française, a permis l'analyse de près de 700 tampons. Le 4 juillet 2017, des résultats préliminaires ont été rendus publics *via* l'intermédiaire d'un communiqué de presse émanant des Hospices Civils de Lyon (HCL). Il y est expliqué que les chercheurs ont étudié les

marques et les modèles de tampons les plus fréquemment utilisés par les femmes et les ont ensuite mis en culture, en essayant de reproduire *in vitro* les conditions présentes au niveau vaginal. La méthodologie n'a pas été décrite, il a juste été précisé que le milieu de culture était pauvre en oxygène. Le diagramme ci-dessous (figure 18) représente la variation des taux de croissance de *S. aureus* et de production de TSST-1 (*versus* témoin) selon les modèles de tampons périodiques étudiés.

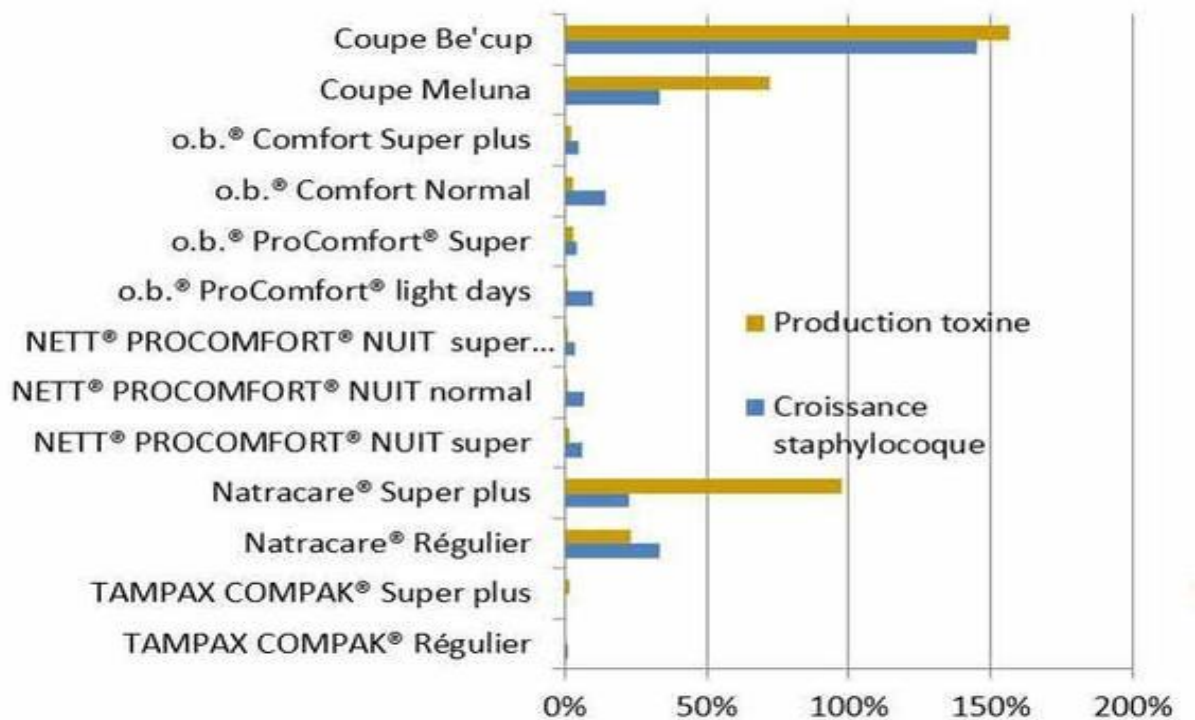


Figure 18 : Croissance de *Staphylococcus aureus* et production de TSST-1 *in vitro* selon les modèles de tampons périodiques étudiés

(D'après une étude du CNR des Staphylocoques, communiqué de presse des HCL)

A première vue, peu de dispositifs vaginaux semblent stimuler la croissance bactérienne et la production de TSST-1. Les auteurs parlent même « d'un effet protecteur » de certains tampons, principalement lié à leur structure. En effet, une densité de fibres élevée pourrait diminuer l'oxygène présent au niveau vaginal et, de surcroît, semblerait réduire la croissance bactérienne. Étonnamment, les tampons estampillés « biologiques » de la marque Natracare® ainsi que les coupes menstruelles testées favoriseraient, quant à eux, la production toxinique et la croissance bactérienne. Le diamètre plus important des coupes menstruelles par rapport aux tampons pourrait expliquer l'apport plus important d'oxygène favorable à la croissance de la bactérie. Aucune explication n'est avancée concernant l'augmentation de production de TSST-1 observée avec les tampons « biologiques ». Ces résultats sont à prendre avec précaution et à mettre en parallèle avec le tampon Rely®, retiré

du marché dans les années 1980 et qui aurait eu « des scores de plus 1000% » selon l'équipe scientifique du CNR des Staphylocoques.

Au vu des premiers résultats de leur étude et des réponses des participantes au questionnaire, l'équipe du CNR des Staphylocoques estime que « le choc toxique semble résulter d'un défaut d'information des utilisatrices ». C'est pourquoi, le centre a décidé de lancer une grande enquête nationale auprès de la population féminine française afin d'obtenir des données sur leur utilisation des tampons périodiques, ainsi que sur le niveau d'information et de connaissance qu'elles ont sur le sujet (annexe 5).

2. Coupe menstruelle

Face à la médiatisation du CTSm et à l'inquiétude grandissante de son lien possible avec l'utilisation de tampons périodiques, les coupes menstruelles connaissent un succès croissant auprès des femmes. Tout comme les tampons, elles ne bénéficient pas du statut de « dispositif médical » mais appartiennent à la catégorie des « produits de consommation courante ». Le dispositif, placé manuellement à l'intérieur du vagin durant les menstruations, est composé d'une petite coupe permettant le recueil du flux sanguin et d'une fine tige permettant son retrait de façon plus aisée (figure 19). Elles sont généralement composées de silicone ou d'élastomère thermoplastique et, contrairement aux tampons, leur composition est indiquée sur l'emballage (94).



Figure 19 : Exemple de coupe menstruelle
(Source : Me Luna[®])

En octobre 2013, après plusieurs signalements de déplacement, de rupture, voire d'expulsion de dispositifs intra-utérins au cuivre chez des utilisatrices de coupes menstruelles, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a informé les professionnels de santé concernés (gynécologues, sages-femmes) en leur demandant de rester vigilant face à ce risque potentiel (95).

Même s'ils restent rarissimes, les cas de CTSm lors du port de coupe menstruelle existent. Le premier cas documenté fut publié en juillet 2015. Il concernait une canadienne de 37 ans, transportée au service des urgences après 2 jours de fièvre, crampes abdominales, myalgies, écoulements vaginaux et d'érythrodermie diffuse au niveau du thorax, des cuisses et du périnée. Face aux critères cliniques et biologiques établis par les CDC et dans un contexte de menstruations avec port de coupe menstruelle, le diagnostic de choc toxique staphylococcique menstruel fut confirmé (96).

En mai 2017, la DGCCRF a demandé aux fabricants la modification des notices de leurs produits afin d'ajouter une mention propre au CTSm parmi les précautions d'emploi, à la suite d'un cas rapporté en France (94).

V. Choc toxique staphylococcique et TSST-1

Comme vu précédemment (*chap.II, Facteurs de virulence*), *S. aureus* produit une grande variété d'exoprotéines qui contribuent à son pouvoir pathogène. La plupart des souches de *S. aureus* sécrètent des enzymes telles que, par exemple, des lipases ou des protéases mais également des cytotoxines qui comprennent, entre autres, quatre hémolysines (α , β , γ , δ). Certaines souches produisent une ou plusieurs exoprotéines additionnelles, parmi lesquelles la toxine du choc toxique staphylococcique (Toxic Shock Syndrome Toxin-1 : TSST-1), des entérotoxines staphylococciques (ES), des exfoliatines ou une leucocidine de Panton Valentine.

Les ES et TSST-1 forment le groupe des toxines superantigéniques.

1. Présentation des superantigènes staphylococciques

1.1. Caractéristiques des superantigènes

Les superantigènes font partie de la super famille des exoprotéines non glycosylées à faible poids moléculaire (97). Selon le dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, un superantigène est défini comme « un produit d'origine bactérienne ou virale capable de se lier spécifiquement à des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité et d'interagir avec des éléments V β définis des récepteurs de surface des lymphocytes T (RCT). Les superantigènes stimulent, de façon polyclonale, l'ensemble des cellules T exprimant ce segment V β , indépendamment de leur spécificité pour l'antigène peptidique » (98).

Les toxines superantigéniques se lient donc aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH II) et à la région V β du RCT, en dehors de la zone de contact peptide-molécule de classe II (figure 20) (99).

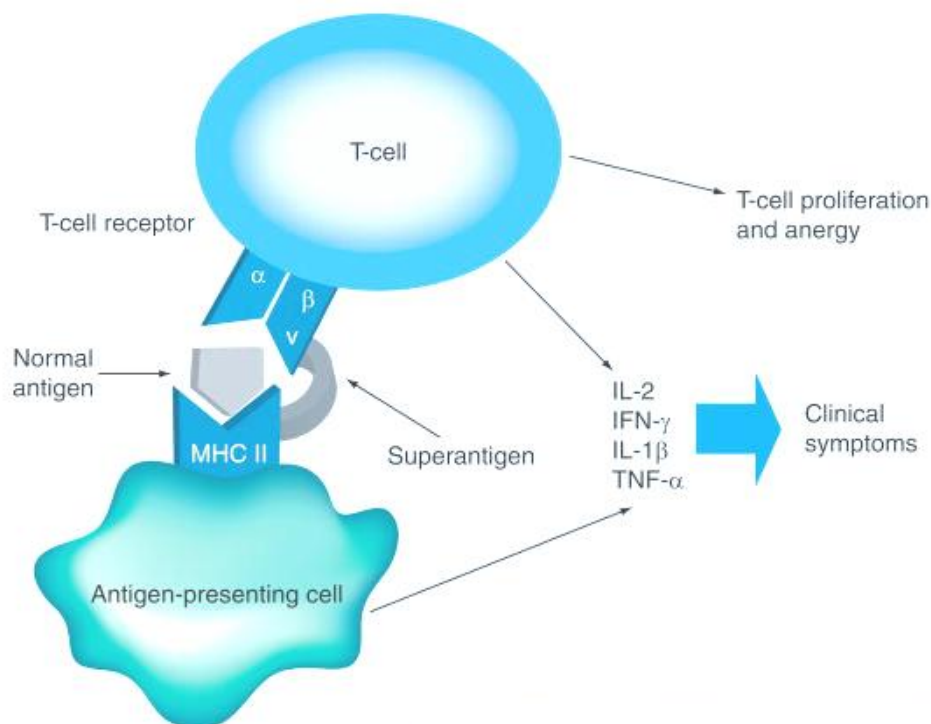


Figure 20 : Mécanisme d'action du superantigène bactérien TSST-1 (99)
 (D'après Lin et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2010)

Contrairement aux antigènes conventionnels qui stimulent moins de 0,01% des lymphocytes, les superantigènes stimulent la prolifération et la différenciation d'une part importante de cellules T (10-40%). Ces molécules, efficaces à de très faibles concentrations (10^{-9} M), font partie des mitogènes les plus puissants des cellules T (100).

Le premier superantigène bactérien fut isolé par Bergdoll *et al.* à la fin des années 1960, à partir d'une souche de *S. aureus*. La toxine isolée fut nommée « entérotoxine staphylococcique A (ESA) » en raison de sa puissante activité entérotoxique (101).

L'activité mitogénique des entérotoxines staphylococciques fut découverte plusieurs années plus tard. Mais, le terme de « superantigène » n'a été introduit qu'en 1989, lorsque Marrack *et al.* ont découvert que l'activité mitogénique correspondait à une expansion massive de cellules T exprimant le domaine V β (102).

Les superantigènes de *S. aureus* comprennent les entérotoxines staphylococciques (sérotypes A, B_n, C_n [n faisant référence à de multiples variants], D, E, G), les « SE-like superantigens » (sérotypes H, I et de J à X) et TSST-1 (97).

1.2. Fréquence des souches productrices

Autrefois, la production de toxine(s) superantigénique(s) par *S. aureus* était considérée comme un phénomène rare. Cependant, une étude menée par une équipe française et

publiée en 2001 a contredit ce dogme (103). Cette publication montre que, parmi les souches isolées dans des prélèvements nasaux chez des sujets sains, 76% d'entre elles produisent une entérotoxine et/ou TSST-1. Dans la majorité des cas, les souches produisaient même plusieurs toxines superantigéniques (103) (104). Actuellement, plus d'une trentaine de toxines superantigéniques différentes sont décrites chez *S. aureus* (104). Pour ce qui concerne le CTS, TSST-1 fut le premier marqueur biologique identifié et, reste aujourd'hui considéré comme la toxine associée à l'ensemble des cas d'origine menstruelle (105). Concernant les souches de *S. aureus* isolées lors de CTSnm, environ 50% étaient productrices de TSST-1, 47% produisaient l'entérotoxine B (ESB) et 3% produisaient l'entérotoxine C (ESC) (106). Les entérotoxines staphylococciques peuvent également être associées à d'autres pathologies que le CTS (97) (tableau II).

Tableau II : Exemples de quelques pathologies associées à des superantigènes staphylococciques (97)

(Traduit et adapté d'après Spaulding et al. Clin Microbiol Rev 2013)

Pathologie	Superantigène(s) associé(s)
Choc toxique staphylococcique menstruel	TSST-1
Choc toxique staphylococcique non-menstruel	Essentiellement TSST-1, ESB, ESC
Infection de la peau et des tissus mous	Essentiellement TSST-1, ESB, ESC
<i>Purpura fulminans</i>	Essentiellement TSST-1, ESB, ESC
Intoxication alimentaire	ESs

ESB : entérotoxine staphylococcique B

ESC : entérotoxine staphylococcique C

ESs : entérotoxines

TSST-1 : toxic shock syndrome toxin-1

Le signalement de souches de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), porteurs du gène *tstH* codant pour la protéine TSST-1, est de plus en plus fréquent. Des SARM producteurs de TSST-1 ont été associés à la survenue d'un CTS, élément qui constitue un point critique pour les cliniciens dans la prise en charge de ces patients (2).

1.3. Principaux clones producteurs

La diversité des clones retrouvés lors de CTSm est assez faible. En effet, la grande majorité des souches bactériennes analysées par le CNR des Staphylocoques appartient au complexe clonal CC30. Au cours de l'année 2014, le centre a procédé à l'analyse de 22 souches de *S. aureus* responsables de CTSm. Parmi elles, 19 souches appartenaient au

complexe clonal CC30, 1 souche au CC22, une autre au CC6 et une dernière au CC45 (figure 21). Toutes possédaient le gène codant TSST-1. Seule la souche appartenant au CC22 était résistante à la métilcilline.

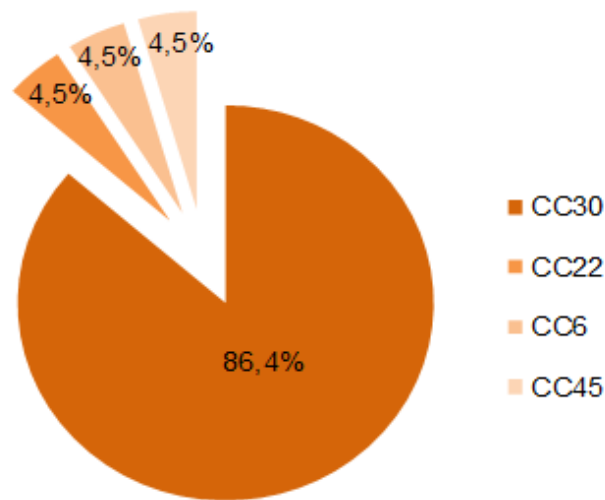


Figure 21 : Principaux clones identifiés lors de chocs toxiques staphylococciques menstruels déclarés auprès du Centre National de Références des Staphylocoques en 2014
(Adapté d'après le rapport annuel d'activité 2014, CNR des Staphylocoques)

1.4. Structure générale

Les superantigènes staphylococciques possèdent une structure commune constituée de deux domaines protéiques principaux : un tonneau β ; et un domaine de type « β -grasp » en position C-terminale (conformation composée d'un feuillet β à 5 brins antiparallèles connectés et stabilisés par une hélice α centrale et une courte hélice) (107).

Les variations de structure observées au niveau de ce squelette commun permettent de classer les superantigènes en 5 groupes principaux (I à V) (97).

1.5. Propriétés communes

Ces toxines superantigéniques possèdent un poids moléculaires compris entre 19 et 30 kDa et, propriété peu habituelle, sont thermostables. Elles sont généralement résistantes à la protéolyse, par la pepsine ou la trypsine par exemple, et aux acides, tel que l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Les superantigènes possèdent également la propriété de résister à la dessiccation, TSST-1 restant, par exemple, active biologiquement malgré un séchage sur boîte de Pétri pendant plus d'un an. La toxicité biologique et la stabilité environnementale ont d'ailleurs entraîné, pour certains superantigènes, leur classement en tant qu'agents du bioterrorisme. C'est notamment le cas de l'entérotoxine B (ESB) (97).

Les ES superantigéniques sont définies par leur capacité à induire des vomissements lorsqu'elles sont ingérées chez l'Homme. TSST-1, quant à elle, ne possède pas d'activité émétisante.

TSST-1, autrefois dénommée entérotoxine staphylococcique F puis exotoxine staphylococcique pyrogène C, a été renommée ainsi en 1984 afin de rappeler son association avec le « *Toxic Shock Syndrome (TSS)* » et de pouvoir la distinguer de variants qui pourraient éventuellement exister (TSST-2 par exemple). Les « *SE-like superantigens* » n'ont *a priori* pas de propriété émétisante même si cet effet biologique n'a pas encore été évalué pour tous les membres de cette famille (97).

2. Particularités de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1)

TSST-1 est codée par le gène *tstH* (où H se réfère à l'isolat humain) présent au niveau d'éléments génétiques mobiles de 15,2 kb appelés îlots de pathogénicité staphylococciques SaPI1 ou SaPI2 (108). TSST-1 est traduite en un précurseur protéique de 234 acides aminés puis est sécrétée sous forme mature après clivage d'une séquence signal de 40 acides aminés à l'extrémité N-terminale. La masse moléculaire de la protéine mature est de 22 kDa et son point isoélectrique est de 7,2 (105).

La structure tridimensionnelle de l'exotoxine a été déterminée par cristallographie aux rayons X (diffraction). Comme illustré dans la figure 22, TSST-1 apparaît comme une protéine de forme ellipsoïdale composée de deux domaines (105) (108) :

- Le domaine A (résidus 1 à 17 et 90 à 194) contient une courte hélice en position N-terminale et une longue hélice α centrale entourée d'un feuillet β à 5 brins en position C-terminale,
- Le domaine B (résidus 18 à 89) comporte un tonneau β formé de 5 brins en position N-terminale.

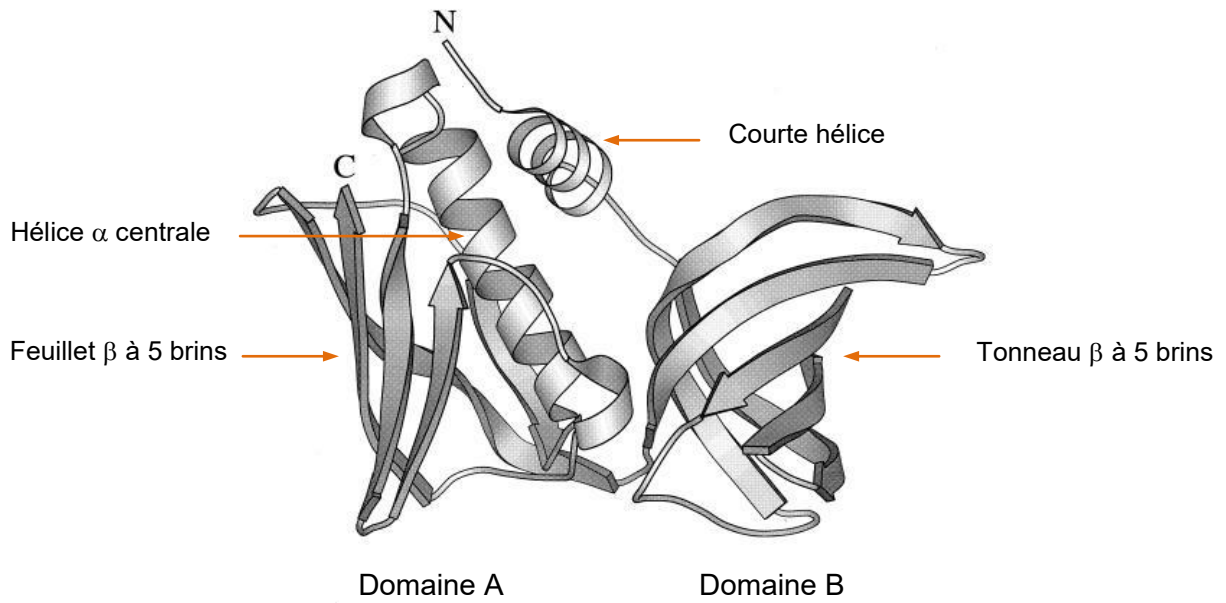


Figure 22 : Structure tridimensionnelle de TSST-1 (105)
 (Adapté d'après Dinges et al. Clin Microbiol Rev 2000)

Les superantigènes de groupe I, dont fait partie TSST-1, possèdent la structure commune décrite ci-dessus. Ces superantigènes interagissent avec les chaînes α du CMH II *via* un unique site de liaison situé au niveau du tonneau β . *Via* un autre site situé à l'arrière de TSST-1, dans un sillon localisé entre le tonneau β et le domaine « β -grasp », la toxine se lie à la région V β du RCT (figure 23) (97).

