



Hospices Civils de Lyon
Direction de la Recherche
Clinique et de l'Innovation

PROTOCOLE

Recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 3 de l'article L.1121-1

Identification des signes cliniques prodromiques du choc toxique staphylococcique menstruel

IPro-CTSm

Protocole impliquant la personne humaine non interventionnel du 3°

Version 2 du 02/03/2021

Promoteur :
Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur principal :
Pr Gérard LINA
CNR des staphylocoques, Institut des Agents Infectieux
Hôpital de la Croix Rousse
103 Grande rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon
Tél : 04.72.07.16.94 ; Fax : 04.72.07.18.42
Email : gerard.lina@chu-lyon.fr

Code promoteur : 69HCL20_1008
Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : *NCTXXXXX*
Avis favorable du CPP SUD-EST I le : 18/01/2021
Autorisation de la CNIL le : 13/07/2021
N°ID-RCB : 2020-A03285-34

RESUME

TITRE	Identification des signes cliniques prodromiques du choc toxique staphylococcique menstruel, IPro-CTSm
PROMOTEUR	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Pr LINA Gérard CNR des staphylocoques, Institut des Agents Infectieux Hôpital de la Croix Rousse 103 Grande rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon Tél : 04 72 07 16 94 ; Fax : 04.72.07.18.42 Email : gerard.lina@chu-lyon.fr
VERSION DU PROTOCOLE	02 du 02/03/2021
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Le choc toxique staphylococcique menstruel (CTSm) est une pathologie rare (environ 100 cas/an en France) mais sévère, nécessitant dans plus de 80% des cas une prise en charge en unité de soins intensifs. Le CTSm se développe en période péri-menstruelle, chez les jeunes femmes en bonne santé (âge médian : 19 ans) colonisées par une souche vaginale de <i>S. aureus</i> sécrétant la toxine TSST-1 et non immunisées contre cette dernière, dans un environnement favorable à savoir le port de protections menstruelles intravaginales (tampon, coupe menstruelle).</p> <p>La rareté du syndrome, sa présentation clinique polymorphe et l'absence d'examen biologique totalement spécifique font du CTSm une pathologie difficile à diagnostiquer. Les critères cliniques de référence (CDC 2011) correspondent au tableau avancé de défaillance multiviscérale, permettant de classer les cas a posteriori, mais participent au retard diagnostique et manquent de sensibilité.</p> <p>Des témoignages de patientes suggèrent la présence de symptômes dans les jours précédant le développement du choc toxique et aussi au cours des cycles menstruels précédents.</p> <p>L'identification de symptômes prodromiques pourrait permettre une prise en charge plus précoce du CTSm par le retrait de la protection périodique intra-vaginale, facteur de risque principal, avant que la maladie s'installe définitivement et nécessite une prise en charge en réanimation.</p>
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal : L'objectif principal est d'identifier chez les femmes âgées de 13 à 30 ans des symptômes cliniques précoces annonciateurs de la survenue de choc toxique staphylococcique menstruel à partir d'une étude cas-témoins comparant les symptômes ressentis pendant les règles les jours précédant la survenue de choc toxique menstruel et au cours des règles précédentes. • Objectif(s) secondaire(s) : Les objectifs secondaires seront La recherche de lien entre le type de symptômes ressentis pendant les règles les jours précédant la survenue de choc toxique menstruel et : (i) la symptomatologie observée pendant les cycles précédents, (ii) la présentation clinico-biologique du choc, (iii) les caractéristiques de la souche de <i>S. aureus</i> responsable du choc.
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude monocentrique, non-interventionnelle mentionnée au 3° de l'article L1121-1 du Code de la Santé Publique.
CRITERES DE JUGEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : Identification de symptômes les jours précédant la survenue d'un choc toxique staphylococcique menstruel et pendant les deux règles précédentes pour les cas et les symptômes survenue pendant les trois

	<p>dernières règles pour les témoins. Ces données seront collectées via un questionnaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critère(s) secondaire(s) : <p>Description de la symptomatologie observée en fonction du recueil des informations microbiologiques pour les cas.</p> <p>Evolution de la symptomatologie observée au cours des différentes règles chez les cas et les témoins. Ces données seront collectées via un questionnaire.</p>
POPULATION CIBLE	<p>Cette étude cas-témoins, portera sur les patientes réglées et utilisant des protections périodiques intimes, tampon ou coupe menstruelle, âgées de 13 à 30 ans car la grande majorité des cas de CTSm surviennent entre 13 et 30 ans (données du CNR des staphylocoques).</p> <p>Deux groupes de patientes seront constitués : un groupe de patientes signalées au CNR des staphylocoques pour la survenue d'un choc toxique staphylococcique menstruel, et un groupe de patientes témoins n'ayant pas d'antécédent de CTSm.</p>
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Critères d'inclusion des cas :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes entre 13 et 30 ans inclus - Diagnostic clinique de syndrome de choc toxique staphylococcique : « confirmé » ou « probable » selon les critères du CDC : <p>Les 5 critères cliniques du CDC du CTS sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ une fièvre supérieure à 39°C, ▪ une hypotension artérielle, ▪ une érythrodermie scarlatiniforme généralisée ▪ une desquamation intense de la paume ou la plante des pieds 7 à 14 jours après, ▪ et des manifestations systémiques (au moins trois) : <ul style="list-style-type: none"> • Digestives : vomissement, diarrhée • Musculaires : myalgies, augmentation de la créatine phosphokinase sérique • Hyperhémies des muqueuses vaginale, oropharyngée, conjonctivale • Rénales : hyperurémie, hypercréatinémie, leucocyturie sans infection urinaire, • Hépatiques : augmentation des transaminases • Hématologiques : thrombopénie (< 100 000 plaquettes/mm³) • Neurologiques : en dehors des épisodes de fièvre ou d'hypotension de type désorientation ou altération de la conscience. <p>En présence de 4 critères, le cas est considéré comme probable et de 5 critères comme cas confirmé.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Détection de souche de <i>S. aureus</i> porteuse de TSST1 sur les prélèvements vaginaux. - Début des symptômes ≤ 72 heures avant le début des menstruations et ≥ 72 heures après la fin des menstruations. - Utilisation lors des 3 derniers cycles d'une protection vaginale : tampon ou coupe menstruelle. • <u>Critères d'inclusion des témoins :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes entre 13 et 30 ans inclus - Présence de menstruations

