

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 1996



N° 68/11

**TOXOCAROSE ET MALADIE
DE KAWASAKI
Association fortuite ?
(A propos d'un cas)**



THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le **15 Novembre 1996**

par

Elisabeth FRAYSSE épouse BELLET

née le 10 Novembre 1967

à Brive-La-Gaillarde (19)

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur BOULESTEIX, Président

Mademoiselle le Professeur DARDE, Juge

Monsieur le Professeur WEINBRECK, Juge

Monsieur le Docteur GAUTRY, Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE**

Année : 1996

N°/68

**TOXOCAROSE ET MALADIE
DE KAWASAKI
Association fortuite ?
(A propos d'un cas)**



THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le **15 Novembre 1996**

par

Elisabeth FRAYSSE épouse BELLET

née le 10 Novembre 1967

à Brive-La-Gaillarde (19)

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur BOULESTEIX, Président

Mademoiselle le Professeur DARDE, Juge

Monsieur le Professeur WEINBRECK, Juge

Monsieur le Docteur GAUTRY, Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

Je dédie cette thèse :

A Laurent, mon époux,

A Camille, notre fille,

*A ma mère,
A mon père,*

A ma famille,

A mes amis.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean BOULESTEIX

- Pédiatrie,
- Médecin des hôpitaux,
- Chef de Service.

*Je vous remercie de l'honneur que
vous me faites en acceptant d'être
Président de cette Thèse.*

*Qu'elle soit le témoignage de ma
reconnaissance et de mon profond
respect.*

A mon directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Philippe GAUTRY

- Pédiatrie,
- Praticien hospitalier,
- Chef de service (C.H. BRIVE)

*Je vous remercie de m'avoir confié
ce travail.*

*Veillez trouver ici toute ma
reconnaissance ainsi que mon très
grand respect.*

A mes Juges,

Mademoiselle le Professeur Marie-Laure DARDE

- Parasitologie,
- Praticien hospitalier,
- Chef de service.

Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK

- Maladies Infectieuses,
- Médecin des Hôpitaux,
- Chef de service.

Je les remercie de l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger cette Thèse.

*Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance
et ma respectueuse considération.*

PLAN

<u>1. INTRODUCTION</u>	P.11
<u>2. TOXOCAROSE</u>	P.13
I - SITUATION DU TOXOCARA	P.14
II - INTRODUCTION ET HISTORIQUE	P.15
III-ÉPIDÉMIOLOGIE	P.16
1/ Le parasite	P.16
2/ Mode de contamination chez l'homme	P.17
3/ Le réservoir de parasites	P.17
4/ Facteurs de risque pour l'homme	P.18
5/ Prévalence de la toxocarose humaine	P.19
IV-PHYSIOPATHOLOGIE	P.21
1/ Biologie des larves de <i>Toxocara canis</i>	P.21
2/ Relation hôte-parasite et réponse immunitaire	P.21
V - ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUE DE LA TOXOCAROSE	P.23
1/ Larva Migrans viscérale	P.23
2/ Toxocarose systémique de l'adulte	P.24
3/ "Covert Toxocariasis" ("toxocarose cachée")	P.25
4/ Toxocarose neurologique	P.26
5/ Toxocarose et atopie	P.26
6/ Toxocarose oculaire	P.27
VI-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	P.28
1/ Diagnostic de certitude	P.28
2/ Diagnostic immunologique	P.28

a) <i>Les premiers tests</i>	P.28
b) <i>TES-ELISA</i>	P.28
c) <i>WESTERN-BLOT (WB)</i>	P.29
d) <i>ELISA détectant les IgE anti Ag-ES</i>	P.29
e) <i>ELISA détectant les antigènes circulants</i>	P.30
3/ Arguments biologiques indirects	P.30
VII - APPROCHE DIAGNOSTIQUE	P.31
VIII - TRAITEMENT	P.33
1/ Les traitements étiologiques	P.33
2/ Les traitements symptomatiques	P.34
3/ Traitement de la toxocarose de l'adulte	P.34
4/ Traitement de la toxocarose oculaire	P.35
<u>3 - LA MALADIE DE KAWASAKI OU SYNDROME ADÉNO-CUTANÉO-MUQUEUX</u>	P.39
I - INTRODUCTION	P.40
II-EPIDÉMIOLOGIE	P.40
III - FACTEURS DE RISQUE	P.41
IV-ÉTIOLOGIES	P.42
V-PHYSIOPATHOLOGIE	P.42
VI- ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUE - DIAGNOSTIC	P.45
1/ Diagnostic clinique	P.45
2/ La maladie de Kawasaki typique	P.45
3/ La maladie de Kawasaki atypique	P.46
4/ Diagnostic biologique	P.48
VII - COMPLICATIONS CARDIAQUES	P.49
1/ Les différentes complications	P.49
2/ Évolution	P.50
3/ Rythme de surveillance cardiologique	P.51

VIII - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	P.51
1/ Maladies infectieuses	P.51
2/ Maladies non infectieuses	P.51
IX - TRAITEMENT	P.52
1/ Traitement anti-inflammatoire	P.52
2/ Traitement par IgIV	P.53
<u>4 - OBSERVATION</u>	P.57
I- ÉPISODE INITIAL	P.58
II - ÉVOLUTION	P.63
1/ Hospitalisation du 03 au 06 Novembre 1995	P.63
2/ Consultation du 29 Novembre 1995	P.64
3/ Évolution ultérieure	P.65
<u>5 - DISCUSSION</u>	P.67
I- SITUATION DE CETTE OBSERVATION DANS LE CADRE DE LA TOXOCAROSE HUMAINE	P.68
1/ Epidémiologie	P.68
2/ Symptomatologie clinique	P.69
3/ Aspects biologiques	P.70
<i>a) Une hyperéosinophilie majeure</i>	P.70
<i>b) Une augmentation des Immunoglobulines E1 totales (IgE)</i>	P.70
<i>c) Autres signes biologiques</i>	P.71
<i>d) Le diagnostic biologique</i>	P.71
4/ En conclusion	P.72

II - SITUATION DE CETTE OBSERVATION DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE KAWASAKI	P.73
1/ Epidémiologie	P.73
2/ Étiologie	P.73
3/ Symptomatologie clinique	P.74
4/ Biologie	P.75
5/ Traitement et évolution	P.75
5/ En conclusion	P.76
III - COMPARAISON : LARVA MIGRANS VISCÉRALE ET MALADIE DE KAWASAKI: ASSOCIATION FORTUITE ?	P.77
<u>6 - CONCLUSION</u>	P.79
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	P.82

1 - INTRODUCTION

La toxocarose et la maladie de KAWASAKI sont deux affections bien distinctes.

La toxocarose est une maladie à l'étiopathogénie bien connue, produite par un parasite : *Toxocara canis* le plus souvent, transmis par le chien, ou *Toxocara cati* dans de plus rares cas, transmis par le chat (47, 80, 121).

Cette affection peut revêtir plusieurs aspects cliniques, allant d'une symptomatologie peu bruyante dans la majorité des cas, à une symptomatologie plus grave avec altération de l'état général, dont le diagnostic est difficile.

La maladie de KAWASAKI est en revanche une affection encore mal connue (23) sur le plan épidémiologique, étiologique et physiopathologique, dont l'évolution en raison de graves complications cardiaques, peut être létale (94).

Cette étude, à propos du cas d'un enfant de 9 ans ayant présenté ces deux affections simultanément, va poser la question d'une éventuelle relation entre elles.

La maladie de KAWASAKI apparaîtrait alors plus comme un mode de réponse syndromique sur une base physiopathologique d'ordre immunologique, à divers agents.

En tout cas, l'observation rapportée permet de souligner que la toxocarose peut, en France, s'exprimer par un tableau bruyant et rare de Larva migrans viscérale.

2 - TOXOCAROSE

I - SITUATION DU TOXOCARA

Le *Toxocara* fait partie de la famille des helminthes dans laquelle il existe trois grands groupes ::

1) Un premier groupe : les vers ronds ou nématodes dans lequel il existe :

a) les nématodes intestinaux :

- . la toxocarose ou Larva migrans viscérale, mais aussi :
- . l'ankylostomiase
- . la dermatite rampante ou Larva migrans cutanée
- . l'anguillulose
- . l'ascaridiose
- . l'anisakiase
- . l'oxyurose
- . la triocéphalose
- . la tricostrongylose
- . les capillarioses intestinales.

b) Les nématodes tissulaires :

- . l'angiotrongylose
- . l'angiostrongyloïde costaricaine
- . la dracunculose.

c) La trichinose.

d) Les filarioses :

- . les filarioses lymphatiques
- . l'onchocercose (filariose cutanée)
- . la loase.

2) Un deuxième groupe : les vers plats ou cestodes ou taenias

a) *Taeniasis* à *taenia saginata*

b) *Taeniasis* à *Taenia solium* et *cysticercose*

c) *Taeniasis* à *Hymenolips diminuta*.

3) Un troisième groupe : les trématodes

a) La schistozomiase ou bilharziose

b) Les douves ou distomatoses.

II - INTRODUCTION ET HISTORIQUE

La toxocarose ou Larva migrans viscérale est une zoonose helminthique, correspondant à l'infestation des humains par des larves de *Toxocara sp.* (80, 121).

Cette maladie a été décrite au début des années cinquante et était considérée comme une affection pédiatrique rarissime (33).

En fait, grâce à la progression des tests immunodiagnostiques sensibles et spécifiques depuis quelques années, cette helminthiase est de nos jours une des plus fréquentes dans les pays industrialisés en raison du nombre croissant des animaux domestiques (80).

Le premier compte-rendu de la présence de larves de *Toxocara canis* chez d'autres hôtes que le chien (le rat) a été fait en 1920 par RANSOM et FOSTER (cités par BARRIGA (10)).

Chez l'homme, la présence de ces larves a été découverte en 1937 par CALHOUN (19) qui rapporta l'observation d'une larve de *Toxocara sp.* découverte dans l'oeil d'un enfant.

En 1952, BEAVER et al. (13) publièrent trois observations d'enfants porteurs d'une hyperéosinophilie chronique, associée à des lésions granulomateuses hépatiques ; celles-ci contenant des larves de *Toxocara canis* et ils appelèrent cette parasitose "larva migrans viscérale".

III -ÉPIDÉMIOLOGIE

1/ LE PARASITE

Toxocara canis et *Toxocara cati* vivent dans le duodéno-jéjunum de leurs hôtes définitifs qui sont respectivement les chiens et les chats (47).

La femelle adulte de *Toxocara canis* mesure de 6 à 18 cm de long et le mâle de 4 à 10 cm.

La femelle adulte de *Toxocara cati* mesure de 4 à 12 cm et le mâle de 3 à 6 cm.

Une femelle de *Toxocara canis* pond de 20 000 à 200 000 oeufs/jour, qui sont rejetés avec les fécès dans l'environnement.

Ces oeufs sont non embryonnés et donc non infectieux (80).

Ils s'embryonnent et deviennent infectants en 10 à 20 jours dans des conditions favorables :

- température de 15 à 35°C
- hygrométrie de 85 % minimum (80).

Dans ces conditions, les oeufs peuvent survivre des années dans le sol.

L'infestation des chiens et des chats est très fréquente dans le monde entier (75).

Chez les chiots, c'est un parasite fréquent en raison de la possibilité d'un passage trans-placentaire des larves (17,70).

La transmission peut également se produire par le lait (17), les larves y étant présentes pendant les cinq premières semaines de la lactation.

Les chiots s'infectent également en avalant des oeufs embryonnés. Ils peuvent ensuite émettre un grand nombre d'oeufs dans leurs selles dans les quatre semaines qui suivent leur naissance (49).

Chez les chiens adultes, l'infestation se traduit par une migration des larves qui s'enkystent dans les tissus sans parvenir à devenir adultes dans le tube digestif. La seule exception est la chienne gestante chez laquelle les larves peuvent reprendre leur migration, franchir la barrière transplacentaire et également franchir le tube digestif où elles se transforment en adultes.

2/ MODE DE CONTAMINATION CHEZ L'HOMME

L'homme contracte la toxocarose en ingérant des oeufs embryonnés ou des larves de *Toxocara. sp*. Ces oeufs éclosent dans le haut intestin grêle et les larves sont libérées ; celles-ci traversent la muqueuse et par le sang, elles atteignent le foie par le système porte et suivent ensuite le trajet : veines sus-hépatiques - coeur droit - artère pulmonaire, jusqu'aux poumons où elles sont encore très petites (300 à 350 microns sur 20 microns); elles peuvent donc traverser les poumons pour parvenir dans la circulation générale.

Lorsque la diminution du calibre du vaisseau qui les contient, arrête leur progression, elles perforent la paroi vasculaire et migrent dans les tissus contigus où elles entraînent des dommages mécaniques et inflammatoires (62).

3/ LE RÉSERVOIR DES PARASITES

Les animaux de compagnie sont en augmentation constante dans les pays industrialisés.

- Aux États-Unis : plus de 55 millions de chiens (41).
- En Grande Bretagne : 7,8 millions de chiens (41).
- En France il y aurait environ 9 millions de chiens et 10 millions de chats.

La prévalence des chiens parasités par *Toxocara canis* varie selon l'âge, le statut de l'animal (animal de compagnie ou chien errant) ainsi que le mode de diagnostic (examen coprologique ou nécropsie) (80). Par coprologie elle est de plus de 90 % chez les chiots (10) et de 25 % chez les chiens adultes en France (50).

D'autre part, les petits mammifères, ainsi que les oiseaux auraient un rôle dans le maintien des foyers de toxocarose ; en effet, ceux-ci seraient des réservoirs pour les larves de *Toxocara sp.* (30) et les chiens adultes s'infecteraient donc en les dévorant.

Il existe donc une importante contamination du sol des endroits fréquentés par les chiens et les chiots (bacs à sable, jardins publics).

Lors d'une enquête cas témoins dans la région Midi-Pyrénées en France, 30% des prélèvements de sols réalisés aux alentours immédiats du domicile (caves et jardins potagers), contenaient des oeufs de *Toxocara sp.* (76).

La prévalence exacte de *Toxocara cati* du chat n'est pas encore connue.

4/ FACTEURS DE RISQUE POUR L'HOMME.

La mise en évidence de ces facteurs de risque a reposé sur des enquêtes épidémiologiques descriptives (7, 55, 76) et analytiques (37, 46, 82, 84).

Celles-ci ont permis de mettre en évidence que :

- La manipulation d'animaux parasités n'est par un facteur de risque prédominant : la séroprévalence des vétérinaires et des personnes travaillant dans des chenils est identique à celle de la population générale (7, 42).
WOODRUFF et al. ont montré que près de 50 % des personnes présentant un immunodiagnostic positif n'avaient pas de contact avec les chiens (133),
- Les contaminations massives se font par géophagie ; ces contaminations sont rares dans les pays développés (80)
- Il a été démontré que les enfants à la campagne étaient trois fois plus atteints (12,9%) que ceux de la ville (4,3 %) et ceux de la montagne (4 %) (30).
- Le plus fréquemment, les infestations proviennent d'une hygiène personnelle insuffisante : mains sales, souillées au contact de sols

contaminés par les larves, par les déjections des chiens, en manipulant les gamelles d'animaux, en nettoyant les niches sans précaution, en épluchant des légumes provenant d'un jardin non clôturé (80).

D'autre part, l'existence d'une voie alimentaire est probable :

- salades de jardins potagers, fraises, ... par les oeufs embryonnés qui s'y trouvent (DORCHIES, données non publiées)
- abats crus ou peu cuits d'agneau (115), de lapin (123) ou de poulet (89) à partir des larves présentes dans les viscères de ces hôtes paraténiques (cf tableau 1) (80).

5/PRÉVALENCE DE LA TOXOCAROSE HUMAINE

La prévalence de la forme correspondant à la description initiale de BEAVER (anémie, pâleur, altération de l'état général, hépatomégalie) (13) est très faible dans les pays développés (80).

La toxocarose est certainement à l'heure actuelle, une des helminthiases les plus courantes dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement (80). Des enquêtes séro-épidémiologiques ont pu être réalisées grâce à la mise au point en 1979 d'un séro-diagnostic sensible et spécifique : l'ELISA (28) utilisant les Ag d'excrétion-sécrétion (Ag ES) des larves de *Toxocara canis* (27).