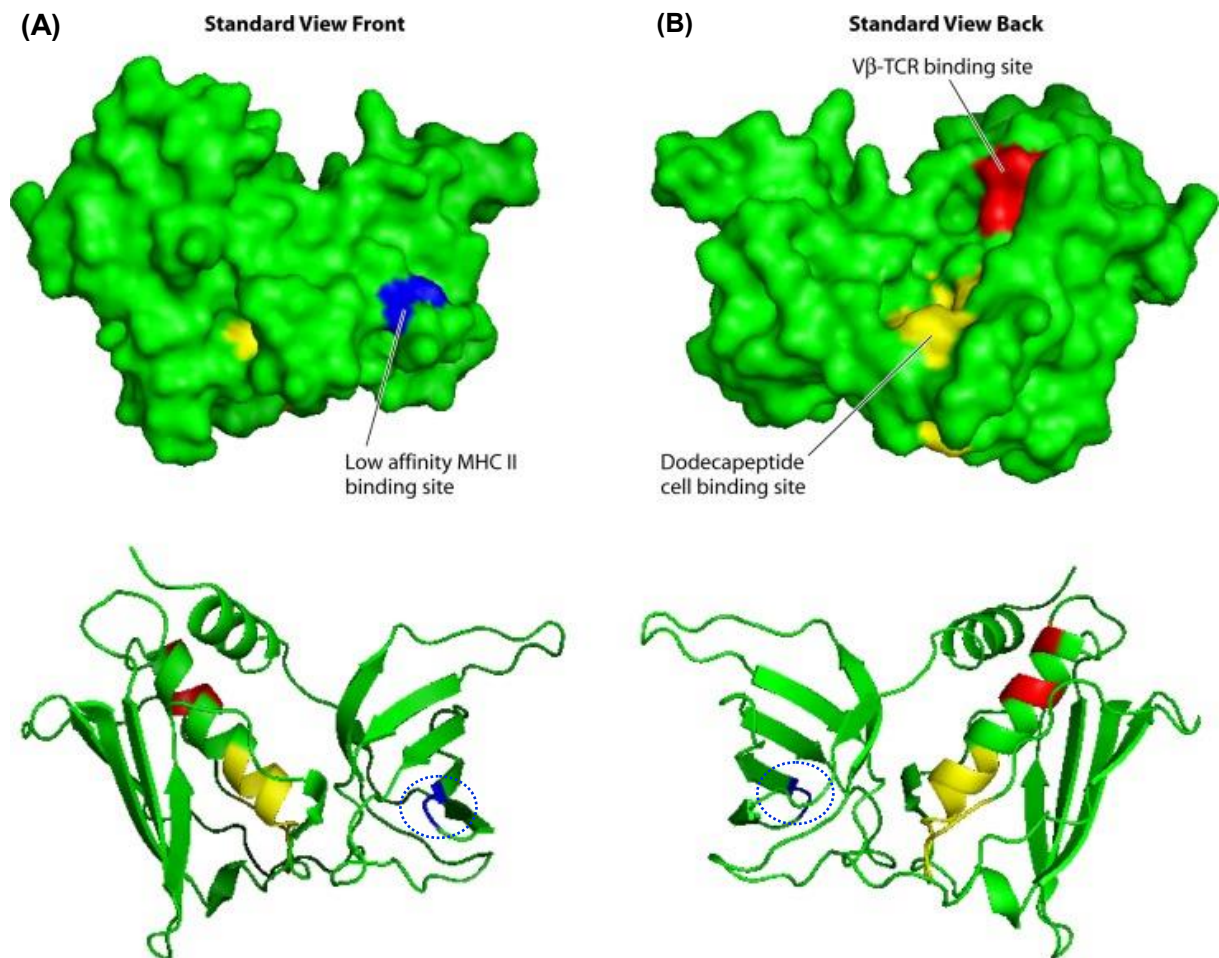


Figure 23 : Structure tridimensionnelle du superantigène de groupe I TSST-1, (A) vue avant, (B) vue arrière (97)

(D'après Spaulding et al. Clin Microbiol Rev 2013)

En bleu : site de liaison au CMH II ; en rouge : site de liaison au RCT ; en jaune : site de liaison aux cellules endothéliales, cellules épithéliales, CD40, CD28

En plus des sites de liaison au CMH II et au RCT, TSST-1 possède un site de liaison matérialisé par une séquence de 12 acides-aminés, appelée dodécapeptide. Cette région (119-FDKKQLAISTLD-130), située à la base de l'hélice α centrale, intervient dans l'interaction avec les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les molécules de costimulation du système immunitaire CD40 et CD28.

La capacité de TSST-1 à lier les cellules épithéliales ou endothéliales a été découverte au cours des années 1980. Bien que le dodécapeptide soit présent chez tous les superantigènes, il existe des variations de cette région entre TSST-1 et les autres. Ces dernières seraient à l'origine de la capacité de pénétration plus importante de TSST-1 dans l'épithélium de la muqueuse vaginale, et donc de la relation causale entre expression de TSST-1 et survenue d'un CTS menstruel (97).

3. Récepteur de surface des lymphocytes T

3.1. Signature V β

Dans la grande majorité des cas (> 90%), les récepteurs de surface des lymphocytes T, ou cellules T (RCT) sont composés d'une chaîne α et d'une chaîne β . Chaque chaîne se compose d'un domaine variable (V) en position N-terminale, d'un domaine constant (C), d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intra-cytoplasmique en position C-terminale. Ces chaînes sont reliées entre elles par un pont disulfure (figure 24) (109).

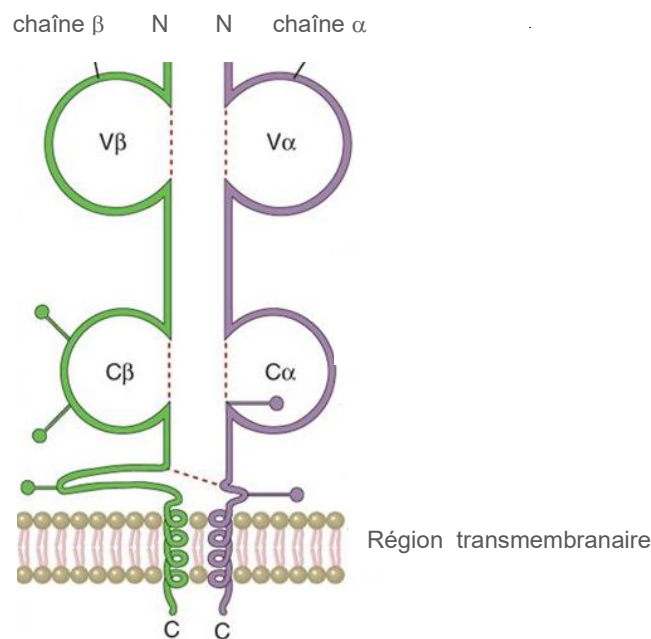


Figure 24 : Structure du récepteur de surface des lymphocytes T (109)
(Adapté d'après Abbas et al. *Cellular and Molecular Immunology* 6^e)

$V_{\alpha,\beta}$: domaine variable α,β ; $C_{\alpha,\beta}$: domaine constant α,β ; N : extrémité N-terminale ; C : extrémité C-terminale

Les variations de structure, observées par cytométrie en flux, dans la région variable β (V β) ont permis l'identification d'un répertoire V β du RCT composé de 24 familles (V β 1, V β 2, V β 3, V β 4, V β 5.1, V β 5.2, V β 5.3, V β 7.1, V β 7.2, V β 8, V β 9, V β 11, V β 12, V β 13.1, V β 13.2, V β 13.6, V β 14, V β 16, V β 17, V β 18, V β 20, V β 21.3, V β 22, et V β 23).

Comme résumé dans le tableau III, chaque toxine peut se lier de façon spécifique à une ou plusieurs familles V β , on parle alors de signature V β des toxines superantigéniques. Mais, chaque RCT V β peut également se lier à une ou plusieurs toxines superantigéniques. Ces deux propriétés créent ainsi une redondance de la signature de certains superantigènes.

TSST-1, quant à lui, induit l'expansion d'un seul type de cellules T, celui exprimant le récepteur V β 2 (110).

Tableau III : Spécificité V β des superantigènes staphylococciques chez l'Homme (110)

Toxine	RCT V β
SEA	5.2, 5.3, 7.2, 9, 16, 18, 22
SEB	3, 12, 13.2, 14, 17, 20
SEC	3, 12, 13.2, 14, 17, 20
SED	1, 5.1, 5.2, 5.3
SEE	5.1, 8, 16, 18, 21.3
SEG	3, 13.1, 13.2, 14
SEH	6.7, 8
SEI	1, 5.1, 5.2, 5.3
SEIJ	8, 21.3
SEIK	1, 5.1, 5.2, 6.7
SEIL	1, 5.1, 5.2, 5.3, 7.1, 16, 22, 23
SEIM	21.3
SEIN	9
SEIO	7.1
SEIP	5.1, 8, 16, 18, 21.3
SEIQ	6.7, 21.3
SER	3, 12, 14
SEIU	13.2, 14
SEIV	6.7, 18, 21.3
TSST-1	2

En vert : la sous-population V β 5.1 peut être activée par 6 toxines différentes ; en rouge : le superantigène SEIL active 8 sous-populations V β différentes ; en bleu : l'activation unique de la sous-population V β 2 par TSST-1

Une équipe française a analysé la signature V β des toxines superantigéniques lors de CTS menstruel ou non-menstruel. A partir d'échantillons sanguins, les différents éléments figurés ont été séparés par centrifugation sur gradient de densité (milieu Ficoll), puis les cellules mononuclées ont été marquées par des anticorps anti-V β . C'est ainsi que le répertoire V β de chaque patient a été déterminé. Il a alors été mis en évidence que la détection d'une signature V β *in vivo* au cours d'un CTS renseigne sur la toxine produite et confirme le diagnostic. A terme, cela pourrait permettre d'accélérer l'administration d'un traitement antitoxinique (111).

3.2. Interaction RCT/TSST-1

TSST-1 interagit à la fois avec la région variable de la chaîne β du RCT (V β) et avec le CMH II. De façon plus précise, TSST-1 se lie au niveau des régions CDR2 β (*Complementarity Determining Region*) et FR3 β (*Frame work Region*) du RCT (figure 25) (112).

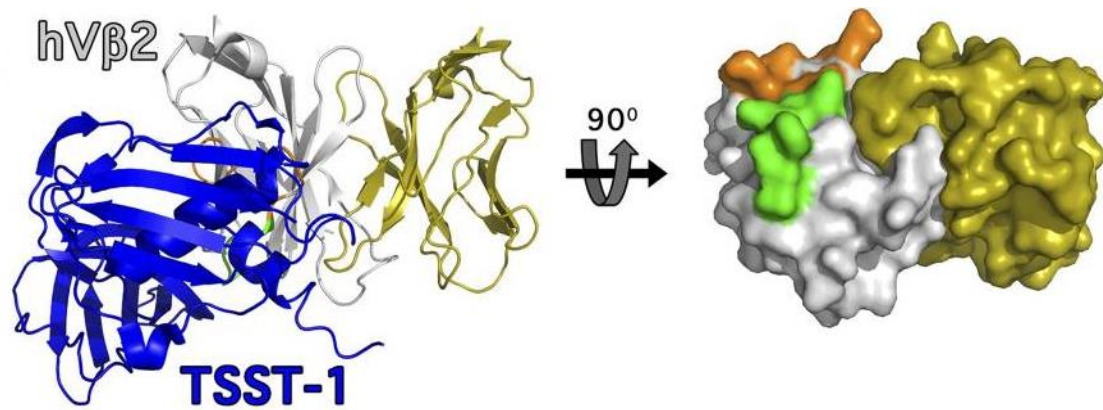


Figure 25 : Sites de liaison de TSST-1 au niveau de la région Vβ2 du RCT (112)
(D'après Nur-ur Rahman et al. J Biol Chem 2011)

En orange : région FR3β ; en vert : région CDR2β ; en jaune : région HV4β

TSST-1 a le degré de spécificité le plus élevé des superantigènes staphylococciques. La structure de TSST-1 comporte 6 acides aminés très importants (Gly¹⁶, Arg⁶⁸, Ser⁷², Glu¹³², His¹³⁵ et Gln¹³⁹) qui se juxtaposent parfaitement avec ceux présents dans les régions CDR2β et FR3β du domaine Vβ2 (Glu⁵¹, Gly⁵², Lys⁵³, Tyr⁵⁶, Asp⁶¹ et Lys⁶²). La forte spécificité de Vβ2 pour TSST-1 dépend de la conformation de la région CDR2β et de la présence d'acides aminés critiques au niveau de la région FR3β, en particulier les acides aminés Tyr⁵⁶ et Lys⁶² (figure 26) (112).

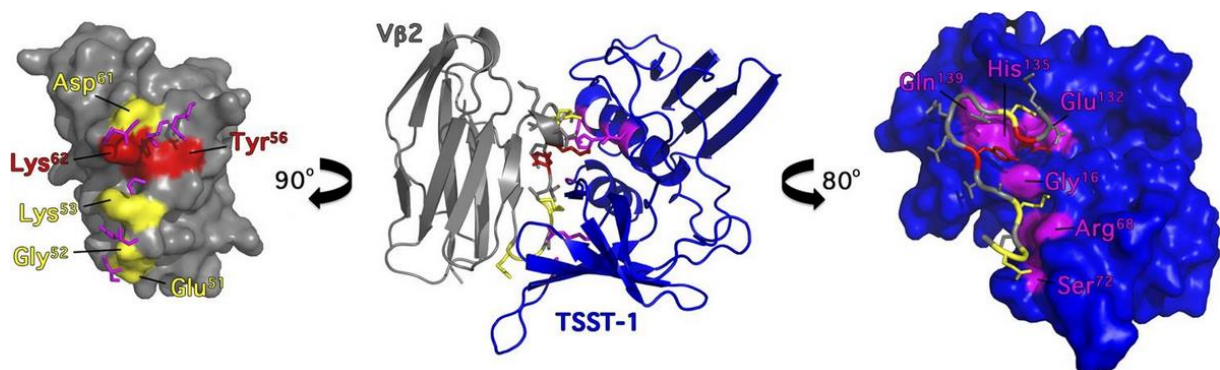


Figure 26 : Acides aminés impliqués dans le complexe TSST-1-Vβ2 (112)
(D'après Nur-ur Rahman et al. J Biol Chem 2011)

En magenta : acides aminés critiques de TSST-1 ; en rouge : acides aminés critiques de Vβ2 ; en jaune : acides aminés à phénotype modéré

4. Facteurs de prédisposition

Les caractéristiques physiologiques de la muqueuse vaginale jouent un rôle protecteur non négligeable contre les infections microbiennes. En effet, la majorité des infections vaginales s'accompagne d'une élévation du pH vaginal. La flore vaginale saprophyte est

principalement composée de plusieurs espèces de lactobacilles, regroupées sous le nom de flore de Döderlein. Les lactobacilles ont la capacité de fermenter le glycogène vaginal en acide lactique, assurant ainsi le maintien de l'acidité vaginale entre 3,8 et 4,2 (113).

Quatre facteurs paraissent nécessaires au développement d'un CTS menstruel : (i) une colonisation par une souche toxigène de *S. aureus*, (ii) une production de TSST-1, (iii) une pénétration à travers l'épithélium vaginal d'une concentration suffisante de TSST-1 et (iv) une absence ou un taux insuffisant d'anticorps neutralisants la toxine (114).

4.1. Souche toxigène de *Staphylococcus aureus*

On estime qu'entre 20% et 30% de la population féminine est colonisée par *S. aureus*, quel que soit le site étudié (nasal, anal, vaginal), avec une colonisation au niveau vaginal qui s'élèverait à 9% environ. Selon les études, la colonisation vaginale par une souche toxigène de *S. aureus* concernerait 1% à 4% des populations étudiées (115).

Cependant, la persistance du portage vaginal de *S. aureus* toxigène semble être faible. Une étude publiée en 2010 a comparé le portage de *S. aureus* au sein d'une population de femmes en âge de procréer, à partir de prélèvements effectués (3 prélèvements minimums) sur une période d'un an environ. Les résultats ont montré que les porteuses de *S. aureus* toxigène au niveau vaginal se répartissaient de la façon suivante : 76,9% étaient considérées comme porteuses « transitoires », 23,1% comme porteuses « intermittentes ». Aucune personne n'était considérée comme porteuse « persistante ».

Cette classification en 3 groupes était définie en fonction de la valeur « l'indice de portage », calculé individuellement comme suit :

$$\frac{\text{nombre de prélèvements vaginaux positifs à } S. aureus \text{ toxigène} \times 100}{\text{nombre total de prélèvements vaginaux effectués}}$$

Un portage « transitoire » était défini par un « indice de portage » compris entre 0% et 24%, un portage « intermittent » entre 25% et 74% et un portage « persistant » entre 75% et 100%.

Les résultats peuvent paraître étonnants au vu du taux de récurrence de CTS pouvant être élevé (*chap.V, § 10. Récurrence*). Cependant, cette étude a été menée chez des femmes « saines » dont un des critères d'exclusion était un antécédent de choc toxique (114).

4.2. Production de TSST-1

Les conditions environnementales favorisant la production de TSST-1 par les souches de *S. aureus* toxigènes ne sont pas connues. Cependant, de nombreuses études *in vitro* ont

démontré que la production de TSST-1 dépendait de facteurs environnementaux tels que les pressions partielles en O₂ et en CO₂, le pH ou la température (116).

4.2.1. pH

Lors d'études *in vitro*, aucune production de TSST-1 n'a été observée lorsque le pH initial était inférieur ou égal à 5. La masse sèche bactérienne a été la plus élevée pour un pH de 7,5 alors que la synthèse de TSST-1 a été la plus importante lors d'un pH compris entre 6,5 et 7,0 (117). Or, lors des menstruations, le vagin, habituellement acide, s'alcalinise pour atteindre un pH compris entre 6,8 et 7,0 (118).

4.2.2. Oxygène

Dans la littérature, les avis divergent sur le rôle que pourrait avoir le tampon hygiénique sur la modification de l'environnement gazeux au niveau de la muqueuse vaginale. Une augmentation de la synthèse de TSST-1 est observée *in vitro* lors d'une diminution de l'oxygène disponible. Cependant, la production de TSST-1 en conditions aérobies, même en plus faible quantité, suggère l'implication d'autres facteurs (117).

Une étude a permis de mesurer en continu la pression partielle en oxygène (PO₂) du vagin chez un groupe de jeunes femmes durant leurs règles. Le vagin constitue un environnement anaérobie avec une PO₂ moyenne de 3 mm Hg. Lors de l'insertion d'un tampon hygiénique, la PO₂ augmente pour atteindre une valeur moyenne de 112 mm Hg durant 1h30 environ. Puis, au cours des 8 heures suivantes, la PO₂ diminue pour atteindre à nouveau la valeur observée avant l'insertion du tampon (119). L'insertion d'un tampon pourrait donc modifier le micro-environnement vaginal en créant une aérobiose temporaire favorable à la croissance de *S. aureus*. La diminution ultérieure de la pression partielle en oxygène pourrait alors créer un micro-environnement favorisant la synthèse accrue de TSST-1.

A l'inverse, une étude plus récente, menée également *in vivo*, vient contredire l'idée selon laquelle l'insertion d'un tampon serait responsable d'un bolus d'oxygène dans l'environnement vaginal. Pour cela, deux capteurs ont été placés, respectivement, au niveau du col de l'utérus et de la paroi vaginale des participantes (figure 27 A). Les mesures ont été collectées toutes les 30 secondes durant 45 minutes pour la PO₂ mesurée avant l'insertion du tampon et durant 6 heures environ pour la PO₂ mesurée après l'insertion du tampon. Les résultats montrent que la PO₂ a diminué à la suite de l'insertion du tampon et ce, aussi bien au niveau du col utérin que de la paroi vaginale (figure 27 B).

Les auteurs proposent l'hypothèse que l'écoulement sanguin au cours des menstruations et non le tampon lui-même serait à l'origine d'un apport supplémentaire d'oxygène au niveau vaginal, ce qui pourrait expliquer les cas de choc toxique menstruel malgré l'absence de port

de tampon (*chap.V, § 10. Récidive*). Selon eux, l'insertion du tampon au sein du vagin créerait une nouvelle niche écologique. Les bactéries le coloniseraient et recevraient un apport d'oxygène et de nutriments au fur et à mesure de l'écoulement sanguin. Cet environnement, associé à un pH quasi-neutre pourrait favoriser à la production de TSST-1 (118).

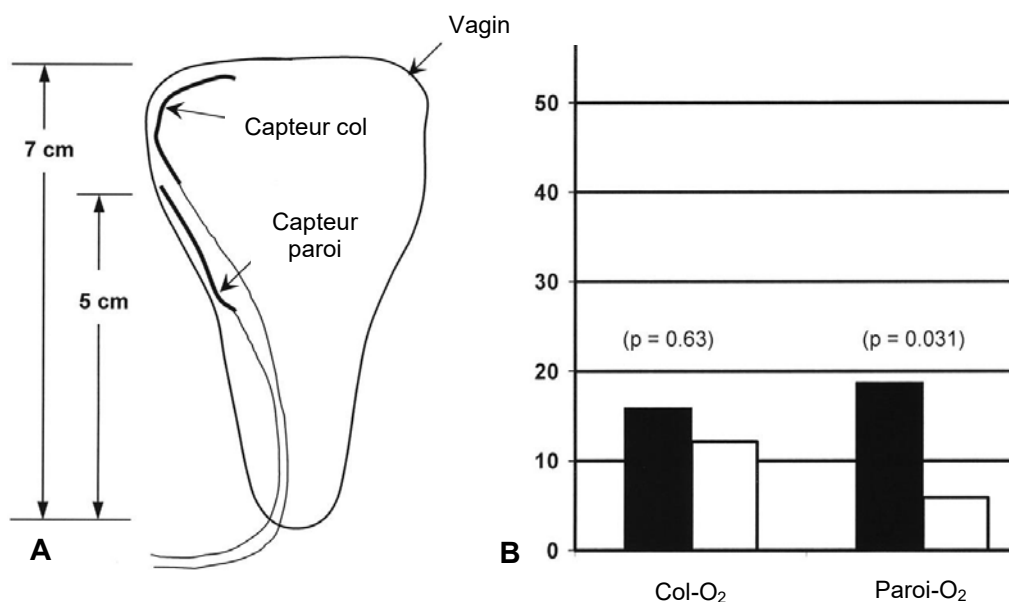


Figure 27 : (A) Localisation des deux capteurs de pression chez les patientes et (B) pression partielle en oxygène moyenne avant (histogrammes noirs) et après (histogrammes blancs) l'insertion d'un tampon, mesurée grâce aux capteurs en début de cycle menstruel (118)
(D'après Hill et al. *J Appl Physiol* 2005)

4.2.3. Température

Lors d'études *in vitro*, il a été observé que la croissance de *S. aureus* était plus faible à 40°C qu'à 37°C. Quant à la production de TSST-1, elle était légèrement plus élevée à 40°C qu'à 37°C (116).

