

Dermatose évoquant un syndrome du choc toxinique staphylococcique chez un Golden Retriever

Dermatitis suggesting a staphylococcic toxic shock syndrome in a golden retriever

Par Éric GUAGUERE⁽¹⁾, Arnaud MULLER⁽¹⁾ et Frédérique DEGORCE-RUBIALES⁽²⁾
(communication présentée le 2 février 2006)

RÉSUMÉ

Le syndrome du choc toxinique staphylococcique (SCTS) est une dermatose toxinique rare, de description récente chez le Chien. Dans ce syndrome, connu également chez l'Homme, une toxine, la toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) pour le SCTS agit comme des superantigènes et déclenchent la sécrétion d'un grand nombre de cytokines lymphocytaires (IL1, IL6, TNF α) Un Golden Retriever mâle de 5 ans est présenté pour l'apparition soudaine de lésions cutanées douloureuses. L'examen clinique montre un syndrome fébrile sévère (40,5 °C) et une déshydratation. L'examen dermatologique révèle des macules érythémateuses et érosives de l'abdomen et des espaces interdigités. Le lendemain, une nécrolyse épidermique apparaît sous forme de décollements spontanés (signe de Nikolski +) de la face, du ventre et des membres. Ces vastes décollements découvrent un derme rouge et suintant. Les examens sanguins hématologiques et biochimiques montrent une anémie normochrome normocytaire régénérative, une hyponatrémie et une hypochlorémie. L'électrophorèse des protéines révèle une hypoalbuminémie. Le dosage des anticorps antinucléaires est conforme aux valeurs usuelles. La culture bactériologique montre la présence de staphylocoques coagulase +, *Staphylococcus intermedius*. Des biopsies cutanées montrent une exocytose importante de neutrophiles au sein de l'épiderme et des kératinocytes apoptotiques. Une satellitose neutrophilique est observée. Une sévère nécrose épidermique et de la moitié supérieure de tous les ostia folliculaires est notée. La recherche par PCR sur sang et biopsie cutanée de l'herpesvirus canin et du virus de la maladie de Carré est négative. Des radiographies thoraciques et une échographie abdominale ne montrent aucune modification susceptible d'évoquer une tumeur interne. Enfin, la démarche d'imputabilité médicamenteuse reste vaine. Le traitement initial fait appel à une antibiothérapie (marbofloxacin 2 mg/kg SID), un anti-inflammatoire et analgésique (kétoprofène 1 mg/kg SID) ainsi qu'à un analgésique opiacé (fentanyl 0,1 mg/kg SC toutes les 6 heures), une réhydratation intraveineuse et des bains antiseptiques quotidiens à la chlorhexidine. L'amaigrissement (perte de 10 kg en 10 jours), l'anorexie, l'anémie et l'hypoalbuminémie sont à l'origine d'une nutrition entérale pendant 1 semaine. L'hématocrite, l'hémoglobulinémie et l'albuminémie remontent progressivement. Les lésions cutanées s'améliorent progressivement. Au bout de 3 semaines, le chien est rendu à ses propriétaires. Le chien est revu 3 mois plus tard, guéri et en bon état général. Le chien n'a pas rechuté en 2 ans.

Mots-clés : syndrome du choc toxinique staphylococcique, chien, dermatose.

(1) Clinique vétérinaire Saint Bernard, 598 avenue de Dunkerque, 59160 Lomme.