	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de protection périodique intime, tampon ou coupe menstruelle, lors des 3 dernières règles - Absence d'antécédent de choc toxique menstruel
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes n'ayant pas de menstruation - Femmes protégées par la loi (tutelle ou curatelle) - Femmes (ou proches) s'opposant à l'étude
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	Sur demande du patient
NOMBRE DE SUJETS	<p>Le nombre d'inclusions est d'un minimum de 78 cas et 234 témoins suite au calcul du nombre de sujets nécessaires qui a été effectué à partir des paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque α : 5% - Puissance ($1 - \beta$) : 80% - Odds ratio (OR) minimal cliniquement pertinent : 3,0 - Fréquence des symptômes estimée chez les témoins : 10% - Rapport de 3 témoins pour 1 cas - Prise en compte de 10% de données inexploitables
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée de la période d'inclusion : 5 ans Durée de la participation pour chaque sujet : 1 jour Durée totale de l'étude : 5 ans et 1 jour</p>
LIEU DE LA RECHERCHE	Etude monocentrique à partir du CNR des staphylocoques, Institut des Agents infectieux, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon
RETOMBES ATTENDUES	L'identification de prodromes au CTSm pourrait permettre une prise en charge plus précoce de la maladie avant que le choc toxique s'installe définitivement, avec des gestes simples, comme le retrait par les utilisatrices de la protection périodique intra-vaginale, et ainsi éviter une hospitalisation en réanimation.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
HCL	Hospices Civils de Lyon
TEC	Technicien d'Etude Clinique
CTSm	Choc toxique staphylococcique menstruel

SOMMAIRE

1	INFORMATIONS GENERALES	8
1.1.	Titre :	8
1.2.	Identifiants du projet et historique des mises à jour	8
1.3.	Promoteur	8
1.4.	Investigateurs	9
1.4.1.	<i>Investigateur principal</i>	9
1.4.2.	<i>Investigateurs associés</i>	9
1.5.	Méthodologiste – Biostatisticien et data-manager	10
1.6.	Coordination de l'étude	10
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	11
2.1	Etat actuel des connaissances - Rationnel	11
2.2	Hypothèse de la recherche	12
2.3	Justification des choix méthodologiques	12
2.4	Population cible	13
2.5	Retombées attendues	13
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	13
3.1	Objectif principal	13
3.2	Objectif secondaire	13
4	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	13
4.1	Type d'étude	13
4.2	Critères de jugement	14
4.2.1	<i>Critère de jugement principal</i>	14
4.2.2	<i>Critères de jugement secondaires</i>	14
5	CRITERES D'ELIGIBILITE	14
5.1	Critères d'inclusion	14
5.2	Critères de non inclusion	15
5.3	Modalités de recrutement et faisabilité	15
6	ORGANISATION GENERALE	15
6.1	Calendrier de l'étude	15
6.2	Schéma général et tableau récapitulatif	16
6.3	Règles d'arrêt temporaire ou définitif	16
7	EVALUATION DE LA SECURITE	17
8	ASPECTS STATISTIQUES	17
8.1	Nombre de sujets nécessaires	17
8.2	Description des méthodes statistiques	17
8.3	Méthode de prise en compte des données manquantes	17
8.4	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse	18
8.5	Responsable des analyses et logiciel utilisé	18
9	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES	18
9.1	Accès aux données	18
9.2	Documents sources	18
9.3	Confidentialité des données	18
10	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	19
11	CONSIDERATIONS ETHIQUES	19
11.1	Autorités compétentes	19
11.2	Modifications substantielles	19
11.3	Information du patient	19
11.4	Déclaration de conformité	19
12	GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES	20
12.1	Cahier d'observation	20
12.2	Gestion des données	20
12.3	CNIL	20

12.4	Archivage	21
13	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	21
14	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	21

1 **INFORMATIONS GENERALES**

1.1. **Titre :**

Identification des signes cliniques prodromiques du choc toxique staphylococcique menstruel, IPro-CTSm

1.2. **Identifiants du projet et historique des mises à jour**

Code promoteur : 69HCL20_1008

Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov : [NCTXXXXX](#)

Avis favorable du CPP Sud-Est I le : 18/01/2021

Autorisation de la CNIL le : [13/07/2021](#)

Historique des versions		
Version	Date	Motif de la mise à jour
0.1	07/10/2020	Rédaction initiale
1	20/11/2020	Version soumise au CPP
2	02/03/2021	Amendement n°1