4.3. Pénétration de TSST-1 à travers l'épithélium vaginal

Une fois produite, TSST-1 doit pénétrer à travers la muqueuse vaginale pour exercer son action. A ce jour, peu d'études ont été menées sur la façon dont pénètre TSST-1 dans la muqueuse vaginale ainsi que sur sa dissémination. La capacité de TSST-1 à traverser les barrières épithéliales a été étudiée sur des modèles animaux, truie (endothélium) ou lapine. Une équipe américaine a choisi de mener une étude *ex vivo* sur un modèle physiologiquement plus pertinent, la muqueuse vaginale porcine. En effet, chez la Femme et la truie, la muqueuse vaginale est composée d'un épithélium stratifié pavimenteux reposant sur une *lamina propria*. D'autre part, pour des sites anatomiques équivalents, les épithéliums

humain et porcine partagent des similitudes dans leur composition lipidique, leur aspect histologique et leur organisation structurale, qui sont des éléments déterminants pour la « fonction de barrière ». Enfin, la perméabilité de ces épithéliums à différents composés, dont l'eau, est très comparable.

Les résultats de l'étude ont montré que TSST-1 causait une augmentation de la perméabilité de la muqueuse vaginale de façon indépendante de la dose. Concernant la capacité de TSST-1 à traverser la muqueuse vaginale, l'étude a montré que le flux de toxine dépendait de la dose d'exposition. L'application de TSST-1 au niveau d'un tissu intact n'a causé que de légères modifications histologiques, à savoir la formation de petites vacuoles dans les cellules épithéliales profondes. Par contre, l'exposition d'un tissu préalablement incisé à TSST-1, a provoqué des changements dramatiques : une désorganisation de l'architecture de l'épithélium a d'abord eu lieu, suivie de la formation de lésions bulleuses conduisant à la séparation de l'épithélium et du tissu conjonctif (figure 28) (120).

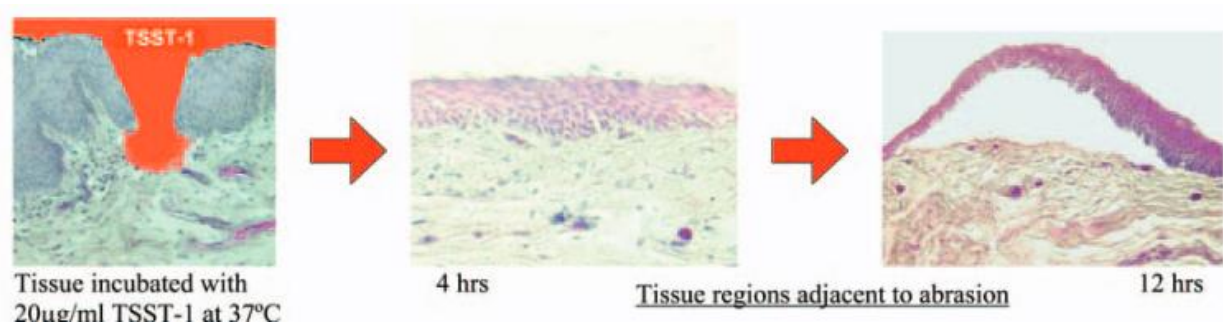


Figure 28 : Effets histopathologiques de l'application topique de TSST-1 sur une muqueuse vaginale de porc préalablement incisée avec un scalpel (120)
(D'après Davis et al. Am J Obstet Gynecol 2003)

(A) après 4 heures d'incubation : séparation cellulaire ; (B) après 12 heures d'incubation : formation de lésions bulleuses, séparation de l'épithélium et du tissu conjonctif

Une autre série d'expériences a consisté en la comparaison du taux de pénétration de TSST-1 entre un modèle de lapin et un modèle porcine. L'insertion, dans le vagin de lapine, d'un tampon chargé d'une solution de TSST-1 à une concentration comprise entre 18,5 $\mu\text{g/mL}$ et 300 $\mu\text{g/mL}$, a entraîné une dissémination hématologique toxique en quelques minutes. Des résultats différents ont été obtenus chez la truie puisqu'une dose de 20 $\mu\text{g/mL}$ appliquée topiquement *ex vivo* était intégralement retrouvée au niveau de la muqueuse vaginale, après un temps similaire. Cette différence de taux pénétration, *a priori* plus lent chez la truie que chez la lapine, pourrait être due à des différences de composition tissulaire (les deux tiers de la muqueuse vaginale de lapine sont bordés d'épithélium cylindrique) ou à des caractéristiques du milieu vaginal *in vivo* (120).

4.4. Taux d'anticorps neutralisant la toxine

Une fois que TSST-1 franchit la barrière épithéliale, la toxine peut être neutralisée par des anticorps anti-TSST-1.

Au cours de leur vie, la grande majorité des femmes a développé des anticorps anti-TSST-1. Selon les études, la prévalence des anticorps anti-TSST-1 s'élèverait à environ 85% chez les femmes âgées de 13 à 40 ans (titre d'anticorps $\geq 1:32$, méthode ELISA) (115). Dans une autre étude, la prévalence des anticorps anti-TSST-1 était de 98% chez les femmes âgées de 18 à 45 ans et de 87% chez les adolescentes âgées de 10 à 19 ans (titre d'anticorps $\geq 1:8$, méthode ELISA) (121).

A l'adolescence, les jeunes femmes ont déjà majoritairement développé des anticorps anti-TSST-1 ($\geq 1:32$) puisque, selon une étude publiée en 2005, 81% des adolescentes de 13 à 18 ans sont séropositives à TSST-1. Concernant les différences ethniques, il a été rapporté que la prévalence des anticorps anti-TSST-1 était plus faible dans la population noire (78%) que dans les autres groupes ethniques : 86% dans la population blanche, 84% dans les populations hispanique ou asiatique (titre d'anticorps $\geq 1:32$). De même, alors que 7% de la population blanche ne possédait pas d'anticorps anti-TSST-1 (titre d'anticorps $\leq 1:4$), cette proportion s'élevait à 12% au sein de la population noire contre 8% dans la population asiatique et 9% dans la population hispanique) (115).

Un faible titre d'anticorps, voire une absence d'anticorps, est retrouvée chez 90,5% des cas de choc toxique menstruel et, plus de la moitié de ces femmes ne développera pas d'anticorps au cours des 2 mois suivant le premier épisode (122).

La faible prévalence des anticorps anti-TSST-1 lors d'un épisode de choc toxique suggère une plus forte sensibilité de ces patientes aux effets de la toxine, et ce dès les toutes premières phases de la maladie. Ces patientes, dont la grande majorité ne développera pas ou très peu d'anticorps anti-TSST-1, sont sujettes à un taux élevé de récurrence, qui peut atteindre plus de 30% (123).

La présence d'anticorps anti-TSST-1 chez des patientes sans antécédent de CTS suppose probablement un épisode infectieux antérieur à *S. aureus* toxigène.

4.5. Rôle du lipopolysaccharide

La sensibilité de l'Homme et du lapin, modèle fréquemment utilisé dans les études, aux superantigènes semblerait être corrélée à la présence significative de bactéries à Gram négatif dans les muqueuses intestinale et/ou vaginale. Des questions restent en suspens quant au rôle synergique entre TSST-1 et le lipopolysaccharide (LPS) et sur l'influence du LPS sur l'évolution d'un choc toxique.

Le LPS, composant essentiel de la membrane externe, représente l'endotoxine des bactéries à Gram négatif. Il est principalement produit par *Escherichia coli*, bactérie commensale du microbiote intestinal humain. Alors que TSST-1 ou le LPS administrés seuls chez le lapin ne provoquent pas la mort de l'animal, l'administration conjointe des deux toxines augmente le risque de choc toxique et de décès de plus de 50 000 fois. L'Homme et le lapin, ont une réponse similaire vis-à-vis des superantigènes et du LPS, avec pour principale raison les fortes similitudes entre la physiologie cardiaque humaine et lagomorphe. En effet, les complications sévères voire létales engendrées par ces deux toxines dépendent principalement de leurs effets sur le système cardiovasculaire (124).

Une étude menée chez le lapin a permis d'observer l'effet synergique du LPS et de TSST-1 en fonction de l'âge de l'animal. Après administration de chacune des toxines, les jeunes lapins ont succombé à une dose de 50 µg/kg de TSST-1 et de 535 µg/kg de LPS. En revanche, les lapins plus âgés, chez qui la colonisation par *Pasteurella multocida*, une bactérie pathogène opportuniste à Gram négatif, était plus importante, présentaient une sensibilité 1000 fois supérieure au LPS (DL₁₀₀ : 0,5 µg/kg). De la même façon, la sensibilité des lapins aux effets de TSST-1 était multipliée par 1000 (DL₁₀₀ TSST-1 : 0,05 µg/kg).

Au cours d'un choc toxique, l'endotoxémie survient expérimentalement chez le lapin et semble constituer le principal agent de morbidité et de mortalité lors d'un choc toxique à TSST-1 (124). En corollaire, l'administration d'anticorps anti-LPS chez le lapin, permet une amélioration de l'état clinique et une augmentation du taux de survie (125).

Selon une étude comparant la présence d'*E. coli* dans des tampons hygiéniques obtenus auprès de femmes « saines » ou de femmes ayant développé un CTSm, la bactérie n'a été détectée que dans la population atteinte de CTSm (126). L'effectif réduit (n = 4 vs n = 2) ne permet cependant pas d'affirmer qu'une femme colonisée dans son vagin, à la fois par une souche toxino-gène de *S. aureus* et par *E. coli*, pourrait être plus à risque de développer un CTS sévère si le LPS gagnait la circulation systémique (124).

4.6. Typage HLA

L'importance de la réponse inflammatoire est étroitement liée à la sévérité de la maladie et peut être régulée par des facteurs génétiques tel que le système HLA, localisé sur le bras court du chromosome 6. Les sites auxquels se lient les superantigènes sur le CMH II sont polymorphes et, certaines différences influencent la réponse lymphocytaire T et la sécrétion cytokinique. Par exemple, l'haplotype DRB1*14/DQB1*05 (nom du gène + numéro de la famille allélique) est associé à une prédisposition au CTS (2).

5. Physiopathologie

Les superantigènes contournent le mécanisme classique de présentation antigénique aux lymphocytes T (LT). Classiquement, un antigène est transformé en fragments peptidiques au sein des cellules présentatrices d'antigènes (CPAg). Une fois apprêtés dans la CPAg, ces peptides antigéniques sont présentés à la surface cellulaire sous forme associée à une molécule du CMH II. Le RCT présent sur le LT s'active uniquement s'il reconnaît à la fois le CMH II et le fragment d'antigène spécifique présenté.

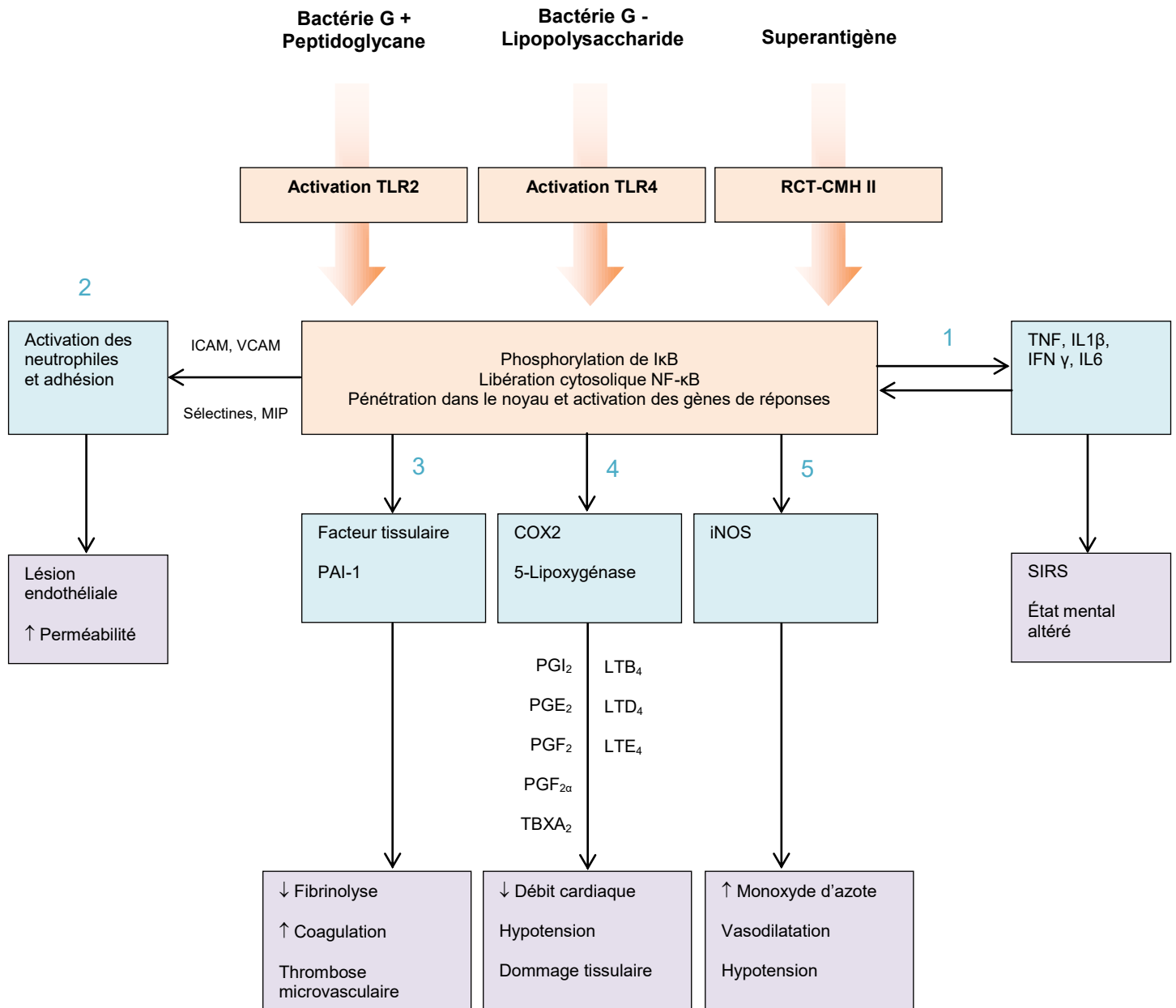
Comme mentionné précédemment (*chap.V, § 1. Présentation des superantigènes staphylococciques*), un superantigène se lie directement et simultanément au CMH II et à la région variable V β du RCT. Cette interaction induit une expression clonale de 10 à 40% des cellules T possédant cette région V β spécifique et s'accompagne d'une libération massive de cytokines pro-inflammatoires. L'augmentation rapide de l'expression des cytokines par les LT (principalement la lymphotoxine α , l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron γ (IFN- γ)) et par les CPAg telles que les monocytes (essentiellement le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine 1 β (IL-1 β) et l'interleukine 6 (IL-6)), est probablement liée à l'activation du facteur de transcription nucléaire κ B (NF- κ B) (2).

NF- κ B occupe un rôle central dans l'initiation et l'amplification de la réaction inflammatoire, l'activation de la cascade de la coagulation et la genèse de la défaillance organique. En effet, son activation provoque (1) l'expression de médiateurs inflammatoires amplifiant la réaction inflammatoire ; (2) l'activation et l'adhésion des polynucléaires neutrophiles ; (3) l'activation du facteur tissulaire et de l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène engendrant une diminution de l'activité fibrinolytique et une augmentation de l'activité coagulante ; (4) l'induction de la cyclo-oxygénase 2 et de la 5-lipooxygénase permettant la formation de prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes ; (5) la production de monoxyde d'azote par l'oxyde nitrique synthase inductible entraînant une vasodilatation et une hypotension (figure 29).

L'expansion clonale des LT se poursuit, tout comme l'activation des CPAg, amplifiant encore la libération de médiateurs pro-inflammatoires et contribuant à une activité procoagulante accrue. Une interaction complexe existe entre les cytokines libérées lors de cette cascade pro-inflammatoire, et l'interféron γ qui induit rapidement l'expression du TNF et de l'IL-6 (2).

Le peptidoglycane et le LPS ont la capacité d'activer certains récepteurs Toll-like (TLR) qui jouent un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire. TLR2 et TLR4 appartiennent à la famille des Toll-like récepteurs qui possèdent la capacité de reconnaître des structures particulières exogènes des microorganismes (*Pathogen-Associated Molecular Pattern : PAMP*) et des structures endogènes (*Damage-Associated Molecular Patterns : DAMP*). Ces récepteurs de l'immunité innée sont présents au niveau des cellules immunitaires :

macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B et T, polynucléaires neutrophiles, cellules *natural killer* (NK), monocytes, polynucléaires éosinophiles et sur des cellules non immunitaires : fibroblastes, synoviocytes, kératinocytes, cellules épithéliales des tractus intestinal, respiratoire et urogénital. Concernant le CTS, TLR2 et TLR4, exprimés sur la membrane des cellules, sont activés suite à leur liaison à des PAMP. Les ligands exogènes de TLR2 sont les acides lipotechoïques et le peptidoglycane des bactéries à Gram positif. TLR4 et son corécepteur MD2 ont pour ligand le LPS des bactéries à Gram négatif (127) (2). L'activation de TLR2 et TLR4 ainsi que l'interaction superantigène-RCT-CMH II activent une voie de signalisation qui aboutit à l'induction, dans le noyau, du facteur de transcription NF- κ B. (2) (figure 29).



COX2 : Cyclo-oxygénase 2 ; ICAM : Molécule d'adhérence intercellulaire ; IFN γ : Interféron γ ; IL1 β : Interleukine-1 β ; IL6 : Interleukine-6 ; iNOS : Oxyde nitrique synthase inducible ; LTB4 : Leucotriène B4 ; LTD4 : Leucotriène D4 ; LTE4 : Leucotriène E4 ; MIP : Protéine inflammatoire des macrophages ; NF- κ B : Facteur de transcription NF- κ B ; PAI1 : Inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène ; PGE2 : Prostaglandine E2 ; PGF2 α : Prostaglandine F2 α ; PGF2 : Prostaglandine F2 ; PGI2 : Prostacycline ; SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; TBXA2 : Thromboxane A2 ; RCT-HLA II : Récepteur cellules T – HLA II ; TLR2 : Récepteur Toll-like 2 ; TLR4 : Récepteur Toll-like 4 ; TNF : Facteur de nécrose tumorale ; VCAM : Molécule d'adhérence cellulaire vasculaire

Figure 29 : Le rôle central du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) dans la réaction inflammatoire (2)
 (Traduit et adapté d'après : Lappin et al. Lancet Infect Dis 2009)

L'induction d'une réaction inflammatoire très marquée peut sembler contre-productive à la croissance et à la survie, à la fois de l'hôte et de la bactérie. Une hypothèse récente a été posée, selon laquelle le peptidoglycane qui se lie à TLR2 pourrait réguler de façon négative l'activation des LT induite par la liaison du superantigène, *via* la production d'interleukine-10 (produite par les CPAg) et provoquer l'apoptose des monocytes et macrophages. Les auteurs, suggèrent que *S. aureus* pourrait ainsi utiliser la signalisation TLR2 pour atténuer la

réponse immunitaire induite par l'exotoxine, et ainsi augmenter ses chances de survie. Il est probable que les mécanismes d'immunomodulation médiés par TLR2 diffèrent en fonction de la souche bactérienne et de l'hôte infecté.

L'implication de TSST-1 dans quasiment l'ensemble des cas de CTSm suggère que la toxine est capable de franchir la barrière muqueuse. L' α -hémolysine possède également la propriété d'induire une forte réponse inflammatoire par les cellules de la muqueuse vaginale, favorisant la libération locale d'IL-6, d'IL-1 β et de TNF- α . Ce relargage de cytokines est à l'origine d'une perturbation de la surface muqueuse, susceptible de favoriser la pénétration de TSST-1 (1).

5.1. Restimulation des lymphocytes T

Chez les modèles animaux testés, la stimulation superantigénique des LT induit leur prolifération initiale, suivie d'un état de non réponse lors de la stimulation suivante. Les données sur cette absence de réponse lors d'un CTS étaient manquantes chez l'Homme, une étude a alors été menée par Rasigade *et al.* qui consistait à re-stimuler *ex vivo* par TSST-1 les LT V β 2 collectés chez une patiente hospitalisée pour un CTSm.

La réponse des LT à la re-stimulation par TSST-1 recombinante a été étudiée sur des échantillons sanguins prélevés lors de la phase aiguë (J3) ou de la phase de convalescence (J70) de la maladie.

Il fut constaté que l'expansion des LT lors de la phase aiguë était similaire à celle observée lors de la phase de convalescence. Chez la Femme, durant un CTSm, les LT réagissent donc toujours à TSST-1 quelle que soit la phase de la maladie. La persistance de la production de TSST-1 pourrait alors être associée à une expansion entretenue des LT et à une aggravation rapide des symptômes. Cette étude souligne ainsi la nécessité d'une éradication immédiate du foyer infectieux dès lors qu'un CTSm est soupçonné (128). Elle met également en lumière les limites d'extrapolation des résultats obtenus dans les modèles animaux.

6. Tableau clinique

Le syndrome du choc toxique est une atteinte multi-systémique caractérisée par une apparition brutale de fièvre, une hypotension et un syndrome de défaillance multiviscérale au cours des heures qui suivent, souvent sans mise en évidence flagrante d'un foyer infectieux. Lors de la prise en charge médicale du patient, plusieurs systèmes organiques sont généralement déjà altérés (1).

Très peu de femmes développent un CTSM dans les 3 jours suivants la fin de leurs menstruations. En effet, environ 95% des femmes chez qui un CTSM était diagnostiqué ont eu un déclenchement de la maladie au cours de leurs menstruations (123).

6.1. Signes cliniques

Un syndrome pseudo-grippal prodromique avec fièvre, frissons, troubles gastro-intestinaux et myalgies sévères est fréquemment présent 1 à 2 jours avant la prise en charge médicale. Lors de l'admission, la patiente est souvent dans un état jugé très préoccupant avec forte fièvre, tachycardie, tachypnée, vasodilatation, hypotension, vertiges et signes de confusion. Une éruption maculaire diffuse peut être présente (figure 30) mais peut parfois, apparaître de façon transitoire, ou être peu étendue (1). La desquamation palmaire et plantaire est un signe tardif de CTS apparaissant 10 à 21 jours (figure 31) après le début de la maladie. Elle ne constitue donc pas un signe discriminant pour le diagnostic de la maladie (2).