- Aux États-Unis : la séroprévalence était de 2,8 % en 1981 (47)

- en Europe :

. en milieu urbain : 2,6 % en Grande Bretagne (133)

2,6 % en Belgique(38)

4,8 % en France (45)

14,3 % chez l'enfant au Royaume Uni (62).

. en milieu rural, les chiffres sont beaucoup plus élevés et avec :

14,2 % dans le Gers (45) en France

37 % dans le Cominges (76) (en France) en
Haute-Garonne

23 % en Slovénie (73)

36,4 % dans le Jura Suisse (60).

- A l'île de la Réunion : la séroprévalence est chez l'adulte de 92,8 % (82) en raison de l'absence fréquente d'eau courante et des conditions d'hygiène de vie précaires.

IV - PHYSIOPATHOLOGIE

1/ BIOLOGIE DES LARVES DE *TOXOCARA CANIS*

Les larves de *Toxocara canis* possèdent la propriété de pouvoir survivre au moins 18 mois dans un milieu de culture simple à base de tampon RPMI 1640 (27).

Elles y rejettent des antigènes solubles dénommés Ag d'excrétion-sécrétion (Ag ES).

In vivo, les Ag ES ont été détectés chez la souris, soit le long du trajet larvaire dans les cas d'infection aiguë, soit dans les granulomes à éosinophiles observés dans les infections chroniques (101).

Le rôle probable de ces Ag est d'aider à la survie du parasite chez l'hôte paraténique.

D'autre part, il a été démontré que les larves de *Toxocara canis* produisent une puissante élastase, dont le rôle probable est de faciliter leur migration trans-tissulaire (106). Une superoxyde-dismutase a été également isolée (83), celle-ci pourrait protéger les parasites des radicaux libres provenant des macrophages des PN activés.

En outre, la perte de la couche antigénique épicuticulaire protégerait le parasite en empêchant la fixation durable des Anticorps spécifiques et des polynucléaires éosinophiles (6).

2/ RELATION HOTE-PARASITE ET RÉPONSE IMMUNITAIRE

Les lymphocytes T helpers comprennent deux sous-populations Th1 et Th2. Les parasites et les allergènes stimuleraient les Th2 entraînant une production d'interleukine 4 (IL-4) et d'interleukine 5 (IL-5), conduisant à la synthèse d'IgE spécifiques et d'éosinophiles activés donc hyperéosinophilie et élévation des IgE chez les malades atteints de toxocarose (25, 26).

En 1983, SUGANE et OSHIMA (124) avaient découvert chez la souris qu'une fraction des Ag ES avait un pouvoir allergénique ; la même année, BRUNELLO et al. (15) signalaient la présence d'immunoglobulines anti Ag ES dans les sérums humains.

V - ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA TOXOCAROSE

La séméiologie de la toxocarose est fonction de :

- du nombre d'oeufs ou de larves ingérées
- de la localisation de ces larves chez le patient
- du patrimoine génétique du patient (sujets atopiques) (sensibilisation de l'hôte aux Ag du parasite) (21)
- de la fréquence des réinfestations.

En fonction de tous ces paramètres, la toxocarose peut aller de formes tout à fait asymptomatiques avec hyperéosinophilie à des formes sévères pouvant parfois être létales (80).

Il existe plusieurs tableaux cliniques :

1/ LARVA MIGRANS VISCÉRALE

Le plus souvent, il s'agit d'un enfant vivant dans un milieu défavorisé, ayant des contacts fréquents avec des chiens ou des chiots non vermifugés, avec une histoire de géophagie (ou pica).

Les signes cliniques chez l'adulte et l'enfant diffèrent légèrement. Le tableau 2 (33, 80), présente les symptômes les plus souvent observés.

La description de BEAVER en 1952 (13) est très rare de nos jours (80). Les formes les plus sévères ont été observées chez les enfants de 2 ans à 5 ans (80).

Cette forme comprend :

- une altération de l'état général avec perte de poids et asthénie très marquée
- une fièvre très élevée et oscillante pendant plusieurs semaines (4 à 6 semaines)
- une pâleur
- des douleurs abdominales
- une hépatomégalie pouvant persister plusieurs semaines

- une splénomégalie
- des polyadénopathies dures et de taille supérieure à 2 cm
- une atteinte cutanée, le plus souvent à type d'exanthème prurigineux
- une irritabilité.

2/ LA TOXOCAROSE SYSTÉMIQUE DE L'ADULTE

Une nouvelle forme de toxocarose a été décrite par MAGNAVAL et al. dans différentes études (46, 75, 76, 81).

Les signes cliniques et biologiques se retrouvent dans le tableau 3 (75, 76)-.

Une hépatite biologique se voit chez 11 % des patients (76). Cette affection débute brutalement par :

- une asthénie intense
- des épigastalgies violentes pouvant s'expliquer par le passage trans-pariétal des larves
- une éruption urticarienne généralisée (sensibilisation aux Ag ES, d'autant plus importante que le sujet est atopique) (16, 80).

Ces symptômes peuvent coexister ou apparaître séquentiellement.

Des formes rares à type de myosite (29) ou de broncho-pneumopathies (12, 108) ont été décrites, parfois chez l'enfant.

L'évolution spontanée se fait le plus souvent vers la guérison biologique (disparition de l'hyperéosinophilie ou hyperéosinophilie modérée) alors que des manifestations cliniques à type d'asthénie chronique, de troubles digestifs et de manifestations allergiques diverses peuvent persister (81).

Cette forme de toxocarose est fréquente dans la région Midi-Pyrénées (57) (57 % de seropositivité par TES-ELISA chez les sujets ayant plus de 600 polynucléaires éosinophiles/mm³) ; une autre étude a montré des résultats comparables dans la région Pays-de-Loire (49) (58 % de séropositivité chez des sujets ayant plus de 500 polynucléaires éosinophiles/mm³).

3/ "COVERT TOXOCASIARIS" ("Toxocarose cachée")

*Ce type de toxocarose a été mis en évidence par TAYLOR et al. en 1987 (126). Au niveau clinique, il existait :

- une toux
- des douleurs abdominales
- des céphalées
- des vomissements
- des troubles du sommeil
- une hépatomégalie.

Au niveau biologique, sur les 14 enfants qui avaient des titres élevés d'Ac anti-*Toxocara sp.*, 7 seulement étaient hyperéosinophiliques.

*Une autre étude réalisée en 1988 (127) mettait aussi en évidence des titres élevés d'ac. anti-*Toxocara sp.* sans hyperéosinophilie (27%).

Les signes cliniques retrouvés étaient

- des douleurs abdominales
- une anorexie
- des nausées et vomissements
- des troubles de la conscience, du sommeil et du comportement
- une toux, des sibilants
- de la fièvre
- des arthromyalgies des membres
- des céphalées
- des adénopathies cervicales
- une hépatomégalie.

*D'après ces deux études, TAYLOR et al. (126, 127) arrivèrent à la conclusion que : "*La toxocarose doit être envisagée lors du diagnostic différentiel de tels symptômes et notamment dans le cas de douleurs abdominales persistantes, qui pourraient être étiquetées idiopathiques*" (127). *L'absence d'hyperéosinophilie ne permet pas d'exclure la toxocarose*".

4/ TOXOCAROSE NEUROLOGIQUE

Des manifestations neurologiques ont été attribuées à la toxocarose sur la fois d'un immunodiagnostic positif dans le sérum (87, 113) et dans le LCR (116)(méningo-encéphalite, myélite) ; par contre les larves de *Toxocara sp.* ont été très rarement retrouvées dans le système nerveux central.

Il a été décrit :

- un cas de myélite transverse (130)
- un cas de tétraparésie spastique (129) (larves retrouvées dans le LCR ou dans les granulomes arachnoïdiens).

En ce qui concerne l'association toxocarose et épilepsie, plusieurs études existent, notamment ARPINO et al. (4) ont mis en évidence une séroprévalence de la toxocarose beaucoup plus élevée chez les enfants épileptiques mais par contre, seulement 58 % de ceux-ci n'avaient pas de diagnostic étiologique à leur épilepsie.

Une autre étude (84) a permis de mettre en évidence des déficits de performances plus importants à différents tests neuro-psychologiques chez des enfants séropositifs.

5/ TOXOCAROSE ET ATOPIE

BUIJS J. en 1993 (16) a montré que l'existence d'un asthme et de bronchites à répétition, et l'hospitalisation pour ces deux causes étaient significativement associées à une séroprévalence pour la toxocarose.

Une relation avec l'eczéma a également été établie.

Les IgE spécifiques des pneumallergènes se rencontrent plus souvent de façon significative dans les groupes positifs à toxocarose (16).

"Cela suggère donc que la toxocarose, parmi d'autres facteurs environnementaux, doit stimuler la production d'IgE polyclonales,

comprenant des IgE spécifiques d'allergènes, contribuant donc à des manifestations d'asthme allergique et d'eczéma chez des enfants prédisposés aux allergies" (16).

La toxocarose aurait donc un effet amplificateur sur les manifestations allergiques des sujets atopiques (21, 80).

6/LA TOXOCAROSE OCULAIRE

Alors que la toxocarose viscérale baisse avec l'âge, la toxocarose oculaire augmente avec l'âge (73). Elle ne s'accompagne généralement pas de manifestations systémiques (car faible charge parasitaire). Elle se traduit par:

- une baisse brutale de l'acuité visuelle
- une distorsion des images
- des scotomes ...

A l'examen ophtalmologique, il est retrouvé le plus souvent

- un granulome rétinien du pôle postérieur
- une endophtalmie
- une uvéite
- une atteinte inflammatoire périphérique avec granulomes rétiens en "oeufs de fourmi" à l'examen au verre à 3 miroirs (70).

VI - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1/DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Il est exceptionnellement réalisé. Il repose sur la mise en évidence de débris larvaires de *Toxocara sp.* dans les biopsies, notamment hépatiques, guidées par la laparoscopie qui permet de voir les granulomes à la surface du foie (68), les pièces d'autopsie (57), ou les globes oculaires énucléés à la suite d'un diagnostic de rétinoblastome (132).

On a pu retrouver, exceptionnellement, des larves dans le LCR (130).

2/DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

a/ Les tests immunologiques étaient basés sur l'emploi d'Ag figurés ou d'extraits solubles provenant d'adultes ou de larves de *Toxocara canis*. Mais aucune technique n'était satisfaisante tant en sensibilité qu'en spécificité (48).

b/ TES-ELISA (TES = *Toxocara* Excrété-Sécrété)

DE SAVIGNY (27) permet de progresser de façon importante en mettant au point une méthode de maintien en survie des larves de *Toxocara canis*, permettant le recueil d'antigènes d'excrétion-sécrétion. Ces antigènes sont une mixture complexe de glycoprotéines (85, 106, 124).

En 1979 : DE SAVIGNY décrit un test immunoenzymologique (ELISA) utilisant les Ag ES (28).

La sensibilité de cette technique va de 80 % à 91 % (122, 59).

Pour certains auteurs, la spécificité de TES-ELISA serait élevée : entre 86 % (54) et 93 % (122). Mais on retrouve des réactions croisées avec d'autres helminthiases (104) (par les communautés antigéniques) : *Toxocara pteropodis*, *Toxocara vitulorum*, *Anisakis*, *Ascaris lumbricoïdes*, *Toxascaris* (22, 64, 65, 99).

La durée moyenne de la séropositivité par TES-ELISA chez des sujets apparemment sains serait de 2,7 ans (60).

Des persistances de 5 ans ont été rapportées chez des sujets atteints de toxocarose, sans que l'on puisse exclure des contaminations itératives (80).

Les titres de TES-ELISA ne sont pas significativement modifiés par les traitements anti-helminthiques (8).

Cette technique a fait l'objet de nombreuses publications (73, 59, 103, 122).

c/ LE WESTERN-BLOT (W.B.)

les limites de TES-ELISA ont amené à développer une méthode analytique (le Western-Blot). Cette technique par WB a été mise au point et publiée par MAGNAVAL et al. (78).

Pour ces auteurs, elle s'est avérée au moins aussi sensible que TES-ELISA. Une évaluation ultérieure a mis en évidence une sensibilité supérieure du WB (49). Les profils comprenant les positivité avec les fractions de faibles poids moléculaire (24, 28, 30 et 35 KD) ont été trouvés significativement corrélés à la toxocarose. Les positivité concernant les seules fractions de haut poids moléculaire (132, 147, 200 KD) ont été significativement rattachées à des réactions croisées induites par différentes helminthiases.

En début d'infestation (manifestation clinique + hyperéosinophilie), seules les fractions de haut poids moléculaire sont réactives (MAGNAVAL, données non publiées).

Une positivité par WESTERN-BLOT peut persister 10 ans, même chez des patients guéris (MAGNAVAL, données non publiées).

d/ ELISA détectant les IgE anti Ag-ES

Cette technique a été décrite en 1992 par MAGNAVAL et al. (79). En effet, des taux élevés d'immunoglobulines E (IgE) totales avaient été

signalés chez des sujets atteints de toxocarose (46, 75), associés à la présence d'IgE spécifiques des Ag ES (IgES) (15).

Ce test est un complément utile du WB ; en effet, certains sérums de sujets suspects de toxocarose ne contiennent que des IgE anti-*Toxocara*.

Ce test peut être utilisé pour le suivi post-thérapeutique (80).

e/ ELISA détectant les antigènes (Ag) circulants

Ces Ag ont été mis en évidence par ROBERTSON et al. (105) dans des sérums humains de sujets qui présentaient une toxocarose.

Ces Ag ont d'autre part été détectés par GILLESPIE et al. (40) par ELISA chez 68 % des patients présentant une toxocarose aiguë et chez seulement 10 % des patients porteurs d'une séropositivité isolée sans hyperéosinophilie associée. Mais en raison des réactions croisées (25 %), la valeur diagnostique de ce test serait faible.

NB : Pour la toxocarose oculaire, le diagnostic immunologique est difficile en raison des faibles taux d'Ac circulants dans cette forme (80).

D'autre part, il faut faire attention de ne pas étiqueter à tort une toxocarose oculaire, alors qu'il s'agit d'un rétinoblastome.

Le diagnostic immunologique est donc fait sur des liquides de vitrectomie après ponction (43) par TES-ELISA (78) puis par WB dont la sensibilité est supérieure.

3/ ARGUMENTS BIOLOGIQUES INDIRECTS

Il peut exister une élévation du titre des anti-A et des anti-B, car les larves de *Toxocara sp.* stimulent la production d'iso-hémagglutinine.

VII - APPROCHE DIAGNOSTIQUE (80)

La détermination de l'étiologie d'un syndrome compatible avec une toxocarose est une démarche difficile.

En effet, c'est souvent l'exploration d'une hyperéosinophilie qui permet la découverte d'une toxocarose.

Les autres causes d'hyperéosinophilie sont à prendre en compte pour le diagnostic différentiel (80) :

- les allergies communes
- les allergies médicamenteuses
- les allergies aux toxiques professionnels
- les autres helminthiases
- les affections malignes (maladie de Hodgkin, syndromes myéloprolifératifs, cancers)
- les affections dermatologiques
- les affections digestives (maladie de Crohn ...)
- les vascularites
- le syndrome hyperéosinophilique.

Les investigations doivent donc commencer par un interrogatoire soigneux, puis les examens biologiques doivent inclure : la vitesse de sédimentation, la C-réactive-proteine, le dosage des IgE totales, la recherche et le titrage des anti-A et des anti-B immuns.

Des coprologies parasitaires répétées doivent être effectuées afin d'éliminer d'autres helminthiases (80).

Pour les patients présentant un syndrome asthénie clinique, manifestations allergiques et hyperéosinophilie modérée, la recherche d'une sensibilisation vis-à-vis des allergènes banals devra être effectuée (55), une symptomatologie similaire pouvant se rencontrer chez des sujets atopiques indemnes de toute parasitose.

La négativité du dosage des IgE spécifiques et des tests épicutanés, couplée à un titre élevé d'IgE totale, devra faire envisager la possibilité d'une helminthiase.

Le diagnostic de toxocarose ne sera donc porté qu'après un interrogatoire soigneux et après élimination de toutes les affections évidentes génératrices d'hyperéosinophilie.

D'autre part, la longue persistance d'une séropositivité chez des individus guéris démontre la possibilité de l'association aléatoire d'un sérodiagnostic positif avec n'importe quel événement pathologique.