(2) LAPVSO, 129 route de Blagnac – F 31201 Toulouse CEDEX 2

SUMMARY

Staphylococcal toxic shock syndrome (STSS) is a rare toxic dermatosis recently described in dogs. In this syndrome, also known in man, the toxin TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1) acts as a superantigen and triggers the secretion of a large number of lymphocytic cytokines (IL1, IL6, TNF α ...). A 5 year-old male golden retriever is presented for a sudden onset of painful skin lesions. Clinical examination shows a severe fever (40.5°C) and dehydration, as well as erythematous and erosive maculae on the abdomen and interdigital spaces. On the next day, epidermal necrolysis developed with spontaneous widespread sloughing (Nikolski sign+) on the face, abdomen and limbs, uncovering a red and oozing dermis. Hematology and biochemistry tests revealed a regenerative normocytic normochromic anemia, hyponatremia and hypochloremia. Hypoalbuminemia was evidenced by protein electrophoresis. Antinuclear antibody assays were within normal limits. A bacteriological culture showed the presence of coagulase-positive staphylococci, Staphylococcus intermedius. Massive epidermal neutrophilic exocytosis and apoptotic keratinocytes were found in skin biopsies, as well as neutrophilic satellitosis. A severe necrosis of the epidermis and of the upper half of all follicular ostia was noted. The detection by PCR on blood and skin biopsies of canine herpesvirus and distemper virus was negative. Chest x-rays and abdominal ultrasound examination found no evidence of an internal tumour. Finally, no iatrogenic cause could be identified. The initial treatment included an antibiotic (marbofloxacin 2 mg/kg SID), an anti-inflammatory and analgesic (ketoprofen 1 mg/kg SID), as well as an opioid analgesic (fentanyl 0.1mg/kg every 6 hours subcutaneously), with intravenous rehydration and daily antiseptic baths with chlorhexidine. The weight loss (10 kg in 10 days), anorexia, anemia and hypoalbuminemia justified an enteral nutrition for 1 week. The skin lesions, hematocrit, hemoglobinemia and albuminemia improved progressively. The dog was given back to its owner after three weeks. He was seen again three months later, cured and in good general health. Two years later, no relapse has occurred.

Key words: *immunity, metabolic diseases, prevention, pathophysiology.*

Le syndrome du choc toxique staphylococcique (SCTS), encore dénommé *toxic shock syndrome* est une manifestation systémique d'une infection bactérienne staphylococcique localisée, causée par la production d'exotoxines bactériennes qui se comportent comme des superantigènes (FLEURETTE, 1991 ; ULRICH, 2000). Ces toxines, principalement la *toxic shock syndrome toxin-1* (TSST-1), mais également des entérotoxines variées (*staphylococcal enterotoxin B* (SEB) et C (SEC)), déclenchent la production d'un grand nombre de cytokines lymphocytaires (*Tumor Necrosis Factor α* et β (TNF α , TNF β), interleukines 1 et 6 (IL1 IL6), et une réponse immunitaire T helper 1 (MANDERS, 1998 ; ULRICH, 2000). Par ailleurs, les kératinocytes présentent une surexpression du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MHCH II) et une activation directe par les superantigènes bactériens (NICKOLOFF *et al.*, 1993).

Le SCTS a été rapporté pour la première fois chez l'enfant en 1978 (TODD *et al.*, 1978), puis en 1980, associé à une infection staphylococcique vaginale survenant en période menstruelle, chez des femmes utilisant des tampons périodiques à fort pouvoir absorbant (DAVIS *et al.*, 1980). Depuis, divers foyers infectieux ont été incriminés dans l'apparition de SCTS (REINGOLD *et al.*, 1982). Chez le Chien, une dermatose ressemblant au SCTS sur les plans clinique et histopathologique a été décrite récemment (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005).

L'objectif de cette communication est de présenter un nouveau cas dont les aspects cliniques et histopathologiques évoquent également un SCTS.

• CAS CLINIQUE

Commémoratifs/Anamnèse

Un Golden Retriever mâle de 5 ans a été présenté pour l'apparition soudaine de lésions cutanées généralisées douloureuses. Ce chien vivait seul, recevait une alimentation de bonne qualité et semblait très bien entretenu. Aucun antécédent pathologique, ni dermatologique n'a été signalé. De même, aucun traitement antérieur n'a été administré.

Examen clinique

L'examen clinique montrait un syndrome fébrile sévère (40,5 °C) et une déshydratation globale. L'examen dermatologique révélait des macules érythémateuses et érosives de l'abdomen et des espaces interdigités. Le lendemain, une érythrodermie scarlatiniforme était notée et était rapidement suivie d'une nécrose épidermique sous la forme de décollements dermo-épidermiques spontanés (signe de Nikolski +) de la face, de la face interne des pavillons auriculaires, du ventre, des membres et des jonctions cutanéomuqueuses (anus, paupières, lèvres, dessus de la truffe). Ces vastes décollements découvraient des ulcères et un derme rouge et suintant. Ces lésions étaient très douloureuses.

Examens complémentaires

Les examens sanguins hématologiques et biochimiques ont montré une anémie normochrome normocytaire régénérative, une neutrophilie, une hyponatrémie et une hypochlorémie. L'électrophorèse des protéines sériques a révélé une hypoalbuminémie (17,5 g/l, VU: 25-35). Le dosage des

anticorps antinucléaires était conforme aux valeurs usuelles.

La culture bactériologique réalisée à partir des biopsies cutanées lésionnelles a montré la présence de staphylocoques coagulase +, *Staphylococcus intermedius*.

Des biopsies cutanées en côte de melon ont été effectuées au sein des lésions non décollées. Les lésions histopathologiques comprenaient surtout une dermatite neutrophilique superficielle caractérisée par une exocytose importante de granulocytes neutrophiles au sein de l'épiderme et des kératinocytes individuels apoptotiques. L'épiderme souvent spongiotique présentait une hyperkératose parakératosique régulière. De nombreux kératinocytes étaient en voie de dégénérescence et hyperéosinophiles avec un noyau à chromatine dense. Des granulocytes neutrophiles souvent intacts entouraient ces kératinocytes groupés dans de petites logettes superficielles au sein de l'épiderme et constituant parfois des pustules. Une nécrose épidermique étendue était à l'origine de clivages dermo-épidermiques. Des lésions similaires concernaient également la région infundibulaire des follicules pileux. Les lésions dermiques se caractérisaient par un œdème superficiel et un infiltrat périvasculaire discret à modéré, constitué par des granulocytes neutrophiles et des cellules mononucléées. Parfois, le derme semblait acellulaire (derme silencieux).

La recherche par PCR, sur sang et biopsie cutanée, de l'herpesvirus canin et du virus de la maladie de Carré a été négative.

Des radiographies thoraciques et une échographie abdominale n'ont montré aucune modification susceptible d'évoquer une tumeur interne.

Enfin, la démarche d'imputabilité médicamenteuse est restée vaine.

Diagnostic

Les aspects cliniques et histopathologiques ont évoqué un SCTS.

Traitement/Évolution

Le traitement a nécessité une hospitalisation. Il a consisté en une antibiothérapie (marbofloxacine 2 mg/kg SID par voie intra-veineuse), un anti-inflammatoire et analgésique (kétoprofène 1 mg/kg SID par voie intra-musculaire et morphine par voie sous-cutanée toutes les 6 heures) en raison de la douleur importante, une réhydratation intra-veineuse, une correction des troubles hydro-électrolytiques, une alimentation entérale (Fortol) et des bains antiseptiques quotidiens à la chlorhexidine. L'état de l'animal est resté critique pendant 10 jours. Le chien avait beaucoup maigri (perte de 10 kg en 10 jours), était resté anorexique et anémié. Une desquamation des lésions avait débuté ; les lésions étaient d'ailleurs moins douloureuses. L'hématocrite, l'hémoglobininémie et l'albuminémie avaient remonté ensuite progressivement. Le traitement initial a été maintenu. Au bout de trois semaines, l'état général s'était considérablement amélioré ; le chien se réalimentait seul et était rendu à ses propriétaires. En un mois, la desquamation s'était totalement produite ; les

poils commençaient à repousser. Le chien a été revu trois mois plus tard guéri et en bon état général. Le chien n'a pas rechuté au cours des deux années qui ont suivi.

• DISCUSSION

Cette communication rapporte un nouveau cas de dermatose évoquant un SCTS chez le Chien.

Chez l'Homme, le SCTS est souvent associé à une infection staphylococcique vaginale chez des femmes utilisant des tampons périodiques à fort pouvoir absorbant (DAVIS *et al.*, 1980). D'autres foyers infectieux sont régulièrement incriminés : infections respiratoires (trachéite, pneumonie, surinfection staphylococcique post-grippale), infections sinusales (sinusites, chirurgie des sinus, méchage), infections cutanées et sous-cutanées (impétigo, cellulite, surinfections de plaies chirurgicales...), infections iatrogènes (suite à la pose de cathéters, de pompe à insuline, de prothèses mammaires...), infections vaginales en dehors de la menstruation ou de l'accouchement, pyomyosites, infections ostéo-articulaires (REINGOLD *et al.*, 1982). Chez le Chien, la série de 11 cas de Ramiro-Ibanez n'a pas permis l'identification de foyers infectieux sous-jacents (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005) ; il en est de même dans notre cas. Par contre, nous avons observé récemment un cas de SCTS survenu consécutivement à une infection utérine grave (observations personnelles non publiées, 2005).

Chez l'Homme, les groupes de patients à risque sont des sujets jeunes, enfants et adultes jeunes ; les femmes semblent prédisposées en raison des causes principales du SCTS (tampons périodiques, prothèses mammaires) (DAVIS *et al.*, 1980). Chez le Chien, aucune prédisposition d'âge, ni de sexe ne semble être évoquée, l'intervalle de l'âge des chiens malades est de 1, 5 à 13 ans (moyenne 4,5 ans) dans la série de Ramiro-Ibanez (RAMIRO-IBANEZ *et al.*, 2005). Par contre, une prédisposition raciale semblerait se dégager pour les races golden retriever, labrador retriever et carlin (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005) comme dans notre cas, sans qu'aucune explication ne soit établie.

Le SCTS est lié chez l'Homme à la production de toxines par certaines souches de staphylocoques. La grande majorité des SCTS (90 % des cas) est en relation avec la production d'une toxine, la *toxic shock syndrome toxin-1* (TSST-1), mais dans les cas non associées à une infection vaginale staphylococcique suite à l'application de tampons périodiques, seulement 50 % des cas produisent cette toxine (MANDERS, 1998). Les autres toxines incriminées sont les entérotoxines staphylococciques B et C (SEB, SEC) (MANDERS *et al.*, 1998). D'une manière générale, ces toxines agissent comme des superantigènes qui court-circuitent certains éléments de la réponse immunitaire. Ces superantigènes se lient directement au complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MHCH) et peuvent alors interagir avec les lymphocytes T helper 1, particulièrement les lymphocytes CD4+, de façon non spécifique. Alors que pour exercer leur action, les antigènes conventionnels nécessitent la reconnaissance des cinq composants du lymphocyte T ($V\alpha$, $J\alpha$, $V\beta$, $D\beta$, $J\beta$), la

séquence de reconnaissance des cinq composants du récepteur se résume presque entièrement au seul composant Vb. Cette interaction superantigène-lymphocyte T entraîne l'activation simultanée de nombreux lymphocytes T CD4+, qui est responsable de la production massive de cytokines notamment le TNF α , le TNF β , l'IL1, l'IL2 et l'IL6 et l'interféron (IFN γ) (MANDERS, 1998 ; THIL, 1999 ; ULRICH, 2000). Par ailleurs, les kératinocytes présentent une surexpression du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MHCH) et une activation directe par les superantigènes bactériens (NICKOLOFF *et al.*, 1993). Les conséquences sont les symptômes généraux notés (syndrome fébrile, vomissements, rash, hypotension, choc,...) et les lésions histopathologiques cutanées caractérisées par une nécrose panépidermique massive.

Chez l'Homme, les symptômes généraux se caractérisent par un syndrome fébrile brutal, des vomissements, une diarrhée et rapidement, des myalgies (augmentation de l'activité enzymatique de la créatine kinase), un état de choc avec hypotension, insuffisance rénale, insuffisance hépatique et état confusionnel (FLEURETTE, 1991). Les symptômes cutanés constants se traduisent par une éruption maculeuse diffuse suivie d'une érythrodermie scarlatiniforme. Un œdème des paumes et des plantes est noté, ainsi qu'une hyperhémie des muqueuses, principalement de la conjonctive. Une desquamation généralisée survient généralement en 2 à 3 semaines (FLEURETTE, 1991).

Chez le Chien, les données cliniques sont rares. Un premier cas étiqueté SCTS a été rapporté en 1999 (GIRARD et HIGGINS, 1999), mais celui-ci nécessite quelques commentaires ; en effet, il existait un foyer infectieux régional et aucune lésion cutanée n'a été observée contrairement à la description classique du SCTS faite chez l'Homme et à celle des cas de la série de Ramiro-Ibanez (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005). Cette étude rétrospective signale des symptômes généraux dans environ 70 % des cas, caractérisés par une apathie (environ 80 % des cas), une fièvre (environ 60 % des cas), une hypoalbuminémie (environ 80 % des cas), une anémie (environ 70 % des cas), une neutrophilie (environ 60 % des cas), une thrombocytopenie (environ 40 % des cas) et de façon inconstante, une augmentation de l'activité des principales enzymes hépatiques et de la créatine kinase. Dans notre cas, ces symptômes d'emblée graves se sont traduits par un syndrome fébrile sévère, une déshydratation globale et un amaigrissement important (près de 10 kg en 10 jours, soit près d'un tiers du poids initial). Des perturbations biologiques (anémie régénérative, neutrophilie, hypoalbuminémie) ont été également retrouvées. Les symptômes généraux ont duré plus de 3 semaines et ont nécessité une réanimation médicale lourde. Les symptômes cutanés décrits chez le Chien sont caractérisés comme chez l'Homme par une constante érythrodermie initiale de type maculeux, puis scarlatiniforme (100 % des cas), un œdème (environ 80 % des cas), des ulcères (environ 30 % des cas) et parfois des vésicules, des pustules et des pétéchies (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005). La distribution lésionnelle généralisée dans environ 60 % des

cas, concerne principalement le ventre, les extrémités podales et les oreilles. Dans notre cas, nous avons pu retrouver la séquence lésionnelle notée chez l'Homme : érythrodermie maculeuse suivie d'un érythème scarlatiniforme et d'un décollement dermo-épidermique en larges lambeaux quasi-généralisés en quelques jours, suivi d'une desquamation au bout de 3 semaines environ. La topographie lésionnelle concernait initialement la face (paupières, chanfrein), la face interne des pavillons auriculaires, les membres et le tronc (le ventre principalement). Par ailleurs, il faut signaler l'atteinte des jonctions cutané-muqueuses (anus, paupières et conjonctive, dessus de la truffe). Si la douleur n'est pas rapportée dans la série de Ramiro-Ibanez (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005), celle-ci est précoce dans notre cas et a nécessité une prise en charge spécifique.

Le diagnostic différentiel clinique majeur chez le Chien inclut l'érythème polymorphe, la nécrolyse épidermique toxique et la dermatose neutrophilique stérile, encore connue sous le nom de syndrome de Sweet (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005).

Le diagnostic de SCTS est difficile et repose sur les aspects cliniques et histopathologiques. Si les aspects cliniques – symptômes généraux associés à des symptômes cutanés – peuvent évoquer cette hypothèse diagnostique de SCTS, l'examen histopathologique de biopsies cutanées précoces conforte cette hypothèse. Chez l'Homme, les critères de diagnostic histopathologique sont désormais bien sériés (HURWITZ et ACKERMAN, 1985) et peuvent être utilisés chez le Chien : spongiose et exocytose neutrophilique au sein de l'épiderme, kératinocytes dégénérés, isolés ou groupés en logettes, infiltrat dermique périvasculaire et interstitielle constitué de granulocytes neutrophiles et lymphocytes, œdème dermique, vasodilatation, microabcès épidermiques, hyperkératose parakératosique, infiltrat en granulocytes éosinophiles, nécrose panépidermique. Le diagnostic histopathologique différentiel inclut également les entités citées dans le paragraphe précédent.

Enfin, le diagnostic définitif de SCTS fait appel à la culture bactériologique qui va permettre l'isolement d'un staphylocoque et à l'isolement des toxines bactériennes responsables, mais cette identification n'est pas effectuée en examen de routine chez le Chien et nécessite le recours à des laboratoires de référence. Il faut signaler que la production de TSS-1 et d'autres toxines bactériennes a pu être réalisée à partir de cultures de *Staphylococcus intermedius* qui est le staphylocoque le plus souvent isolé sur la peau du Chien (EDWARDS *et al.*, 1997 ; HENDRICKS *et al.*, 2002).

Le pronostic du SCTS demeure réservé. Chez l'Homme, le décès est noté dans environ 3 à 5 % des cas, très souvent suite à une coagulation intra-vasculaire disséminée ou à l'état de choc (FLEURETTE, 1991). Chez le Chien, le décès est survenu dans 55 % des cas dans la série de Ramiro-Ibanez (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005) ; ce pourcentage élevé contraste avec la faible mortalité rapportée chez l'Homme. Le diagnostic souvent tardif, car méconnu, du

SCTS et la nécessité d'une réanimation médicale lourde peuvent expliquer cette discordance.

Chez l'Homme, le traitement consiste en une antibiothérapie pénicilline-résistante, le drainage des sites infectieux s'ils sont identifiés et une réanimation médicale complète (THIL, 1999). Chez le Chien, les prérogatives sont semblables. Ainsi, le traitement repose également sur une prise en charge complexe qui comprend une réanimation médicale de qualité (réhydratation correction des troubles hydro-électrolytiques, alimentation entérale), la contrôle de la douleur cutanée, souvent négligée, par des morphiniques par voie sous-cutanée et par patch quand cela est possible, et le recours à une antibiothérapie pendant toute la durée du traitement (6 semaines en moyenne). L'utilisation des molécules anti-TNF  mériterait d'être essayées dans de tels cas. Le traitement du SCTS constitue une vraie urgence dermatologique.

• CONCLUSION

Cette communication rapporte un nouveau cas de dermatose évoquant un SCTS chez le Chien.   notre connaissance, il s'agit de la seconde description chez le Chien et la première en Europe. Ce cas ressemble beaucoup, aussi bien dans les aspects cliniques que dans les aspects histopathologiques, aux cas de la série rétrospective de Ramiro-Ibanez (RAMIRO-IBANEZ, WALDER et GROSS, 2005). Il illustre également la nécessité d'une collaboration étroite entre dermatologues et histopathologistes pour permettre ce diagnostic, et le recours à une équipe médicale performante pour aborder le traitement qui appelle une réanimation médicale lourde. Seul, l'isolement des toxines bactériennes responsables permet de poser un diagnostic définitif.

BIBLIOGRAPHIE

- DAVIS JP, CHESNEY PJ, WAND PJ, LAVENTURE M (1980) Toxic shock syndrome : epidemiologic features, recurrence, risk factors and prevention. *New Engl. J. Med.*, **303**, 1429-1435.
- EDWARDS VM, DERINGER JR, CALLANTINE SD, DEOBALD CF, BERGER PH, KAPUR V, STAUFFACHER CV, BOHACH GA (1997) Characterization of the canine type C enterotoxine produced by staphylococcus intermedius pyoderma isolates *Infection and Immunity*, **65**, 2346-2352.
- FLEURETTE J (1991) Choc toxique staphylococcique et streptococcique. *La Lettre de l'Infectiologue*, **6**(20), 690-700.
- GIRARD C, HIGGINS R (1999) Staphylococcus intermedius cellulitis and toxic shock syndrome in a dog. *Canadian Vet. J.*, **40**, 501-502.
- HENDRICKS A, SCHUBERTHH HJ, SCHUELER K, LLOYD DH (2002) Frequency of superantigen-producing Staphylococcus intermedius isolated from canine pyoderma and proliferation-inducing potential of superantigen in dogs. *Res. Vet. Science*, **73**, 273-277.
- HURWITZ RM, ACKERMAN AB (1985) Cutaneous pathology of the toxic shock syndrome. *Am. J. Dermatopathol.*, **7**, 563-578.
- MANDERS SM (1998) Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **39**(3), 383-395.
- NICKOLOFF BJ, MITRA RS, GREEN J, ZHENG XG, SHIMIZU Y, THOMPSON C, TURKA LA (1993) Accessory cell function of keratinocytes for superantigens. *J. Immunol.*, **150**, 2148-2159.
- RAMIRO-IBANEZ F, WALDER EJ, GROSS TL (2005) Retrospective histopathological and clinical characterization of a dermatopathy associated with toxic shock-like syndrome in dogs. In : HILLIER A, FOSTER AP, KWOCKKA KW, editors. *Advances in Veterinary Dermatology*, vol 5, 277-285.
- REINGOLD AL, HARGRETT NT, DAN BD, SHANDS KN, STRICKLAND BY, BROOME CV (1982) Non menstrual toxic shock syndrome. A review of 130 cases. *Am. Intern. Med.*, **96**, 871-874.
- STEVENS DL, BRYANT AE, HACKETT SP, CHANG A, PEER G, KOSANKE S, EMERSON T, HINSHAW L (1996) Group A streptococcal bacteremia : the role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. *J. of Infectious Diseases*, **173**, 619-626.
- THIL R (1999) Dermatoses m di es par les toxines streptococciques et staphylococciques. *Abstract Dermato Hebdo* n 385, 16-22.
- TODD JK, FISHAUT M, KAPRAL F, WEICH T (1978) Toxic shock syndrome associated with phage groupe I staphylococci. *Lancet*, ii : 1116-1118.
- ULRICH RG (2000) Evolving superantigens of Staphylococcus aureus. *FEMS Immunol. and Med. Microbiol.*, **27**, 1-7.