1.3. **Promoteur**

- *Identité :*

Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 Quai des Célestins
69229 LYON Cedex 02

- *Signature du protocole au nom du Promoteur :*

Guillaume Du Chaffaut, Directeur par intérim de la Recherche Clinique et de l'Innovation
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation,
Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 52, Fax : 04 72 40 68 69

- *Responsable de la recherche au niveau du Promoteur :*

Valérie PLATTNER, médecin référent
Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation,
Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
Tél : 04 72 40 68 40, Fax : 04 72 11 51 90

1.4. Investigateurs

1.4.1. Investigateur principal

Pr LINA Gérard
CNR des staphylocoques, Institut des Agents Infectieux
Hôpital de la Croix Rouse
103 Grande rue de la Croix Rouse, 69004 Lyon
Tél : 04.72.07.16.94; Fax 04.72.07.18.42
Email : gerard.lina@chu-lyon.fr

1.4.2. Investigateurs associés

- Dr TRISTAN Anne
CNR des staphylocoques, Institut des Agents Infectieux
Hôpital de la Croix Rouse
103 Grande rue de la Croix Rouse, 69004 Lyon
Tél : 04.72.07.16.73 ; Fax : 04.72.07.18.42
Email : anne.tristan@chu-lyon.fr

- Dr RANC Anne Gaelle
CNR des staphylocoques, Institut des Agents Infectieux
Hôpital de la Croix Rouse
103 Grande rue de la Croix Rouse, 69004 Lyon
Tél : 04.72.07.16.45 ; Fax : 04.72.07.18.42
Email : anne-gaelle-ranc@chu-lyon.fr

1.5. Méthodologiste – Biostatisticien et data-manager

Méthodologiste – Biostatisticien

Pr LINA Gérard
CNR des staphylocoques, Institut des Agents Infectieux
Hôpital de la Croix Rouse
103 Grande rue de la Croix Rouse, 69004 Lyon
Tél : 04.72.07.16.94; Fax 04.72.07.18.42
Email : gerard.lina@chu-lyon.fr

Data-Management

Sylvie Thevenon
Centre de recherche clinique
Hôpital de la Croix-Rousse
103, gde rue de la Croix Rouse
69317 LYON Cedex 04, France
sylvie.thevenon@chu-lyon.fr

1.6. Coordination de l'étude

Centre de Recherche Clinique du Groupement Hospitalier Nord

Médecin coordonnateur : Dr Marianne MAYNARD

Responsable adjoint : Corinne BROCHIER

Gestion de projet : Solène PANTEL

CRC GHN, Bat C, 2eme étage

103, grande rue de la Croix Rouse

69 004 Lyon

Tel : 04 26 73 27 25 Fax : 04 26 73 27 34

Email : solene.pantel02@chu-lyon.fr

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1 Etat actuel des connaissances - Rationnel

Le syndrome du choc toxique staphylococcique (CTS) est une entité clinique correspondant à une défaillance multiviscérale secondaire à l'activation massive du système immunitaire par une toxine superantigénique, produite par *Staphylococcus aureus* ou par certaines espèces de streptocoques (principalement *Streptococcus pyogenes*). (1)

Parmi les chocs toxiques staphylococciques, on distingue deux entités cliniques et biologiques, le choc toxique menstruel et le non-menstruel. Le choc toxique non-menstruel survient au décours d'une infection suppurative à *S. aureus* et est induit soit par la toxine TSST-1 (Toxic Shock Syndrome Toxin 1) soit par une entérotoxine. Le choc toxique staphylococcique menstruel (CTSm) affecte les jeunes femmes en période péri-menstruelle (pouvant être définie par 3 jours avant le début jusqu'à 3 jours après la fin des menstruations). Il est toujours induit par une souche vaginale de *S. aureus* productrice de TSST-1, dont il a été démontré que la prolifération et la production de la toxine est favorisée par l'utilisation de dispositifs intra-vaginaux, comme les tampons et plus récemment les coupes menstruelles. (1–3)

Alors que les chocs toxiques avaient déjà été décrits cliniquement, la forme menstruelle du CTS est mise en évidence aux États-Unis dans les années 1980 avec plus d'un millier de cas rapportés de jeunes femmes sans comorbidité développant un tableau de défaillance multiviscérale inexpliqué. Le lien avec l'utilisation de tampons super-absorbants, commercialisés dès 1976, a ensuite été établi et leur retrait du marché a permis une diminution significative de l'incidence des CTSm. (4)

Cependant, le CTSm reste un enjeu de santé publique. D'après le Centre National de Référence des Staphylocoques, 31 cas de CTSm ont été rapportés en France en 2018. L'âge médian était de 19,6 ans et une hospitalisation en réanimation a été nécessaire dans plus de 80% des cas. Ainsi, le CTSm reste une atteinte très rare mais potentiellement grave, pouvant entraîner des séquelles de type nécrose des extrémités, voire des décès avec une mortalité estimée <1%. (5)

Le nombre de femmes utilisant des tampons dans la population occidentale est d'environ 70%. Certaines conditions sont indispensables à l'expression du CTSm comme la colonisation de la muqueuse vaginale par une souche de *S. aureus* productrice de TSST-1, ce qui concernerait 1 à 5% des femmes, et l'absence d'anticorps protecteurs contre TSST-1, situation retrouvée chez 10 à 20% des femmes. (1)