VIII - TRAITEMENT

1/ LES TRAITEMENTS ÉTIOLOGIQUES

Différents traitements existent :

- les benzimidazoles : Albendazole, thiabendazole (mintezol*), mébendazole (MBZ)
- la diéthylcarbamazine (DEC).

Une étude randomisée ouverte en 1995 par MAGNAVAL (77) a été pratiquée afin d'évaluer l'efficacité du mébendazole (20 ou 25 mg/kg/j 21 jours) et de la diéthylcarbamazine (3 à 4 mg/kg/j 21 jours) chez des patients qui avaient tous des caractéristiques cliniques et biologiques évocatrices de toxocarose, ainsi qu'un immunodiagnostic par Western-Blot positif. Tous les patients ont été contrôlés un mois après la fin du traitement.

Cette étude a montré une efficacité comparable des deux traitements autant sur la clinique que sur le nombre d'éosinophiles qui étaient diminués de façon significative.

Par contre, le MBZ était légèrement plus efficace sur les IgE spécifiques anti-*Toxocara sp.* , alors que le nombre total d'IgE n'était pas baissé par MBZ ou DEC.

Les patients traités par DEC ont présenté des taux significativement plus hauts dans les diverses réactions qui pourraient être dues à la lyse du parasite.

Il existait moins d'effets secondaires avec le MBZ. MAGNAVAL recommande donc de traiter les patients par mébendazole en première intention à la dose de 20 à 25 mg/kg/jour pendant 21 jours en fin de repas du soir. Une autre étude a également porté sur l'action du mébendazole (9).

2/ LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Ils servent à freiner l'inflammation provoquée par les larves ou leurs métabolites (80). Ce sont :

- les corticoïdes
- les antihistaminiques dans les myocardites ou les atteintes du système nerveux central (80),
- les bêta-mimétiques lors de la phase pulmonaire aiguë des Larva migrans viscérales.

3/ DANS LE CAS DE TOXOCAROSE DE L'ADULTE ou de "covert toxocariasis", le traitement étiologique ne doit pas être systématiquement envisagé (80).

Par contre, des mesures prophylactiques visant à prévenir toute recontamination et une éradication des facteurs de risque personnels doivent être mises en place :

- déparasitage régulier des animaux de compagnie
- arrêt des comportements de pica
- lavage des mains après contact avec la terre ou avec des animaux errants
- clôture des aires de jeux pour les enfants (44, 80)
- clôture des jardins potagers familiaux (44, 80)
- cuisson suffisante des abats (44, 80).

un schéma décisionnel a été élaboré par J.F. MAGNAVAL pour le traitement (80) :

- patients sans hyperéosinophilie ou avec hyperéosinophilie sans troubles cliniques :
 - . aucun traitement anti-helminthique
 - . prophylaxie seule conseillée
- patients avec hyperéosinophilie persistante malgré une bonne prophylaxie:
 - . traitement anti-helminthique
- patients présentant depuis plus de 3 mois une symptomatologie clinique et une hyperéosinophilie :
 - . mesures prophylactiques et thérapeutiques anti-helminthique associés

- patient présentant une symptomatologie sévère de toxocarose, associée à des signes biologiques :

. traitement anti-helminthique d'emblée, associé à des mesures prophylactiques.

4/ TRAITEMENT DE LA TOXOCAROSE OCULAIRE

- corticoïdes tels que la prednisolone (1 mg/kg/jour) pendant 3 à 4 semaines (80)

- traitement anti-helminthique seulement si malgré des cures de corticoïdes convenablement conduits, l'amélioration n'aura été que partielle et/ou transitoire suggérant donc la nécessité d'une destruction larvaire (80).

TABLEAU 1 : Facteurs de risque prouvés pour la toxocarose
d'après MAGNAVAL et al. (80)

Risques liés à l'hôte	Risques environnementaux
<i>Larva migrans viscérale / Toxocarose systémique</i>	
* Enfants	* Milieu défavorisé
* Noirs > Blancs (Etats-Unis)	* Milieu rural
* <i>Pica</i> (géophagie)	* Présence intra-domiciliaire de chiots/ sol contaminé par des oeufs de <i>T. canis</i>
	* Consommation de foie cru ou peu cuit
<i>* Toxocarose oculaire</i>	
* Enfants/ adolescents	
* <i>Pica</i> (géophagie)	* Présence intra-domiciliaire de chiots/ sol contaminé par des oeufs de <i>T. canis</i>

TABLEAU 2 : Symptomatologie des Larva migrans viscérales
(modifié d'après EHRARD et KERNBAUM (33, 80))

Clinique			Biologie	
	<i>Enfants</i>	<i>Adultes</i>		
Hépatomégalie	79 %	47 %	Hyperéosinophilie > 400 mm ³	100 %
Troubles respiratoires	72 %	42 %	Hyperéosinophilie > 5000 mm ³	76 %
Fièvre	69 %	71 %	Hyperleucocytose	84 %
Malnutrition	46 %	36 %	Hyper γ globulinémie >12 g / l	82 %
Troubles digestifs	44 %	60 %	Hyper γ globulinémie >30 g / l	74 %
Asthénie	38 %	63 %	Anticorps hétérophiles	74 %
Troubles neurologiques	36 %	33 %	Sérodiagnostic positif	68 %
Splénomégalie	35 %	18 %	Présence d'isohémagglutinines immunes	67 %
Anorexie	31 %	30 %	Anémie	63 %
Pâleur	29 %	12 %	Hypoalbuminémie (< 40 g / l)	62 %
Signes cutanés	23 %	29 %	Larves dans la biopsie hépatique	37 %
Adénopathies	21 %	19 %		
Oedèmes	13 %	5 %		

TABLEAU 3 : Symptomatologie de la toxocarose de l'adulte en région
Midi-Pyrénées (d'après MAGNAVAL et al.) (75, 76).

Clinique			Etat			Biologie		
<i>Début</i>	<i>N=138</i>	<i>%</i>	<i>Etat</i>	<i>N=138</i>	<i>%</i>	<i>Etat</i>	<i>N=138</i>	<i>%</i>
Asthénie brutale	42	30,4	Asthénie chronique	106	77	WB positif	138	100
Douleurs digestives	18	13	Prurit isolé	56	41	IgE totales > 150 kUI / l	110	79,7
Urticaire	10	7,2	Douleurs digestives	51	37	Présence d'IgE spécifiques	110	79,7
Asthme	9	6,5	Rhinite	40	29	Eosinophilie > 600 PE/ mm ³	102	74
Vertiges	7	5,1	Toux chronique	37	27	γ GT > 1 N	20/115	17,4
Prurit isolé	6	4,4	Urticaire	35	26	♠ VS	15	11
Diarrhée	5	3,6	Céphalées	32	23			
Eczema	5	3,6	Conjonctivite	27	20			
Oedèmes	4	2,9	Myalgies	27	20			
Epigastralgies	4	2,9	Oedèmes	21	15			
Bronchite	3	2,2	Asthme	20	14			
Adénopathies	2	1,5	Perte de poids	20	14			
Infiltrats de Loeffler	2	1,5	Arthralgies	14	10			
Myalgies	2	1,5	Eczéma	11	8			
Perte de poids	2	1,5	Hépatomégalie	3	2			

**3 - LA MALADIE DE KAWASAKI
ou
SYNDROME
ADÉNO-CUTANÉO-MUQUEUX**

I- INTRODUCTION

La maladie de KAWASAKI a été décrite pour la première fois en 1967 par le médecin japonais Tomishu KAWASAKI qui lui a donné son nom (63).

C'est une affection multisystémique d'origine encore inconnue qui survient surtout chez les enfants de 6 mois à 9 ans (23).

Initialement, cette affection avait été décrite comme un syndrome fébrile bénin. En fait, elle s'est avérée être la cause de 1 % des morts subites et alors en relation dans la grande majorité des cas avec une atteinte artérielle coronaire (94).

La maladie de KAWASAKI est devenue au niveau mondial une des étiologies les plus fréquentes des pathologies cardiaques acquises de l'enfant (88).

II - ÉPIDÉMIOLOGIE

C'est une maladie qui touche essentiellement les enfants âgés de 2 semaines à 11 ans, avec un pic d'incidence de 6 mois à 2 ans ; dans 80 % des cas, il s'agit d'enfants âgés de moins de 4 ans avec 50 % des cas avant l'âge de 2 ans (23, 86).

La maladie de KAWASAKI est plus souvent observée chez les garçons que chez les filles avec un sex ratio de 1,4 à 1,6 garçons pour 1 fille (23, 24, 86).

L'incidence varie selon les régions :

- -> les plus forts taux sont retrouvés en Asie, au Japon et en Corée, avec une incidence de 40 à 150 cas pour 100 000 enfants (86, 93),

--> aux États-Unis, l'incidence pour les enfants de moins de 5 ans est de 6 à 10 cas pour 100 000 enfants (86, 93).

--> En France, deux enquêtes récentes ont été pratiquées :

- une enquête rétrospective (39) ayant permis de mettre en évidence 550 observations de syndrome de KAWASAKI entre 1990 et 1994,
- une enquête prospective (14) du 01/03/1995 au 29/02/1996 ayant permis de rapporter 142 observations sur toute la France.

--> En Angleterre, 163 cas ont été diagnostiqués en 1990 (112).

Il existe donc une disparité entre les ethnies : les japonais, les coréens et les asiatiques en général, étant plus touchés que les noirs, eux-mêmes plus touchés que les blancs.

Cependant, une étude (24) a montré que les asiatiques vivant aux États-Unis étaient moins touchés que ceux vivant au Japon. Il existe donc certainement un facteur environnemental, de même qu'un rôle probable du mode de vie.

Les récurrences sont rares : moins de 3 % des enfants (23, 86, 93, 135) avec un taux d'incidence maximum dans les deux années qui suivent l'épisode initial (91).

Cette affection survient surtout au printemps et en hiver, par épidémies tous les 2 à 4 ans, tant au Japon qu'aux États-Unis, au Canada et en Europe (23, 86, 93, 135) avec une propagation de personne à personne et un risque plus important pour les enfants que pour la population générale (111), ce qui suggère donc une cause infectieuse bien que les étiologies soient encore inconnues (111).

III - FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque possibles de cette maladie seraient (23, 86, 93) :

- vivre à proximité d'une étendue d'eau
- avoir eu récemment une infection respiratoire
- avoir été exposé au domicile à la poussière et aux mites.

Mais ces études manquent de rigueur méthodologique et aucune preuve de ces facteurs de risque n'a pu être apportée (24).

En fait, il existe certainement d'autres facteurs de risque environnementaux, ainsi qu'une prédisposition génétique pour la maladie de KAWASAKI comme l'indique cette incidence élevée dans les pays asiatiques (10).

IV - ÉTIOLOGIES

Les étiologies de cette maladie restent encore un mystère. Depuis sa description originale, plusieurs théories sur les étiologies ont été proposées (88).

Bien que l'épidémiologie (épidémies régionales, atteinte des enfants en bas âge, cas de transmission dans la fratrie) et la clinique (fièvre, éruption cutanée) suggèrent une hypothèse infectieuse, les tentatives pour identifier un agent infectieux sont restées jusqu'ici sans succès (3, 88).

Selon les différentes études, ont été évoqués le rôle de :

- *Propionibacterium acnes* (134)
- le Streptocoque A (2, 3, 98)
- le Staphylocoque (128)
- les rickettsies (53),
- les rétrovirus (119)
- l'Epstein Barr vivus (119)
- les Sepsis(135)
- des toxines (107).

V - PHYSIOPATHOLOGIE

Toutes les études immunologiques ont confirmé que le symptôme de KAWASAKI est associé à une activation du système immunitaire du patient.

L'année 1992 (88) a vu d'importantes avancées sur sa physiopathologie.

Les lésions histologiques observées dans le syndrome de KAWASAKI correspondent à un conflit entre l'endothélium et les cellules mononucléées, entraînant une inflammation des vaisseaux de petit et de moyen calibre (plus rarement de gros calibre) avec infiltration de neutrophiles et de cellules mononucléées : lymphocytes TCD4, TCD8 et lymphocytes B.

Il existe à la fois une activation de l'endothélium (expression de molécules d'adhésion du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (MCH II)) et du système immunitaire.

Ces aspects histologiques suggèrent donc une production de cytokines :

- régulatrices : interféron γ (IFN γ)
- pro-inflammatoires : IL1 - IL6 et Tumor Nevrosis factor α . (TNF α).

Une production d'Anticorps circulants anti-cellules endothéliales, qui ont été préstimulées par l'exposition aux différentes cytokines (cytotoxicité dépendant du complément, de classe IgM, sous l'effet de l'IFN γ , ou IgG produits sous l'effet du TNF α).

Les données cliniques et biologiques de cette affection sont similaires à celles des maladies causées par des toxines bactériennes agissant comme un super antigène.

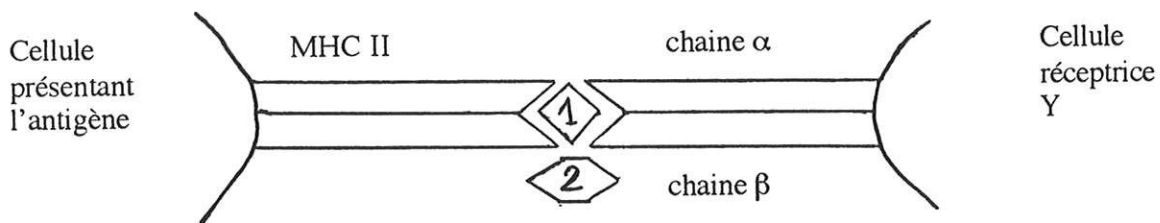
Ces maladies sont

- la scarlatine (toxine érythrogène)
- le choc toxique staphylococcique (TSST-1) (71)
- le choc toxique streptococcique (ET A ou B) (71)

Les exotoxines streptococciques et les entérotoxines staphylococciques ont un rôle de "superantigène" qui n'active pas un simple clone cellulaire T reconnaissant un Ag spécifique "classique" mais qui active toutes les cellules T exprimant le récepteur V β 2 situé sur la

portion variable de la chaîne β . Le super antigène se lie à la région $v\beta$ des récepteurs des cellules T conjointement avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Cette activation du récepteur $V\beta 2$ a été retrouvée dans la maladie de KAWASAKI. Basée sur ces observations, une étude a montré des taux élevés de cellules $TV\beta 2$ et $V\beta 8$ circulantes à la phase aiguë de la maladie et une diminution de ces cellules à la phase de convalescence (88) .

Il a donc été conclu que la maladie de KAWASAKI devait être déclenchée par des agents infectieux (jouant le rôle de toxines et donc de super-antigène).



- 1 - Antigène spécifique "classique"
- 2 - "Super-Antigène"

MCH II - Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

(d'après NADEL (88))

VI - ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES - DIAGNOSTIC

(tableau 4)

1/DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic de maladie de KAWASAKI se fonde sur des critères cliniques (tableau 4), car il n'existe pas de tests diagnostiques (114).

Pour le diagnostic, doivent être présents :

- une fièvre le plus souvent très élevée (> 39°C)
- associées à au moins quatre autres signes cliniques.

Dans ce cas là, on parle de maladie de KAWASAKI typique.

Mais le diagnostic de maladie de KAWASAKI peut tout de même être porté s'il existe une fièvre, associée à une atteinte coronaire détectée par échographie ou coronarographie (23).

D'autres signes cliniques répertoriés dans le tableau 4 peuvent être associés (23).

Cette maladie est caractérisée par 3 phases successives: une phase aiguë, une phase subaiguë et une phase de convalescence (tableau 5).

2/ LA MALADIE DE KAWASAKI TYPIQUE

Elle se caractérise par (23) :

a/ Une fièvre entre 38°3 et 40° depuis 5 jours et persistant une à deux semaines chez les patients non traités,

Une conjonctivite bilatérale, plus ou moins associée à une uvéite antérieure visible fréquemment à la lampe à fente (60 %)

Une rougeur, une sécheresse, une fissure des lèvres = chéilite (modification bucco-pharyngée la plus fréquente (31))

Un érythème diffus de la muqueuse orale et pharyngée

Une langue framboisée

Des adenopathies cervicales de plus de 1,5 cm de diamètre. La lymphadénopathie est généralement unilatérale et les adénopathies sont dures.

b/ Entre le 3ème et le 5ème jour, apparaissent :

Un exanthème polymorphe morbilliforme, marginé qui débute en général aux extrémités, à évolution pustuleuse, vésiculo-papuleuse (23, 31)

Une rubéfaction importante des paumes et des plantes

Un oedème induré scléro-oedémateux des mains et des pieds

Une éruption périnéale : bon élément diagnostique sans être pathognomonique (31)

c/ A la 2ème semaine de la maladie, il apparaît :

Une desquamation qui débute à la base des ongles des mains et des pieds.

d/ Un à deux mois après le début de la maladie, peut apparaître une ligne de Beau à la racine de l'ongle.