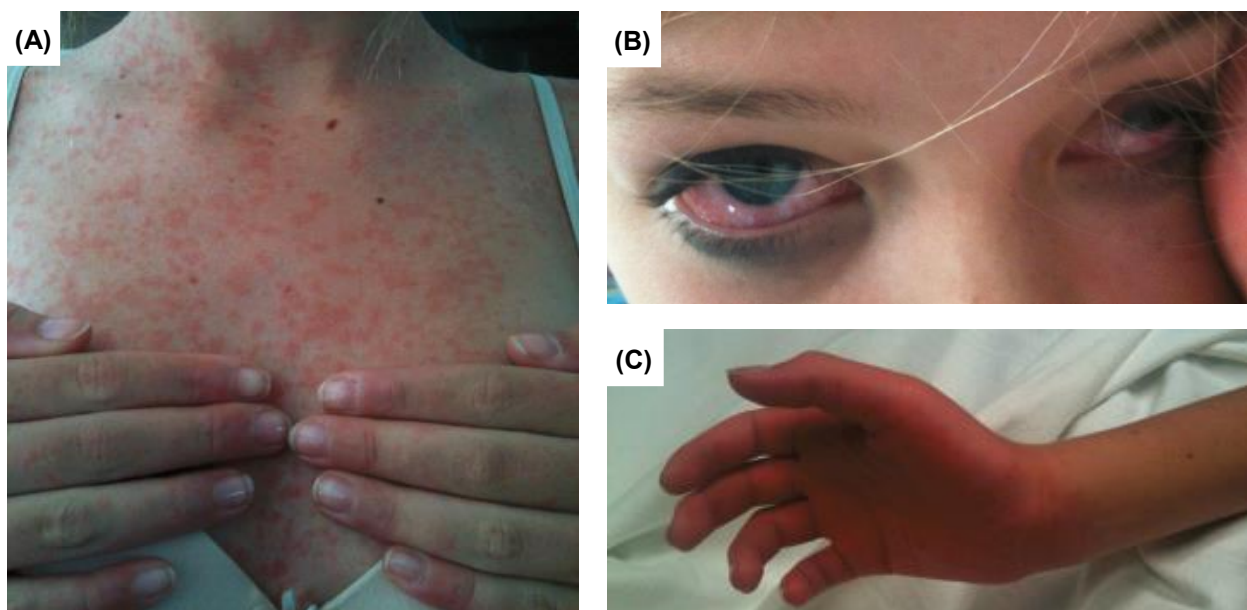


Figure 30 : (A) Rash maculaire au niveau de la poitrine; (B) Hyperhémie conjonctivale ;
(C) Desquamation palmaire (3)

(D'après Dixit et al. Australas J Dermatol 2013)

Après les premiers symptômes, la progression de la maladie est rapide et un syndrome de défaillance multiviscérale survient habituellement dans les 6h à 12h. Dans les cas les plus graves, une hypotension ne répondant pas au remplissage vasculaire, associée à une vasodilatation et une fuite capillaire importante, une insuffisance rénale aiguë, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une atteinte hépatique peuvent survenir (1).

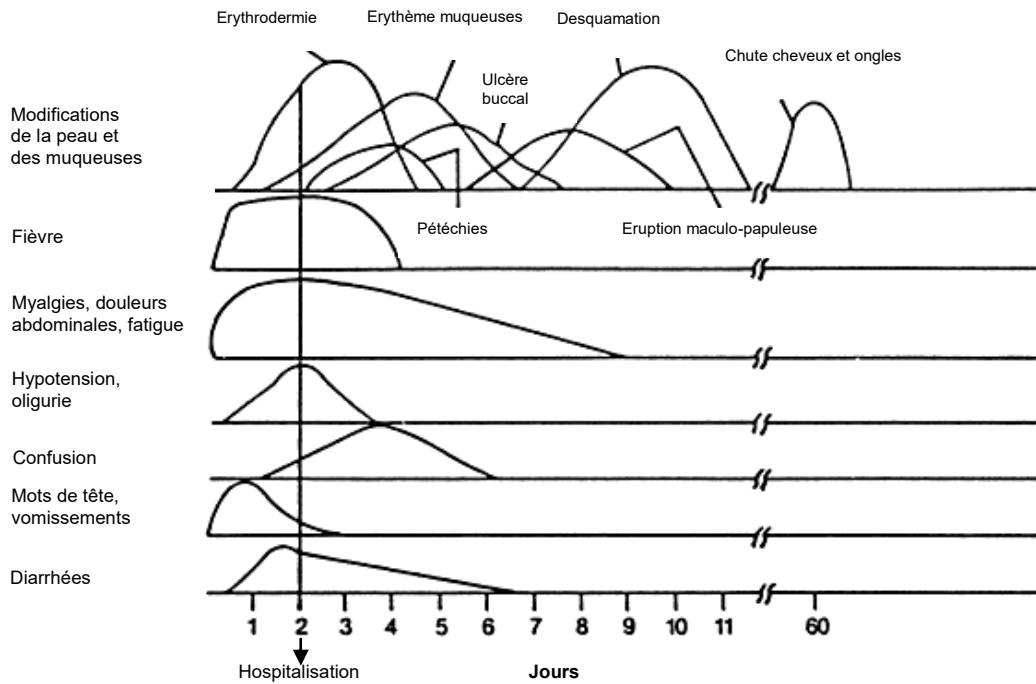


Figure 31 : Chronologie d'apparition des signes cliniques lors d'un choc toxique (129)
 (Adapté d'après Mc Gregor J. Glob libr women's med 2009)

6.2. Chronologie d'apparition des premiers symptômes

Au cours d'un CTSm, la maladie survient habituellement en début de cycle menstruel avec une apparition des symptômes fréquemment rapportée au cours du 4^{ème} jour (médiane : 3^{ème} jour).

La majorité des patientes déclare avoir ressenti les 1^{ers} symptômes de la maladie durant leur sommeil, 46% d'entre elles affirmant une apparition des symptômes entre 4h00 et 10h00. La répartition des patientes selon les tranches horaires au cours desquelles elles ont ressenti les premiers symptômes est regroupée dans la figure 32 (123).

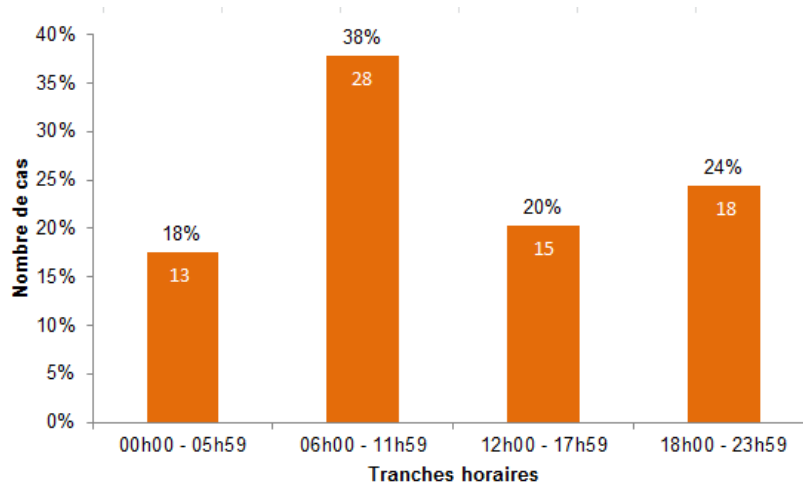


Figure 32 : Moment d'apparition des 1^{ers} symptômes du choc toxique au cours de la journée (123)
 (Adapté d'après Davis et al. J Infect Dis 1982)

7. Diagnostic

La distinction entre CTS et choc septique est souvent difficile voire impossible à un stade précoce (tableau IV). Le CTS est un diagnostic à évoquer devant toute jeune femme présentant les signes cliniques évoqués ci-dessus, tout particulièrement en période menstruelle. Un examen gynécologique devra être réalisé afin d'écartier une infection vaginale ou la présence d'un corps étranger. En cas de port de tampon, ce dernier sera retiré.

Outre les signes cliniques, la mise en évidence d'une infection à *S. aureus* constitue un indice utile au diagnostic et à l'initiation d'un traitement antibiotique adapté (1) (2).

Tableau IV : Définitions d'un sepsis et d'un choc septique (130)
(Adapté d'après Singer et al. JAMA 2016)

Sepsis

Défaillance organique potentiellement mortelle engendrée par une réponse excessive de l'hôte à l'infection.

La défaillance organique est définie par un score SOFA (*Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment*) ≥ 2 points parmi les critères suivants :

- Fréquence respiratoire ≥ 22 cycles/minute
- Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg
- Altération de l'état mental

Choc septique

Sepsis avec désordres hémodynamiques, cellulaires et métaboliques assez importants pour entraîner une augmentation de la mortalité.

Un patient est considéré en état de choc septique lorsque l'hypotension persistante requiert l'utilisation d'amines vasopressives afin de maintenir une tension artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et que la concentration de lactate sanguin est > 2 mmol/L (18 mg/dL) malgré un remplissage vasculaire adéquat.

La symptomatologie pose le problème d'un diagnostic différentiel très large, comprenant des causes nombreuses et variées de choc infectieux à bactéries Gram positif et Gram négatif, en particulier lorsque le rash érythémateux est absent ou difficilement détectable (population non Caucasienne par exemple). Outre le choc septique, différents diagnostics peuvent être évoqués, tels que le choc toxique streptococcique (nécessité d'isoler un streptocoque du

groupe A dans un liquide normalement stérile), la septicémie à méningocoque, la scarlatine, la rickettsiose ou la leptospirose.

Les investigations menées par les équipes médicales ont pour but d'éliminer certaines hypothèses diagnostiques, d'identifier et de suivre la progression du syndrome de défaillance multiviscérale et d'apporter des éléments favorables au diagnostic de CTS (1).

7.1. Analyses hématologiques

Les analyses hématologiques vont généralement révéler une hyperleucocytose neutrophile et peuvent apporter des éléments de preuve d'une coagulation intravasculaire disséminée (allongement du temps de Quick, allongement du temps de céphaline avec activateur, thrombopénie, hypofibrinogénémie, élévation des D-dimères) (1).

7.2. Analyses biochimiques

Les analyses biochimiques vont mettre en évidence une augmentation de l'urémie et de la créatinémie, une élévation des aminotransférases et de la bilirubine totale, une hypoalbuminémie et des troubles électrolytiques (1).

7.3. Analyses bactériologiques

Une coloration de Gram et une mise en culture des échantillons prélevés au niveau des sites infectieux suspectés sont à réaliser, ainsi qu'un prélèvement vaginal même en l'absence d'infection vaginale manifeste (1).

Des hémocultures sont également à réaliser (1). Cependant, il est important de noter qu'elles sont positives dans moins de 5% des cas de CTS car il s'agit un syndrome toxique (2).

7.4. Examens d'imagerie médicale

Une radiographie thoracique est à réaliser en présence de signes cliniques évocateurs d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). D'autres examens d'imagerie médicale (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique) peuvent être indiqués pour écarter certaines hypothèses diagnostiques ou éliminer un foyer infectieux occulte (1).

7.5. Autres analyses

Bien que le diagnostic soit généralement posé sur les signes cliniques et les résultats des examens cités précédemment, des tests complémentaires, disponibles dans certains centres, permettent de le confirmer.

La détection des gènes codant les superantigènes staphylococciques (*tstH* pour TSST-1) par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) peut constituer un appui rapide et déterminant dans le diagnostic de CTS.

La quantification du taux d'anticorps anti-TSST-1 par dosage immunologique peut fournir un indice supplémentaire, un titre nul ou faible étant un marqueur de susceptibilité au CTS (*chap.V, § 4. Facteurs de prédisposition*).

L'analyse du répertoire V β de la population lymphocytaire T pourrait constituer une information essentielle au diagnostic. En effet, la mise en évidence d'une signature V β 2 des LT qui prolifèrent en réponse au superantigène staphylococcique TSST-1 permettrait de différencier un choc septique d'un choc toxique staphylococcique (1). Une approche diagnostique associant l'utilisation de cette technique rapide (quelques heures suffisent) aux signes cliniques a d'ailleurs significativement réduit le délai entre l'admission de la patiente et la confirmation du diagnostic (111).

8. Prise en charge et traitement

8.1. Mesures de réanimation

La prise en charge de la patiente atteinte de CTS comprend essentiellement des mesures de réanimation, une antibiothérapie adaptée et éventuellement une administration intraveineuse d'immunoglobulines. L'état de la patiente lors de son arrivée à l'hôpital nécessite, dans la majorité des cas, une admission en service de réanimation.

La prise en charge hémodynamique de la personne atteinte de CTS est la même que celle du patient atteint de choc septique (figure 33). Elle consiste en la mise en place d'une ventilation mécanique et l'administration de solutés de remplissage vasculaire (cristalloïdes isotoniques et colloïdes), avec pour objectif l'obtention d'une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg et un débit urinaire supérieur à 0,5 mL/kg/h. Une pression veineuse centrale supérieure à 8 mmHg, une saturation en oxygène du sang veineux central (ScvO₂) supérieure ou égale à 70% sont également des valeurs cibles recherchées. L'échec de l'obtention d'une pression artérielle moyenne satisfaisante, malgré un remplissage vasculaire adéquat, est une indication pour l'utilisation d'amines vasopressives tels que la noradrénaline ou la dopamine. En cas de persistance d'une ScvO₂ < 70 %, et d'un hémocrite < 30%, une transfusion sanguine peut être réalisée. Un contrôle glycémique ainsi que des numérations formule sanguine (NFS) seront réalisés régulièrement. En fonction de l'état de la patiente et des organes atteints, une nutrition entérale voire parentérale, un traitement préventif de la thrombose veineuse profonde et de l'ulcère gastro-duodéal seront mise en place. En cas d'atteinte rénale sévère, une épuration extra rénale peut être réalisée (1).

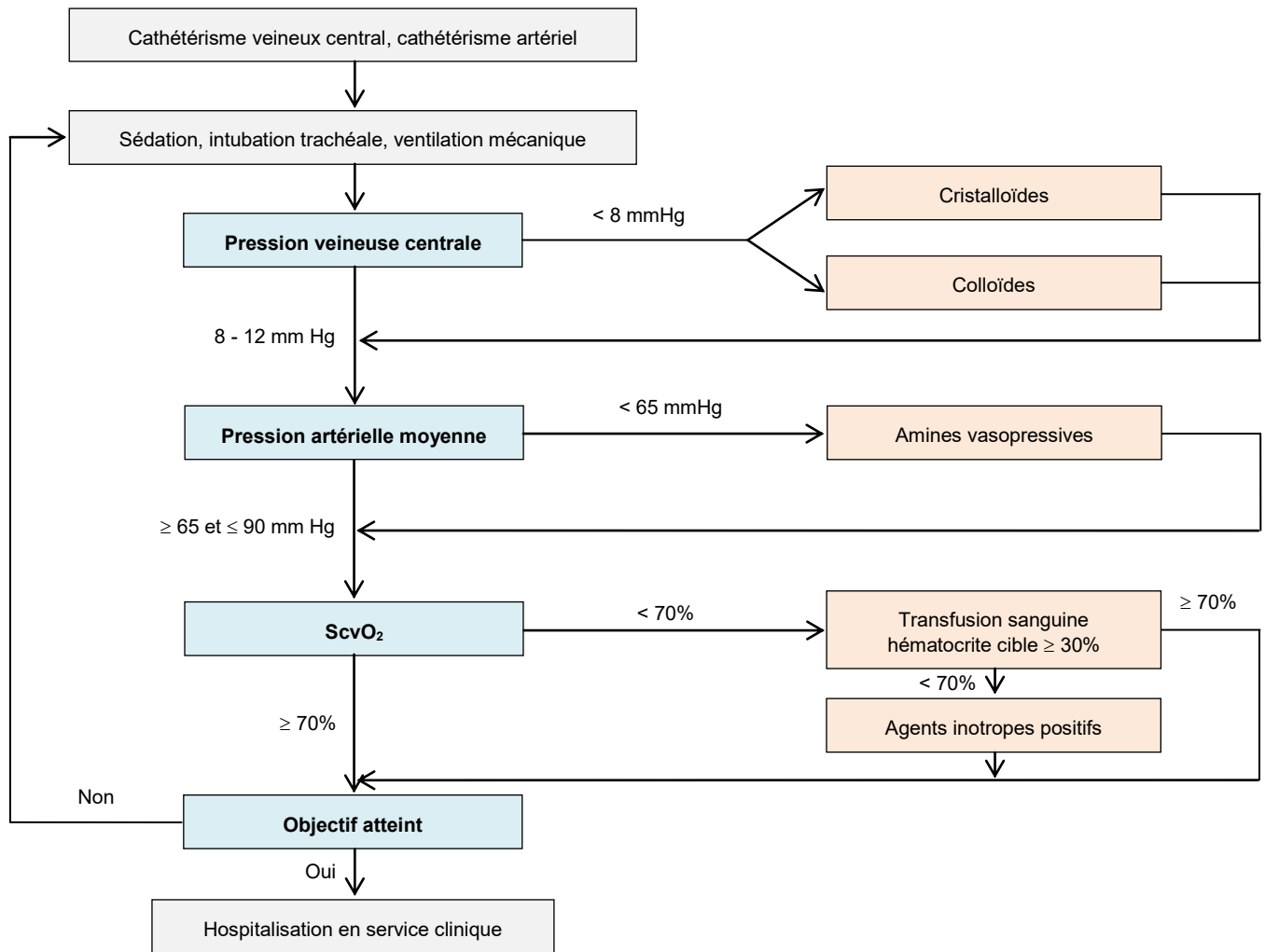


Figure 33 : Prise en charge hémodynamique du patient en état de choc septique (131)
(Adapté d'après Rivers et al. NEJM 2001)

8.2. Antibiothérapie adaptée

Après éradication de tout foyer infectieux éventuel (retrait de tampon, nettoyage de plaie, drainage de collection) et réalisation d'hémocultures, une antibiothérapie doit être initiée le plus précocement possible.

Les données de la littérature recommandent, en première intention, l'administration de β -lactamines, telles que l'oxacilline, la cloxacilline possédant une activité bactéricide (tableau V) (2).

Tableau V : Alternatives thérapeutiques lors d'un choc toxique staphylococcique (2)
(D'après Lappin et al. *Lancet Infect Dis* 2009)

Souche bactérienne	Option 1	Option 2 *	Option 3
SASM (<i>S. aureus</i> sensible à la méticilline)	Cloxacilline + Clindamycine	Clarithromycine + Clindamycine	Linézolide Ou Daptomycine Ou Tigécycline ± Rifampicine
SARM (<i>S. aureus</i> résistant à la méticilline)	Clindamycine Ou Linézolide + Vancomycine Ou Teicoplanine	N/A	Linézolide Ou Daptomycine Ou Tigécycline ± Rifampicine
<i>S. aureus</i> de sensibilité diminuée ou résistant aux glycopeptides	Linézolide + Clindamycine	N/A	Daptomycine Ou Tigécycline

* Si allergie aux β -lactamines

N/A : non applicable

Le traitement de première intention en cas de *S. aureus* sensible à la méticilline comprend une perfusion intraveineuse (IV) de pénicilline du groupe M à 2 g toutes les 6h associée à une perfusion IV de 600 mg de clindamycine toutes les 8h (132).

Mais, des études *in vitro* suggèrent que les pénicillines M augmenteraient l'expression et la production de toxines bactériennes. C'est pourquoi, il est important d'y associer une autre molécule antibiotique afin de contrer cet effet inducteur. La clindamycine, lincosamide à action bactériostatique, a démontré *in vitro* un fort pouvoir inhibiteur vis-à-vis de l'effet inducteur toxigène de l'oxacilline (133). En cas d'allergie aux β -lactamines, le remplacement de la pénicilline du groupe M par un macrolide sera envisagé.

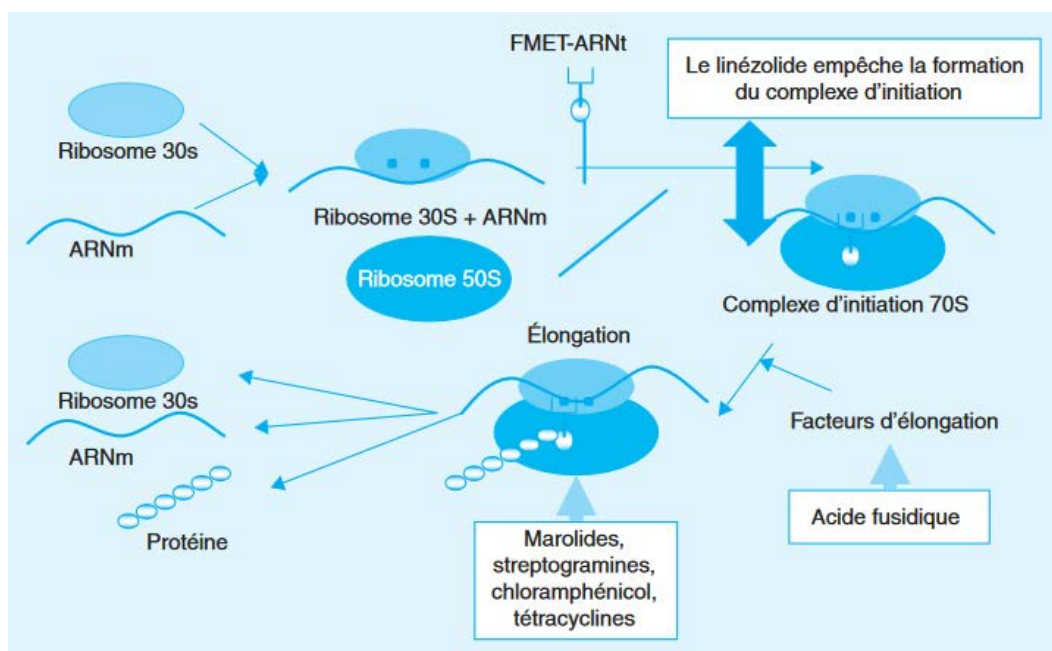
En cas d'identification bactérienne mettant en évidence un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), un remplacement par une association glycopeptide/clindamycine sera mis en place. Le traitement combinera alors une perfusion IV de 1 g vancomycine 2 fois par jour (ou teicoplanine) à une perfusion IV de 600 mg de clindamycine toutes les 8h ou de 600 mg de linézolide deux fois par jour (132). Une monothérapie par clindamycine n'est pas envisageable, notamment en cas de SARM, chez lesquels les taux de résistance peuvent être élevés (134).

En cas de *S. aureus* de sensibilité diminuée ou résistant aux glycopeptides, une association linézolide/clindamycine sera proposée.