Néanmoins, toutes les femmes réunissant ces conditions ne développent pas un CTSm. Des facteurs de risque de développer la maladie liée au mésusage des tampons ont été mis en évidence, notamment l'utilisation des tampons pendant la nuit ou pendant plus de 6 heures consécutives ainsi que l'absence de lecture ou de suivi des instructions de la notice de bon usage. (6)

Dans cet environnement favorable, la prolifération locale de *S. aureus* s'associe à une sécrétion accrue de TSST-1 qui traverse la muqueuse vaginale. Dans la sous-muqueuse puis dans la circulation sanguine, TSST-1 se fixe de manière irréversible au CMH de classe II et à la chaîne V β du récepteur des lymphocytes T (TCR), région commune à de nombreux lymphocytes. Ce pont d'activation permet une activation massive des lymphocytes T. En effet jusqu'à 50% des lymphocytes T peuvent être activés par un superantigène, contre 10⁻⁴ habituellement pour un simple antigène. Il en résulte un « orage cytokinique » c'est-à-dire une production massive et systémique de médiateurs pro-inflammatoires responsables de l'état de choc et de défaillance multiviscérale. (2)

La prise en charge du choc toxique staphylococcique implique la mise en place rapide d'une bi-antibiothérapie couvrant *S. aureus* par un antibiotique rapidement bactéricide (ex : oxacilline) et un antibiotique anti-toxinique (ex : clindamycine), associée à des mesures symptomatiques selon la sévérité et pouvant justifier une hospitalisation en réanimation en cas de défaillance multi-viscérale. Il s'agit donc d'une urgence diagnostique et thérapeutique. (1)

Bien que cette stratégie n'ait pas été formellement validée, il est habituel de rechercher la présence des anticorps anti-TSST1 à distance de l'infection, leur absence représenterait un risque de récurrence et contre-indiquerait le port de protections menstruelles intravaginales (87% des cas français en 2018). L'éradication du portage de *S. aureus* a également été proposée, sans preuve de son efficacité. (1,5)

Le diagnostic précoce du CTSm est un enjeu central de sa prise en charge, l'objectif étant d'éviter les tableaux de défaillances multi-viscérales. Néanmoins son diagnostic, essentiellement clinique, reste très difficile en pratique.

Les examens biologiques de routine sont peu contributifs. Contrairement au CTS non-menstruel, *S. aureus* n'est jamais isolé sur les hémocultures. La porte d'entrée vaginale est le seul site où l'on retrouve la souche de *S. aureus* responsable du CTSm. La biologie moléculaire permet de détecter le gène de TSST1 sur les prélèvements vaginaux et du tampon ; cependant pour rappel 5% des femmes en seraient porteuses, sa présence est donc peu spécifique du CTSm. Par ailleurs cet examen est réalisé par le Centre National de Référence des Staphylocoques à Lyon, il constitue ainsi un des arguments pour la confirmation a posteriori mais ne peut aider le clinicien en situation d'urgence. (1,5)

Le diagnostic de CTSm est donc essentiellement clinique. Cependant, il se manifeste par une association variable de nombreux symptômes aspécifiques. À ce jour, les critères établis en 2011 par le CDC (Center for Disease Control, USA) constituent la classification de référence pour définir les cas de CTS. Elle associe des critères biologiques facultatifs (permettant d'exclure certains diagnostics différentiels) à des critères cliniques : fièvre, hypotension artérielle, rash érythémateux diffus, desquamation cutanée, présence d'au moins trois manifestations systémiques (digestive, musculaire, rénale, hépatique, hématologique, neurologique). Un cas est probable s'il réunit 4 critères sur 5, et est confirmé lorsqu'il présente l'ensemble de ces manifestations. (7) Ces critères permettent de classer les patients a posteriori mais ne constituent pas un outil de diagnostic précoce en pratique. Les signes cliniques nécessaires au diagnostic décrits par le CDC correspondent, en effet, à un tableau quasiment complet de choc toxique avec défaillance multi-viscérale. Ils ne détectent donc pas les CTSm à leur phase initiale, avant l'état de choc. Par ailleurs, il est à noter que la desquamation se manifeste habituellement une à deux semaines après le début des symptômes. Ils ne sont donc pas compatibles avec un diagnostic d'urgence.

De plus, certains syndromes modérés pourraient ne pas aboutir à l'état de choc. Une revue de la littérature relevant 31 cas de CTSm met en évidence que 4 patientes (soit 13%) réunissaient moins de 4 critères cliniques exigés par le CDC. Des rapports de cas révèlent la présence de symptômes lors des cycles menstruels précédant le CTSm chez certaines patientes, évoquant un tableau d'infection toxique débutante avec des manifestations systémiques polymorphes sans réunir l'ensemble des critères du CDC. (1,8,9)

Depuis les années 80, les connaissances sur le CTSm n'ont cessé de s'accroître notamment concernant la physiopathologie, les facteurs de risque intrinsèques (portage de *S. aureus*, absence d'anticorps anti-TSST1...) et extrinsèques (caractéristiques et mésusage des tampons). A l'inverse, le tableau clinique et les critères diagnostiques n'ont quasiment pas évolué depuis la première classification proposée par le CDC en 1990.

Avec les données actuelles de la science, le diagnostic de CTSm ne peut être évoqué que pour les syndromes sévères et aboutissant aux défaillances multi-viscérales. Or, certains cas rapportés de CTSm suggèrent la présence de prodromes dans les jours ou cycles précédents, ce qui pourrait constituer un élément supplémentaire en faveur du diagnostic de CTSm (8,9) et surtout permettre une prise en charge plus précoce.