Dans les trois premières semaines de la maladie, des complications cardiaques sont possibles.

Chez le nourrisson de moins de 7 mois, il existe un risque de gangrène des extrémités.

D'autres signes cliniques peuvent être associés (tableau 4) (23).

3/ LA MALADIE DE KAWASAKI ATYPIQUE

Comme il n'existe pas de diagnostic spécifique, le polymorphisme et la variabilité de la date d'apparition des symptômes sont sources de difficultés diagnostiques.

Les formes atypiques c'est à dire comprenant moins de 4 critères, ne doivent pas empêcher le diagnostic, en raison du risque coronarien.

En effet, des études ont montré (61, 111) que le taux de complications artérielles coronaires est beaucoup plus haut chez les nourrissons qui présentent une maladie de KAWASAKI atypique (56 % à 90%) que chez les nourrissons qui présente une maladie de KAWASAKI typique (14 % à 20 %). Il en est de même pour la mortalité dont le taux est beaucoup plus haut dans la maladie de KAWASAKI atypique (11 % à 35 % chez les enfants (61, 111), et 20 % à 43 % chez les nourrissons), ceci comparé avec la mortalité générale de la maladie de KAWASAKI typique qui est inférieure à 2 % (5, 61, 102, 111).

Les formes atypiques présentent les mêmes altérations histologiques que les formes typiques (35).

Elles sont en augmentation croissante depuis quelques années (72, 88).

Elles sont plus fréquentes chez les nourrissons de moins de 6 mois (23) alors que le risque coronarien est grand.

Elles peuvent être caractérisées par (18, 72) :

- une apyrexie
- une atteinte vasculaire extracoronarienne :
 - . anévrisme de l'artère hépatique
 - . anévrisme de l'artère iliaque
- un hydrocholécyste
- une pyurie
 - une hématurie macroscopique (97)
 - une protéinurie (97)
- une atteinte pancréatique
- une atteinte hépatique
- une méningo-encéphalite aseptique
- une atteinte cardiaque valvulaire : tricuspide ou mitrale
- une insuffisance rénale aiguë : 2 cas ont été rapportés (117) mais l'origine vasculaire n'a pas été prouvée.

Tous ces symptômes égarent donc le diagnostic et le plus souvent, les cas de maladie de KAWASAKI atypique sont diagnostiqués rétrospectivement chez des enfants chez lesquels il est retrouvé une complication artérielle coronaire typique de la maladie de KAWASAKI (110).

Le diagnostic peut également être évoqué chez des adolescents ou des adultes chez lesquels on découvre une complication artérielle coronaire des années après le diagnostic de la maladie, passée inaperçue.

En raison de ce risque coronarien important, la maladie de KAWASAKI devrait être un diagnostic différentiel chez l'enfant de toute maladie fébrile exceptionnelle dont l'étiologie n'a pas été retrouvée (88).

4/DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE (23, 104)

Le diagnostic de maladie de KAWASAKI est avant tout clinique, mais les données biologiques peuvent aider à celui-ci.

Il est retrouvé :

- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec augmentation du nombre des formes immatures,
- une augmentation de la C-reactive-Proteine (CRP)
- une augmentation de l'alpha 1 antitrypsine
- une légère anémie
- une hypoalbuminémie
- une augmentation des immunoglobulines E (IgE)
- une hyperplaquettose : le plus souvent à la phase subaiguë et pouvant persister 3 mois
- une augmentation des transaminases est possible
- une pyurie stérile.

VII - COMPLICATIONS CARDIAQUES

Les complications cardiaques sont la cause majeure de morbidité et de mortalité dans la maladie de KAWASAKI, initialement rencontrée à la phase aiguë ou subaiguë de la maladie, (dans les 3 premières semaines (86, 93)).

1/ LES DIFFÉRENTES COMPLICATIONS

- DES PATHOLOGIES CORONAIRES

. soit une dilatation des artères coronaires

. soit des anévrismes coronariens, retrouvés

*chez 14 % à 20 % des enfants présentant une maladie de KAWASAKI typique (88, 111) (17,1 % dans une enquête récente française non publiée)

*et chez 86 à 100 % des nourrissons < 6 mois, ayant une maladie de KAWASAKI atypique (88, 111). En effet, chez le petit nourrisson, le risque coronarien est beaucoup plus élevé (18).

- DES PÉRICARDITES dans 30 % des cas (23).

- DES MYOCARDITES à la phase aiguë

- DES INFLAMMATIONS du système de conduction atrio-ventriculaire, entraînant des dysrythmies

- DES ATTEINTES VALVULAIRES, notamment mitrales, sont retrouvées dans 1 % des cas (1, 23, 92).

Les pathologies coronaires peuvent entraîner des ischémies myocardiques avec infarctus du myocarde sévère, pouvant aboutir à la mort à la phase aiguë ou subaiguë de la maladie (51, 125).

Les anévrismes coronariens se développent le plus souvent entre le 10ème jour et la 4ème semaine après le début des symptômes et sont rares après 6 semaines (20), pouvant tout de même se développer beaucoup plus tard : 6 à 12 mois après le début de la maladie.

Ces pathologies cardiaques sont diagnostiquées par l'examen clinique, l'ECG, l'échographie bi-dimensionnelle, la scintigraphie de perfusion myocardique, voire la coronarographie (23).

Les facteurs de risque du développement de ces complications sont : (23, 74, 93)

- l'âge < 5 ans
- le sexe masculin
- l'origine ethnique : asiatique
- une fièvre supérieure à 10 jours
- une reprise de la fièvre après une apyrexie de 24 heures au moins
- un taux de plaquettes > 900 000/mm³
- une hyperleucocytose
- l'importance du syndrome inflammatoire (par la CRP).

2/ ÉVOLUTION :

La plupart de ces anévrysmes (50 % voire plus) régressent dans l'année ou dans les 2 ans qui suivent le début de la maladie (52, 88, 94, 114).

Mais des études (52, 94, 136) ont montré qu'il pouvait persister des altérations histologiques des coronaires ou du myocarde (fibrose), ainsi que des altérations du flux sanguin coronarien, avec des artères coronaires apparaissant normales à la coronarographie.

En revanche, il a également été démontré (56) que le flux coronarien pouvait être préservé ainsi que la fonction myocardique, même en cas d'anévrysmes coronariens.

NAOE et al. (94) ont réalisé une étude chez des patients décédés de cause inconnue et qui avaient présenté une maladie de KAWASAKI dans leur enfance : ils présentaient tous des altérations histologiques des artères coronaires.

Les anévrysmes géants (> 8 mm) ne régressent pratiquement jamais et les patients présentant ce type d'anévrysmes ont un risque important de thrombose ou de sténose des artères coronaires, avec risque d'infarctus du myocarde (114).

Le pronostic de la maladie de KAWASAKI, lié surtout aux complications cardiaques, doit être réservé (88). Environ 0,5 % de tous les enfants présentant une maladie de KAWASAKI meurent d'infarctus du myocarde (20).

3/ RYTHME DE SURVEILLANCE CARDIOLOGIQUE : (BOZIO A., données non publiées)

- échographies cardiaques chez le malade hospitalisé
- puis contrôle impératif à la 2ème, 3ème semaines, car c'est à ce moment que se développent les anévrysmes,
- s'il n'y a pas d'anomalie, un nouveau contrôle à 2 mois suffit,
- l'intérêt de la coronarographie est discuté, car ce n'est pas un examen totalement anodin, le risque de décès existe,
- en revanche, les enfants qui ont présenté une pathologie coronaire doivent être suivis régulièrement à long terme, par échographie (66) mais aussi par scintigraphie de perfusion myocardique au diprydamole (90, 118), couplée à une épreuve d'effort.

La place de la coronarographie est là aussi à discuter.

VIII - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le syndrome de KAWASAKI est diagnostiqué uniquement sur des signes cliniques. Il faut donc éliminer :

1/ DES MALADIES INFECTIEUSES (23)

- la scarlatine
- la rougeole
- les leptospiroses
- les rickettsioses (100)
- les infections à streptocoques bêta-hémolytique

- diverses maladies virales ou bactériennes
- le pseudo-lyell staphylococcique
- le toxic-choc-syndrome
- le syndrome de Stevens-Johnson

2/ DES MALADIES NON INFECTIEUSES (23)

- des allergies médicamenteuses
- la maladie de Still
- l'intoxication au mercure et carbamazépine (100).

La plupart de ces maladies soit correspondent à un agent infectieux connu et identifiable par examen direct ou indirect, soit surviennent dans un contexte d'exposition à un agent toxique ou allergisant identifiable par enquête anamnestique soigneuse.

Ainsi le diagnostic de maladie de KAWASAKI apparaîtra souvent comme un diagnostic d'élimination. Le diagnostic différentiel le plus délicat reste souvent en pratique celui de maladie de Still.

IX - TRAITEMENT

Il a été démontré qu'un traitement précoce diminue les complications cardiaques (pathologie coronaire et plus particulièrement le développement des anévrysmes coronariens (20)) : hautes doses d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV), associées à de l'aspirine avant le 10ème jour après le début de la fièvre si possible.

1/ LE TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE

a) Avant l'utilisation des Ig , l'aspirine était plus efficace que d'autres thérapeutiques (flurbiprofène, prednisolone, corticoïdes). La posologie était l'objet de discussion : de fortes doses ont été proposées (100 à 150 mg/kg/j) mais en fait sans incidence sur les complications coronariennes.

Le schéma habituel était en fait : 30 à 100 mg/kg/j en 4 fois pendant 2 semaines puis 3 à 5 mg/kg/j en une fois jusqu'à normalisation de la VS et des plaquettes ou échographie cardiaque normale (36).

b) *FURUSHO et al. en 1984* (36) ont été les premiers à démontrer que l'association Aspirine-IgIV était plus efficace que l'aspirine seule.

Puis d'autres études ont suivi (32, 58, 96) aboutissant aux mêmes conclusions, sans que la dose paraisse influencer le pronostic.

c) *L'aspirine agit à plusieurs niveaux :*

- elle est anti-inflammatoire
 - elle est anti-agrégante
- suivant la dose administrée (88).

d) *Les doses préconisées sont :*

- 80 à 100 mg/kg/j jusqu'à l'apyrexie ou jusqu'au 14ème jour de la fièvre (23)
- puis 3 à 5 mg/kg/j pendant 6 à 8 semaines (23) ou pendant une période plus longue s'il existe des complications cardiaques.

2/ LE TRAITEMENT PAR IgIV

Plusieurs études ont démontré l'intérêt des IgIV dans le traitement de la maladie de KAWASAKI (11, 23, 32, 36, 54, 95, 96, 114) en :

- diminuant la fièvre
- diminuant surtout les complications artérielles coronaires en réduisant leur incidence mais également la sévérité des atteintes myocardiques (54).

On retrouve par contre peu d'études utilisant les IgIV seules (sans aspirine).

La dose préconisée (23, 32, 114) est de 2 g/kg en intraveineux en perfusion lente sur 10 à 12 heures.

A renouveler éventuellement 1 à 2 fois en cas de persistance du syndrome inflammatoire ou s'il existe une rechute.

Son mode d'action (58, 67, 88) : les IgIV agiraient par différents mécanismes d'action :

- immunomodulation non spécifique
- inhibition des Ac anti-endothélium
- neutralisation d'une toxine ou d'un agent bactérien
- action anti-agrégante avec baisse de la formation des thrombi de façon plus efficace que l'aspirine seule (58).

TABLEAU 4 : ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
DE LA MALADIE DE KAWASAKI -

DAJANI et al. Diagnosis and therapy of KAWASAKY disease in children.
Circulation 87 : 1776-1780.

- CRITÈRES DIAGNOSTIQUES (Principaux signes cliniques*¹)

Fièvre depuis au moins 5 jours*²

Présence de quatre des principaux signes suivants :

- . exanthème polymorphe
- . conjonctivite bilatérale
- . adénopathies cervicales > 1,5 cm*³
- . modifications des extrémités
- . modifications des lèvres et de la cavité buccale

- AUTRES ATTEINTES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Atteintes cardiaques :

- . Péricardite et myocardite à tous les stades de la maladie
- . Anomalies des artères coronaires, le plus souvent au delà de 10 jours après le début de la fièvre

Atteintes non cardiaques :

Système articulaire : *arthrite, arthralgie

Système respiratoire : *otite moyenne
*infections pulmonaires
*diarrhée, vomissements
*atteinte hépatique, hydrocholécyste

Système nerveux central:

- *importante instabilité, méningite aseptique
- *érythème et induration au point d'inoculation du bacille de Calmette et Guérin (BCG)
- *troubles de l'audition
- *augmentation de volume testiculaire
- *gangrène périphérique
- *anévrismes des artères de moyen calibre en dehors des artères coronaires

Signes biologiques :

Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec augmentation des formes immatures

C réactive protéine positive

Augmentation de l'alpha 1 anti trypsine

Anémie

Hypoalbuminémie

Augmentation des immunoglobulines E

Thrombocytose

Protéinurie

Pyurie stérile

Augmentation des transaminases.

*¹ Les patients ayant de la fièvre et moins de 4 autres critères, mais ayant une atteinte coronaire diagnostiquée par échographie ou par coronarographie sont considérés comme ayant la maladie de KAWASAKI.

*² Beaucoup d'experts pensent que, en présence des atteintes classiques, le diagnostic de maladie de KAWASAKI peut être porté par des praticiens expérimentés avant le 5ème jour de fièvre.

*³ COMMITTEE an infections Disease 1991 (36) - MELSH et HICKS, 1990 (4).

TABLEAU 5 : LES DIFFÉRENTES PHASES DE LA
MALADIE DE KAWASAKI

Phases	Atteintes cliniques et complications
Aiguë (du 1er au 11è jour)	Fièvre, conjonctivite, modifications des extrémités, érythème de la muqueuse orale, arthrite, uvéite, méningites, atteintes cardio-vasculaires (myocardites, péricardites, dysarythmies, atteintes valvulaires, pathologies coronaires)
Subaiguë (11è au 21è jour)	Irritabilité, fièvre prolongée, atteintes vésiculaires, desquamation des doigts et des pieds, atteintes cardio-vasculaires (pathologies coronaires)
Convalescence	La majorité des atteintes cliniques sont guéries. Une conjonctivite peut persister Atteintes cardio-vasculaires (pathologies coronaires)

Adapté de MELISH et HICKS 1990 (86)
NAKASHIMA et ADWARDS, 1990 (93).

4 - OBSERVATIONS

Il s'agit d'un garçon de 9 ans, qui présente comme antécédents personnels un asthme d'origine allergique (allergie aux acariens et à la poussière), traité épisodiquement par Salbutamol (VENTOLINE*).

Dans ses antécédents familiaux, sa grand-mère maternelle présente également un terrain atopique (oedème de Quincke).

Cet enfant n'a pas fait de voyages à l'étranger, il vit à la campagne dans une ferme où ses parents possèdent plusieurs chiens de jeune âge. Il joue beaucoup à l'extérieur et a souvent les mains dans la terre. Il a deux soeurs.?

I - ÉPISODE INITIAL

Cet enfant a présenté subitement huit jours avant son hospitalisation (le 18 Septembre 1995) des douleurs thoraciques en barre puis des douleurs péri-ombilicales, avec deux jours plus tard (le 20 Septembre 1995), apparition d'une fièvre à 38°5C.

Un traitement symptomatique par antispasmodiques et antipyrétiques ayant été inefficace, il était hospitalisé le 25 Septembre 1995.

A son entrée à l'hôpital, il existait une fièvre à 40°C, une altération de l'état général, des douleurs abdominales diffuses sans vomissement.

* A l'examen clinique, il était retrouvé

- un abdomen souple, sans défense, douloureux dans son ensemble,
- une hépatomégalie (débord hépatique de 4 cm du rebord costal) avec hépatalgie,
- des polyadénopathies de 2 cm environ dans toutes les aires ganglionnaires,
- une éruption généralisée d'allure scarlatiniforme et granitée,
- une chéilite, et une conjonctivite bilatérale,
- l'examen cardio-pulmonaire était normal.