En cas d'échec du traitement de première ligne ou de mise en évidence d'une résistance bactérienne, d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. C'est le cas du linézolide, antibiotique de la famille des oxazolidinones, de la daptomycine et de la tigécycline, disponibles en France depuis le début des années 2000. Le linézolide, comme la clindamycine, possède un effet inhibiteur sur la production de toxines staphylococciques *in vitro* (135). La rifampicine, en association, peut également être utilisée (1).

8.2.1. Linézolide

Le linézolide est un antibiotique de la famille des oxazolidinones qui possèdent une activité bactériostatique. Le linézolide se lie au ribosome et inhibe la synthèse protéique en bloquant la traduction précocement, lors de la phase d'initiation. De façon plus précise, il empêche la formation du complexe d'initiation en se liant à l'ARN ribosomique 23S de la sous-unité ribosomale 50 S, proche de l'interface formée avec la sous-unité ribosomale 30S (figure 34) (136).



N-formylméthionyl-ARNt

Figure 34 : Mécanisme d'action du linézolide (136)
(D'après Bourgeois-Nicolaos et al. Ann Biol Clin 2006)

Suite à l'efficacité d'un traitement par linézolide administré chez un patient de 56 ans admis à l'hôpital pour un CTS, Stevens *et al.* ont évalué *in vitro* la production de TSST-1 par la

souche isolée et l'effet de différents antibiotiques sur cette production toxinique et la croissance bactérienne.

Les antibiotiques ont été ajoutés à la culture bactérienne à des concentrations égales à 5 fois les concentrations minimales inhibitrices (CMI) déterminées sur cette souche.

Les résultats montrent une inhibition de la croissance bactérienne en présence de nafcilline (pénicilline du groupe M), de clindamycine ou de linézolide mais pas en présence de vancomycine (figure 35 A). La production de TSST-1 est maximale entre 8h et 24h après l'ajout de nafcilline et de vancomycine à la culture bactérienne. Le linézolide et la clindamycine inhibent, quant à eux, totalement la synthèse de TSST-1 (figure 35 B). Malgré la taille importante de l'inoculum bactérien (10^8 unités formant des colonies/mL), la même expérience a été répétée avec une concentration de linézolide égale à $1\mu\text{g/mL}$ (1/4 de la CMI) et la production de TSST-1 a été inhibée de façon significative (137).

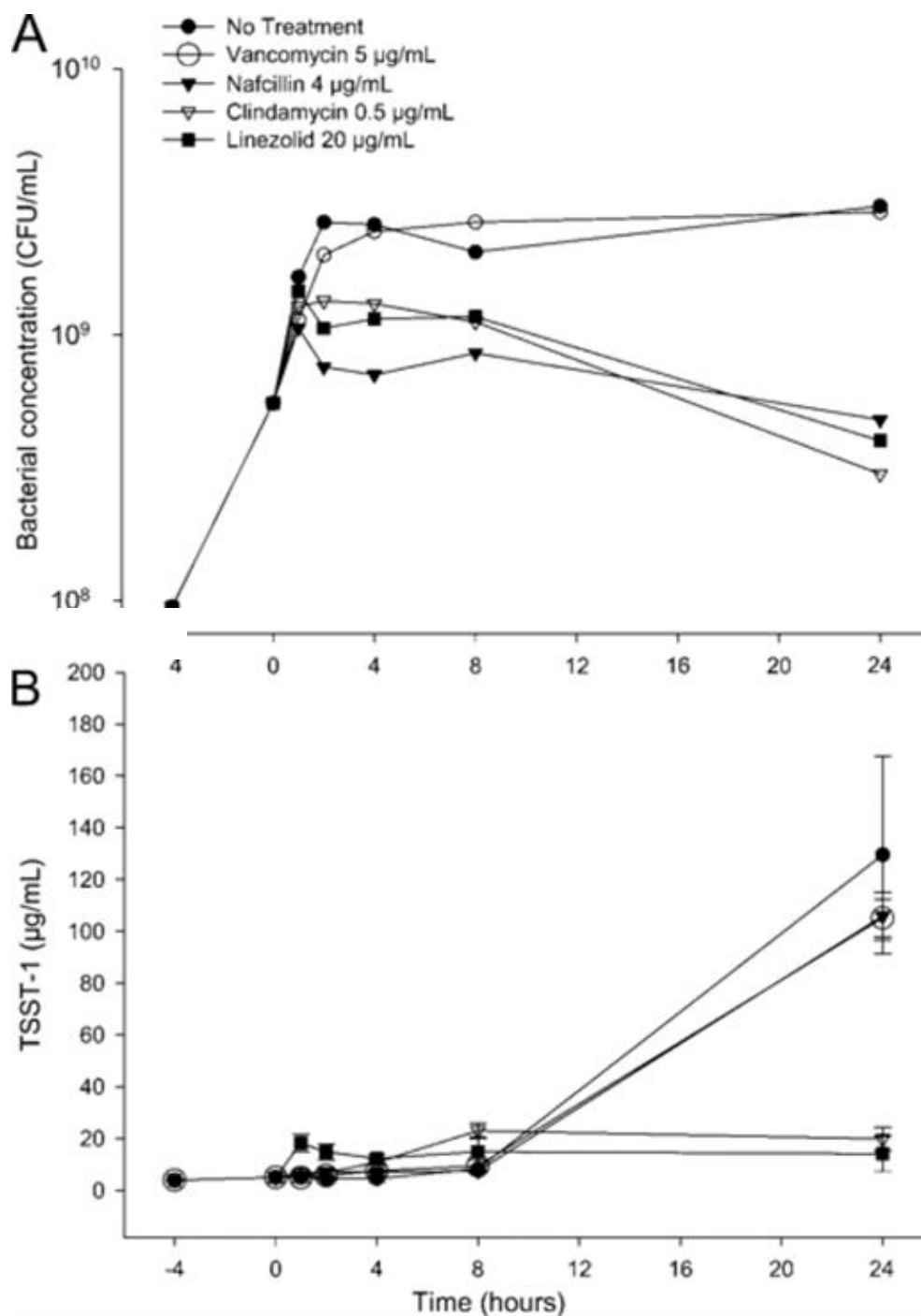


Figure 35 : Effets des antibiotiques (vancomycine, nafcilline, clindamycine et linézolide) sur (A) la croissance de *S. aureus* et (B) la production de TSST-1 (137)
(D'après Stevens et al. *Clin Infect Dis* 2006)

Les antibiotiques ont été ajoutés 4 heures après l'initiation de la culture.
Croissance bactérienne et production de TSST-1 mesurées, respectivement, par comptage sur plaque et méthode ELISA.

8.2.2. Daptomycine

La daptomycine appartient à la classe des lipopeptides et possède une activité bactéricide. La molécule se lie, en présence d'ions Ca^{2+} , à la membrane cytoplasmique et conduit à la formation de pores et à la dépolarisation rapide du potentiel de membrane déclenchant un efflux d'ions K^+ . La perte du potentiel membranaire entraîne l'inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, ce qui provoque la mort cellulaire (figure 36) (138).

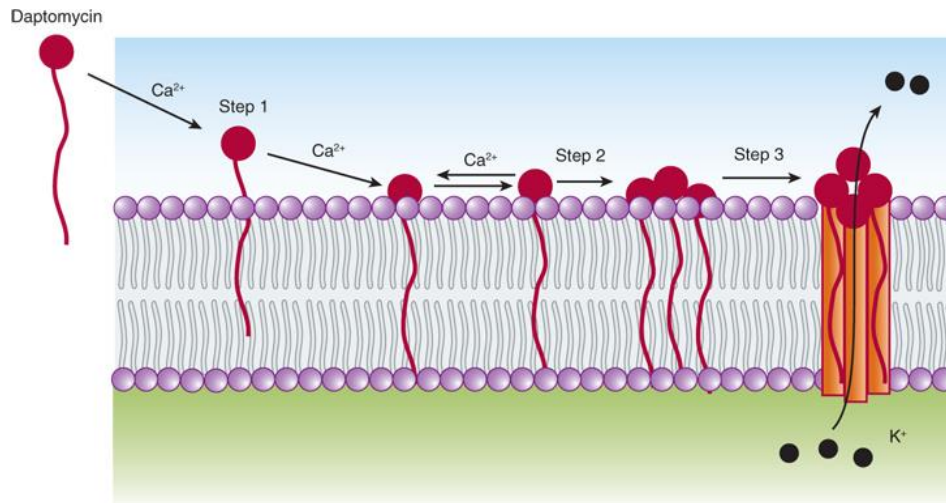


Figure 36 : Mécanisme d'action de la daptomycine
(D'après Bertram et al. *Basic & Clinical Pharmacology 13th Ed*)

8.2.3. Tigécycline

La tigécycline est un antibiotique de la classe des glycylicyclines. La molécule exerce son activité bactériostatique en se fixant à la sous-unité ribosomale 30S, bloquant ainsi l'accès de l'ARN de transfert au site A (aminoacyl-ARNt) du ribosome. Il en résulte alors une inhibition de la synthèse protéique due à l'empêchement de l'incorporation d'acides aminés dans les chaînes peptidiques (139).

8.3. Immunoglobulines intraveineuses

En plus de l'antibiothérapie et des mesures de réanimation, les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) peuvent être utilisées en cas de choc toxique. Les données de la littérature portent essentiellement sur l'utilisation des IGIV lors de choc toxique streptococcique. Ces immunoglobulines humaines sont capables de neutraliser diverses toxines bactériennes et de moduler la réponse immunitaire, pouvant améliorer les manifestations cliniques et l'issue du choc. Une étude européenne randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la sécurité des immunoglobulines intraveineuses hautes

doses en thérapie complémentaire du choc toxique streptococcique. Les immunoglobulines étaient administrées durant 3 jours à une dose de 1 g/kg de poids corporel (J1) puis de 0,5 g/kg de poids corporel (J2 et J3). Le taux de mortalité à 28 jours était 2,4 fois plus élevé dans le groupe placebo (n=3/10) que dans le groupe ayant reçu des IGIV (n=1/8). A l'heure actuelle, le recours aux IGIV en cas de choc toxique repose sur le choix du praticien et semble extrêmement rare en cas de CTS (140).

Selon les recommandations cliniques britanniques sur l'utilisation des immunoglobulines mises à jour en 2011, l'administration d'immunoglobulines est recommandée en cas de CTS lorsqu'une amélioration rapide de l'état du patient n'a pas été observée malgré la mise en place d'une antibiothérapie et de mesures de réanimation, et que le pronostic vital est engagé. La dose d'IGIV recommandée est alors de 2 g/kg en prise unique (141).

9. Complication exceptionnelle : la gangrène

Malgré la rareté et la gravité du CTS, une prise en charge rapide et adéquate permet normalement une évolution favorable. Cependant, un CTS peut parfois évoluer vers une gangrène, même si, actuellement, cela concerne uniquement de très rares cas sporadiques. Le mannequin Lauren Wasser a permis la médiatisation du CTS lorsqu'en octobre 2012, à 24 ans, elle développa un CTSm qui se compliqua d'une gangrène et entraîna finalement l'amputation de sa jambe droite. Outre son hospitalisation 24h après les premiers signes cliniques et donc une prise en charge tardive, Anne Tristan, directrice adjointe du CNR des Staphylocoques, précise « Elle a remis un tampon alors que ce n'est pas indiqué en pareille situation [...]. En France, cette année, nous avons recensé un unique cas difficile. En temps normal, même si le CTS est grave et nécessite une admission en service de réanimation, l'évolution est toujours favorable et sans séquelle. ».

Un cas de gangrène périphérique symétrique, définie par une lésion ischémique distale et symétrique au niveau de deux sites ou plus, en l'absence d'une obstruction des vaisseaux de gros calibre, a été rapporté dans la littérature chez une femme atteinte de CTS. Il s'agissait d'un CTSnm ayant comme origine un abcès mammaire chez une patiente de 23 ans allaitante. Lors de l'admission à l'hôpital, la patiente avait de la fièvre et un œdème mammaire depuis 7 jours, ainsi qu'une décoloration bleue au niveau des extrémités distales des pieds et des mains depuis 3 jours. Une desquamation est ensuite apparue au niveau de la plante des pieds, de la paume des mains, des organes génitaux, et de la poitrine (figure 37 A). Malgré une antibiothérapie adaptée qui fit régresser l'abcès mammaire, une vraie ligne de démarcation entre les parties saines et les parties mortes de ses mains et de ses pieds se forma (figure 37 B), obligeant à l'amputation des extrémités des doigts et des orteils (142).



Figure 37 : (A) Abscès mammaire avec desquamation ; (B) Gangrène sèche avec ligne de démarcation au niveau des doigts et desquamation (142)
(D'après Rai et al. Med J Armed Forces India 2008)

10. Récidive

Bien que le taux de mortalité soit significativement plus élevé en cas de CTSnm que de CTSm (1), le taux de récurrence après un premier épisode de CTSm semble très élevé.

Une étude américaine, menée de façon rétrospective, a inclus 80 femmes ayant au moins un antécédent de CTS. Parmi elles, 34% ont connu une récurrence de la maladie au cours des 5 mois suivants le premier épisode. Selon la perception des patientes, la récurrence a paru moins sévère que l'épisode initial pour la majorité d'entre elles (76%).

Le recours à une antibiothérapie antistaphylococcique durant l'épisode initial de CTS, ainsi que le maintien de l'utilisation de tampons hygiéniques durant les menstruations qui ont suivi le 1^{er} épisode, ont été pris en compte afin de déterminer leur impact sur le taux de récurrence à 5 mois. Les antibiotiques antistaphylococciques étaient définis par les pénicillines résistantes aux pénicillinases, les céphalosporines, la clindamycine et la vancomycine.

Quatre groupes de patientes ont alors été définis (figure 38) :

- Groupe A : absence de thérapie antistaphylococcique lors de l'épisode initial de CTS et maintien de l'utilisation de tampons au cours des menstruations suivantes,
- Groupe B : absence de thérapie antistaphylococcique lors de l'épisode initial de CTS et arrêt de l'utilisation de tampons au cours des menstruations suivantes,
- Groupe C : administration de thérapie antistaphylococcique lors de l'épisode initial de CTS et maintien de l'utilisation de tampons au cours des menstruations suivantes,
- Groupe D : administration de thérapie antistaphylococcique lors de l'épisode initial de CTS et arrêt de l'utilisation de tampons au cours des menstruations suivantes.

Environ deux tiers des femmes qui n'ont pas été traitées par une antibiothérapie antistaphylococcique lors du 1^{er} épisode de CTS, et qui continuent à porter des tampons durant leurs règles connaissent une récurrence dans les 5 mois (figure 38).

Les risques relatifs (RR) ont été calculés en prenant pour témoin le groupe D. Un mois suivant le 1^{er} épisode, le RR de développer un nouveau CTS est 2 fois plus élevé dans le groupe C que dans le groupe D. De la même manière, le RR à 1 mois est 14 fois plus élevé dans le groupe B que dans le groupe D et 17,50 fois plus élevé dans le groupe A que dans le groupe D (123).

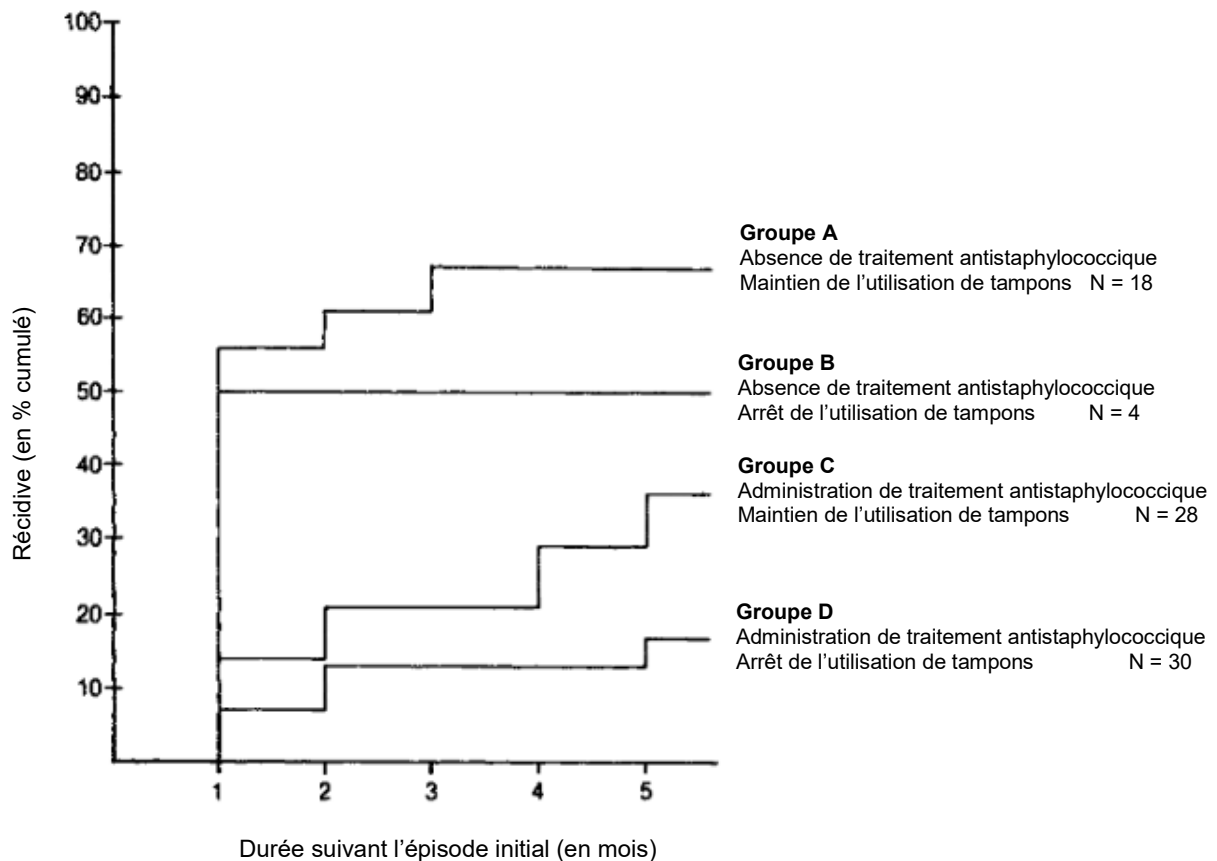


Figure 38 : Patientes ayant connu un épisode de récidence (en pourcentage cumulé) selon le groupe de traitement, dans les 5 mois suivants l'épisode initial de choc toxique (123)
(D'après Davis et al. J Infect Dis 1982)

11. Prévention

La plupart des marques affirment, dans leur notice, que les tampons hygiéniques peuvent être portés 4h à 8h et ce même la nuit. Les Professeurs Lina et Vandenesch, officiant tous deux au CNR des Staphylocoques, recommandent de ne pas porter de tampon la nuit et de respecter, en journée, un port d'une durée maximale de 4h à 6h. Le centre a réalisé un flyer afin de sensibiliser le grand public au choc toxique menstruel. Ainsi, en cas de fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, de diarrhées et vomissements, de sensation de malaise avec céphalée et d'éruption cutanée chez une femme ayant ses règles, il est absolument nécessaire de retirer immédiatement toute protection périodique et de se rendre le plus rapidement possible au service d'accueil des urgences le plus proche (figure 39).



Figure 39 : Flyer réalisé par le CNR Staphylocoques à l'intention du grand public
 (Source : Centre National de Référence des Staphylocoques)

La prévention consiste en la communication de recommandations auprès des utilisatrices de tampons. Les conseils peuvent être divisés en deux catégories, à savoir les conseils relatifs au choix et au port de tampons (ne pas porter un tampon de façon prolongée, choisir le degré d'absorption le plus faible possible, ...) et ceux propres aux mesures d'hygiène (conserver une bonne hygiène corporelle, se laver les mains avant l'insertion du dispositif,...) (tableau VI) (89) (143).

Tableau VI : Recommandations à destination des utilisatrices de tampons (89) (143)
 (Adapté d'après Meadows et al. FDA Consum 2000 & Government of South Australia – Health)

-
- Préférer le port de tampons de manière intermittente durant les règles
 - Privilégier le port de serviettes hygiéniques la nuit
 - Conserver une hygiène corporelle quotidienne
 - Se laver les mains avant et après l'insertion du tampon
 - Insérer le tampon immédiatement après l'avoir retiré de son emballage sans manipulation inutile
 - Jeter les tampons déballés qui ne seront pas utilisés immédiatement
 - Choisir un tampon avec un degré d'absorption le plus faible possible
 - Ne pas porter un tampon pendant une durée prolongée
 - Ne pas porter de tampons en dehors de la période menstruelle
-

12. Perspectives

Les résultats définitifs de l'étude sur l'usage des tampons périodiques, lancée par le CNR des Staphylocoques en fin d'année dernière et ayant permis l'analyse de 700 tampons usagés, seront normalement connus dans les mois qui viennent.

En parallèle, le centre a mené une enquête nationale auprès des femmes volontaires sur leur utilisation et leur niveau de connaissance à propos des tampons hygiéniques et du choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle, *via* un questionnaire en ligne.

Le CNR des Staphylocoques est également l'investigateur d'une étude épidémiologique observationnelle intitulée " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel " dont l'objectif principal est l'identification des microbiotes vaginaux et des paramètres biochimiques favorables au développement du CTSm (annexes 6 à 10). La population incluse concernera des femmes utilisant des tampons périodiques en période menstruelle et ayant développé un CTSm. Les volontaires devront, au cours de trois épisodes menstruels, envoyer un tampon usagé préalablement placé dans un poudrier stérile ou, à défaut, un écouvillon vaginal. En cas d'isolement de *S. aureus* dans un prélèvement vaginal ou urinaire, la souche devra être envoyée de façon concomitante au CNR. Les retombées attendues de cette étude sont l'identification des communautés bactériennes vaginales favorables ou non à la production de TSST-1, ce qui permettra de mieux connaître la physiopathologie de la maladie. En découlera ainsi la mise au point d'outils d'identification et de prévention des personnes à risque.

12.1. Essais cliniques

12.1.1. Immunoglobulines intraveineuses

Une étude de phase II (NCT02219165) est actuellement en cours aux Hospices Civils de Lyon afin d'évaluer l'efficacité de l'administration d'immunoglobulines intraveineuses *versus* placebo lors de choc toxique staphylococcique ou streptococcique au sein d'une population pédiatrique. Les participants sont en cours de recrutement.