2.2 Hypothèse de la recherche

Nous soumettons l'hypothèse que le développement d'un choc toxique menstruel est précédé de symptômes évocateurs lors du début de la phase d'intoxication de la patiente, observables au cours des jours précédant la survenue de l'état de CTS et que ces symptômes pourraient même être observés lors des cycles menstruels précédant le CTS.

2.3 Justification des choix méthodologiques

Nous souhaitons ainsi réaliser une étude cas/témoins afin de mettre en évidence une association de symptômes précoces lors des jours précédant le choc toxique et des symptômes précurseurs lors des cycles précédant le choc toxique qui seraient significatifs.

Nous souhaitons également distinguer ces symptômes précoces et précurseurs sur le plan intra-individuel avec une comparaison entre symptômes menstruels habituels et symptômes dans les cycles précédant le choc toxique chez les cas.

Les cas seront identifiés à partir de leur signalement au Centre National de Référence (CNR) des Staphylocoques de Lyon. Les témoins seront des jeunes femmes recrutées par l'intermédiaire des cas, qui fourniront les coordonnées de 5 jeunes femmes dans leur entourage, utilisant le même mode de protection périodique, ayant un âge proche, un niveau de formation et socio-économique proche. Pour exclure tout risque de confusion

entre les témoins et les cas, nous nous assurons qu'aucun témoin n'a été consulter un médecin ou n'a été hospitalisé pour malaise au cours de leur règle, ceci pouvant être évocateur d'antécédent de CTSM. Chaque patiente et témoin incluse recevra un questionnaire dès que son état de santé lui permettra de répondre. Les questionnaires comprennent des données démographiques, interrogent sur les antécédents personnels et les traitements éventuels, les symptômes ressentis au moment du choc, lors des jours et des deux derniers cycles précédant le choc, ainsi que les symptômes habituellement ressentis pendant les menstruations. Ces questionnaires seront envoyés par e-mail et complétés en ligne. Les e-mails sont renseignés lors de l'inclusion dans le logiciel EnnovClinical puis cryptés.

2.4 Population cible

Cette étude cas-témoins, portera sur les patientes réglées et utilisant des protections périodiques intimes, tampon ou coupe menstruelle, âgées de 13 à 30 ans car la grande majorité des cas de CTSM surviennent entre 13 et 30 ans (données du CNR des staphylocoques).

Deux groupes de patientes seront constitués : un groupe de patientes signalées au CNR des staphylocoques pour la survenue d'un choc toxique staphylococcique menstruel, et un groupe de patientes témoins n'ayant pas d'antécédent de CTSM.

2.5 Retombées attendues

Nous espérons mettre en évidence des symptômes précoces et évocateurs plus fréquents chez les patientes qui ont développé un choc par rapport aux femmes saines. L'identification de symptômes prodromiques pourrait permettre une prise en charge plus précoce du CTSM avant que la maladie s'installe définitivement, et ainsi éviter une hospitalisation en réanimation par le retrait précoce de la protection périodique intra-vaginale.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'identifier chez les femmes âgées de 13 à 30 ans des symptômes cliniques précoces annonciateurs de la survenue de choc toxique staphylococcique menstruel à partir d'une étude cas-témoins comparant les symptômes ressentis pendant les règles les jours précédant la survenue de choc toxique menstruel et au cours des règles précédentes.

3.2 Objectif secondaire

Les objectifs secondaires seront la recherche de lien entre le type de symptômes ressentis pendant les règles les jours précédant la survenue de choc toxique menstruel et : (i) la symptomatologie observée pendant les cycles précédents, (ii) la présentation clinico-biologique du choc, (iii) les caractéristiques de la souche de *S. aureus* responsable du choc.

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, non interventionnelle, monocentrique, mentionnée au 3° de l'article L1121-1 du Code de la Santé Publique.

4.2 Critères de jugement

4.2.1 Critère de jugement principal

Identification de symptômes les jours précédant la survenue d'un choc toxique staphylococcique menstruel et pendant les deux règles précédentes pour les cas et les symptômes survenue pendant les trois dernières règles pour les témoins. Ces données seront collectées via un questionnaire.

4.2.2 Critères de jugement secondaires

Description de la symptomatologie observée en fonction du recueil des informations microbiologiques pour les cas.

Evolution de la symptomatologie observée au cours des différentes règles chez les cas et les témoins. Ces données seront collectées via un questionnaire.

5 CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1 Critères d'inclusion

- Critères d'inclusion des cas :
 - Femmes entre 13 et 30 ans inclus
 - Diagnostic clinique de syndrome de choc toxique staphylococcique : « confirmé » ou « probable » selon les critères du CDC :

Les 5 critères cliniques du CDC du CTS sont :

- une fièvre supérieure à 39°C,
- une hypotension artérielle,
- une érythrodermie scarlatiniforme généralisée
- une desquamation intense de la paume ou la plante des pieds 7 à 14 jours après,
- et des manifestations systémiques (au moins trois) :
 - Digestives : vomissement, diarrhée
 - Musculaires : myalgies, augmentation de la créatine phospho-kinase sérique
 - Hyperhémies des muqueuses vaginale, oropharyngée, conjonctivale
 - Rénales : hyperurémie, hypercréatininémie, leucocyturie sans infection urinaire,
 - Hépatiques : augmentation des transaminases
 - Hématologiques : thrombopénie (< 100 000 plaquettes/mm³)
 - Neurologiques : en dehors des épisodes de fièvre ou d'hypotension de type désorientation ou altération de la conscience.

En présence de 4 critères, le cas est considéré comme probable et de 5 critères comme cas confirmé.

- Détection de souche de *S. aureus* porteuse de TSST1 sur les prélèvements vaginaux.
- Début des symptômes ≤ 72 heures avant le début des menstruations et ≥ 72 heures après la fin des menstruations.
- Utilisation lors des 3 derniers cycles d'une protection vaginale : tampon ou coupe menstruelle.

- Critères d'inclusion des témoins :

- Femmes entre 13 et 30 ans inclus
- Présence de menstruations
- Utilisation de protection périodique intime, tampon ou coupe menstruelle, lors des 3 dernières règles
- Absence d'antécédent de choc toxique menstruel

5.2 Critères de non inclusion

- Femmes n'ayant pas de menstruation
- Femmes protégées par la loi (tutelle ou curatelle)
- Femmes (ou proches) s'opposant à l'étude

5.3 Modalités de recrutement et faisabilité

Le CNR des Staphylocoques reçoit continuellement les signalements de souches de *S. aureus* suspectes d'être à l'origine de CTSM. Après confirmation des cas comme CTSM certain ou probable avec les médecins en charge de chaque patiente et vérification de l'éligibilité à l'étude, les patientes et/ou leur tuteur légal pour les patientes mineures, seront contactés par téléphone ou mail par les investigateurs pour leur proposer une participation à l'étude. Elles seront informées des modalités et objectifs de l'étude. Leur non-opposition, ou celle de leur représentant légal pour les patientes mineures sera recueillie par accord verbal ou par mail.

Les témoins seront recrutés par l'intermédiaire des cas, à qui il leur sera demandé de proposer les coordonnées de 5 jeunes femmes (ou leur tuteur légal) dans leur entourage. Une lettre d'information spécifique pour les témoins sera remise à ces dernières et leur non opposition sera recueillie de la même façon que pour les patientes CTSM. En cas d'opposition, les données contact des témoins seront effacées de façon irréversible. En comptant les éventuels refus nous nous attendons à avoir 3 témoins pour une patiente CTSM.

Environ 30 cas/an de CTSM sont rapportés en France. Le nombre de sujets nécessaires est de 78 cas et 234 témoins (cf paragraphe 8.1). Soit une durée prévisible d'inclusions de 5 ans en prenant en compte les refus.

6 ORGANISATION GENERALE

6.1 Calendrier de l'étude

Durée de la période d'inclusion : 5 ans

Durée de la participation pour chaque patient/sujet sain : 1 jour.

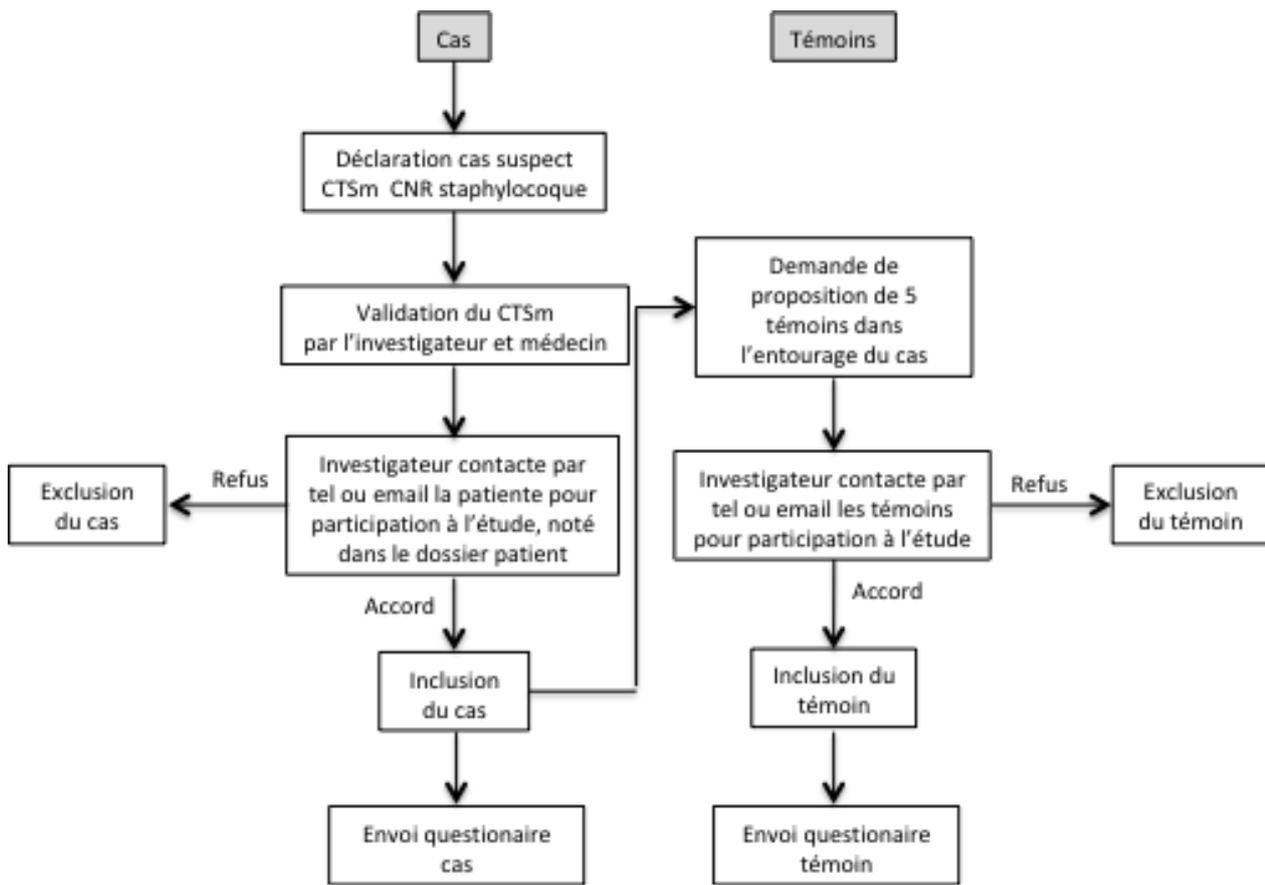
Durée totale de l'étude : 5 ans et 1 jour

Début des inclusions : Janvier 2021

Dès la première inclusion, le promoteur informera sans délai le CPP de la date effective de démarrage de l'étude (date effective de démarrage = date d'inclusion du premier patient).

La date de fin d'étude sera transmise par le promoteur au CPP dans un délai de 90 jours. La date de fin de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche, ou le cas échéant, au terme défini dans le protocole.

6.2 Schéma général et tableau récapitulatif



Chaque patiente et témoin incluse recevra un questionnaire en ligne dès que son état de santé lui permettra de répondre. Les questionnaires comprennent des données démographiques et socio-économiques, interrogent sur les protections périodiques et leurs modes d'utilisations, les antécédents personnels et les traitements éventuels, les symptômes ressentis au moment du choc, lors des jours et des deux derniers cycles précédant le choc, ainsi que les symptômes habituellement ressentis pendant les menstruations. Ces questionnaires seront envoyés par e-mail et complétés en ligne. Les e-mails sont renseignés lors de l'inclusion dans le logiciel EnnovCinical puis cryptés.

D'autres données complémentaires seront également récoltées pour les patientes cas CTSm à partir de la fiche de déclaration du CTS et le compte rendu d'hospitalisation :

- Données cliniques et historique du syndrome de choc toxique staphylococcique
- Antécédents médicaux
- Biologies
- Traitements lié au CTSm
- Evolution clinique

6.3 Règles d'arrêt temporaire ou définitif

- Arrêt de participation d'une personne à la recherche :

Les sujets pourront demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment, sans avoir à se justifier, et quelle qu'en soit la raison. En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

- Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche :

Les Hospices Civils de Lyon se réservent le droit d'interrompre l'étude à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de sécurité, l'information sera transmise par le promoteur

dans un délai de 15 jours au CPP.

7 EVALUATION DE LA SECURITE

Un événement indésirable est une réaction nocive et non voulue.

D'après l'article L1123-10, les dispositions relatives aux vigilances de chaque produit ou pratique faisant l'objet de la recherche sont applicables.

L'investigateur devra signaler tout événement indésirable selon les procédures de gestion de la qualité et des soins de son établissement.

Comme indiqué dans l'article L1413-14, tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention devra en faire la déclaration au directeur général de l'agence régionale de santé.

Les événements indésirables sanitaires seront signalés sur le portail de signalement des événements indésirables sanitaires : www.signalement-sante.gouv.fr

Aucun événement indésirable lié à l'étude n'est attendu car aucun examen invasif ne sera réalisé et aucun médicament ne sera administré aux sujets inclus dans cette étude. L'étude ne modifie pas la prise en charge et les soins des patients.

Compte tenu de la nature du projet et de ces objectifs, les événements indésirables ne seront pas collectés dans le cahier d'observation.

8 ASPECTS STATISTIQUES

8.1 Nombre de sujets nécessaires

Le schéma d'étude choisi est une étude cas-témoins, à partir de cas incidents inclus lors de leur signalement au Centre National de Référence (CNR) des Staphylocoques de Lyon.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué à partir des paramètres suivants :

- Risque α : 5%
- Puissance $(1 - \beta)$: 80%
- Odds ratio (OR) minimal cliniquement pertinent : 3,0
- Fréquence des symptômes estimée chez les témoins : 10%
- Rapport de 3 témoins pour 1 cas

Cette analyse indique qu'il faut inclure un minimum de 78 cas et 234 témoins en tenant compte de 10% de données inexploitables.

8.2 Description des méthodes statistiques

Les réponses au questionnaire comprennent des données quantitatives et catégorielles. Les résultats de données quantitatives seront sous forme de médiane et d'étendue interquartile (IQR), et sous forme de fréquences et de fréquences relatives pour les variables catégorielles. Après leur description, les populations de cas et de contrôle seront comparées en utilisant le test non paramétrique de Wilcoxon pour les variables quantitatives, et le test exact de Fisher et odds ratio avec intervalle de confiance pour les variables catégorielles.

8.3 Méthode de prise en compte des données manquantes

Les données manquantes et non valides ne seront pas utilisées.

8.4 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

8.5 Responsable des analyses et logiciel utilisé

Pr Gérard Lina de l'Institut des Agents Infectieux de l'Hôpital de la Croix Rousse est responsable des analyses.

9 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

9.1 Accès aux données

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur ;

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

9.2 Documents sources

Les documents sources, définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique, seront conservés pendant 25 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Dans le cadre de cette recherche, les documents sources sont les questionnaires complétés par les patientes ainsi que la fiche de recueil des données médicales en cas de suspicion de choc toxique staphylococcique (TSS).

9.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues pseudo-anonymes.

Elles ne feront en aucun cas apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

10 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par des personnes mandatées par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

11 CONSIDERATIONS ETHIQUES

11.1 Autorités compétentes

Le protocole, la notice d'information, le cahier de recueil de données de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes Sud-Est I.

La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise à l'ANSM.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'avis favorable du CPP.

11.2 Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, nous nous engageons à ce qu'elle soit aussi approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP.

11.3 Information du patient

Les patientes et les témoins, ou leurs représentants légaux pour les mineures, seront informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur une note d'information remise aux patientes et aux témoins, leur non opposition sera recueillie de façon verbal ou par mail avant le début de la recherche et sera notifiée dans le dossier source pour les patientes. En cas d'opposition pour les témoins, leurs données de contact seront effacées de façon irréversible.

Pour les mineures, patientes comme témoins, les deux parents seront informés par une note d'information et leur non-opposition sera récoltée de façon verbal ou par mail. En cas de non réponse d'un des deux parents la mineure sera tout de même inclus si le second a bien donné sa non-opposition.

11.4 Déclaration de conformité

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à ce que cette recherche soit conduite :

- conformément au protocole,
- conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France et au niveau international.

12 GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES

12.1 Cahier d'observation

Le cahier d'observation ne comportera que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication. Les autres données relatives au patient et nécessaires à son suivi en dehors de l'étude, seront colligées dans son dossier médical. Le recueil des données se fera sur un cahier d'observation électronique.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi au centre de coordination de l'étude de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire. Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. Une copie du document authentifié à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.

12.2 Gestion des données

Les données de l'étude seront recueillies dans un cahier d'observation électronique (eCRF) spécifique à l'étude, développé par le data manager des Hospices Civils de Lyon, sur le logiciel Ennov Clinical® 7.5.720.

Ce logiciel respecte les recommandations de la FDA sur les systèmes informatisés pour la gestion des essais cliniques (Guidance for Computerized Systems Used in Clinical Trials) ainsi que les recommandations FDA sur la signature électronique (21CFR part 11).

La saisie des données sera réalisée selon un scénario de simple saisie.

Des contrôles de cohérence seront paramétrés dans cette étude afin de contrôler les données. La présence d'incohérence, d'information absente ou incomplète fera l'objet de demande d'information complémentaire auprès de l'investigateur.

Une fois la saisie de l'ensemble des données réalisée et la réponse aux queries apportées, l'investigateur principal devra signer les CRF.

La base de données sera gelée à la suite de la réunion de revue des données.

En cas de nécessité, la base pourra être dégelée. Cette demande devra être justifiée et argumentée. Cette action sera enregistrée dans l'audit trail de l'étude.

Les données seront sauvegardées quotidiennement pendant toute la durée de l'étude sur deux serveurs indépendants de la société OVH.

A la fin de l'étude, la base de données sera conservée jusqu'à demande de destruction par le promoteur.

12.3 CNIL

Une demande d'autorisation selon une procédure complète sera effectuée auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'autorisation de la CNIL.

12.4 Archivage

Pour toutes les recherches sur la personne humaine, la durée de conservation est de 25 ans.

Les documents suivants seront archivés par le(s) centres investigateurs jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information
- Données individuelles
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche

Le promoteur conserve la totalité des documents de l'étude :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information (trames)
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

Le promoteur conservera l'ensemble des données de l'étude pendant 25 ans.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme des 25 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

13 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs associés. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315). L'étude sera enregistrée sur un registre des essais cliniques en libre accès (clinicaltrials.gov) avant l'inclusion du 1^{er} patient.

14 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Berger S, Kunerl A, Wasmuth S, Tierno P, Wagner K, Brügger J. Menstrual toxic shock syndrome: case report and systematic review of the literature. *Lancet Infect Dis*. 1 sept 2019;19(9):e313- 21.
2. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DYM, Schlievert PM. Staphylococcal and Streptococcal Superantigen Exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. juill 2013;26(3):422- 47.
3. Nonfoux L, Chiaruzzi M, Badiou C, Baude J, Tristan A, Thioulouse J, et al. Impact of Currently Marketed Tampons and Menstrual Cups on Staphylococcus aureus Growth and Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Production In Vitro. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 31 mai 2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5981080/>
4. Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA. Toxic Shock Syndrome in the United States: Surveillance Update, 1979–1996. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(6):807- 10.
5. Centre National de Référence des Staphylocoques - CNR des Staphylocoques [Internet]. Disponible sur: <http://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2021394&pageId=365621>
6. Billon A, Gustin M-P, Tristan A, Bénet T, Berthiller J, Gustave CA, et al. Association of characteristics of tampon use with menstrual toxic shock syndrome in France. *EClinicalMedicine* [Internet]. 10 mars 2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201028/>

7. CDC. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal) - Case Definition [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/>
8. Chesney PJ, Davis JP, Purdy WK, Wand PJ, Chesney RW. Clinical manifestations of toxic shock syndrome. *JAMA*. 14 août 1981;246(7):741-8.
9. Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117(2):185-92.