Son poids à l'entrée était de 25 kg.

* Différents examens complémentaires ont été faits :

- un cliché d'abdomen sans préparation : normal
- une radiographie pulmonaire : normale
- une échographie abdominale le 27 Septembre 1995 (J2) montrait une hépatomégalie globale homogène sans autre anomalie
- une deuxième échographie abdominale le 2 Octobre 1995 (J7) devait par contre mettre en évidence une paroi vésiculaire épaissie avec suspicion d'angiocholite
- une cholangiographie par voie intraveineuse et un scanner abdominal ne mettaient pas en évidence d'anomalies vésiculaires, mais une légère hépatomégalie et une légère splénomégalie,
- un transit du grêle était également pratiqué afin d'éliminer une ascaridiose intestinale, la maman de l'enfant ayant peut-être vu un ver rond dans les selles, la semaine précédant l'hospitalisation et de taille difficile à préciser (4 cm environ),
- des examens coprologiques et parasitologiques des selles trois jours de suite étaient négatifs (les 28, 29 et 30 Septembre 1995).

* A son entrée, a été débuté un traitement par fludendazole (FLUVERMAL*) en raison de l'éventualité d'une ascaridiose pendant 4 jours à la posologie de 1 comprimé 2 fois/jour, complété par un traitement par lévamisole (SOLASKIL* le 05 Octobre 1995 (à J10) à la posologie de 75 mg/jour en une prise, devant la non amélioration des signes cliniques.

Parallèlement, un syndrome de KAWASAKI était évoqué devant le tableau clinique d'entrée puis une desquamation des doigts et des orteils à J4, ainsi que devant le tableau biologique (syndrome inflammatoire et hyperplaquettose).

Un traitement par immunoglobulines intraveineuses (A g/kg) a donc été prescrit le 29 Septembre 1995 (J4) et renouvelé le 01 Octobre 1995 (J6) à la même posologie, associé à un traitement par Aspirine à la posologie de 70 mg/kg/jour durant toute la durée de l'hospitalisation.

Il a été également associé une antibiothérapie :

- Ceftriaxone (ROCÉPHINE*) de J4 à J17 et
- Amikacine (AMIKLIN*) de J4 à J6.

En raison de la suspicion de syndrome de KAWASAKI, deux échographies cardiaques étaient demandées le 3 Octobre 1995 (J8) et le 16 Octobre 1995 (J21) et ces deux examens étaient normaux.

* Jusqu'au 13 Octobre 1995 (J18), la fièvre a été oscillante avec des pics fébriles à 41°C (tableau 6) et un état général altéré.

Un sérodiagnostic de toxocarose a donc été demandé le 9 Octobre 1995 (J14).

Une amélioration clinique et biologique a été observée le 14 Octobre 1995 (J19) et l'enfant a pu sortir du service le 17 Octobre 1995 (J22) ; le sérodiagnostic de toxocarose était toujours en cours de réalisation.

* A sa sortie :

- **Sur le plan clinique**, il persistait une asthénie, une éruption fine du tronc d'allure granitée, une petite hépatomégalie ainsi que des adénopathies dans toutes les aires ganglionnaires, mais de taille inférieure à celle de l'entrée.

- **Sur le plan biologique**, il existait une disparition du syndrome inflammatoire (CRP à 11 mg/litre) ainsi que de la cytolysé hépatique (SGOT à 47 UI/litre et SGPT à 53 UI/litre) ; le taux de plaquettes était normal (318000/mm³).

par contre, il persistait une hyperleucocytose (16730/mm³) avec une importante hyperéosinophilie (509/mm³), ainsi qu'une augmentation des γ GT (290 UI/litre) et de la 5' nucléotidase (35,1 UI/litre).

- **Un traitement** par Aspirine à dose anti-agrégante (30 mg/kg/jour) a été prescrit jusqu'à début Novembre 1995.

* Quelques jours après sa sortie, le sérodiagnostic de toxocarose s'est révélé positif :

Sérodiagnostic utilisant les Ag ES des larves de *Toxocara canis*

1/ Dosage des IgE anti-toxocara

ELSA 2 UI/litre

2/ Western-Blot

N° des bandes :

24	28	30	35	132	147	200
+	+	+	+	+	+	+

Il existait donc une toxocarose sérologique.

Parallèlement, était pratiqué un sérodiagnostic d'ascaridiose :

1/ ELISA (Extrait d'*A. suum*) = 0,722 UI/litre

2/ Immunoélectrophorèse (extraits d'*A. suum*) =
négative

--> Résultat négatif

Devant le tableau clinique et la biologie (hyperéosinophilie importante, augmentation des IgE et sérodiagnostic positif), il a donc été conclu à une Larva migrans viscérale.

Un traitement par Mébendazole* à la posologie de 650 mg/jour en une prise au cours du repas du soir, pendant trois semaines a donc été commencé le 30 Octobre 1995.

II - ÉVOLUTION

1/ HOSPITALISATION DU 03 AU 06 NOVEMBRE 1995

L'enfant a été admis à nouveau en hospitalisation pendant 3 jours, 15 jours après sa sortie, afin de refaire le point sur le plan clinique et biologique.

- A l'examen clinique, il existait une nette amélioration de l'état général avec une reprise de poids (27 kg au lieu de 25 kg), une absence de fièvre, une auscultation cardiaque normale, la persistance d'une petite hépatomégalie ainsi qu'une éruption du tronc d'allure granitée.

- Sur le plan biologique, l'éosinophilie avait nettement régressé (1770/mm³) après 5 jours de Mébendazole*, le bilan hépatique était normal (SGOT, SGPT et γ GT normales), il n'existait pas de syndrome inflammatoire, les IgE totales étaient toujours très augmentées (> 2000 KUI/litre).

- Le sérodiagnostic de la toxocarose du 06 Novembre 1995 montrait :

. dosage des IgE anti-toxocara : ELISA 1 UI/litre

. WESTERN-BLOT :

N° des bandes :

24	28	30	35	132	147	200
±	±	±	±	±	±	±

--> Toxocarose sérologique connue.

Le sérodiagnostic d'ascaridiose montrait :

ELISA 0,517 UI/litre

Immunoélectrophorèse négative

--> Résultat négatif

- Une nouvelle échographie cardiaque était pratiquée, qui était normale.

2/ CONSULTATION DU 29 NOVEMBRE 1995

L'enfant était revu en consultation deux mois après l'épisode initial.

Son état général était bon, il n'existait plus d'hépatomégalie, il persistait une éruption granitée du tronc, des membres et de l'abdomen, ainsi que des polyadénopathies, mais de petite taille.

Sur le plan biologique, le bilan hépatique ainsi que le bilan inflammatoire étaient normaux ; il persistait une hyperéosinophilie mais en régression (1370 polynucléaires éosinophiles/mm³ au lieu de 1770/mm³ au précédent bilan).

Il était retrouvé une carence en fer pour laquelle une thérapeutique martiale a été conseillée pendant 6 mois.

Les IgE totales étaient toujours très élevées (3320 KUI/litre).

La sérologie de la toxocarose était toujours positive :

Dosage des IgE anti-toxocara

ELISA 1 UI/litre

Western-Blot :

N° des bandes :

24	28	30	35	132	147	200
+	+	+	+	+	+	+

La sérologie d'ascaridiose était négative :

ELISA (extraits d'*A. suum*) = 0,613 UI/litre

Immunoélectrophorèse = négative.

3/ ÉVOLUTION ULTÉRIEURE

L'état général de l'enfant est devenu excellent.

Une nouvelle échographie cardiaque a été faite en décembre 1995 elle était normale.

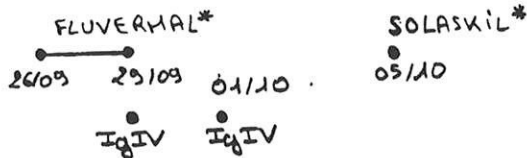
L'hyperéosinophilie a continué de régresser avec un taux à 560/mm³ en mars 1996.

Les IgE totales sont restées très élevées avec un taux à 2906KUI/litre en mars 1996.

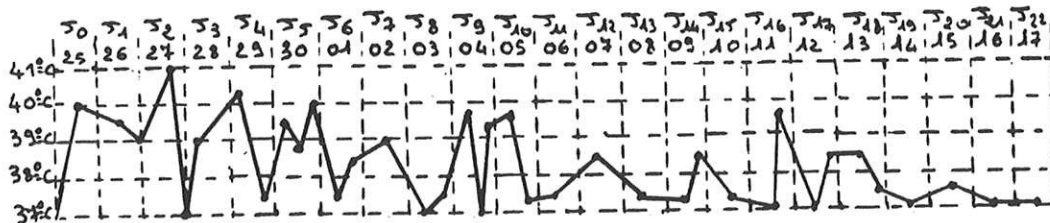
TABLEAU 6

Dates Biologie	J0 25/09/95	J2 27/09/95	J7 02/10/95	J11 06/10/95	J14 09/10/95	J17 12/10/95	J21 16/10/95
GR (mm3)	4,6	4,52	4,31	3,83	3,55	3,52	3,87
Hb (g/100ml)	12,9	12,8	12,1	10,8	10	9,9	10,9
GB (mm3)	16200	14560	21690	23320	17700	14290	16730
Neutrophiles	64 %	67,9 %	63 %	56 %	55 %	56 %	31 %
Eosinophiles (% et /mm3)	18 % = 2916	10,9 % = 1587	23 % = 4988	24 % = 5597	31 % = 5487	24 % = 3430	30 % = 5019
Basophiles	2 %	0,3 %	2 %	1 %	1 %	1 %	0
Lymphocytes	13 %	6,7 %	5 %	15 %	9 %	15 %	32 %
Monocytes	3 %	14,2 %	7 %	3 %	3 %	3 %	7 %
Plaquettes (/mm3)	382000	375000	717000	730000	560000	420000	318000
Fibrinémie (g/l)		7,31		7,99	6,5	4,33	
CRP (mg/l)	33	30	64	53	36	37	11
Gamma GT (UI/l)	195	227	273			290	
SGOT (UI/l)	65	46	202	111	68	40	47
SGPT (UI/l)	150	125	145	138	91	61	53
5' nucléotidase (UI/l)				38,2	49,5	35,7	35,1
Bilirubine totale (μ mol/l)				12	10	9	6

Thérapeutiques



Course de température



5 - DISCUSSION

I - SITUATION DE CETTE OBSERVATION DANS LE CADRE DE LA TOXOCAROSE HUMAINE

1/ÉPIDÉMIOLOGIE

De telles observations en France sont rares et concernent essentiellement des enfants qui vivent ou ont vécu dans des conditions d'hygiène très précaires.

L'interrogatoire épidémiologique s'est donc orienté vers la recherche de facteurs ayant pu entraîner une ingestion massive d'oeufs de *Toxocara sp.* (80).

En effet,

- cet enfant vit dans une ferme où existaient plusieurs chiens non vermifugés
- ses chiens déféquaient dans le jardin potager (très jeunes chiens)
- l'enfant était gros consommateur de salades vertes et de fraises.

Cependant, les autres membres de la famille étant indemnes (pas de signes cliniques ni biologiques, sérologie de toxocarose négative), ces facteurs n'étaient donc pas suffisants.

En fait, l'enfant jouait très souvent dans la terre et avait les mains maculées de terre qu'il portait à la bouche.

Il est donc probable qu'au cours de ses activités ludiques, il ait ingéré de la terre souillée par des déjections de chiens contenant des larves de *Toxocara sp.* .

Nous retrouvons donc une majorité de facteurs de risque d'ingestion massive de larves de *Toxocara sp.* (milieu de vie à la campagne dans une ferme, chiens non vermifugés, géophagie, jardin potager non clôturé) (7, 55, 76, 80).

2/SYMPATOMATOLOGIE CLINIQUE

a/ Il existe une altération de l'état général avec une importante asthénie, des douleurs abdominales diffuses, une fièvre durant plusieurs semaines (4 semaines), une hépatomégalie, une éruption cutanée prurigineuse, une conjonctivite.

Tous ces signes cliniques ont été décrits par BEAVER en 1952 (13) puis dans d'autres études (75, 76, 81).

b/ D'autre part, cet enfant présente un terrain atopique avec des crises d'asthme itératives, traitées par Salbutamol (VENTOLINE*). Cet asthme est d'origine allergique (allergie aux acariens et aux poussières).

Ce terrain atopique a donc pu exacerber les réactions aux allergènes parasites, entraînant donc probablement un tableau clinique plus bruyant (16, 21, 80), la toxocarose ayant un effet amplificateur sur les manifestations allergiques des sujets atopiques (éruption cutanée, conjonctivite) (80).

c/ En revanche, dans notre observation, on remarquera que la fièvre disparaît, l'hépatomégalie diminue et l'état général s'améliore nettement avant que ne soit commencé le traitement anti-helminthique par mébendazole. On pourra objectiver que l'évolution spontanée de la toxocarose peut se faire vers une amélioration de l'état général au bout de plusieurs semaines (13).

La symptomatologie clinique de cet enfant est donc compatible avec une Larva Migrans Viscérale, même si cette forme est rare de nos jours dans les pays industrialisés. Cependant, celle-ci peut toujours être discutable en raison de la non-spécificité des signes cliniques.

3/ASPECTS BIOLOGIQUES

Plusieurs signes biologiques de cette observation sont également en faveur d'une toxocarose évolutive :

a/ Une hyperéosinophilie majeure avec des taux allant jusqu'à 5597 polynucléaires éosinophiles par mm³ (normale < 500/mm³). Ces taux élevés sont retrouvés dans la toxocarose. En effet, d'après EHRARD et KERNBAUM, une hyperéosinophilie > 400 /mm³ existe dans 100 % des cas et > 5000/mm³ dans 76 % des cas (33, 80).

Selon une autre étude (76), une hyperéosinophilie > 600/mm³ est retrouvée dans 74 % des cas.

D'autre part, un autre argument est en faveur d'une hyperéosinophilie liée à une toxocarose : la diminution importante du nombre de polynucléaires éosinophiles après traitement par mébendazole. Cette efficacité a été prouvée dans une étude (77).

L'atopie peut expliquer un taux de polynucléaires éosinophiles élevé, mais pas aussi important en dehors d'importantes manifestations allergiques simultanées.

b/ Une augmentation des immunoglobulines E (IgE) totales.

Les différents taux sont supérieurs à 2000 KUI/litre au cours de l'hospitalisation et persistant à 3320 KI/litre, 6 mois plus tard (en avril 1996).

Ces taux élevés peuvent être corrélés à une toxocarose ; en effet, MAGNAVAL et al. (75, 76) ont mis en évidence des taux supérieurs à 150 KUI/litre dans 79,7 % des cas.

D'autre part, le Mébendazole ou la diéthyl-carbamazine n'ont pas d'effet sur le nombre total des IgE (77) ce qui peut donc expliquer une persistance de taux élevés même après traitement.

Par ailleurs, le terrain atopique entraîne également une augmentation du taux des IgE ; la part liée à la toxocarose et la part liée au terrain atopique est donc difficile à connaître ; d'autant plus qu'il n'existe pas de taux connu avant l'hospitalisation de l'enfant.

c/ Autres signes biologiques (tableaux IV et V) :

- l'hyperleucocytose (jusqu'à 23320/mm³ ici)
- l'anémie à 10 g/100 ml
- la carence en fer

d/ Le diagnostic biologique

Différentes méthodes ont été mises au point pour le diagnostic biologique de la toxocarose : un séro-diagnostic par TES-ELISA (8, 27, 28, 59, , 60, 122), ainsi qu'un sérodiagnostic par WESTERN-BLOT (49, 78) ce dernier ayant été mis au point afin d'éviter les réactions croisées possibles avec d'autres helminthiases, notamment l'ascaris, avec TES-ELISA (21, 64, 65, 99).

Dans cette observation, le sérodiagnostic de toxocarose est positif le 09/10/1996 (c'est à dire à J14) par TES-ELISA (2 UI/litre) et par WESTERN-BLOT (toutes les bandes sont positives). En effet, les profils comprenant les positivités avec les fractions de faible poids moléculaire (24, 28, 30 et 35 KD) ont été trouvés significativement corrélés à la toxocarose, alors que les positivités des seules fractions de haut poids moléculaire (132, 147, 200 KD) ont été significativement rattachées à des réactions croisées induites par différentes helminthiases (78).