12.1.2. Vaccin

BioMed rTSST-1v est un vaccin contenant la protéine TSST-1 sous forme recombinante, obtenue par génie génétique. Ce vaccin candidat est fabriqué par Bio-Products & Bio-Engineering AG (Vienne, Autriche). La toxine utilisée a été clonée et modifiée génétiquement afin d'éradiquer les propriétés toxiques et superantigéniques, mais de préserver l'immunogénicité. rTSST-1v est un mutant double de TSST-1, exprimé par *E. coli* BL21,

purifié puis formulé avec de l'hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃) comme adjuvant. La double mutation altère la liaison de rTSST-1v au CMH II et au RCT.

Au cours d'une étude randomisée en double aveugle *versus* adjuvant (phase I, NCT02340338), avec escalade de doses, le vaccin a été testé au sein d'une population d'adultes en bonne santé. Les participants ont reçu 2 injections de vaccins (100 ng, 300 ng, 1 µg, 3 µg, 10 µg ou 30 µg) ou d'adjuvant (200 µg, 600 µg ou 1 mg) à 42 jours d'écart (figure 40). La séroconversion, définie par la multiplication par 4 du titre d'anticorps ou par un titre supérieur à 40 (lorsqu'avant toute injection, il était inférieur à 20), était mesurée après chaque injection (méthode ELISA) et comparée à la mesure avant toute vaccination (144).

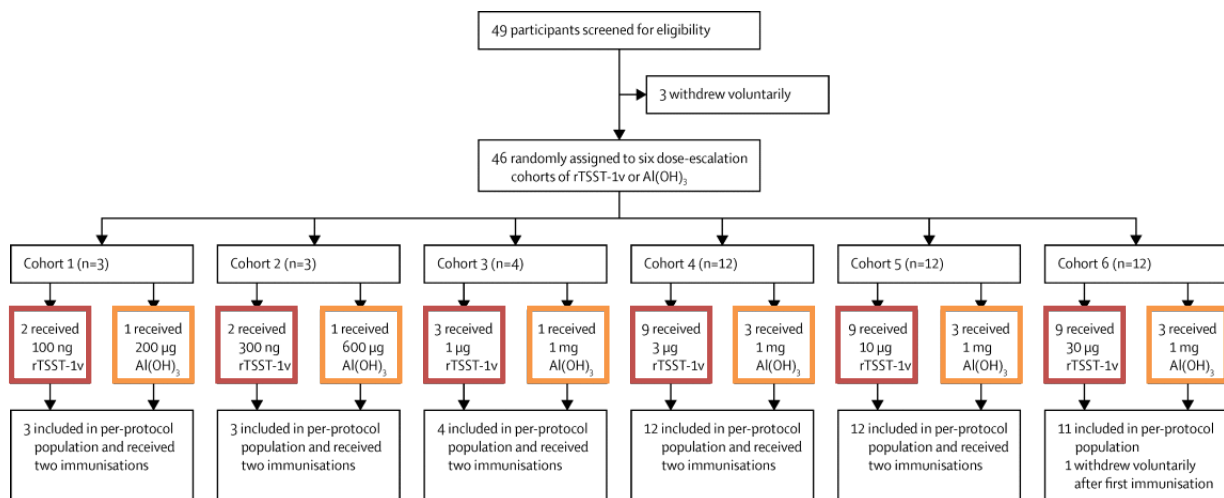
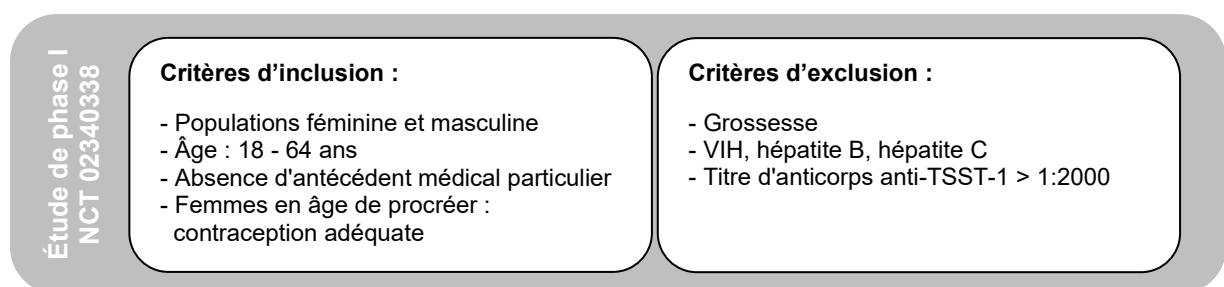


Figure 40 : Design de l'étude de phase I du vaccin BioMed rTSST-1v (144)
(Adapté d'après Schwameis et al. *Lancet Infect Dis* 2016)

La figure 41 présente les titres d'anticorps de l'ensemble les participants à l'étude à 3 temps différents : avant toute injection de vaccin, 4 semaines après la 1^{ère} injection et 2 semaines après la 2^{nde} injection.

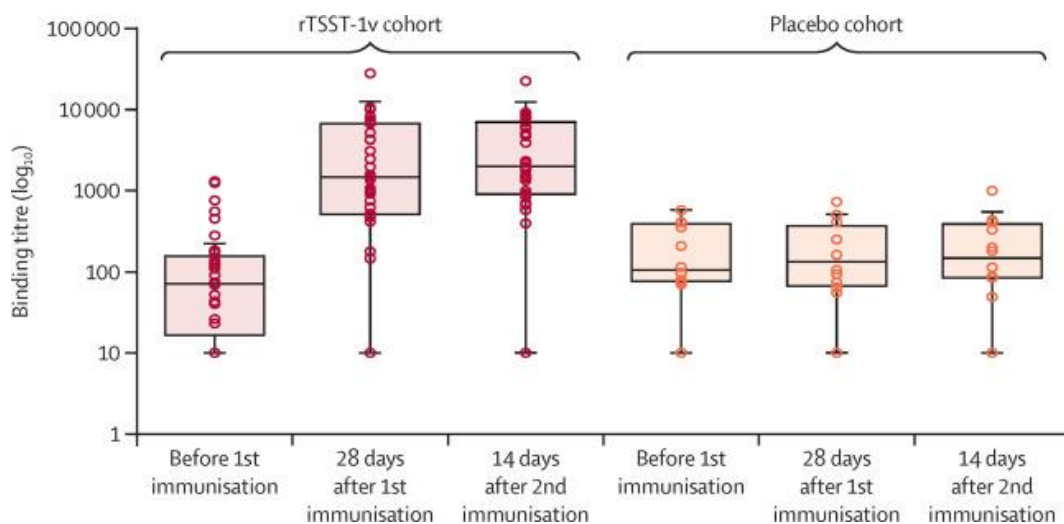


Figure 41 : Variation des titres d'anticorps après chacune des 2 injections de vaccin selon la cohorte de traitement (analyse en per-protocole) (144)
 (Adapté d'après Schwameis et al. *Lancet Infect Dis* 2016)

Parmi les patients ayant reçu rTSST-1v, le taux de séroconversion après la 1^{ère} injection était de 70,5% et de 81,8% après la 2^{nde} injection. Le taux de séroconversion chez les patients ayant reçu une dose $\geq 3 \mu\text{g}$ était de 89% lors du dernier contrôle. Au total, 5 patients ayant été vaccinés n'ont pas été considérés comme séropositifs à la fin de l'étude (2 patients ont eu leur titre d'anticorps multiplié par moins de 4 fois, 1 patient n'a pas vu son titre d'anticorps augmenter et 2 patients ont conservé un titre d'anticorps considéré comme négatif, malgré les 2 injections).

Les participants à la phase II de l'étude sont actuellement en cours de recrutement (NCT02814708).

Conclusion

La *toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)*, toxine incriminée dans quasiment l'ensemble des cas de choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle (CTSm), provoque, par son activité superantigénique, une activation et une prolifération massive de lymphocytes T exprimant le récepteur $V\beta 2$ ainsi qu'une production de molécules inflammatoires induisant une cascade de cytokines. L'aggravation rapide du syndrome de défaillance multiviscérale qui en découle conduit généralement les patients à une hospitalisation en service de réanimation. Malgré une définition du choc toxique établie par les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (83), le diagnostic reste compliqué à poser et le tableau clinique peut rendre la distinction avec un choc septique difficile (1).

La prise en charge de ces patients associe des mesures de réanimation (oxygénothérapie, remplissage vasculaire, amines vasopressives,...) à une antibiothérapie adaptée combinant à la fois antibiotiques réduisant la production de toxine (clindamycine, linézolide) et antibiotiques à activité bactéricide (pénicilline M, vancomycine) (1) (2).

A ce jour, il semblerait que quatre conditions soient nécessaires au développement d'un CTSm : une colonisation vaginale par une souche toxigène de *S. aureus*, une production de TSST-1 par la bactérie, une pénétration à travers l'épithélium vaginal d'une concentration suffisante de TSST-1 et une absence ou un taux insuffisant d'anticorps neutralisants la toxine (114).

En France, le CTS n'étant pas considéré comme une maladie à déclaration obligatoire, la morbi-mortalité est alors mal connue. Le taux de mortalité semble très faible pour les cas d'origine menstruelle alors que le taux de récurrence semble élevé et pourrait concerner jusqu'à un tiers des femmes victimes de CTS (123).

Bien que le lien entre la commercialisation du tampon Rely[®], premier tampon « super-absorbant » entièrement composé de matériaux synthétiques, et l'augmentation significative du nombre de cas de CTS aux Etats-Unis ait été reconnu (5), il est difficile d'incriminer de façon certaine le tampon hygiénique lors de cas de CTSm actuellement. En effet, des cas de récurrence ont été rapportés malgré l'arrêt du port de tampons périodiques ainsi que plusieurs autres cas lors du port de coupe menstruelle (3) (96) (123). Une hypothèse est émise, selon laquelle la présence d'un tampon au niveau vaginal créerait une nouvelle niche écologique. Selon les études, l'apport d'oxygène au niveau de cet environnement habituellement anaérobie durant les menstruations serait assuré, soit par l'insertion du dispositif en lui-même, soit par l'écoulement sanguin. Associé à cela, une température corporelle de 37°C et un pH presque neutre, ces conditions pourraient favoriser la croissance bactérienne et conduire à la production de TSST-1 (118).

A l'heure actuelle, de nombreuses questions restent en suspens quant aux facteurs de risque de développement d'un CTSM. Des projets de recherche sont actuellement en cours afin d'identifier si certains microbiotes vaginaux ou/et paramètres biochimiques ou/et modèles de tampons favoriseraient le développement de la maladie.

En attendant les résultats de ces travaux, la prévention repose sur l'application des recommandations concernant le choix et l'utilisation des tampons périodiques ainsi que sur le respect de mesures d'hygiène (89) (143).

Face à l'inquiétude grandissante de la population féminine et l'engouement des médias pour le sujet, le Centre National de Référence des Staphylocoques de Lyon met cependant en garde sur le fait que l'augmentation du nombre de cas de CTSM en France serait corrélée avec l'augmentation continue du nombre de déclarations spontanées et du nombre de souches adressées au centre.

Bibliographie

1. Silversides JA, Lappin E, Ferguson AJ. Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(5):392- 400.
2. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):281- 90.
3. 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.* 2013;54(4):283- 6.
4. Hajjeh RA, Reingold AL, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA. Toxic Shock Syndrome in the United States: Surveillance Update, 1979–1996. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(6):807- 10.
5. Vostral SL. Rely and Toxic Shock Syndrome: a technological health crisis. *Yale J Biol Med.* 2011;84(4):447- 59.
6. Licitra G. Etymologia: Staphylococcus. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(9):1553.
7. Le Loir Y, Gantier M. *Staphylococcus aureus.* Paris: Editions Lavoisier; 2009. 283 p. (3-5).
8. Freney J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P. *Précis de bactériologie clinique.* Editions ESKA. Paris; 2007. 1764 p. (795-839). (2e édition).
9. McAdow M, DeDent AC, Emolo C, Cheng AG, Kreiswirth BN, Missiakas DM, et al. Coagulases as Determinants of Protective Immune Responses against *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 2012;80(10):3389- 98.
10. McAdow M, Missiakas DM, Schneewind O. *Staphylococcus aureus* Secretes Coagulase and von Willebrand Factor Binding Protein to Modify the Coagulation Cascade and Establish Host Infections. *J Innate Immun.* 2012;4(2):141- 8.
11. Delarras C. *Pratique en microbiologie de laboratoire - recherche de bactéries et de levures-moisissures.* Paris: Editions Lavoisier; 2014. 772 p. (626-35).
12. Chartier A. *Glossaire de génétique moléculaire et génie génétique.* Paris: Institut National de la Recherche Agronomique; 1991. 47 p. (14).
13. Guillaume PY. *Les tests en microbiologie* [Internet]. 2004 [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: http://www2.ac-lyon.fr/enseigne/biotech/microbio/tests_microbiologie2.htm
14. Aneja KR. *Experiments in Microbiology, Plant Pathology and Biotechnology.* New Age International; 2003. 636 p. (154).
15. Science Prof Online. *Mannitol Salt Agar - Microbiology Image Library* [Internet]. 2016 [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.scienceprofonline.com/science-image-libr/sci-image-libr-mannitol-salt-agar.html>
16. BioMérieux France. *Milieux conventionnels pour Staphylococcus* [Internet]. 2015 [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.biomerieux.fr/microbiologie-industrielle/documents/milieux-conventionnels-pour-staphylococcus>
17. Kong C, Neoh H, Nathan S. Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy. *Toxins.* 2016;8(3):72.
18. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med.* 1998;339(8):520- 32.

19. Berube BJ, Bubeck Wardenburg J. Staphylococcus aureus α -toxin : nearly a century of intrigue. *Toxins*. 2013;5(6):1140- 66.
20. Burnside K, Lembo A, Reyes M, Iliuk A, BinhTran N-T, Connelly JE, et al. Regulation of hemolysin expression and virulence of Staphylococcus aureus by a serine/threonine kinase and phosphatase. *PLOS ONE*. 2010;5(6):e11071.
21. Avril J-L, Dabernat H, Denis F, Monteil H. *Bactériologie clinique*. Ellipses Edition Marketing S.A. Paris; 2000. 602 p. (12-5). (3e édition).
22. DuMont AL, Torres VJ. Cell targeting by the Staphylococcus aureus pore-forming toxins: it's not just about lipids. *Trends Microbiol*. 2014;22(1):21- 7.
23. Spaan A, Henry T, Van Rooijen WJM, Perret M, Badiou C, Aerts P, et al. The staphylococcal toxin Panton-Valentine leukocidin targets human C5a receptors. *Cell Host Microbe*. 2013;13(5):584- 94.
24. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2007;87(1):3- 9.
25. Löffler B, Hussain M, Grundmeier M, Brück M, Holzinger D, Varga G, et al. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLOS Pathog*. 2010;6(1):e1000715.
26. Mariutti RB, Souza T, Ullah A, Caruso IP, De Moraes FR, Zanphorlin LM, et al. Crystal structure of Staphylococcus aureus exfoliative toxin D-like protein: Structural basis for the high specificity of exfoliative toxins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;467(1):171- 7.
27. Dumitrescu O. Staphylococcus aureus et maladies toxiques. *Revue francophone des laboratoires*. 2012;(439 bis):7- 9.
28. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. *Toxins*. 2010;2(8):2177- 97.
29. Oliveira L, Rodrigues AC, Hulland C, Ruegg PL. Enterotoxin production, enterotoxin gene distribution, and genetic diversity of Staphylococcus aureus recovered from milk of cows with subclinical mastitis. *Am J Vet Res*. 2011;72(10):1361- 8.
30. Reeves MW, Pine L, Feeley JC, Wells DE. Presence of toxic shock toxin in toxic shock and other clinical strains of Staphylococcus aureus. *Infect Immun*. 1984;46(2):590- 7.
31. Friedrich R, Panizzi P, Fuentes-Prior P, Richter K, Verhamme I, Anderson PJ, et al. Staphylocoagulase is a prototype for the mechanism of cofactor-induced zymogen activation. *Nature*. 2003;425(6957):535- 9.
32. Kwiecinski J, Jacobsson G, Karlsson M, Zhu X, Wang W, Bremell T, et al. Staphylokinase promotes the establishment of Staphylococcus aureus skin infections while decreasing disease severity. *J Infect Dis*. 2013;208(6):990- 9.
33. Zdzalik M, Karim AY, Wolski K, Buda P, Wojcik K, Brueggemann S, et al. Prevalence of genes encoding extracellular proteases in Staphylococcus aureus — important targets triggering immune response in vivo. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(2):220- 9.
34. Lu T, Park JY, Parnell K, Fox LK, McGuire MA. Characterization of fatty acid modifying enzyme activity in staphylococcal mastitis isolates and other bacteria. *BMC Res Notes*. 2012;5:323.
35. Paharik AE, Horswill AR. The Staphylococcal biofilm: Adhesins, regulation, and host response. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2).

36. Lacey KA, Geoghegan JA, McLoughlin RM. The role of *Staphylococcus aureus* virulence factors in skin infection and their potential as vaccine antigens. *Pathogens*. 2016;5(1):22.
37. Herman-Bausier P, Valotteau C, Pietrocola G, Rindi S, Alsteens D, Foster TJ, et al. Mechanical strength and inhibition of the *Staphylococcus aureus* collagen-binding protein Cna. *mBio*. 2016;7(5):e01529-16.
38. O'Halloran DP, Wynne K, Geoghegan JA. Protein A is released into the *Staphylococcus aureus* culture supernatant with an unprocessed sorting signal. *Infect Immun*. 2015;83(4):1598- 609.
39. Reddy PK, Shekar A, Kingston JJ, Sripathy MH, Batra H. Evaluation of IgY capture ELISA for sensitive detection of alpha hemolysin of *Staphylococcus aureus* without staphylococcal protein A interference. *J Immunol Methods*. 2013;391(1- 2):31- 8.
40. Hartleib J, Köhler N, Dickinson RB, Chhatwal GS, Sixma JJ, Hartford OM, et al. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood*. 2000;96(6):2149- 56.
41. Hammer ND, Skaar EP. Molecular mechanisms of *Staphylococcus aureus* iron acquisition. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:129- 47.
42. Ona-Nguema G, Roose-Amsaleg C, Paolozzi L, Liébart J-C, Bauda P, Bodilis J, et al. *Microbiologie*. Dunod; 2015. 540 p. (12-16).
43. O'Riordan K, Lee JC. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):218- 34.
44. Bronner S, Monteil H, Prévost G. Regulation of virulence determinants in *Staphylococcus aureus*: complexity and applications. *FEMS Microbiol Rev*. 2004;28(2):183- 200.
45. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603- 61.
46. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1968- 76.
47. Que Y-A, Haefliger J-A, Piroth L, François P, Widmer E, Entenza JM, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med*. 2005;201(10):1627- 35.
48. Hoen B, Béguinot I, Rabaud C, Jaussaud R, Selton-Suty C, May T, et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):298- 302.
49. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9725):1557- 68.
50. Santé Publique France. Surveillance des infections du site opératoire, France - Résultats 2015 [Internet]. 2017 [cité 20 nov 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-infections-du-site-operatoire-dans-les-etablissements-de-sante-francais>
51. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(suppl 3):iii35-iii44.
52. Pereira LB. Impetigo - review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):293- 9.

53. Centers for Disease Control and Prevention. MRSA in the general community [Internet]. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mrsa/community/photos/>
54. Morgan WR, Caldwell MD, Brady JM, Stemper ME, Reed KD, Shukla SK. Necrotizing fasciitis due to a Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus isolate harboring an enterotoxin gene cluster. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):668- 71.
55. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France: analyse des données médico-administratives, PMSI 2008 [Internet]. 2013 [cité 30 janv 2017] p. 39- 44. (BEH n°4-5). Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./layout/set/print/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-4-5-2013>
56. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med.* 1970;282(4):198- 206.
57. Loibl M, Stoyanov L, Doenitz C, Brawanski A, Wiggermann P, Krutsch W, et al. Outcome-related co-factors in 105 cases of vertebral osteomyelitis in a tertiary care hospital. *Infection.* 2014;42(3):503- 10.
58. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *The Lancet.* 2010;375(9717):846- 55.
59. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):407- 21.
60. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):527- 44.
61. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006;45(8):1039- 41.
62. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique - Eléments concourant à la décision d'arthroplastie du genou et du choix de la prothèse [Internet]. 2013 [cité 20 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1622886
63. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Surveillance des prothèses de hanche [Internet]. 2014 [cité 20 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/(offset)/1)
64. Mortaza S, Zahar J-R, Kouatchet A. Pneumonie à Staphylococcus aureus : quand faut-il l'évoquer et comment la traiter ? *Réanimation.* 2010;19(4):304- 9.
65. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J-C, Lina G, Bes M, et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002;359(9308):753- 9.
66. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter M-O, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin—producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1128- 32.
67. Bryant RE, Salmon CJ. Pleural empyema. *Clin Infect Dis.* 1996;22(5):747- 62.
68. Probst H, Dusmet M, Matter M, Corpataux J-M, Ris H-B. L'empyème pleural. *Rev Med Suisse.* 2001;3.

69. Oki T, Funai K, Sekihara K, Shimizu K, Shiiya N. Refractory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* empyema invasion from a cervical abscess: report of a case. *Kyobu Geka*. 2013;66(9):852- 4.
70. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev*. 2000;23(4):175- 204.
71. Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):10- 7.
72. Barrett SP, Savage MA, Rebec MP, Guyot A, Andrews N, Shrimpton SB. Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44(3):359- 65.
73. Demuth PJ, Gerding DN, Crossley K. *Staphylococcus aureus* bacteriuria. *Arch Intern Med*. 1979;139(1):78- 80.
74. Muder RR, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Stout JE, et al. Isolation of *Staphylococcus aureus* from the urinary tract: association of isolation with symptomatic urinary tract infection and subsequent staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):46- 50.
75. Noël-Savina E, Paleiron N, Gal GL, Descourt R. Emboles pulmonaires septiques après ablation d'une chambre implantable pour thrombophlébite septique. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2012;37(3):146- 9.
76. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003;163(17):2066- 72.
77. Venkataraman R, Sharma S. Toxic Shock Syndrome. *Medscape*. 2016;
78. Brosnahan AJ, Schlievert PM. Gram-positive bacterial superantigen outside-in signaling causes toxic shock syndrome. *FEBS J*. 2011;278(23):4649- 67.
79. DeVries AS, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Villaume LG, Danila R, et al. Staphylococcal toxic shock syndrome 2000-2006: epidemiology, clinical features, and molecular characteristics. *PLoS One*. 2011;6(8):e22997.
80. Descloux E, Perpoint T, Ferry T, Lina G, Bes M, Vandenesch F, et al. One in five mortality in non-menstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(1):37- 43.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Toxic-Shock Syndrome - United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1999;48:67- 70.
82. Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, Dan BB, Schmid GP, Strickland BY, et al. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med*. 1982;96(6):875- 80.
83. Centers for Disease Control and Prevention. Toxic shock syndrome (other than Streptococcal) | 2011 case definition. 2011.
84. Centre National de Référence des Staphylocoques. Rapport annuel d'activité [Internet]. 2007 [cité 27 janv 2017] p. 12- 28. Disponible sur: <http://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2021394&pageld=129403>
85. Centre national de Référence des Staphylocoques. Rapport annuel d'activité [Internet]. 2014 [cité 27 janv 2017] p. 12- 4. Disponible sur: <http://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2021394&pageld=129403>

86. Lina G, Etienne J, Vandenesch F. Les syndromes toxiques staphylococciques en France de 1994 à 1997 - Données du centre national de référence des Staphylocoques [Internet]. 1998 p. 69- 70. (BEH n°17/1998). Disponible sur: invs.santepubliquefrance.fr/beh/1998/9817/beh_17_1998.pdf
87. Fetters A. The Tampon: A History. The Atlantic [Internet]. 2015 [cité 9 mars 2017]; Disponible sur: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2015/06/history-of-the-tampon/394334/>
88. Centers for Disease Control and Prevention. Historical perspectives reduced incidence of menstrual toxic-shock syndrome, United States, 1980-1990. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1990;39(25):421- 3.
89. Meadows M. Tampon safety. TSS now rare, but women still should take care. FDA Consum. 2000;34(2):20- 4.
90. Sloane E. Biology of Women. Cengage Learning; 2002. 102-105 p.
91. Godart N. Tampax va (enfin) donner la composition des tampons [Internet]. BFM Business. 2017 [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <http://bfmbusiness.bfmtv.com/entreprise/tampax-va-enfin-donner-la-composition-des-tampons-1087662.html>
92. N'Sondé V, De Thuin C. Des résidus toxiques dans les tampons. 60 millions de consommateurs. mars 2016;(513):14- 8.
93. Center for Devices and Radiological Health F and DA. Guidance Documents (Medical Devices and Radiation-Emitting Products) - Guidance for Industry and FDA Staff - Menstrual Tampons and Pads: Information for Premarket Notification Submissions (510(k)s) [Internet]. 2005 [cité 7 juill 2017] p. 1- 16. Disponible sur: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071781.htm>
94. Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes. Enquête - Sécurité des produits d'hygiène féminine [Internet]. 2017 [cité 7 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgcrf/securite-des-produits-dhygiene-feminine>
95. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Vigilances : Coupes menstruelles et stérilets : risque d'interaction entre produits de consommation courante et produits de sante. 2013;(59):8.
96. 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. 2015;26(4):218- 20.
97. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DYM, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. Clin Microbiol Rev. 2013;26(3):422- 47.
98. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Définition - superantigène [Internet]. 2016 [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=superantig%C3%A8ne>
99. Lin Y-C, Peterson ML. New insights into the prevention of staphylococcal infections and toxic shock syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2010;3(6):753- 67.
100. Thibodeau J, Croteau G, Labrecque N, Sékaly R-P. Les superantigènes bactériens : agents pathogènes ou outils thérapeutiques. médecine/sciences. 1993;9(5):605- 13.
101. Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens. Clin Exp Immunol. 2003;133(3):299- 306.

102. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science*. 1990;248(4956):705- 11.
103. Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, Tristan A, Bes M, Mougel C, et al. egc, A highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 2001;166(1):669- 77.
104. Genestier AL, Lina G. Un feu d'artifice de superantigènes chez *Staphylococcus aureus*. *La Lettre de l'Infectiologie*. 2001;16(8- 9):279- 83.
105. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):16- 34.
106. Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Crit Rev Microbiol*. 1990;17(4):251- 72.
107. Coux O. Protéasome, ubiquitine et protéines apparentées à l'ubiquitine. Lavoisier; 2011. 523 p. (85).
108. Alouf JE, Müller-Alouf H. Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects. *Int J Med Microbiol*. 2003;292(7- 8):429- 40.
109. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 566 p.
110. Thomas D, Dauwalder O, Brun V, Badiou C, Ferry T, Etienne J, et al. *Staphylococcus aureus* superantigens elicit redundant and extensive human V β patterns. *Infect Immun*. 2009;77(5):2043- 50.
111. Ferry T, Thomas D, Perpoint T, Lina G, Monneret G, Mohammedi I, et al. Analysis of superantigenic toxin V β T-cell signatures produced during cases of staphylococcal toxic shock syndrome and septic shock. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(6):546- 54.
112. Nur-ur Rahman AK, Bonsor DA, Herfst CA, Pollard F, Peirce M, Wyatt AW, et al. The T Cell Receptor β -chain second complementarity determining region loop (CDR2 β) governs T cell activation and V β specificity by bacterial superantigens. *J Biol Chem*. 2011;286(6):4871- 81.
113. Bélec L. Transmission sexuelle de l'infection par le VIH. John Libbey Eurotext; 2007. 677 p. (606-608).
114. 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*. 2010;10:249.
115. 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*. 2005;43(9):4628- 34.
116. Wong AC, Bergdoll MS. Effect of environmental conditions on production of toxic shock syndrome toxin 1 by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 1990;58(4):1026- 9.
117. Sarafian SK, Morse SA. Environmental factors affecting toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) synthesis. *J Med Microbiol*. 1987;24(1):75- 81.

118. 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*. 2005;99(4):1582- 91.
119. Wagner G, Bohr L, Wagner P, Petersen LN. Tampon-induced changes in vaginal oxygen and carbon dioxide tensions. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(2):147- 50.
120. Davis CC, Kremer MJ, Schlievert PM, Squier CA. Penetration of toxic shock syndrome toxin-1 across porcine vaginal mucosa ex vivo: permeability characteristics, toxin distribution, and tissue damage. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1785- 91.
121. Parsonnet et al. 33rd ICAAC. 1993;
122. 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*. 1985;151(5):883- 9.
123. Davis JP, Osterholm MT, Helms CM, Vergeront JM, Wintermeyer LA, Forfang JC, et al. Tri-state toxic-shock syndrome study. II. Clinical and laboratory findings. *J Infect Dis*. 1982;145(4):441- 8.
124. Kulhankova K, King J, Salgado-Pabón W. Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression. *Immunol Res*. 2014;59(1- 3):182- 7.
125. Priest BP, Schlievert PM, Dunn DL. Treatment of toxic shock syndrome with endotoxin-neutralizing antibody. *J Surg Res*. 1989;46(6):527- 31.
126. Schlievert PM, Nemeth KA, Davis CC, Peterson ML, Jones BE. *Staphylococcus aureus* exotoxins are present in vivo in tampons. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(5):722- 7.
127. Essakalli M, Atouf O, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Brick C. Toll-like récepteurs. *Pathol Biol*. 2009;57(5):430- 8.
128. Rasigade J-P, Thomas D, Perpoint T, Peyramond D, Chidiac C, Etienne J, et al. T-cell response to superantigen restimulation during menstrual toxic shock syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;62(3):368- 71.
129. McGregor JA. Toxic Shock Syndrome. *Glob Libr Womens Med*. 2009;
130. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801- 10.
131. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368- 77.
132. Leach R, Moore K, Bell D. Oxford desk reference: acute medicine. Oxford University Press; 2016. 855 p. (315).
133. Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy M-E, Vandenesch F, Etienne J, et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):384- 8.

134. Zhanel GG, Decorby M, Nichol KA, Baudry PJ, Karlowsky JA, Lagace-Wiens PR, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study (2005-2006). *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(3):243- 9.
135. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 2007;195(2):202- 11.
136. Bourgeois-Nicolaos N, Piriou O, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Linezolid: antibacterial activity, clinical efficacy and resistance. *Ann Biol Clin (Paris).* 2006;64(6):549- 64.
137. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE. Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):729- 30.
138. Baltz RH. Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. *Curr Opin Chem Biol.* 2009;13(2):144- 51.
139. Greer ND. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2006;19(2):155- 61.
140. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2003;37(3):333- 40.
141. Department of Health (United Kingdom). Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update 2011;
142. Rai SP, Neog LS, Bhattacharyya D, Ganguli M. Symmetrical peripheral gangrene complicating staphylococcal toxic shock syndrome. *Med J Armed Forces India.* 2008;64(2):181- 2.
143. Government of South Australia - Health. Toxic shock syndrome (TSS) - including symptoms, treatment and prevention [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/health+topics/health+conditions+prevention+and+treatment/infectious+diseases/toxic+shock+syndrome/toxic+shock+syndrome+tss+-+including+symptoms+treatment+and+prevention>
144. Schwameis M, Roppenser B, Firbas C, Gruener CS, Model N, Stich N, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant toxic shock syndrome toxin (rTSST)-1 variant vaccine: a randomised, double-blind, adjuvant-controlled, dose escalation first-in-man trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1036- 44.
145. Museum of menstruation and women's health. Kotams, 1960s [Internet]. [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.mum.org/kotams.htm>
146. Museum of menstruation and women's health. The instructions in a Rely menstrual tampon box (1979) [Internet]. [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.mum.org/RelyInstruc.htm>

Annexes

Annexe 1 : Le « Dr. Aveling's Vaginal Tampon-Tube » publié en 1879 dans le British Medical Journal (87)

REPORTS AND ANALYSES
AND
DESCRIPTIONS OF NEW INVENTIONS
IN MEDICINE, SURGERY, DIETETICS, AND THE
ALLIED SCIENCES.

THE agents for Trommer's extract of malt, which we last week mentioned, are Messrs. Lynch and Co., 171A and 171B, Aldersgate Street.

DR. AVELING'S VAGINAL TAMPON-TUBE.

THE instruments at present sold for passing pledgets of cotton-wool into the vagina are too expensive for poor women to buy.* This may be purchased for a shilling. It consists of a small unsilvered glass vaginal speculum, with a wooden rod; and, besides being cheap, it is simple and clean, and fulfils the purpose for which it is intended safely and efficiently.

Method of Using the Tampon-Tube.—The kite-tail tampon is the best. It is made by tying three or four pledgets of cotton-wool in a row with a piece of fine string or stout thread; and, for removal, one end is to be left long enough to hang out of the vagina when the tampon is in its place. This form of tampon is more readily introduced,



Annexe 2 : Le dispositif « Kotams[®] » créé par Kimberly-Clark dans les années 1960 (145)



Now, a modern tampon for all women!

The first easy to use tampon

New Kotams^{*} Tampons by Kotex

JUST LOOK AT THE WONDERFUL DIFFERENCE!

Compare comfortable Kotams with ordinary tampons

Kotams have a slim inserter to gently guide tampon into position.
No bulky cardboard applicator.

Kotams have a soft fabric covering—can't come apart.
No loose cotton edges.

Kotams have a double string that's knotted
for easy tampon removal.

Discover modern tampon protection today—New Kotams tampons,
completely safe and so much easier to use!

MODERN KOTAMS
with
slim inserter

ORDINARY TAMPON
with
bulky applicator

*Reg. U.S. Pat. Off. Kimberly-Clark Corporation, Neenah, Wisconsin Made in U.S.A.

INTRODUCE YOURSELF TO RELY TAMPONS

Rely is the first tampon made of tiny sponges and super absorbent fibers. Compared to traditional cotton and rayon tampons, everything about Rely is different: the shape, the material, the way it's made. And Rely's sponges and fibers not only make it possible to use, Rely gives you the absorbency and fit you've always wanted.

How Rely gives you double absorbing action.
The sponges draw the flow deep inside the tampon. The fibers then draw the flow from the sponges, allowing the sponges to absorb even more. The fibers then work with the silky outer covering to help keep the flow from backing out.


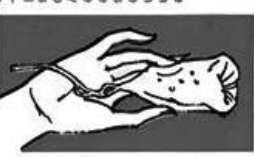
How Rely's unique shape and fit help prevent tampon by-pass — you know, when accidents happen and the tampon is hardly used. As soon as Rely's in place, the body's natural moisture prompts Rely to quickly and gently blow out into its unique cup-shape. This cup-shape gives you virtual wall-to-wall protection — to help prevent accidents caused by the flow going around the tampon. And Rely gives and bends and follows your every move. That's why Rely helps you forget about by-pass.

Since Rely billows out into a unique cup-shape, it may feel a little different from other tampons, especially when you first use it. Most women and fit, plus Rely's absorbency, that provides excellent protection.

Rely is so absorbent that its Regular size is more absorbent than most other tampons Super size. So even if you normally use a Super size tampon, this Super size Rely should give you the protection you need. Rely is also available in a Super size for even greater protection and added security on those heavy flow days.

RELY — IT'S EVERYTHING YOU'VE EVER WANTED IN A TAMPON... OR NAPKIN.

Rely ... IT EVEN ABSORBS THE WORRY.

ALL ABOUT RELY'S INSERTER

The lip on the plunger keeps it from slipping inside the outer tube, and Rely's interior construction helps keep the two tubes from separating.

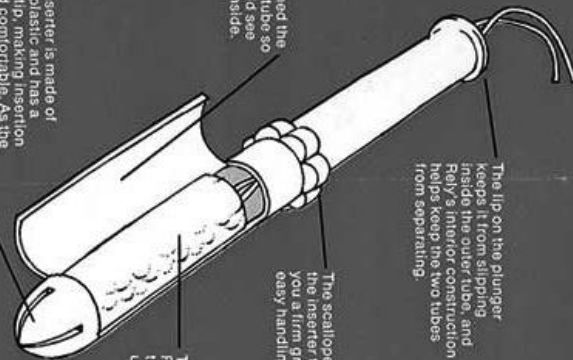
We opened the inserter tube so you could see what's inside.

The scalloped grip on the inserter tube gives you a firm grasp for easy handling.

This is how Rely fits in the inserter, unexpanded.

Rely's inserter is made of smooth plastic and has a tapered lip, making insertion easy and comfortable. As the plunger pushes the tampon, the "petal" lip spreads to let the tampon pass through.

Rely has two absorbencies for complete protection: Regular and Super. Rely is so absorbent, Regular may give you all the protection you need. Super gives even greater protection, so it's ideal during heavy flow.



We think our new tampon, Rely, is better than any other tampon or napkin sold today. But the real test is what you think. That's why we sent you this complimentary box of Rely. Put it with the tampons or napkins you're using now. When your period begins, use Rely instead of your usual brand of tampon or napkin every other time you change so that you can evaluate new Rely's performance more completely. Here's a little test to help you:

THE TAMPON SECURITY TEST

YOUR TAMPON

1. Is your tampon the most absorbent tampon you've ever tried?
2. If you couldn't change when you usually do, would you feel secure with your tampon or napkin?
3. Does your tampon expand quickly, taking your shape, to help prevent leaks and stains?
4. Do you feel confident that your tampon or napkin is protecting you, even when you are active?
5. Does your tampon have a tapered-tip plastic inserter for easy, comfortable insertion?

My brand is best:

THE TAMPON THAT DARES TO CHALLENGE YOUR TAMPON OR NAPKIN TO A SECURITY TEST.

RELY

OR NAPKIN TO A SECURITY TEST.

THE TAMPON SECURITY TEST

NEW RELY

1. Is Rely the most absorbent tampon you've ever tried?
2. If you couldn't change when you usually do, wouldn't you feel more secure with Rely?
3. Does Rely expand quickly, taking your shape, to help prevent leaks and stains?
4. Do you feel more confident that Rely will protect you, even when you are active?
5. Does Rely have a tapered-tip plastic inserter for easy, comfortable insertion?

New Rely is best:

Rely ... IT EVEN ABSORBS THE WORRY.

682393-1

Annexe 4 : Questionnaire envoyé par le Centre National de Référence des Staphylocoques aux participantes à l'enquête sur l'utilisation de tampons périodiques comme protection périodique



Pr Gérard Lina

Tél. : 04.78.86.44.93

courriel : gerard.lina@chu-lyon.fr

Pr Yves Gillet

courriel : yves.gillet@chu-lyon.fr

Bonjour,

Le Centre National de Référence des Staphylocoques est un organisme public sous la tutelle du Ministère de la Santé et l'Institut de Veille Sanitaire. Sa mission est la surveillance des infections à staphylocoques.

Pour améliorer la prévention d'une maladie féminine, le choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle, nous avons besoin de vos réponses à une enquête sur l'utilisation de tampon comme protection périodique (lien enquête).

Toutes les informations recueillies seront traitées confidentiellement, sans que votre nom apparaisse, et seront analysées dans le cadre de l'activité du Centre National de Référence des Staphylocoques.

Si vous souhaitez plus d'informations concernant cette enquête, il vous est possible de contacter le Pr Yves Gillet et/ou le Pr Gérard Lina par mail en précisant « enquête choc toxique » dans l'objet.

Pr Gérard Lina et Pr Yves Gillet

Enquête sur l'utilisation des tampons périodiques
A renvoyer après renseignement à : gerard.lina@chu-lyon.fr

Q1. Quel est votre âge ?

Q2. Quelle est votre profession ?

Q3. Avez-vous déjà entendu parler du choc toxique staphylococcique menstruel ?

Oui Non

Q4. Lors des règles, vous utilisez des tampons périodiques :

Jamais Rarement Parfois Souvent

Q5. Avez-vous lu la notice d'utilisation des tampons périodiques ?

Oui Non

Q6. Avez-vous lu la notice de précautions d'utilisation des tampons périodiques ?

Oui Non

Q7. Lors de l'utilisation de tampon, combien de temps le gardez-vous habituellement en moyenne ?

heures / minutes : h / min

Q8. Lors de l'utilisation de tampon, combien de temps le gardez-vous au maximum ?

heures / minutes : h / min

Q9. Avez-vous déjà présenté une sensation de malaise, une diarrhée, des nausées, un mal de tête ou des rougeurs cutanées sur l'ensemble du corps lors d'utilisation de tampon périodique?

Oui Non

Q10. Pensez-vous que la composition des tampons périodiques puisse modifier la flore vaginale ?

Oui Non

Q11. Seriez-vous prêtes à participer à une étude sur l'effet de la composition des tampons périodiques sur la flore vaginale ?

Oui Non

Si vous avez répondu **oui** à cette dernière question, merci d'indiquer votre adresse pour que nous puissions reprendre contact avec vous.

Prénom, Nom :

Adresse :

Pour suivre la réglementation sur la recherche médicale, nous vous serions reconnaissants de bien vouloir signer par vos initiales l'attestation de consentement ci-jointe.

« Je consens à l'utilisation des renseignements recueillis par le Professeur Gérard LINA, du Centre National de Référence des Staphylocoques de façon confidentielle, pour une analyse statistique »

Date et signature (initiales): /

Annexe 5 : Questionnaire transmis par le CNR Staphylocoques aux participantes à l'enquête nationale sur l'usage des tampons hygiéniques et le choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle (Juillet 2017)

	<p>CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DES STAPHYLOCOQUES HOSPICES CIVILS DE LYON Centre de Biologie et de Pathologie Est Institut de Microbiologie Laboratoire de Bactériologie 59 boulevard Pinel 69677 Bron Cedex France Tél : 33 (0) 472 12 96 21 Fax : 33 (0) 472 35 73 35</p>	
---	---	---

Q.1. Êtes-vous ?

- Un homme
- Une femme

Q.2. Quelle est votre année de naissance ?

Q.3. Quel est votre code postal ?

Q.4. Lors des règles, quelle(s) protection(s) menstruelle(s) utilisez-vous généralement ? (1 seule réponse par ligne)

- A. Les tampons périodiques
Jamais / Rarement / Parfois / Souvent
- B. Les serviettes hygiéniques
Jamais / Rarement / Parfois / Souvent
- C. Les coupelles menstruelles
Jamais / Rarement / Parfois / Souvent
- D. Vous n'avez pas / plus vos règles
Vous n'avez pas / plus vos règles

A. LE CHOC TOXIQUE STAPHYLOCOCCIQUE MENSTRUEL

Q.5. Avez-vous déjà entendu parler du choc toxique staphylococcique menstruel ?

- Oui
- Non

Q.6. Comment en avez-vous entendu parler ? (plusieurs réponses possibles)

- Par une relation (personnelle, professionnelle)
- Par votre médecin
- Dans les médias (journaux, télévision, internet)

- Au cours de votre formation professionnelle (médicale, scientifique, etc.)
- Sur la notice des tampons périodiques
- Autre : précisez

Q.7. Lors de l'utilisation de tampon périodique, avez-vous déjà présenté... (plusieurs réponses possibles)

- Une diarrhée
- Des nausées
- Une sensation de malaise (étourdissement quand vous vous mettez debout)
- Un mal de tête
- Des rougeurs cutanées sur tout le corps
- De la fièvre
- Aucun signe clinique particulier
- Autre : précisez

Q.8. A la suite de ces manifestations, avez-vous... (plusieurs réponses possibles)

- Immédiatement retiré le tampon
- Immédiatement consulté un médecin
- Consulté un médecin mais en différé
- Aucune des réponses ci-dessus
- Non concernée

Q.9. Concernant l'utilisation des tampons à la suite de ces manifestations, quelle a été votre conduite à plus long terme ? (1 seule réponse)

- Vous avez arrêté d'utiliser des tampons périodiques
- Vous avez continué d'utiliser des tampons périodiques
- Non concernée

Q.10. Avez-vous déjà été hospitalisée dans un service de réanimation pour des complications survenant au cours de l'utilisation de tampons périodiques ?

- Oui
- Non

B. VOUS ET L'UTILISATION DES TAMPONS PÉRIODIQUES

Q.11. Tout au long d'un épisode menstruel, adaptez-vous le type de tampon (en terme de capacité d'absorption) à l'intensité du flux (1 seule réponse) ?

- Toujours
- La plupart du temps
- Jamais

Q.12. Vous est-il déjà arrivé de mettre en place un tampon périodique par anticipation avant le début des règles?

- Oui
- Non

Q.13. Avez-vous déjà oublié d'enlever un tampon avant d'en insérer un nouveau?

- Oui
- Non

Q.14. Pendant vos règles, vous arrive-t-il de garder votre tampon la nuit?

- Oui → répondre à la Q.15.
- Non → passer directement à la Q.16.