Parallèlement, un sérodiagnostic d'ascaridiose est pratiqué par ELISA et Immuno-électrophorèse, qui est négatif, afin d'éliminer une réaction croisée avec l'ascaris. Il a donc été conclu à une toxocarose sérologique.

4/ EN CONCLUSION

A partir de tous ces arguments, aussi bien cliniques (tableau évocateur de Larva Migrans Viscéral) que biologiques (augmentation importante du nombre des polynucléaires éosinophiles, augmentation importante du nombre total des IgE, concomitantes à une sérologie de toxocarose positive), nous pouvons donc conclure à une toxocarose avec Larva Migrans Viscérale récente évolutive, même si ce type de tableau clinique est rare de nos jours (80).

II - SITUATION DE CETTE OBSERVATION DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE KAWASAKI

Le syndrome de KAWASAKI ou maladie de KAWASAKI reste encore de nos jours, malgré les nombreux travaux, une entité mal connue sur le plan épidémiologique, étiologique et physiopathologique.

Certains auteurs emploient le terme de syndrome (donc une association de signes appartenant à une entité clinique), et d'autre le terme de maladie, les deux termes pouvant d'ailleurs être employés successivement ou en alternance dans un même article (23, 88).

1/ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans cette observation, plusieurs facteurs épidémiologiques sont en faveur d'une maladie de KAWASAKI :

- l'âge de l'enfant : en effet, cet enfant est âgé de 9 ans et c'est une affection qui survient surtout chez les enfants de 2 mois à 11 ans (23, 86). Toutefois, elle survient le plus souvent chez des enfants plus jeunes : 80 % des cas avant l'âge de 4 ans avec 50 % des cas avant l'âge de 2 ans (23, 86),
- le sexe de l'enfant : c'est un garçon et il existe une prédominance masculine (23, 24, 86)
- même si des facteurs de risque n'ont pas été prouvés, le fait d'être exposé à la poussière et aux mites pourrait favoriser un syndrome de KAWASAKI et cet enfant vit dans une ancienne ferme (23, 86, 93).

2/ÉTIOLOGIE

Devant cette symptomatologie évocatrice de syndrome de KAWASAKI, un interrogatoire soigneux a cependant été pratiqué à son entrée à l'hôpital, à la recherche d'une maladie infectieuse bactérienne ou virale.

Dans les jours qui ont précédé le début de la symptomatologie clinique, ainsi qu'au moment de son hospitalisation, ce garçon n'a présenté aucune infection à type de rhinite, bronchite, angine, infection cutanée.

Au niveau biologique, tous les résultats des sérologies demandées ainsi que les anti-streptolysines et les anti-sptretodornases, se sont révélés négatifs, seule la sérologie de toxocarose s'est avérée positive.

3/SYMPATOMATOLOGIE CLINIQUE

Le diagnostic de maladie de KAWASAKI se fonde sur des critères cliniques (tableau 4) (23).

Doivent être présents :

- un fièvre le plus souvent très élevée
- associée à au moins quatre autres signes cliniques, ce qui est le cas dans cette observation.

En effet, il existe :

- un fièvre très élevée à 40°C, voire 41°C à J4 du début de l'hospitalisation, associée à une altération de l'état général
- une éruption cutanée d'allure scarlatiniforme ayant débuté avant tout traitement médicamenteux
- une chéilite
- une conjonctivite bilatérale
- des adénopathies disséminées, dures d'environ 2 cm de diamètre
- une desquamation des doigts et des orteils, contemporaine d'un aspect décapillé de la langue à J4 du début de son hospitalisation, mais à J10 environ du début de la fièvre.

4/BIOLOGIE

Plusieurs signes biologiques, retrouvés dans la maladie de KAWASAKI, sont présents dans cette observation (23, 104).

En effet, on a pu noter :

- une hyperplaquettose jusqu'à 730 000 plaquettes/mm³ à J11
- un syndrome inflammatoire important avec une C-réactive-proteine jusqu'à 64 mg/l (normale < 5 mg/l)
- une légère anémie à 10 g/100 ml
- une augmentation des IgE totales (> 200 KUI/litre)
- une augmentation des transaminases, pouvant exister également (SGOT à 202 UI/l et SGP à 145 UI/l pour des normales respectives de 7 à 40 UI/litre et de 10 à 55 UI/l).

5/ TRAITEMENT ET ÉVOLUTION

Après traitement par immunoglobulines intra-veineuses (1 g/kg sur 10 heures, renouvelé 2 jours plus tard), ainsi que par Aspirine (1,750 g/jour pendant l'hospitalisation), la symptomatologie clinique, ainsi que les résultats biologiques, en dehors de l'hyperéosinophilie, se sont progressivement améliorés sur 3 semaines.

Nous pouvons donc penser que le traitement a été efficace, d'autant plus que cet enfant n'a pas présenté de complications cardiaques, alors que celui-ci présentait des facteurs de risque à ces complications (23, 54, 74, 92) :

Le sexe masculin

La fièvre supérieure à 10 jours (4 semaines au total).

Une reprise de la fièvre après une apyrexie de 24 heures :

- . apyrexie le 03/10 et reprise de la fièvre le 04/10
- . apyrexie le 10/10 et reprise de la fièvre le 11/10.

Une hyperleucocytose

6/ EN CONCLUSION

Dans cette observation, plusieurs signes cliniques et biologiques sont en faveur d'un syndrome ou d'une maladie de KAWASAKI.

Ce diagnostic a été porté sur des critères cliniques et après élimination d'autres maladies.

En effet, cette affection étant mal connue, son diagnostic est un diagnostic d'élimination.

Cependant, en raison du risque coronarien important, le diagnostic doit être évoqué devant toute maladie fébrile exceptionnelle (88) comme dans cette observation dont l'étiologie n'a pas été retrouvée et le traitement par immunoglobulines intraveineuses doit être débuté le plus tôt possible (11, 23, 32, 36, 54, 95, 96, 114).

III - COMPARAISON : LARVA MIGRANS VISCÉRALE ET MALADIE DE KAWASAKI : ASSOCIATION FORTUITE ?

- Sur le plan épidémiologique :

Le tableau de Larva migrans viscérale décrit par BEAVER en 1952 (13) et se retrouvant dans cette observations se voit surtout chez les enfants (13, 80).

Il en est de même pour la maladie de KAWASAKI (23, 86).

- Sur le plan clinique :

De nombreux signes cliniques sont communs à ces deux affections

- . l'altération de l'état général (13, 23)
- . la fièvre pendant plusieurs semaines (13, 23)
- . l'éruption cutanée
- . la conjonctivite
- . l'hépatomégalie
- . les adénopathies > 1,5 cm

En revanche :

. la chéillite et la desquamation des doigts et des orteils ne se retrouvent pas dans la toxocarose.

- Sur le plan biologique :

- . l'anémie
- . l'augmentation des IgE totales
- . l'hyperleucocytose

se retrouvent également dans les deux affections.

En revanche, nous ne retrouvons jamais dans la littérature :

- . d'hyperplaquettose associée à une toxocarose
- . d'hyperéosinophilie dans le syndrome de KAWASAKI.

Il existe bien donc deux affections distinctes associées : une Larva Migrans Viscérale et une maladie de KAWASAKI dont l'association fortuite semble plus probable.

- Sur le plan physiopathologique :

Il ne semble pas y avoir de corrélation concernant les paramètres de l'inflammation entre les deux affections sachant qu'il y aura production :

- . d'interleukines 4 et 5 dans la toxocarose
- . d'interleukines 1 et 6 dans la maladie de KAWASAKI.

ce qui n'a pu être montré dans notre observation.

La physiopathologie du syndrome de KAWASAKI restant mal connue, on ne peut à priori pas exclure que l'Ag de toxocarose ne pourrait pas jouer le rôle de super-antigène.

6 - CONCLUSION

Cette étude, bien que portant sur un seul cas, permet de souligner plusieurs points :

La toxocarose humaine est restée pendant de très nombreuses années une rareté parasitologique. Les progrès accomplis depuis une dizaine d'années au niveau biologique, surtout, ont permis de dévoiler l'ampleur du spectre de cette helminthiase.

De par sa fréquence, celle-ci peut être qualifiée d'helminthiase majeure dans les pays industrialisés.

Si la prévention de cette maladie est aisée, son diagnostic et son traitement sont beaucoup plus difficiles. Des campagnes de prévention devraient donc être menées.

La Larva migrans viscérale telle que l'a décrite BEAVER en 1952 (13) est très rare en France ; en effet, les formes peu symptomatiques ou asymptomatiques avec seulement présence d'une hyperéosinophilie sanguine sont les plus fréquentes.

Cette étude montre donc qu'un tel tableau peut encore exister dans nos régions, sa transmission se faisant essentiellement par géophagie.

D'autre part, malgré les progrès qui ont été faits depuis quelques années en matière de sérodiagnostic de toxocarose, des réactions croisées avec d'autres helminthiases sont toujours possibles (22, 64, 65, 99, 104), notamment avec l'ascaridiose.

Le diagnostic de toxocarose doit donc toujours être prudent.

La maladie de KAWASAKI (ou syndrome de KAWASAKI) bien que relativement fréquente chez l'enfant (29, 86) reste encore très mal connue et de diagnostic difficile, celui-ci étant essentiellement clinique.

Les conséquences de cette maladie peuvent être très graves, en raison des complications cardiaques (86, 93).

Son diagnostic est un diagnostic d'élimination, mais cette affection doit toujours être évoquée devant toute maladie fébrile exceptionnelle dont l'étiologie n'a pas été retrouvée (88), afin de débiter le plus tôt possible, un traitement par immunoglobulines intraveineuses et par Aspirine, l'efficacité de cette association ayant été prouvée (11, 23, 32, 36, 54, 95, 96, 114).

Les étiologies de la maladie de KAWASAKI ne sont pour l'instant que des hypothèses (88).

L'étiologie parasitaire n'a jusque-là jamais été évoquée de façon formelle. Cette étude vient souligner l'association de cette affection avec la toxocarose. Fortuite ou non, la simultanéité de ces entités nosologiques pose la question d'un lien de causalité entre certaines parasitoses et certains cas de maladie de KAWASAKI, en tout cas de la possibilité de similitudes cliniques et biologiques remarquables.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. **AKAGI T. ; KATO H. ; INOSSE O. ; SATO N. ; IMAMURA S.**
Valvular heart disease in Kawasaki syndrome : Incidence and natural history.
Am. Heart. 1990 ; 120 : 366-72
2. **AKIYAMA T. ; TAMAUCHI H. ; NAKAZATO K. ; YASHIRO K. ; ITOH Y.**
Possible role of streptococcus pyogenes in mucocutaneous lymph node syndrome XI.
Immunoelectron microscopic observation of protoplast-like "spherical bodies" detected in peripheral blood of MCLS patients.
Acta Paediatr. Jpn 1991 , 33 : 292-99
3. **ANDERSON DG. ; WARNER G. ; BARLOW E.**
Kawasaki disease associated with streptococcal infection within a family.
J. Paediatr. Child Health 1995 , 31(4) : 355-7
4. **ARPINO C. ; GATTINARA GC. ; PIERGILI D. ; CINATOLO P.**
Toxocara infection in children - A case-control study
Epilepsia 1990 , 31 : 33-36
5. **ASAI T. ;**
Evolution method for the degree of seriousness in Kawasaki disease
Acta Pediatr. Jpn 1983 , 25 : 170
6. **BADLEY J. ; GRIEVE RB. ; ROCKEY JH. ; GLICKMAN CT.**
Immune mediate adherence of eosinophils to Toxocara canis infective larvae.
Parasite Immunol 1987, 9 : 133-43
7. **BAIXENCH MT. ; MAGNAVAL JF. ; DORCHIES P.**
Epidémiologie de la toxocarose chez les étudiants de l'école nationale vétérinaire de Toulouse.
Rev. Med. Vet. 1992, 143 : 749-52
8. **BAN J. ; MEHTA KA. ; GLICKMAN CT. ; BLOCKER R., EPPES BM.**
Asymptomatic toxocariasis in children. A prospective study and a treatment trial.
Clin. Pediatr. 1987, 27 : 441-46.
9. **BARDON R. ; CUELLAR C. , GUILLIN JZ.**
Evaluation by larval recovery of mebendazole activity in experimental murine toxocariasis.
Int. J. Parasitol. 1995, 25(5) : 587-92
10. **BARRIGA O.O.**
A critical look at the importance prevalence and control of toxocariasis and the possibility of immunological control.
Vet. Parasitol. 1988, 29 : 195-234.

11. **BARRON KS. ; MURPHY DJ. ; SILVERMAN ED. ; RUTTENBERG HD.,
WRIGLET GB. ; FRANKLIN W., GOLDBERG SJ. ; HIGASHINO SM., COX DG.,
LEE M.**
Treatment of Kawasaki syndrome : a comparison of two dosage regimens of
intravenously administered immune globulin.
Journal of Pediatrics 1990, 117 : 638-44

12. **BARTELINK AKM., KORTBEEK LM., HUIDEKOPER HJ. ; MEULENBELT J. ;
VAN KNAPEN F.**
Acute respiratory failure due to Toxocara infection.
Lancet 1993, 342 : 1234

13. **BEAVER PC. ; SNYDER CH. ; et CARERRA GH.**
Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans
Pediatrics 1952, 9 : 7-19

14. **BORDERON JC., GRIMPEL E.**
Enquête prospective. XIIIème journée de Path. Inf. Pédiatrique
Marseille - 10 mai 1996 - Communication orale.

15. **BRUNELLO F., GENCHI C et FALAGIANI P.**
Détection of larva-specific IgE in human toxocariasis.
Trans R Soc. Trop. Med. Hyg 1983, 77: 279-80

16. **BUIJS J.**
Toxocara infection and the airway function. An experimental and
epidemiological study.
Thèse nationale de pharmacie, Utrecht 1993

17. **BURKE TM. ; ROBERSON E.L.**
Prenatal and lactational transmission of toxocariasis and ancylostomum
caninum. Experimental infection of the bitch before pregnancy.
Int. J. Parasitol. 1985, 15 : 71-75

18. **BURNS JC. ; WIGGINS JW Jr., TOEWS WH, et al**
Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age.
J. Pediatr. 1986, 109 : 759-63

19. **CALHOUN FP.**
Intraocular invasion by the larva of *ascaris*.
Arch. Ophthalmol. 1937, 18 : 963-70

20. **Committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics (1991)**
Kawasaki disease
In : report of the Committee on Infectious Disease (pp. 282-286)
Elk Grove Village, IL : Academy of Pediatrics.

21. **COOKSON (WOCM). ; YOUNG RP. ; SANDFORD AJ. ; MOFFATT MF. ; SHIRAKAWA T. ; SHARP PA. ; FAUX JA. ; JULIER G. ; LE SOUEF PN. ; NAKUMURA Y. ; LATHROP GM. ; HOPKIN JM.**
Maternal inheritance of atopic Ig E responsiveness on chromosome 119
Lancet 1992, 340 : 381-84
22. **CUELLAR C. ; FENOY S. ; GUILLEN JL.**
Cross reactions of sera from *Toxocara canis* infected mice with *toxascaris leonina* and *ascaris suum* antigens.
Int. J. Parasitol. 1992; 22 : 301-7
23. **DAJANI AS. ; TAUBERT KA. ; GERBER MA. ; SHULMAN ST. ; FERRIERI P. ; FREED M. ; TAKAHASHI M. ; BIERMAN FZ. ; KARCHMER AW. ; WILSON W. ; RAHIMTOOLA SH. ; DURACK DT. ; PETER G.**
Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children.
Circulation 1993, 87 : 1776-80
24. **DAVIS RL. ; WALLER PL. ; MUELLER BA. ; DYKEWICZ CA. ; SCHONBERGER LB.**
Kawasaki syndrome in Washington state - Race specific incidence rates and residential proximity to water.
Arch. Pediatr. Adolesc. Med 1995, 149 : 66-9
25. **DE CARLI M. ; ROMAGNANI S. ; DEL PRETE G.**
Human T-cell response to the antigens of *Toxocara canis*. A model of preferential in vitro and in vivo activation of th 2 cells.
In *Toxocara* and toxocariasis, JW Lewis, RM Maizels ed, British Society for Parasitology.
Londres 1993, p125-32
26. **DEL PRETE GF. ; DE CARLI M. ; MASTROMAURO C. ; BIAGIOTTI R. ; MACCHIA D. ; FAHAGIANI P. ; RICCI M. ; ROMAGNANIS S.**
Purified protein derivative of mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigens of *Toxocara canis* expand in vitro human T cell with stable and opposite (type 1 T-helper or Type 2 T-helper) profile of cytokine production.
J. Clin. Invest. 1991, 88 : 346-50
27. **DE SAVIGNY DH.**
In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for the production of *Toxocara* ES antigens for use in serodiagnostic tests for visceral larva migrans.
J. Parasitol. 1975, 61 : 781-82
28. **DE SAVIGNY DH. ; VOLLER A. ; WOODRUFF AW.**
Toxocariasis : serological diagnosis by enzyme immunoassay.
J. Clin. Pathol. 1979, 32 : 284-88

29. **DROMER C. ; CONSTANTIN A. ; AMAR J. ; CAULIER M. ; BILLEY T. ; CHAMONTIN B. ; MAGNAVAL JF. ; FOURNIE B.**
Rheumatologic manifestations of visceral larva migrans (toxocarasis)
Rev. Rhum. 1993, 60 : 522-25
30. **DUBINSKY P. ; HAVARIOVA-REITEROVA K. ; PEOTKO B. , HOVORKA I. ; TOMAOSOVIOCOVA O.**
Role of small mammals in the epidemiology of Toxocariasis.
Parasitology 1995, 110(Pt2) : 187-93
31. **DUCOS MH. ; TAIEB A. ; SARLANGUE J. ; PEREL Y. ; PEDESPAN JH. ; HEHUNSTRE JP. ; JIMENEZ M. ; MALEVILLE J.**
Manifestations cutanées de la Maladie de Kawasaki.
A propos de 30 observations.
Ann. Dermatol. Venereol. 1993, 120(9) : 589-97
32. **DURONG PISITKUL K. ; GURURAJ VS. ; PARK JM. ; MARTIN CF.**
The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease : a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment.
Pediatrics 1995, 96(6) : 1057-61
33. **EHRARD T. ; KERNBAUM S.**
Toxocara canis et toxocarose humaine.
Bull. Inst. Pasteur 1979, 77 : 225-87
34. **ENGLE MA. ; FATICA NS. ; BUSSEL JB. ; O'LOUGHLIN JE. ; SNYDER HS. ; LESSER MC.**
Clinical trial of single-dose intravenous gamma globulin in acute Kawasaki disease.
American Journal of Diseases of Children 1989, 143 : 1300-04
35. **FUJIWARA H. ; FUJIWARA T. ; HAMASHIMA Y.**
Pathology of Kawasaki disease in the healed stage : relationship among Kawasaki disease with clinically typical and untypical cases, and infantile periarteritis nodosa.
Prog. Med 1986, 5 : 13-18
36. **FURUSHO K. ; KAMIYA T. ; NAKANO H. ; KIYOSAWA N. ; SHINOMIYA K. ; HAYASHIDERA T. ; TAMURA T. ; HIROSE O. ; MANABE Y. ; YOKOYAMA T. ; KAWARANO M. ; BABA K. ; MORI C.**
High dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease.
Lancet 1984, 2 : 1055-58
37. **GALINDO V.**
Toxocarose et syndromes neurologiques.
Mémoire DEA d'épidémiologie - Bordeaux 1993
38. **GAUCHIE V. ; CHAILLET P. ; BIGAIGNON G. ; TOMASI JP. ; VERVORT T.**
Etude comparative des infections à *Toxocara* en Belgique et dans les autres pays.
Acta Clin. Belg. 1990, 45 : 227-39.

39. GAUDELUS J. ; GUILLOIS B.

Enquête rétrospective. XIIIème journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique.
Marseille - 10 mai 1996. Communication orale.

40. GILLESPIE SH. ; BIDWELL D. ; VOLLER A. ; ROBERTSON BD. ; MAIZELS RM.

Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme-linked
immunosorbent assay.
J. Clin. Pathol. 1992, 46 : 551-54.

41. GLICKMAN LT.

The epidemiology of human toxocariasis. In *Toxocara* and toxocariasis.
J.W. Lewis et R.M. Maizels ed.
British Society for Parasitology
Londres 1993, p 3-10

42. GLICKMAN LT. et CYPESS RH.

Toxocara infection in animal hospital employees.
Am. J. Public Health 1977, 67 : 193-95

43. GLICKMAN LT. , CYPESS R. ; HILES D. ; GESSNER T.

Toxocara specific antibody in serum and aqueous humor of a patient with
serologically proven toxocariasis.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1979, 28 : 29-35.

44. GLICKMAN LT. ; MAGNAVAL JF.

Zoonotic roudworm infections
Infect. DIS. Clin. North Am. 1993, 7(3) : 717-32

45. GLICKMAN LT. ; MAGNAVAL JF. ; BROCHIER B.

Séroprévalence des larvas migrans viscérales dans la région midi-pyrénées.
Presse Med 85, 14 : 1094

**46. GLICKMAN LT. ; MAGNAVAL JF. ; DOMANSKI LM. ; SHOFER FS. ;
LAURIA SS. ; GOTTSTEIN B. ; BROCHIER B.**

Visceral larva migrans in french adults. A new disease syndrome ?
Am. J. Epidemiol. 1987, 125 : 1019-33

47. GLICKMAN LT. ; SCHANTZ PM.

Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis.
Epidemiol. Rev. 1981, 3 : 230-50.

48. GLICKMAN LT., SCHANTZ PM. ; GRIEVE RB.

Toxocariasis. In immunodiagnosis of parasitic diseases. Vol 1 K.W. Walls et PM.
Schantz ed., Academic Press - New-York 1986, p 210-231

49. GUEGLIO B. ; DE GENTILE L. ; N'GUYEN JH. ; ACHARD J. ; CHABASSE D. ; MARJOLET M.
Epidemiologic approach to human toxocariasis in Western France.
Parasitol. Res. 1994, 80 : 531-6.
50. GUITTON C.
Contribution à l'étude de l'épidémiologie de l'ascaridiose à *T. Canis* chez le chien.
Mémoire DEA de parasitologie. Montpellier 1987.
51. HAMAOKA K. ; OHMOCHI Y. ; OROUCHI Z.
Reversible left ventricular dysfunction with coronary stenotic or obstructive lésions in Kawasaki disease.
Coron. Artery. Dis. 1993, 4(1) : 83-6
52. HAMAOKA K. ; ONOUCHI Z. ; OHMOCHI Y.
Coronary flow reserve in children with Kawasaki disease without angiographic evidence of coronary sténosis.
Am. J. Cardiol. 1992, 69 : 691-92
53. HAMASHIMA Y. ; KISHI K. ; TASAKA K.
Rickettsia-like bodies in infantile acute febrile mucocutaneous lymph-node syndrome
Lancet 1973, 2 : 42-44
54. HANEDA N. ; MORI C.
Histopathologic and coronary angiographic assessment of effectiveness of aspirin or aspirin and gammaglobulin in Kawasaki disease.
Acta Paediatr. Jpn 1993; 35(4) : 294-7
55. HERRMANN R. ; GLICKMAN LT. ; SCHANTZ PM. ; WESTON MG. ; DOMANSKI LM.
Seroprévalence of zoonotic toxocariasis in the United States (1971-1973)
Am. J. Epidemiol. 1985, 122 : 890-96.
56. HIJAZI ZM. ; UDELSON JE. ; SNAPPER H. ; RHODES J. ; MARX GR. ; SCHWARTZ SL. ; FULTON DR.
Physiologic significance of chronic coronary aneurysms in patients with Kawasaki Disease.
J. Am. Coll. Cardiol. 1994, 24(7) : 1633-38
57. HILL IR. ; DENHAM DA. ; SCHOLTZ CL.
Toxocara canis larvae in the brain of a british child.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1985, 79 : 351-54

58. **INAGAKI M. ; YAMADA K.**
Inhibitory effects of high-doses of intravenous globulin on platelet interaction with the vessel wall in Kawasaki disease.
Acta Paediatr. Jpn 1991, 33 : 791-98
59. **JACQUIER P. ; GOTTSTEIN B. ; STINGELIN Y. ; ECKERT J.**
Immunodiagnosis of Toxocariasis in humans. Evaluation of a new enzyme-like immunosorbent assay kit.
J. Clin. Microbiol. 1991, 29 : 1831-35
60. **JEANNERET JP.**
Epidémiologie de la toxocarose dans la région jurasienne.
Thèse d'état de sciences - Neuchâtel 1991
61. **JOFFE A. ; KABANI A. ; JADAVJI T.**
Atypical and complicated Kawasaki disease in infants.
Do we need criteria ?
West J. Med. 1995, 162 : 322-27
62. **JOSEPHS DS. ; BHINDER P. ; THOMPSON AR.**
The prevalence of *Toxocara* infection in a child population
Public Health 1981, 95 : 273-75
63. **KAWASAKI T.**
Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes (Japanese).
Jpn J. Allergy 1967, 16 : 178-222
64. **KENNEDY MW. ; MAIZELS RM. ; MEGHJI M. ; YOUNG L. ; QURESHI F. ; SMITH HV.**
Species-specific and common epitopes on the secreted and surface antigens of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* infective larvae.
Parasite Immunol. 1987, 9 : 407-20
65. **KENNEDY MW. ; TIERNEY J. ; YE P. ; Mc MONAGLE FA. ; Mc INTOSH A. ; Mc LAUGHLIN D. ; SMITH HV.**
The secreted and somatic antigens of the third stage larvae of *Anisakis simplex* and antigen relationship with *Ascaris suum*, *Ascaris lumbricoïdes* and *Toxocara canis*.
Mol. Bioch. Parasitol. 1988, 31 : 35-46.
66. **KINOSHITA Y. ; SUZUKI A. ; NAKAJIMA T. ; ONO Y. ; ARAKAKI Y. ; KAMIYA T. ; BEPPU S.**
Myocardial contrast echocardiography of coronary artery lesions due to Kawasaki disease.
Heart Vessels 1994, 9(5) : 254-62

- 67. KOIKE R.**
The effect of Immunoglobulin in immune complexes in patients with Kawasaki disease.
(MCLS) - Acta Paediatr. Jpn 1991, 33 : 300-9
- 68. KRICHNER TH. ; ALTMAN HW.**
Parasiten larven als URSACHE unschriebener leberherde.
Pathologe 1987, 8 : 31-36
- 69. KRISTENSEN IB. ; KRISTENSEN BO.**
Sudden death caused by thrombosed coronary artery aneurysm. Two unusual cases of Kawasaki disease.
Int. J. Legal. Med. 1994, 106(5) : 277-80
- 70. LEE WAN W. ; CANO MR. ; PINCE KJ. ; GREEN RL.**
Echographics characteristics of ocular toxocariasis.
Ophtalmology 1991, 98 : 28-32
- 71. LEUNG DY. ; MEISSNER HC. ; FULTON DR. ; MURRAY DL. ; KOTZIN BL. ; SCHLIEVERT PM.**
Toxic shock syndrome toxin-secreting staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome see comments.
Lancet 1993, 4 : 342(8884) : 1385-8
- 72. LEVY M. ; KOREN G.**
Atypical Kawasaki disease : analysis of clinical presentation and diagnostic clues.
Pediatr. Infect. Dis 1990, 9 : 122-26
- 73. LOGAR J. ; KRANT A. ; LIKAR M.**
Toxocara antibodies in patients with visceral or ocular disorder in Slovenia
Infection 1993, 21 : 27-29
- 74. LU CP. ; LEE WJ. ; HO MM. ; HWANG KC.**
Risk factors of coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease.
Acta Paediatr. Sin. 1993, 34(3) : 173-80
- 75. MAGNAVAL JF.**
Elements nouveaux dans la séméiologie des larva migrans viscérales.
Presse Med. 1987, 4 : 151-54
- 76. MAGNAVAL JF.**
Toxocariasis in the Midi-Pyrénées région. In *Toxocara and Toxocariasis*, JN Lewis et RM Maizels ed. British Society for Parasitology Londres 1993, p63-69

- 77. MAGNAVAL JF.**
Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis
Parasitology 1995, 110 : 529-33
- 78. MAGNAVAL JF. ; FABRE R. ; MAURIERES P. ; CHARLET JP. ; DE LARRARD B.**
Application of the western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis.
Parasitol Res, 1991 ; 77 : 697-702
- 79. MAGNAVAL JF. ; FABRE R. ; MAURIERES P. ; CHARLET JP. ; et DE LARRARD B.**
Evaluation of an immunoenzymatic assay detecting specific anti-*Toxocara* immunoglobulin E for diagnosis and post treatment follow-up of human toxocariasis.
J. Clin. Microbiol. 1992, 30 : 2269-74
- 80. MAGNAVAL JF. ; GLICKMAN LT. ; DORCHIES Ph.**
La Toxocarose : une zoonose helminthique majeure.
Revue de médecine Vétérinaire 1994, 145 : 611-27
- 81. MAGNAVAL JF. ; MARCHESSEAU P. ; LARROUY G.**
Les syndromes de larva migrans ascaridienne dans la région Midi-Pyrénées.
A propos de 48 observations.
Bull. Soc. Pathol. Exot. 1983, 76 : 69-75
- 82. MAGNAVAL JF. ; MICHAULT A. ; CALON N. ; CHARLET JP.**
Epidemiology of human toxocariasis in La Réunion Island
Trans - R - Soc.
Trop. Med. Hyg. 1994, 88 : 531-33
- 83. MAIZELS RM. ; GEMS DH. ; PAGE AP.**
Synthesis and secretion of TES antigens from *Toxocara canis* infective larvae.
In *Toxocara and toxocariasis*, JW Lewis et RM Maizels ed., British Society for Parasitology, Londres 1993, p 141-50
- 84. MARMOR M. ; GLICKMAN LT. ; SHOFR FS. ; LAICH LA. ; ROSENBERG C. ; CORNBLATT B. ; FRIEDMAN S.**
Toxocara canis infection of children. Epidemiologic and neurpsychologic findings.
Am. J. Public. Health 1987, 77 : 554-59
- 85. MEGHJI M. ; MAIZELS RM.**
Biochemical properties of larva excretory-secretory glycoproteins of the parasite nematode *Toxocara canis*.
J. Immunol. 1987, 139 : 207-14
- 86. MELISH ME. ; HICKS RV.**
Kawasaki syndrome : clinical features. Pathophysiology, etiology and therapy.
Journal of Rheumatology 1990, 17(suppl 24) : 2-10

87. **MIMOSA MG. ; PEREIRA MC. ; ESTEVAO MH. ; BARROSO AA. ; MOTA HC.**
Eosinophilic meningoencephalitis due to *Toxocara canis*.
Eur. J. Pédiatr. 1993, 152 : 783-84
88. **NADELS S. ; MRCP, MICHAEL LEVIN ; Ph D ; FRCP.**
Kawasaki disease
Current opinion in Pediatrics 1993, 5 : 29-37
89. **NAGAKURA K. ; TACHIBANA A. ; KANEDA Y. ; KATO Y.**
Toxocariasis possibly caused by ingesting raw chicken
J. Inf. Dis. 1989, 160 : 735-36
90. **NAITO H. ; HAMADA S. ; TAKAMIYA M. ; YOSHIBAYASHI M. ; KAMIYA T. ; TAMURA S.**
Significance of dipyridamole loading in ultrafast x-ray computed tomography for detection of myocardial ischemia - A study in patients with Kawasaki disease
Invest. Radiol. 1995, 30(7) : 389-95
91. **NAKAMURA Y. ; HIROSE K. ; YANAGAWA H. ; KATO H. ; KAWASAKI T.**
Incidence rate of recurrent Kawasaki disease in Japan.
Acta Pédiatr. 1994, 83(10) : 1061-4
92. **NAKAMURA Y. ; YANAGAWA H. ; KAWASAKI T.**
Mortality among children with Kawasaki disease in Japan
N. Engl. J. Med. 1992, 326 : 1246-49
93. **NAKASHIMA L. ; EDWARDS DL.**
Treatment of Kawasaki disease.
Clinical Pharmacy 1990, 9 : 755-62
94. **NAOE S. ; TAKAHASHI K. ; MASUDA H. ; TANAKA N.**
Kawasaki disease with particular emphasis in arterial lesions.
Acta Pathol. Jpn 1991, 41 : 785-97.
95. **NEWBERGER JW. ; TAKAHASHI MD. ; BEISER AS. ; BURNS JC. ; BASTIAN J. ; CHUNG KJ. ; COLAN SD. ; DUFFY E. ; FULTON DR. ; GLODE MP. ; MASON WH. ; MEISSNER HC. ; ROWLEY AH. ; SHULMAN ST. ; REDDY V. ; SUNDEL RP. ; WIGGINS JW. ; COLTON T. ; MELISH ME. ; ROSEN FS.**
A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome.
N. Engl. J. Med. 1991, 324 : 1633-39
96. **NEWBERGER JW. ; TAKAHASHI M. ; BURNS JC. ; BEISER AS. ; CHUNG KJ. ; DUFFY CE. ; GLODE MP. ; MASON WH. ; REDDY V. ; SANDERS SP. ; SHULMAN ST. ; WIGGINS JW. ; HICKS RV. ; FULTON DR. ; LEWIS AB. ; LEUNG DYH. ; COLTON T. ; ROSEN FS. ; MELISH ME.**
The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin.
New England Journal of Medicine 1986, 315 : 341-47

97. OHTA K. ; SENO A. ; SHINTANI N. ; KATO E. ; YACHIE A. ; SEKI H. ; MIYAWAKI T. ; TANIGUCHI N.
Increased levels of urinary interleukin-6 in Kawasaki disease.
Eur. J. Pediatr. 1993; 152(8) : 647-9
98. OSAWA N. , HIRATA Y. ; AKIYAMA T. ; HIRAISHI S. ; YASHIRO K.
Possible role of streptococcus pyogenes in mucocutaneous lymph node syndrome XIII. No recovery of β -haemolytic streptococcy from pharynx of MCLS patients.
Acta. Paediatr. Jpn. 1991, 33 : 166-71
99. PAGE AP. ; RICHARDS DT. ; LEWIS JW. ; OMAR HM. ; MAIZELS RM.
Comparison of isolates and species of *Toxocara* and *Toxascaris* by biosynthetic labelling of somatic and ES proteins from infective larvae.
Parasitology 1991, 103 : 451-64
100. PARHA S. ; GARAUFI A. ; YIALLAUROS P. ; THEODORIDIS C. ; KARPATIOS.
Carbamazépine hypersensitivity and rickettsiosis mimicking Kawasaki disease
Eur. J. Pediatr. 1993, 152(12) : 1040-1
101. PARSONS JC. ; BOWMAN DD. ; GRIEVE RB.
Tissue localization of excretory-secretory antigens of larval *Toxocara canis* in acute and chronic murine toxocariasis.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1986, 35 : 974-81
102. RAUCH AM.
Kawasaki syndrome : review of new epidemiologic and laboratory developments
Pediatr. Infect. Dis. J. 1987, 22 : 1016-21
103. REE GH. ; VOLLER A. ; ROWLAND HAK.
Toxocariasis in the British Isles.
Bred. Med. J. 1984, 288 : 628-29
104. REYNOLDS MS.
IV immune globuline in Kawasaki syndrome.
Prevention of coronary artery aneurysms
Hospital Therapy 1989, 77 : 88
105. ROBERTSON BD. ; BURKOT TR. ; GILLESPIE SH. ; KENNEDY MW. ; WAMBAL Z. ; MAIZELS RM.
Detection of circulating parasite antigen and specific antibody in *Toxocara canis* infections.
Clin. Exp. Immunol. 1988, 74 : 236-41

- 106. ROBERSTON BD. ; RATHAUR S. ; MAIZELS RM.**
Antigenic and biochemical analysis of the ES molecules of *Toxocara canis* infective larvae.
In Helminths zoonoses, S. Gaerts et al ed., Martinus Nijhoff La Haye 1987,
p 167-74
- 107. ROGERS MF. ; KOHEL RL. ; HURWITZ ES. ; JILLSON CA. ; HANRAKAN JP. ;
SCHONBERGER LB.**
Kawasaki syndrome. Is exposure to rug shampoo important ?
Am. J. Dis. Child. 1985, 139 : 777-79
- 108. ROIG J. ; ROMEU J. ; RIERA C. ; TEXIDO A. ; DOMINGO C. ; MORERA J.**
Acute eosinophilic pneumonia due to toxocariasis with bronchoalveolar
findings.
Chest. 1992, 102 : 294-95
- 109. ROMAGNONI S.**
Regulation and deregulation of human IgE synthesis.
Immunol. Today 1990, 11 : 316-21
- 110. ROWLEY AH. ; GONZALEZ-CRUSSI F. ; GIDDING SS. ; DUFFY CE. ;
SHULMAN ST.**
Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement.
J. Paediatr. Jpn 1991, 33 : 739-44
- 111. ROWLEY AH. ; GONZALEZ-CRUSSI F. ; SHULMAN ST.**
Kawasaki syndrome.
Rev. Infect. Dis. 1988, 10 : 1-15
- 112. RUDD FT.**
Enquête épidémiologique anglaise.
XIIIème journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
Marseille 10 mai 1996 - Communication orale.
- 113. RUTTINGER P. ; HADIDI H.**
MRI in cerebral toxocaral disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1991, 54 : 361-62
- 114. SAGRAVES R.**
The treatment of Kawasaki disease.
J. Pédiatr. Health. Care 1993, 7 : 278-82
- 115. SALEM G. ; SCHANTZ P.**
Toxocaral visceral larva migrans after ingestion of raw lamb liver.
Clin. Infect. Dis. 1992, 15 : 743-44

116. SELLAL F. ; PICARD F. ; MUTSCHLER V. ; MARESCAUX C. ; COLLARD M. ;
MAGNAVAL JF.
Myélite due à *Toxocara canis* (larva migrans).
Rev. Neurol. 1992, 148 : 53-56
117. SEVIN C. ; HEIDET L. ; GAGNADOUX MF. ; CHERON G. ; NIAUDET P.
Insuffisance rénale aigue au cours d'une maladie de Kawasaki.
Arch. Fr. Pediatr. 1993, 50(6) : 505-7
118. SHILLACI O. ; BANCI M. ; SCOPINARO F. ; TAVOLARO R. ; VILLOTTI G. ;
DE VINCENTIS G. ; VENTRIGLIA F. ; BORGIA MC. ; COLELLA AC. ;
COLLORIDI V.
Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc-sestamibi in children with Kawasaki
disease.
Angiology 1995, 46(11) : 1009-14
119. SHULMAN ST. ; ROWLEY AH.
Does Kawasaki disease have a retroviral aetiology ?
Lancet 1986, 2 : 545-46
120. SORR E.
Meandering ocular toxocariasis.
Rétina 1984, 4 : 90-6
121. SOULSBY E.J.L.
Larva migrans in perspective Helminth zoonose.
S. Geerts et al, ed., Martinus Nijhoff, La Haye 1987, p 137-149
122. SPEISER F. ; GOTTSTEIN B.
A collaborative study on larval excretory-secretory antigens of *Toxocara canis*
for the immunodiagnosis of human toxocariasis with Elisa.
Acta. Trop. 1984, 41 : 361-72
123. STURCHLER D. ; WEISS N. ; GASSNER M.
Transmission of toxocariasis.
J. Infect. Dis. 1990, 162 : 571-72
124. SUGANE K. ; OSHIMA T.
Purification and characterization of excretory and secretory antigen of *Toxocara*
canis larvae.
Immunology 1983, 50: 113-20
125. TAKAHASHI N. ; FUKUSHIGE J. ; HIJII T. ; IGARASHI H. ; OSHIMA A. ;
VEDA K.
Occlusion of the right coronary artery as sequelae of Kawasaki disease : the
clinical features of 9 cases.
Cardiology 1995, 86(3) : 207-10

126. TAYLOR M. ; KEANE C. ; O'CONNOR P. GIRDWOOD RWA. ; SMITH H.
Clinical features of "covert toxocarasis"
Scand. J. Infect. Dis. 1987, 19 : 693-96
127. TAYLOR M. ; KEANE C. ; O'CONNOR P. ; MULVIHILL E. ; HOLLAND C.
The expanded spectrum of toxocaral disease.
Lancet 1988, i : 692-95
128. TERAJ M. ; MIWA K. ; WILLIAMS T. ; KABAT W. ; FUKUYAMA M. ;
OKAJIMA Y. ; IGARASHI H. ; SHULMAN ST.
The absence of evidence of staphylococcal toxin involvement in the
pathogenesis of Kawasaki disease.
J. Inf. Dis. 1995, 172(2) : 558-61
129. VILLANO M. ; CERILLO A. ; NARCISO N. ; VIZIOLI L. ; DEL BASSO DE CARO M.
A rare case of *Toxocara canis* archnoïdea.
J. Neurosurg. Sci. 1992; 36 : 67-69
130. WANG C. ; HUANG CY. ; CHAN PH. ; PRESTON P. ; CHAN PY.
Transverse myelitis associated with larva migrans - Finding of a larva in
cerebrospinal fluid.
Lancet, 1983, i : 423
131. WATANABE M. ; OGAWA S. ; KAMAZAKI T. ; HIRAYAMA T.
An evaluation of coronary artery lesions of Kawasaki disease and congenital
heart disease using three dimensional digital cardiovascular angiography.
Nippon Ika Daigaku Zasshi 1994, 61(6) : 602-9
132. WILDER HC.
Nematode endophthalmitis
Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1950, 55 : 99-109
133. WOODUFF AW. ; DE SAVIGNY DH. ; JACOBS DE.
Study of toxocaral infection in dog breeders.
Br. Med. J. 1978, 2 : 1747-48
134. YAMAMOTO LG. ; MARTIN JF.
Kawasaki syndrome in the ED.
Am. J. Emerg. Med. 1994, 12(2) = 178-82
135. YANAGAWA H. ; YASHIO M. ; NAKAMURA Y. ; KAWASAKI T. ; KATO H.
Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan : from the nation wide
incidence survey in 1991 and 1992
Pediatrics 1995, 95(4) : 475-9
136. YONESAKA S. ; TAKAHASHI T. ; FURUKAWA H. ; MATUBARA T. ;
TOMIMOTO K. ; OURA H. ; NAKADA T.
Histopathological analysis of myocardial damage following Kawasaki
disease with repeated endomyocardial biopsy.
Kokyu to Junkan 1992, 40 : 375-81

TABLE DES MATIÈRES

<u>1. INTRODUCTION</u>	P.11
<u>2. TOXOCAROSE</u>	P.13
I - SITUATION DU TOXOCARA	P.14
II - INTRODUCTION ET HISTORIQUE	P.15
III-ÉPIDÉMIOLOGIE	P.16
1/ Le parasite	P.16
2/ Mode de contamination chez l'homme	P.17
3/ Le réservoir de parasites	P.17
4/ Facteurs de risque pour l'homme	P.18
5/ Prévalence de la toxocarose humaine	P.19
IV-PHYSIOPATHOLOGIE	P.21
1/ Biologie des larves de <i>Toxocara canis</i>	P.21
2/ Relation hôte-parasite et réponse immunitaire	P.21
V - ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUE DE LA TOXOCAROSE	P.23
1/ Larva Migrans viscérale	P.23
2/ Toxocarose systémique de l'adulte	P.24
3/ "Covert Toxocariasis" ("toxocarose cachée")	P.25
4/ Toxocarose neurologique	P.26
5/ Toxocarose et atopie	P.26
6/ Toxocarose oculaire	P.27
VI-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	P.28
1/ Diagnostic de certitude	P.28
2/ Diagnostic immunologique	P.28

a) <i>Les premiers tests</i>	P.28
b) <i>TES-ELISA</i>	P.28
c) <i>WESTERN-BLOT (WB)</i>	P.29
d) <i>ELISA détectant les IgE anti Ag-ES</i>	P.29
e) <i>ELISA détectant les antigènes circulants</i>	P.30
3/ Arguments biologiques indirects	P.30
VII - APPROCHE DIAGNOSTIQUE	P.31
VIII - TRAITEMENT	P.33
1/ Les traitements étiologiques	P.33
2/ Les traitements symptomatiques	P.34
3/ Traitement de la toxocarose de l'adulte	P.34
4/ Traitement de la toxocarose oculaire	P.35
<u>3 - LA MALADIE DE KAWASAKI OU SYNDROME ADÉNO-CUTANÉO-MUQUEUX</u>	P.39
I - INTRODUCTION	P.40
II-EPIDÉMIOLOGIE	P.40
III - FACTEURS DE RISQUE	P.41
IV-ÉTIOLOGIES	P.42
V-PHYSIOPATHOLOGIE	P.42
VI- ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUE - DIAGNOSTIC	P.45
1/ Diagnostic clinique	P.45
2/ La maladie de Kawasaki typique	P.45
3/ La maladie de Kawasaki atypique	P.46
4/ Diagnostic biologique	P.48
VII - COMPLICATIONS CARDIAQUES	P.49
1/ Les différentes complications	P.49
2/ Évolution	P.50
3/ Rythme de surveillance cardiologique	P.51

VIII - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	P.51
1/ Maladies infectieuses	P.51
2/ Maladies non infectieuses	P.51
IX - TRAITEMENT	P.52
1/ Traitement anti-inflammatoire	P.52
2/ Traitement par IgIV	P.53
<u>4 - OBSERVATION</u>	P.57
I- ÉPISODE INITIAL	P.58
II - ÉVOLUTION	P.63
1/ Hospitalisation du 03 au 06 Novembre 1995	P.63
2/ Consultation du 29 Novembre 1995	P.64
3/ Évolution ultérieure	P.65
<u>5 - DISCUSSION</u>	P.67
I- SITUATION DE CETTE OBSERVATION DANS LE CADRE DE LA TOXOCAROSE HUMAINE	P.68
1/ Epidémiologie	P.68
2/ Symptomatologie clinique	P.69
3/ Aspects biologiques	P.70
a) <i>Une hyperéosinophilie majeure</i>	P.70
b) <i>Une augmentation des Immunoglobulines E1 totales (IgE)</i>	P.70
c) <i>Autres signes biologiques</i>	P.71
d) <i>Le diagnostic biologique</i>	P.71
4/ En conclusion	P.72

II - SITUATION DE CETTE OBSERVATION DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE KAWASAKI	P.73
1/ Epidémiologie	P.73
2/ Étiologie	P.73
3/ Symptomatologie clinique	P.74
4/ Biologie	P.75
5/ Traitement et évolution	P.75
5/ En conclusion	P.76
III - COMPARAISON : LARVA MIGRANS VISCÉRALE ET MALADIE DE KAWASAKI: ASSOCIATION FORTUITE ?	P.77
<u>6 - CONCLUSION</u>	P.79
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	P.82

TABLEAU 1 : Facteurs de risque prouvés pour la toxocarose (d'après MAGNAVAL et al. (80))	P.36
TABLEAU 2 : Symptomatologie des larva migrans viscérales (modifié d'après EHRARDT ET KERNBAUM (33,8))	P.37
TABLEAU 3 : Symptomatologie de la toxocarose de l'adulte en région Midi-Pyrénées (d'après MAGNAVAL et Al. (75, 76))	P.38
TABLEAU 4 : Aspects cliniques et biologiques de la Maladie de KAWASAKI (d'après DAJANI et al. (23))	P.55
TABLEAU 5 : Les différentes phases de la Maladie de Kawasaki (adapté de MELISH et HICKS (), NAKASHIMA et EDWARDS ())	P.56
TABLEAU 6 : Résultats biologiques- thérapeutiques - courbe de température	P. 66

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 68

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUMÉ

Le but de ce travail est de souligner, à propos d'un cas, l'association simultanée, fortuite ou non, de deux entités nosologiques : la toxocarose et la maladie de KAWASAKI, faisant poser la question d'un lien de causalité entre certaines parasitoses et certains cas de maladie de KAWASAKI, en tout cas, de la possibilité de similitudes cliniques et biologiques remarquables.

Cette étude permet également de noter que la toxocarose, diagnostiquée le plus souvent par la découverte d'une hyperéosinophilie, peut tout de même s'exprimer en France par un tableau bruyant et rare de Larva migrans viscérale, et que la maladie de KAWASAKI est un diagnostic d'élimination, cependant devant être évoqué devant toute maladie fébrile exceptionnelle de l'enfant en raison de complications cardiaques possibles, pouvant être létales, afin qu'un traitement par Immunoglobulines intra-veineuses puisse être débuté le plus tôt possible.

MOTS CLÉS :

Toxocarose, Maladie de KAWASAKI, Hyperéosinophilie
Immunoglobulines intra-veineuses.