Q.15. Si vous gardez votre tampon la nuit, quelle est votre conduite en règle générale (plusieurs réponses possibles)

- Vous insérez un nouveau tampon avant d'aller vous coucher
- Vous changez de tampon pendant la nuit
- Vous remplacez le tampon utilisé dès que vous vous réveillez le matin
- Aucune des réponses ci-dessus

Q.16. Si vous planifiez de dormir plus de 8 heures, quelle type de protection utilisez-vous ? (1 seule réponse)

- Tampons uniquement → répondre à la Q.17
- Tampons OU serviettes hygiéniques → répondre à la Q.17
- Tampons ET serviettes hygiéniques → répondre à la Q.17
- Serviettes hygiéniques uniquement → passer directement à la Q.18
- Vous ne dormez jamais plus de 8 heures → passer directement à la Q.18

Q.17. Si vous utilisez un tampon...et que vous dormez plus de 8 heures, allez-vous: (1 seule réponse)

- Vous lever pendant la nuit et changer de tampon
- Dormir les 8 heures sans changer de tampon
- Autre : précisez

Q.18. Selon-vous, quelle est la durée maximum de port d'un tampon? (complétez en nombre d'heures)

...

Q.19. Lors de l'utilisation d'un tampon, combien de temps le gardez-vous au maximum ? (complétez en nombre d'heures)

...

Q.20. Lors de l'utilisation d'un tampon, combien de temps le gardez-vous en moyenne ? (complétez en nombre d'heures)

...

C. VOTRE APPRENTISSAGE A L'UTILISATION DES TAMPONS PÉRIODIQUES

Q.21. La première fois, qui vous a conseillé d'utiliser un tampon périodique ? (1 seule réponse)

- Personne, vous avez choisi ce type de protection seule
- Votre mère
- Un autre membre de la famille (sœur, cousine, etc.)
- Une amie
- Votre médecin
- Autre: précisez

Q.22. Lors des premières utilisations, avez-vous été formée à l'utilisation des tampons périodiques ?

- Oui
- Non → passer directement à la Q.28.

Q.23. Vous dites que l'on vous a sensibilisée à l'utilisation des tampons périodiques, s'agissait-il d'une... (plusieurs réponses possibles)

- Formation écrite
- Formation orale
- Formation internet

Q.24. En moyenne, combien de temps a duré cet apprentissage ? (1 seule réponse)

- Moins de 10 minutes
- 10 à 30 minutes
- 30 à 60 minutes
- Plus de 60 minutes
- Vous ne savez plus

Q.25. Au cours de cet apprentissage, vous avez été sensibilisée... (plusieurs réponses possibles)

- Aux modalités d'utilisation des tampons
- Aux précautions d'utilisation des tampons
- Aux signes cliniques faisant suspecter un choc toxique staphylococcique menstruel
- A la conduite à tenir en cas de signes cliniques du choc toxique staphylococcique menstruel
- Autre: précisez

Q.26. Pouvez-vous préciser quelle personne a réalisé votre apprentissage ?

...

Q.27. Selon vous, cette formation a-t-elle été suffisante ?

- Oui
- Non

Q.28. Que vous ayez eu ou non cet apprentissage initial, quel(s) est (sont) votre (vos) principal(es) source(s) d'informations sur ce sujet ? (plusieurs réponses possibles)

- Votre mère
- Un autre membre de la famille (soeur, cousine, etc.)
- Une amie
- Votre médecin (généraliste, gynécologue, etc.)
- Un autre professionnel de santé (infirmière scolaire, pharmacien, etc.)
- Internet (forums, sites spécialisés, etc.)
- Livres et/ou revues féminines
- Notice des tampons
- Aucune source d'information particulière
- Autre: précisez

Q.29. Avez-vous déjà lu la notice de précaution d'utilisation des tampons périodiques ?

- Oui → répondre à la Q.30. puis passez directement à la Q.32.
- Non → passer directement à la Q.31.

Q.30. Si vous avez répondu oui, les respectez-vous ?

- Oui
- Non

Q.31. Si vous avez répondu non à la Q29, Pour quelle raison ne l'avez-vous jamais fait ? (compléter)

...

Q.32. Avez-vous déjà discuté avec votre médecin des modalités d'utilisation des tampons ?

- Oui → répondre à la Q.33.
- Non → passer directement à la Q.34.

Q.33. Si vous avez répondu oui, Précisez par quel médecin : (1 seule réponse)

- Médecin généraliste
- Gynécologue / obstétricien
- Un autre médecin spécialiste

Q.34. Saviez-vous qu'une mauvaise utilisation des tampons pouvait provoquer un choc toxique staphylococcique menstruel ? (1 seule réponse)

- Oui
- Non

D. VOS DONNÉES PERSONNELLES

Q.35. Quelle est votre caisse d'assurance maladie ? (1 seule réponse)

- Régime général (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés)
- Régime social agricole
- Régime social des travailleurs indépendants
- Couverture Mutuelle Universelle
- Vous ne savez pas
- Autre: précisez

Q.36. Avez-vous une mutuelle ou une assurance complémentaire ? (1 seule réponse)

- Oui, une mutuelle
- Oui, une assurance privée
- Oui, une couverture mutuelle universelle complémentaire (CMUC)
- Non
- Vous ne savez pas

Q.37. Quelle est votre situation familiale ? (1 seule réponse)

- Célibataire
- Mariée
- Concubinage
- Divorcée
- Veuve

Q.38. Avez-vous des enfants ?

- Oui
- Non → passer directement à la Q.39

Q.39. Si vous avez des enfants, combien ? (complétez)

...

Q.40. Quel est votre diplôme du niveau le plus élevé? (1 seule réponse)

- Pas de diplôme
- Brevet des collèges

- Baccalauréat
- Bac +2 (DUT, BTS, DEUG, écoles des formations sanitaires et sociales, etc.)
- Bac +3 (licence)
- Bac +4/5 (maitrise, master)
- Bac +8 et plus (doctorat, post doctorat, habilitation à diriger la recherche, etc.)
- Autre: précisez

Q.41. Actuellement, quelle est, chez vous, la situation du chef de foyer ? (1 seule réponse)

- Il exerce une activité professionnelle (actifs, apprentis, stagiaires)
- Il est chômeur ayant déjà travaillé
- Il est à la retraite ou en pré-retraite
- Il est à la recherche du premier emploi
- Il est lycéen, collégien ou étudiant
- Il est homme ou femme au foyer
- Il est dans une autre situation (invalide, militaire du contingent, sans activité professionnelle, etc.)

Q.42. Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui décrit le mieux la principale source de revenus au sein de votre foyer, c'est-à-dire la personne qui a le revenu le plus élevé ? (1 seule réponse)

- Agriculteur
- Artisan
- Commerçant et assimilé
- Chef d'entreprise de 10 salariés ou plus
- Profession libérale
- Cadre de la fonction publique, profession intellectuelle et artistique
- Cadre d'entreprise
- Profession intermédiaire de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilé
- Technicien
- Contremaître, agent de maîtrise
- Employés civils et agents de service de la fonction publique, policier et militaire
- Employés administratifs d'entreprise (standardistes, dactylos, secrétaires, hôtesse de l'air, stewards...)
- Employé de commerce (caissiers, vendeurs...)
- Personnels de services directs aux particuliers (assistantes maternelles, aides à domicile, etc.)
- Ouvriers qualifiés, chauffeurs
- Ouvriers non qualifiés (manutentionnaires, déménageurs, serruriers)
- Ouvriers agricoles

N'a jamais travaillé

Q.43. De combien de personnes se compose votre foyer ? (compléter)

Homme(s) : ... Femme(s) : ... Enfant(s) : ...

Q.44. En prenant comme référence l'année passée, pouvez-vous préciser dans quel échelon salarial se situe votre foyer ? (1 seule réponse)

- Moins de 17 000 euros brut par an
- Entre 17 000 et 20 000 euros brut par an
- Entre 20 000 et 40 000 euros brut par an
- Entre 40 000 et 60 000 euros brut par an
- Entre 60 000 et 80 000 euros brut par an
- Entre 80 000 et 100 000 euros brut par an
- Plus de 100 000 euros brut par an
- Vous ne savez pas

Q.45. Etes-vous propriétaire de votre logement, vous ou votre famille ? (votre conjoint ou vos parents si vous vivez encore chez eux)

- Oui
- Non

Q.46. Selon vous, votre état de santé actuel est : (1 seule réponse)

- Très bon
- Bon
- Moyen
- Mauvais
- Très mauvais

Q.47. Souffrez-vous d'un handicap particulier ?

- Oui
- Non

Q.48. Si vous avez répondu oui, précisez lequel : ...

Q.49. Avez-vous participé à la campagne de don de tampons?

- Oui → répondre à la Q.50.
- Non

Q.50. Si vous avez répondu oui, pouvez-vous nous indiquer l'initiale de votre nom, l'initiale de votre prénom et votre date de naissance ? (exemple : NP JJ/MM/AAAA)

Annexe 6 : Résumé du projet du CNR Staphylocoques intitulé " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel"

TITRE	Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel
JUSTIFICATION / CONTEXTE	La flore commensale joue un rôle très important dans la santé humaine par sa capacité à prévenir la colonisation, la croissance et/ou la virulence de bactéries opportunistes. <i>Staphylococcus aureus</i> est à la fois un composant de la flore normale humaine et une des principales causes d'infection chez l'homme. La virulence de <i>S. aureus</i> est liée à la production de toxines telle que la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1). Le choc toxique staphylococcique est une maladie aigue mettant en jeu le pronostic vital du patient. Ce choc peut survenir au cours des règles lors d'utilisation de tampon périodique chez des patientes jeunes en bonne santé, colonisées par une souche de <i>S. aureus</i> producteur de TSST-1. Seule une très faible proportion de femmes utilisant des tampons périodiques et colonisées par une souche de <i>S. aureus</i> producteur de TSST-1 développe un choc, suggérant que d'autres facteurs peuvent moduler la sensibilité des patientes à ce type de choc et/ou à la production de toxines au niveau vaginal. Certaines expériences de co-cultures <i>in vitro</i> confirment que certaines bactéries favorisent la production de TSST-1 par <i>S. aureus</i> alors que d'autres l'inhibent. Par ailleurs, certaines conditions biochimiques favorisent ou inhibent la production de TSST-1 <i>in vitro</i> . Nous émettons l'hypothèse que le microbiote vaginal joue un rôle prédominant dans la survenue de ces chocs, en favorisant ou inhibant la colonisation par une souche de <i>S. aureus</i> producteur de TSST-1 et la production de toxine. Pour cette raison nous souhaitons pouvoir comparer les compositions des microbiotes vaginaux des patientes colonisées par une souche de <i>S. aureus</i> producteur de TSST-1 aux microbiotes de patientes colonisées par une souche de <i>S. aureus</i> producteur de TSST-1 développant un choc toxique staphylococcique menstruel.
OBJECTIF PRINCIPAL	Identifier les microbiotes vaginaux et paramètres biochimiques favorables au développement du choc toxique menstruel
METHODOLOGIE	Etude épidémiologique observationnelle
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Rôle de la composition du microbiote vaginal dans la survenue du choc toxique staphylococcique
CRITERE D'INCLUSION DES CAS	Patiente utilisant des tampons vaginaux en période menstruelle ayant développé un choc toxique menstruel
CRITERE DE NON INCLUSION	Présence d'une pathologie néoplasique gynécologique connue pouvant modifier l'écologie vaginale
CRITERE DE SORTIE D'ETUDE	Retrait du consentement
PRELEVEMENTS	Recueil au cours de trois épisodes menstruels : <ul style="list-style-type: none"> - Du tampon périodique usagé (mis dans un poudrier stérile) - A défaut écouvillonnage vaginal avec milieux de transport Envoi de la souche de <i>S. aureus</i> isolée du prélèvement vaginal ou de l'urine
LIEU DE D'ENVOI DU PRELEVEMENT	CNR des Staphylocoques Centre de Biologie et Pathologie Est 59 bd Pinel 69677 Bron cedex
RETOMBÉES ATTENDUES	L'identification des communautés bactériennes vaginales favorables ou non à la production de TSST-1 va permettre de mieux connaître la physiopathologie de la maladie et de mettre au point des outils d'identification et de prévention des personnes à risque.

**IMPACT DU MICROBIOTE VAGINAL SUR LE DEVELOPPEMENT DU CHOC TOXIQUE
STAPHYLOCOCCIQUE MENSTRUEL**

Fiche d'information

Les bactéries présentes à l'état normal sur la peau ou les muqueuses de l'être humain jouent un rôle très important pour la santé par leur capacité à prévenir les infections par d'autres bactéries pathogènes.

Staphylococcus aureus est une bactérie qui fait partie de la flore normale humaine mais qui peut également devenir une des principales causes d'infection. La virulence de cette bactérie est liée à la production de substances telles que la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1). Le choc toxique staphylococcique est une maladie aigue grave pouvant survenir au cours des règles lors d'utilisation de tampon périodique chez des patientes jeunes en bonne santé, porteuses de la bactérie *S. aureus* productrice de TSST-1.

Toutes les patientes porteuses de *Staphylococcus aureus* produisant TSST-1 ne développent pas un choc toxique. Ceci suggère que d'autres facteurs interviennent. Nous pensons que les autres bactéries présentes dans la flore vaginale influencent la production de cette toxine et la survenue du choc toxique. Pour cette raison, nous souhaitons étudier les caractéristiques des bactéries de la flore vaginale grâce à l'analyse microbiologique de tampons hygiéniques de patientes développant un choc toxique staphylococcique menstruel.

Notre étude portera sur le tampon hygiénique qui aura été récupéré au décours du choc toxique. Au lieu de jeter le tampon usagé avec les déchets, il faudra le déposer dans un petit récipient stérile étanche.

Nous restons à votre entière disposition pour toute information sur l'étude ou toute question relative au prélèvement et à l'acheminement des tampons.

CNR des Staphylocoques
Centre de Biologie et Pathologie Est
59 bd Pinel, 69677 Bron cedex
Pr Gérard Lina
gerard.lina@chu-lyon.fr

**IMPACT DU MICROBIOTE VAGINAL SUR LE DEVELOPPEMENT DU CHOC TOXIQUE
STAPHYLOCOCCIQUE MENSTRUEL (ETUDE VMMTSS)**

Consentement de participation

Je soussignée certifie avoir été informée par le Dr, des objectifs de l'étude VMMTSS menée par le Centre National de Référence des Staphylocoques (Hospices Civils de Lyon) visant à améliorer le diagnostic et le pronostic des chocs toxiques staphylococciques d'origine menstruelle.

En particulier, j'ai été clairement informée que cette structure est habilitée à conserver des échantillons biologiques prélevés à l'occasion d'un examen diagnostique et à les utiliser dans le cadre de l'étude VMMTSS, conformément aux lois du 29 juillet 1994 et du 6 août 2004 relatives au respect du corps humain ainsi qu'au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

En conséquence, je suis informée du recueil et de la conservation par le Centre National de Référence des Staphylocoques de liquide issu du flux menstruel *via* des tampons hygiéniques usagés.

Je suis informée que diverses analyses biologiques, incluant des cultures bactériologiques et des génotypage à la recherche de toxines pourraient être réalisées sur ces prélèvements. Si nécessaire, les résultats pourraient m'être communiqués sur simple demande écrite en mentionnant ma date de naissance et le numéro d'anonymat.

Je suis informée que les données nominatives médicales me concernant font l'objet d'un traitement par fichier informatique autorisé par la Commission Nationale Informatique des Libertés conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique et aux libertés. Ce fichier reste au sein du Laboratoire de Biologie et Pathologie Sud et en aucun cas des données nominatives ne seront communiquées à l'extérieur. L'anonymat est ainsi respecté.

Je peux exercer un droit d'accès et de rectification sur les informations me concernant dans ce fichier informatique, par demande écrite au Pr Gérard Lina.

Je suis libre, à tout moment et quelles que soient mes motivations, de révoquer par simple courrier mon consentement à cette conservation et de demander la destruction de l'échantillon biologique me concernant, ainsi que les informations médicales associées à ce prélèvement.

Lyon, le

Signature de la patiente
(précédée de la mention « lu et approuvé »)

Signature du médecin
responsable du prélèvement

Annexe 9 : Projet du CNR Staphylocoques " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel" – procédure d'envoi des échantillons

Procédure à suivre pour le transfert des échantillons

Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel

Le service investigateur :

1-avertit une des personnes suivantes du centre coordonnateur de la présence d'un cas de choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle

Anne Tristan : tel 04 72 35 76 39 ; anne.tristan@chu-lyon.fr

Gérard Lina : tel 04 78 86 44 93 ; gerard.lina@chu-lyon.fr

2-réalise après obtention du consentement les prélèvements suivants :

- tampon périodique dans un poudier stérile **sans mise en culture préalable dans un milieu liquide par le laboratoire**
- à défaut un prélèvement vaginal à l'aide d'un écouvillon avec milieu de transport
- Si isolement de souche de *S.aureus* vaginal, envoi concomitant de la souche selon la réglementation en vigueur pour le transport des matières infectieuses

3-envoie le plus rapidement possible les prélèvements à

CNR des Staphylocoques
Centre de Biologie et Pathologie Est
59 bd Pinel
69677 Bron cedex
tel: (33) (0)4 72 12 96 25
fax: (33) (0)4 72 35 73 35

Documents accompagnants :

- fiche de recueil de données
- photocopie du consentement

Stockage à +4°C en attente d'envoi qui sera fait à température ambiante.

Annexe 10 : Projet du CNR Staphylocoques " Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel" – fiche de recueil de données

Fiche recueil de données de l'étude Impact du microbiote vaginal sur le développement du choc toxique staphylococcique menstruel
--

Identifiant du sujet :

- Numéro d'inclusion :
- La première lettre du nom et la première lettre du prénom du sujet :
- Date de naissance (jour / mois / année) :

Données médicales :

- Date de début des dernières règles :
- Date du prélèvement (extraction du tampon, prélèvement vaginal) :
- Marque et type de tampon :
- Durée de portage du tampon :
- Prise d'antibiotique(s) dans les 15 jours précédents : OUI NON
 - o si oui, nom de l'antibiotique :
- Contraceptifs hormonaux, nom de la pilule :
- Présence de stérilet OUI NON
- Rapport sexuel de moins de 5 jours OUI NON
- Antécédent de salpingite OUI NON

Données supplémentaires en cas de choc toxique staphylococcique :

- Suspicion de choc toxique staphylococcique OUI NON

- HYPOTENSION
 - o PAS < 90 mm Hg pour les adultes OUI NON
 - o Hypotension orthostatique OUI NON

- FIEVRE supérieure ou égale à 38,9°C OUI NON

- RASH cutané
 - o maculo-érythrodermique OUI NON
 - o desquamation OUI NON





- ASSOCIÉS À DES MANIFESTATIONS :
 - o DIGESTIVES
 - vomissements OUI NON
 - diarrhée OUI NON

- | | | | |
|--|--|-----|--------|
| ○ MUSCULAIRES | | | |
| ▪ myalgies | | OUI | NON |
| ○ HYPERHÉMIE DES MUQUEUSES | | | |
| ▪ vaginale | | OUI | NON |
| ▪ oropharyngée | | OUI | NON |
| ▪ conjonctivale | | OUI | NON |
| ○ RÉNALES | | | |
| ▪ valeurs maximales créatinémie | | | μmol/L |
| ▪ valeurs maximales urémie | | | mmol/L |
| ▪ leucocyturie sans infection urinaire | | OUI | NON |
| ○ HÉPATIQUES | | | |
| ▪ valeurs maximales ASAT/ALAT | | / | UI/L |
| ○ HÉMATOLOGIQUES | | | |
| ▪ valeur minimale des plaquettes | | | |
| ○ NEUROLOGIQUES | | | |
| ▪ désorientation | | OUI | NON |
| ▪ altération de la conscience | | OUI | NON |
| ○ NOTION D'ÉPISODES ITÉRATIFS | | OUI | NON |

(Lors du choix, entourer la réponse exacte)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : vendredi 16 février 2018

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Amélie JOUZEAU</p> <p>Sujet :</p> <p>Le choc toxique staphylococcique menstruel : épidémiologie, physiopathologie, traitement et rôle de TSST-1 (<i>toxic shock syndrome toxin-1</i>)</p> <p>Jury :</p> <p>Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités</p> <p>Directeur : M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités</p> <p>Juges : Mme Neja AISSA, Praticien Hospitalier Mme Patricia FRANCK, Praticien Hospitalier Mme Sandrine HENARD, Praticien Hospitalier Mr Julien PERRIN, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 15/01/2018</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center"><i>Raphaël DUVAL</i></p> 
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 22.01.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Francine PAULUS</i></p> 	<p align="right">Vu, Nancy, le 25 JAN. 2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Pierre MUTZENHARDT</i></p> <p align="center">N° d'enregistrement : 10172</p>

N° d'identification :

TITRE

Le choc toxique staphylococcique menstruel : épidémiologie, physiopathologie, traitement et rôle de TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin-1*)

Thèse soutenue le 16 février 2018

Par Amélie JOUZEAU

RESUME

Le choc toxique staphylococcique menstruel (CTSm) est une complication rare d'infection à *Staphylococcus aureus*, survenant en début de cycle chez des femmes jeunes et en bonne santé. Il se manifeste cliniquement par de la fièvre, un rash et un syndrome de défaillance multiviscérale d'aggravation rapide.

Plusieurs facteurs de prédisposition semblent être identifiés : (i) une colonisation vaginale par une souche toxigène de *S. aureus*, (ii) une production de la toxine superantigénique TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin-1*) par la bactérie, (iii) un passage important à travers l'épithélium vaginal de TSST-1 et (iv) l'incapacité de l'hôte à produire ou un taux protecteur d'anticorps neutralisants la toxine. Les modifications du micro-environnement vaginal (pH, oxygénation) durant les menstruations sont également propices à la production de TSST-1.

L'incidence du CTSm a brusquement augmenté dans les années 1980 suite à la commercialisation aux Etats-Unis de «Rely®», premier tampon hygiénique entièrement composé de matériaux synthétiques. Cependant, le lien entre l'utilisation de tampons actuellement disponibles et la survenue d'un CTSm n'est pas formellement démontré. Des travaux de recherche sont en cours au Centre National de Référence (CNR) des Staphylocoques afin de préciser leur influence éventuelle sur le microbiote vaginal et la survenue d'un CTSm.

MOTS CLES

Choc toxique menstruel, *toxic shock syndrome toxin-1*, *Staphylococcus aureus*, tampon hygiénique, signature V β

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur le Professeur Raphaël DUVAL	Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Pharmacie Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

⑤ - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle