

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DU DES DE BIOLOGIE MEDICALE**

**Soutenu publiquement le 16 octobre 2020  
Par Mme. GODARD Sarah**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Evaluation d'une trousse ELISA permettant la mesure  
de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* pour le diagnostic d'une  
toxocarose récente**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur El Moukhtar Aliouat** Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Boualem Sendid** Professeur des Universités, Faculté de Médecine Henri Warembourg, Praticien Hospitalier au Centre de Biologie pathologie, CHU Lille

**Madame le Docteur Faïza Ajana** Praticien Hospitalier, Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, CH DRON Tourcoing

**Madame le Docteur Anne-Sophie Deleplanque** Praticien Hospitalier au Centre de Biologie pathologie, CHU Lille

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Jordan Leroy** Praticien Hospitalier au Centre de Biologie pathologie, CHU Lille





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

|   |                        |
|---|------------------------|
| Président :                                 | Jean-Christophe CAMART |
| Premier Vice-président :                    | Nicolas POSTEL         |
| Vice-présidente formation :                 | Lynne FRANJIÉ          |
| Vice-président recherche :                  | Lionel MONTAGNE        |
| Vice-président relations internationales :  | François-Olivier SEYS  |
| Vice-président stratégie et prospective     | Régis BORDET           |
| Vice-présidente ressources                  | Georgette DAL          |
| Directeur Général des Services :            | Pierre-Marie ROBERT    |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

### Faculté de Pharmacie

|  |                   |
|--|-------------------|
| Doyen :  | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-doyen et Assesseur à la recherche :                 | Patricia MELNYK   |
| Assesseur aux relations internationales :                | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur aux relations<br>avec le monde professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la vie de la Faculté :                       | Claire PINÇON     |
| Assesseur à la pédagogie :                               | Benjamin BERTIN   |
| Responsable des Services :                               | Cyrille PORTA     |
| Représentant étudiant :                                  | Victoire LONG     |

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | Nom          | Prénom    | Laboratoire  |
|------|--------------|-----------|--|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie et Santé publique                          |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie  |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière      |
| M.   | DEPREUX      | Patrick   | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL     |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie  |

|     |          |           |  |
|-----|----------|-----------|--|
| Mme | GOFFARD  | Anne      | Bactériologie - Virologie                              |
| M.  | GRESSIER | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| M.  | ODOU     | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière      |
| Mme | POULAIN  | Stéphanie | Hématologie  |
| M.  | SIMON    | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| M.  | STAELS   | Bart      | Biologie cellulaire                                    |

### Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | Nom          | Prénom        | Laboratoire   |
|------|--------------|---------------|---|
| M.   | ALIOUAT      | El Moukhtar   | Parasitologie - Biologie animale                            |
| Mme  | AZAROUAL     | Nathalie      | Biophysique et Laboratoire d'application de RMN             |
| M.   | CAZIN        | Jean-Louis    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique      |
| M.   | CHAVATTE     | Philippe      | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL          |
| M.   | COURTECUISSÉ | Régis         | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| M.   | CUNY         | Damien        | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| Mme  | DELBAERE     | Stéphanie     | Biophysique et application de RMN                           |
| Mme  | DEPREZ       | Rebecca       | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | DEPREZ       | Benoît        | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | DUPONT       | Frédéric      | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| M.   | DURIEZ       | Patrick       | Physiologie   |
| M.   | FOLIGNÉ      | Benoît        | Bactériologie - Virologie                                   |
| M.   | GARÇON       | Guillaume     | Toxicologie et Santé publique                               |
| Mme  | GAYOT        | Anne          | Pharmacotechnie industrielle                                |
| M.   | GOOSSENS     | Jean-François | Chimie analytique   |
| M.   | HENNEBELLE   | Thierry       | Pharmacognosie  |
| M.   | LEBEGUE      | Nicolas       | Chimie thérapeutique  |

|     |               |                 |  |
|-----|---------------|-----------------|--|
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques   |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire  |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire  |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie thérapeutique   |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL          |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie  |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique                   |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                                      |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie   |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique                   |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                                   |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                                   |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Médicaments et molécules pour agir<br>sur les systèmes vivants |

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | Nom      | Prénom          | Laboratoire  |
|------|----------|-----------------|--|
| Mme  | BALDUYCK | Malika          | Biochimie  |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                        |
| Mme  | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie Galénique<br>et Hospitalière |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie Galénique<br>et Hospitalière |
| Mme  | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                            |

## Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | Nom             | Prénom       | Laboratoire   |
|------|-----------------|--------------|---|
| M.   | AGOURIDAS       | Laurence     | Chimie thérapeutique  |
| Mme  | ALIOUAT         | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale                            |
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien    | Toxicologie et Santé publique                               |
| Mme  | AUMERCIER       | Pierrette    | Biochimie   |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo     | Biologie cellulaire   |
| Mme  | BARTHELEMY      | Christine    | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière           |
| Mme  | BEHRA           | Josette      | Bactériologie - Virologie                                   |
| M.   | BELARBI         | Karim-Ali    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique      |
| M.   | BERTHET         | Jérôme       | Biophysique et Laboratoire d'application de RMN             |
| M.   | BERTIN          | Benjamin     | Immunologie   |
| M.   | BLANCHEMAIN     | Nicolas      | Pharmacotechnie industrielle                                |
| M.   | BORDAGE         | Simon        | Pharmacognosie  |
| M.   | BOSC            | Damien       | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | BRIAND          | Olivier      | Biochimie   |
| M.   | CARNOY          | Christophe   | Immunologie   |
| Mme  | CARON-HOUDE     | Sandrine     | Biologie cellulaire   |
| Mme  | CARRIÉ          | Hélène       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique      |
| Mme  | CHABÉ           | Magali       | Parasitologie - Biologie animale                            |
| Mme  | CHARTON         | Julie        | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | CHEVALIER       | Dany         | Toxicologie et Santé publique                               |
| Mme  | DANEL           | Cécile       | Chimie analytique   |
| Mme  | DEMANCHE        | Christine    | Parasitologie - Biologie animale                            |
| Mme  | DEMARQUILLY     | Catherine    | Biomathématiques  |

|     |                       |                 |  |
|-----|-----------------------|-----------------|--|
| M.  | DHIFLI                | Wajdi           | Biomathématiques   |
| Mme | DUMONT                | Julie           | Biologie cellulaire  |
| M.  | EL BAKALI             | Jamal           | Chimie thérapeutique   |
| M.  | FARCE                 | Amaury          | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL          |
| M.  | FLIPO                 | Marion          | Médicaments et molécules pour agir<br>sur les systèmes vivants |
| Mme | FOULON                | Catherine       | Chimie analytique  |
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL          |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie  |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL          |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                                  |
| Mme | GROSS                 | Barbara         | Biochimie  |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques   |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                                   |
| Mme | HANNOTHIAUX           | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                                  |
| Mme | HELLEBOID             | Audrey          | Physiologie  |
| M.  | HERMANN               | Emmanuel        | Immunologie  |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA       | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique      |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                                   |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie  |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique  |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique                   |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL          |
| Mme | LIPKA                 | Emmanuelle      | Chimie analytique  |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques   |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie  |
| M.  | MOREAU                | Pierre-Arthur   | Sciences Végétales et Fongiques                                |

|     |             |           |   |
|-----|-------------|-----------|---|
| M.  | MORGENROTH  | Thomas    | Législation et Déontologie pharmaceutique                   |
| Mme | MUSCHERT    | Susanne   | Pharmacotechnie industrielle                                |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia     | Toxicologie et Santé publique                               |
| Mme | PINÇON      | Claire    | Biomathématiques  |
| M.  | PIVA        | Frank     | Biochimie   |
| Mme | PLATEL      | Anne      | Toxicologie et Santé publique                               |
| M.  | POURCET     | Benoît    | Biochimie   |
| M.  | RAVAUX      | Pierre    | Biomathématiques / service innovation pédagogique           |
| Mme | RAVEZ       | Séverine  | Chimie thérapeutique  |
| Mme | RIVIÈRE     | Céline    | Pharmacognosie  |
| M.  | ROUMY       | Vincent   | Pharmacognosie  |
| Mme | SEBTI       | Yasmine   | Biochimie   |
| Mme | SINGER      | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                                   |
| Mme | STANDAERT   | Annie     | Parasitologie - Biologie animale                            |
| M.  | TAGZIRT     | Madjid    | Hématologie   |
| M.  | VILLEMAGNE  | Baptiste  | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.  | WELTI       | Stéphane  | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| M.  | YOUS        | Saïd      | Chimie thérapeutique  |
| M.  | ZITOUNI     | Djamel    | Biomathématiques  |

### Professeurs Certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais     |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais     |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais     |

### Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | Nom      | Prénom     | Laboratoire   |
|------|----------|------------|---|
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Législation et Déontologie pharmaceutique                   |

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | Nom      | Prénom     | Laboratoire  |
|------|----------|------------|--|
| Mme  | CUCCHI   | Malgorzata | Biomathématiques                                       |
| M.   | DUFOSSEZ | François   | Biomathématiques                                       |
| M.   | FRIMAT   | Bruno      | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| M.   | GILLOT   | François   | Législation et Déontologie pharmaceutique              |
| M.   | MASCAUT  | Daniel     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| M.   | ZANETTI  | Sébastien  | Biomathématiques                                       |

### AHU

| Civ. | Nom      | Prénom    | Laboratoire  |
|------|----------|-----------|--|
| Mme  | CUVELIER | Élodie    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| Mme  | DEMARET  | Julie     | Immunologie  |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume | Biochimie  |
| Mme  | HENRY    | Héloïse   | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière      |
| Mme  | MASSE    | Morgane   | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière      |

## ATER

| Civ. | Nom       | Prénom    | Laboratoire   |
|------|-----------|-----------|---|
| M.   | GHARBI    | Zied      | Biomathématiques  |
| Mme  | FLÉAU     | Charlotte | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| Mme  | N'GUESSAN | Cécilia   | Parasitologie - Biologie animale                            |
| M.   | RUEZ      | Richard   | Hématologie   |
| M.   | SAIED     | Tarak     | Biophysique et Laboratoire d'application de RMN             |
| Mme  | VAN MAELE | Laurye    | Immunologie   |

## Enseignant contractuel

| Civ. | Nom         | Prénom  | Laboratoire                                       |
|------|-------------|---------|---|
| M.   | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière |

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## REMERCIEMENTS

En premier lieu, il me tient à cœur de remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail. Pour cela, je tiens à remercier les membres du jury. En ces quelques mots, veuillez recevoir toute ma gratitude et mon plus profond respect.

Au **Docteur Jordan Leroy**, mon directeur de thèse, sans qui, je n'aurais probablement pas eu le plaisir de travailler sur le sujet de la toxocarose. Merci à toi, de m'avoir accompagnée tout au long de ces années, tant lors ma formation en tant qu'interne dans le service de parasitologie qu'en tant de directeur de thèse. Je m'estime très chanceuse d'avoir pu travailler avec quelqu'un d'aussi passionné et investi que toi. Malgré cette année 2020 un peu particulière et un bon nombre de rebondissements, nous y sommes enfin ! Encore merci pour tout Jordan.

A Monsieur le **Professeur El Mokhtar Aliouat**, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour toute la pédagogie dont vous avez fait preuve tout au long de mon cursus et surtout lors des ED et TP lors de la préparation de l'internat qui se révélaient être les meilleurs moments de la semaine en 2015 !

A Monsieur le **Professeur Boualem Sendid**, pour m'avoir accueillie à plusieurs reprises dans son service, à la fois en tant qu'externe puis lors de mon troisième semestre en tant qu'interne et enfin lors de la réalisation de ce travail. Merci à vous pour tous les conseils bienveillants que vous nous avez prodigués à Jordan et moi.

Au **Docteur Anne-Sophie Deleplanque**, merci à toi pour toutes les connaissances que tu m'as transmises au sujet de la toxo..plasme ! J'ai vraiment apprécié les après-midis de validation à tes côtés. De plus, je tenais à te remercier pour ton aide lors de ce travail notamment pour le dosage des IgE totales !

Au **Docteur Faïza Ajana**, de me faire le plaisir d'évaluer mon mémoire et d'avoir été très réactive et bienveillante à propos de ma soutenance de thèse pendant cette période COVID/ pas COVID !

Enfin, je tenais à remercier l'ensemble de l'équipe de parasitologie ... Et quelle Equipe ! A tous les biologistes et techniciens qui m'ont appris tant de choses en parasitologie : **Monsieur Duthoit, Jean Michel, Liliane, Agnès, Rachid, Dolores, Marjorie** et ses précieux conseils pour passer un voyage de rêve, **Séverine** pour sa gentillesse inégalée, **Laurence, Emilie, Sandrine** et **Stéphanie**.

A tous mes co-internes qui m'ont accompagnée au cours de cet internat et notamment ma **Caro**, sans qui je serais certainement plus riche si on n'allait pas faire nos expéditions Famiflora et chez Louyetu.

A mon dernier co-interne, **Mael** qui m'a supportée tout au long de ce dernier semestre (et ce n'était pas une mince affaire !) qui n'était pas le plus facile tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel avec tous ces changements !!

Ensuite, à titre plus personnel, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à mon épanouissement tant sur le plan personnel que professionnel.

Un grand merci à toute **ma famille, ma belle famille** et **mes amis** sans qui tout ça... cette vie si heureuse ne serait pas possible. Merci à vous tous pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ces années ! Nous y sommes... 9 ans d'études !

Merci à ma **Maman** qui m'a accompagnée dans toutes ces épreuves années après années, de m'avoir conduite tous les jours ... A l'heure et non sans stress en première année ! De ne jamais avoir douté de moi, de m'avoir toujours soutenue et encouragée et d'avoir répondu présente lors de l'annonce des résultats ! Merci de m'avoir permis de concrétiser ce rêve ! Tm.

A **Ma Mamie** et **Mon papi**, qui m'ont hébergée lors de mes stages et lors de la préparation de mon internat. Merci à vous pour votre soutien et tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime très fort.

A tous mes **Amis** et vous êtes nombreux... MERCI. Merci pour tous ces moments de bonheurs en commençant par les peuples, les revues, les center-parcs, les soirées au Zep et l'ensemble des bars Lillois, les soirées de l'Annay, les soirées appart, les restos et surtout la championne del mundo, les soirées chez Nezha, les EVJF, les Forrest, les festigites, , les crémaillères et leurs capsules, les virées dans la Meuse, Antibes, Bourgoin-Jallieu, les Menuires, les Week End Versaillais, parisiens, bretons, à Cuq, Vauban... On en a fait des choses depuis 9 ans ! Et j'ai hâte de voir tout ce qui nous attend. Un grand merci à vous de partager tout ça avec moi, ma vie ne serait vraiment pas la même sans vous !

Enfin, à **mon Chéri**, si la Pharmacie m'a bien apportée quelque chose, c'est notre rencontre ! Je ne sais pas qui remercier pour m'avoir permis de te rencontrer si vite en deuxième année... en Cafet ! Merci de partager ma vie depuis bientôt huit ans. Merci de m'avoir appris que « *vivre le malheur d'avance c'est le vivre deux fois* ». Encore désolée d'avoir été relou ...pendant toutes ces périodes d'examens ^^ et j'ai hâte, tellement hâte, de concrétiser tous nos futurs projets... avec Crocmou bien évidemment ! Merci de me combler de bonheur. Je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>   | <b>17</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>TABLE DES ABREVIATIONS .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>PARTIE I : AGENT PATHOGENE .....</b>   | <b>23</b> |
| I.    DEFINITION.....   | 23        |
| II.   TAXONOMIE.....  | 23        |
| III.  HISTORIQUE.....   | 23        |
| IV.   MORPHOLOGIE.....  | 24        |
| V.    EPIDEMIOLOGIE .....   | 24        |
| VI.   CYCLE PARASITAIRE.....  | 26        |
| VII.  PHYSIOPATHOLOGIE .....  | 30        |
| VIII. FORMES CLINIQUES.....   | 31        |
| IX.   TRAITEMENT .....  | 35        |
| X.    PREVENTION .....  | 40        |
| <b>PARTIE II : DIAGNOSTIC DE LA TOXOCAROSE.....</b>   | <b>43</b> |
| I.    DIAGNOSTIC DIRECT.....  | 43        |
| II.   DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE .....  | 44        |
| III.  PARAMÈTRES BIOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES .....  | 49        |
| IV.   APPORT DE L'IMAGERIE .....  | 56        |
| V.    PERSPECTIVES D'AVENIR DIAGNOSTIC .....  | 59        |
| <b>PARTIE III : PROBLEMATIQUE .....</b>   | <b>65</b> |
| <b>PARTIE IV : MATERIELS ET METHODES .....</b>  | <b>67</b> |
| I.    RECRUTEMENT DES PATIENTS .....  | 67        |
| II.   COMITE D'ETHIQUE, REGLEMENTATION ET AUTORISATIONS .....   | 70        |
| III.  COMPARAISON DE METHODE ELISA .....  | 71        |
| IV.   WESTERN BLOT .....  | 75        |
| V.    IMMUNOELECTROPHORESE .....  | 78        |
| VI.   TEST D'AVIDITE DES IGG ANTI <i>TOXOCARA SP.</i> .....   | 80        |
| VII.  ANALYSES STATISTIQUES .....   | 84        |
| <b>PARTIE V : RESULTATS .....</b>   | <b>85</b> |
| I.    COMPARAISON DE METHODE DES TESTS ELISA TESTLINE® ET SCIMEDX® .....                                | 85        |
| II.   RESULTATS DE L'EVALUATION DU TEST D'AVIDITE ELISA TESTLINE® .....                                 | 89        |
| III.  ETUDE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION .....  | 90        |
| IV.   COMPARAISON DES POPULATIONS « TOXOCAROSE AIGUË ET SUBAIGUË » VERSUS « TOXOCAROSE ANCIENNE » ..... | 103       |
| V.    COMPARAISON DES POPULATIONS « HYPEREOSINOPHILIE » VERSUS « ABSENCE D'HYPEREOSINOPHILIE » .....    | 105       |

|   |            |
|---|------------|
| VI. CORRELATIONS ET P-VALUE .....   | 106        |
| VII. EVOLUTION DE L'INDICE D'AVIDITE DES IGG, DES IGE TOTALES ET DE L'HYPEREOSINOPHILIE AU COURS DU TEMPS ..... | 109        |
| <b>DISCUSSION .....</b>   | <b>117</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>129</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>141</b> |

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

|   |    |
|---|----|
| FIGURE 1 : ŒUF DE <i>TOXOCARA SP.</i> NON LARVE (A) <i>TOXOCARA CANIS</i> ADULTE (B) LARVE DE <i>TOXOCARA SP.</i> (C).....  | 24 |
| FIGURE 2 : REPARTITION MONDIALE DE LA SEROPREVALENCE HUMAINE A <i>TOXOCARA SP.</i> (30).....  | 26 |
| FIGURE 3 : CYCLE DE <i>TOXOCARA SP.</i> CHEZ LE CHIEN. SCHEMA DU CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. ....  | 27 |
| FIGURE 4 : CYCLE PARASITAIRE DE <i>TOXOCARA SP.</i> CHEZ L'HOMME .....  | 29 |
| FIGURE 5 : LARVE DE <i>TOXOCARA CANIS</i> , CLICHE DE J-P DUCLOS, SERVICE DE PARASITOLOGIE, FACULTE DE MEDECINE TOULON-<br>PURPAN .....   | 43 |
| FIGURE 6 : MISE EN EVIDENCE D'UN ARC MAJEUR DE PRECIPITATION EN IMMUNOELECTROPHORESE A PARTIR D'EXTRAITS D'ORGANES<br>GENITAUX FEMELLE D' <i>ASCARIS SUUM</i> .....   | 44 |
| FIGURE 7 : PRODUCTION DES ANTIGENES TES PAR LA METHODE DE DE SAVIGNY (88) .....   | 45 |
| FIGURE 8 : ANALYSE DES ANTIGENES TES PAR SDS PAGES. PROFIL OBTENU A PARTIR D'UNE CULTURE VIEILLIE DE LARVES(A), APRES 1<br>SEMAINE DE CULTURE (B), APRES 2 SEMAINES DE CULTURE (C), PROFIL OBTENU APRES TRAITEMENT DES AG TES PAR L'IODE (D)<br>..... | 47 |
| FIGURE 9 : <i>TOXOCARA CANIS</i> : PROFIL CARACTERISTIQUE A 7 BANDES EN WESTERN BLOT .....  | 48 |
| FIGURE 10 : MORPHOLOGIE DU POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE MATURE APRES COLORATION AU MGG (A) ET EN MICROSCOPIE<br>ELECTRONIQUE (B) (99). .....   | 51 |
| FIGURE 11 : ASPECT DES GRANULES MAJORITAIRES D'UN POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE HUMAIN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE. LA<br>MATRICE (M) EN PERIPHERIE ENTOURE UNE ZONE PLUS DENSE : LE CORE (C) .....   | 52 |
| FIGURE 12 : SCANNER THORACIQUE METTANT EN EVIDENCE UN SYNDROME ALVEOLO-INTERSTITIEL CHEZ UN HOMME DE 19 ANS<br>(135). .....   | 57 |
| FIGURE 13 : NODULES HEPATIQUES MULTIPLES CHEZ UN HOMME DE 44 ANS ATTEINT DE SYNDROME DE <i>LARVA MIGRANS VISCERALE</i> A<br>LOCALISATION HEPATIQUE (137). .....   | 58 |
| FIGURE 14 : TOXOCAROSE OCULAIRE : GRANULOME DU POLE POSTERIEUR VU EN FOND D'ŒIL .....   | 58 |
| FIGURE 15 : PLAN DE SELECTION DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE .....  | 68 |
| FIGURE 16 : PRINCIPE D'UN ELISA.....  | 71 |
| FIGURE 17 : PLAN DE PLAQUE ELISA POUR LA COMPARAISON DE METHODE ELISA SCIMEDX® ET TESTLINE® .....   | 74 |
| FIGURE 18 : ASPECT CARACTERISTIQUE D'UN WESTERN BLOT NEGATIF A GAUCHE, POSITIF A DROITE. ....   | 78 |
| FIGURE 19 : PLAN DE DEPOT D'UNE IEP .....   | 79 |
| FIGURE 20 : PRINCIPE DE L'AVIDITE DES IGG.....  | 81 |
| FIGURE 21 : PLAN DE DEPOT DES CONTROLES ET DES ECHANTILLONS POUR L'EVALUATION DE L'AVIDITE DES IGG PAR LE KIT TESTLINE®<br>.....  | 83 |



## LISTE DES TABLEAUX

|   |     |
|---|-----|
| TABLEAU 1 : TABLEAU D'INTERPRETATION DU RESULTAT DU TEST ELISA SELON TESTLINE® .....  | 75  |
| TABLEAU 2 : INTERPRETATION DE L'AVIDITE DES IGG CALCULEE SELON TESTLINE® .....  | 84  |
| TABLEAU 3 : CALCUL DES PARAMETRES UTILISES POUR ETUDIER LA VALIDITE DU TEST ELISA TESTLINE® .....   | 85  |
| TABLEAU 4 : COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS PAR LA METHODE TESTLINE® AVEC LES RESULTATS OBTENUS PAR LA METHODE<br>SCIMEDX® .....  | 86  |
| TABLEAU 5 : COMPARAISON DES REACTIONS CROISEES OBTENUES PAR LA METHODE ELISA TESTLINE® A LA METHODE ELISA<br>SCIMEDX® .....   | 86  |
| TABLEAU 6 : VALIDITE DES TESTS D'AVIDITE DES IGG ELISA TESTLINE® .....  | 89  |
| TABLEAU 7 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LEUR AGE LORS DE LA PREMIERE SEROLOGIE TOXOCAROSE .....  | 90  |
| TABLEAU 8 : TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....  | 92  |
| TABLEAU 9 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES MANIFESTATIONS CLINIQUES PRESENTEES .....  | 93  |
| TABLEAU 10 : TABLEAU RECAPITULATIF DES MANIFESTATIONS CLINIQUES RENCONTREES .....   | 95  |
| TABLEAU 11 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE ADOPTEE .....  | 96  |
| TABLEAU 12 : ETUDE DE LA REPARTITION DES PATIENTS PAR THERAPIE NON BASEE SUR L'ALBENDAZOLE .....  | 96  |
| TABLEAU 13 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LEUR TAUX D'EOSINOPHILES SANGUINS .....   | 99  |
| TABLEAU 14 : ETUDE DU TAUX DE PE SELON LE GROUPE D'AGE .....  | 99  |
| TABLEAU 15 : TABLEAU RECAPITULATIF DES PATIENTS CLASSES SELON LE TYPE D'INFECTION ET L'AVIDITE MESUREE DES IGG ANTI<br>TOXOCARA SP. ....  | 101 |
| TABLEAU 16 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE DE TOXOCAROSE .....   | 101 |
| TABLEAU 17 : MESURE DE L'INDICE D'AVIDITE DES IGG ANTI <i>TOXOCARA SP.</i> DANS LE SERUM ET LE LBA DES PATIENTS PRESENTANT UNE<br>TOXOCAROSE PULMONAIRE AIGUË .....                           | 102 |
| TABLEAU 18 : TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS PAR COMPARAISON DES POPULATIONS I : TOXOCAROSE SUBAIGUË ET<br>AIGUË VS II : TOXOCAROSE ANCIENNE .....                                | 104 |
| TABLEAU 19 : TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS DE P-VALUE OBTENUES EN COMPARANT LES POPULATIONS (I) : NON<br>HYPEREOSINOPHILIQUE VERSUS (II) : HYPEREOSINOPHILIQUE .....                    | 106 |
| TABLEAU 20 : TABLEAU RECAPITULATIF DES COEFFICIENTS DE CORRELATION ET P-VALUE CALCULES POUR L'INDICE D'AVIDITE DES IGG<br>ANTI <i>TOXOCARA SP.</i> ET LES AUTRES PARAMETRES D'INTERET .....   | 107 |
| TABLEAU 21 : TABLEAU RECAPITULATIF DES COEFFICIENTS DE CORRELATION ET P-VALUE CALCULES POUR LE TAUX D'EOSINOPHILES<br>SANGUINS ET LES AUTRES PARAMETRES D'INTERET .....                       | 107 |
| TABLEAU 22 : TABLEAU RECAPITULATIF DES COEFFICIENTS DE CORRELATION ET P-VALUE ENTRE LES IGE SERIQUES TOTALES ET LES<br>AUTRES PARAMETRES D'INTERET .....                                      | 108 |
| TABLEAU 23 : TABLEAU RECAPITULATIF DES COEFFICIENTS DE CORRELATION ET P-VALUE ENTRE LES IGG ANTI <i>TOXOCARA SP.</i> ET LES<br>AUTRES PARAMETRES D'INTERET .....                              | 109 |
| TABLEAU 24 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION APRES TRAITEMENT DU TAUX DE POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES CHEZ LES<br>PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE RECENTE .....                    | 110 |
| TABLEAU 25 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION APRES TRAITEMENT DU TAUX DE POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES SANGUINS<br>CHEZ LES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE ANCIENNE ..... | 111 |

|  |     |
|--|-----|
| TABLEAU 26 : SUIVI DE L'INDICE D'AVIDITE DES IGG ANTI <i>TOXOCARA SP.</i> DES PATIENTS NON TRAITES AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE ANCIENNE.....                              | 112 |
| TABLEAU 27 : TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI DE L'INDICE D'AVIDITE DES IGG ANTI <i>TOXOCARA SP.</i> CHEZ LES PATIENTS TRAITES..   | 113 |
| TABLEAU 28 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION DU TAUX DES IGE SERIQUES TOTALES APRES TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE AIGUË ET SUBAIGUË ..... | 114 |
| TABLEAU 29 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION DES IGE SERIQUES TOTALES CHEZ LES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE ANCIENNE.....                                    | 115 |

## TABLE DES ABREVIATIONS

Ac : anticorps

Ag : antigène

ATP : adénosine triphosphate

BHE : barrière hémato-encéphalique

BNP : peptide natriurétique de type B

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BPM : bas poids moléculaire

CD : « cluster » ou classe de différenciation

cm : centimètres

CPAg : cellules présentatrices d'antigènes

DEC : diéthylcarbazine

ECP : *eosinophil cationic protein*

EDN : eosinophil-derived neurotoxin

EIA : *enzyme-immuno assay*

EPO : eosinopéroxydase

ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*

GCSF : *granulocyte colony stimulating factor*

GM-CSF : *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

HAS : haute autorité de santé

HE : hyperéosinophilie

HPM : haut poids moléculaire

IL : interleukine

Ig : immunoglobuline

ITS : internal transcribed spacer

KDa : kilodalton

LCS : liquide cérébro-spinal

LCR : liquide céphalo-rachidien

LMV : *larva migrans viscerale*

MBP : *mannose binding protein*

ng : nanogramme

PCR : *polymerase chain reaction*

PN : polynucléaire

PE = PNE : polynucléaire éosinophile

RLFP : *restriction fragment length polymorphism*

ROS : *reactive oxygen species*

RPMI : *roswell park memorial institute medium*

Se : sensibilité

SDS-PAGES : *sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis*

SNC : système nerveux central

Sp : spécificité

VN : vrai négatif

VP : vrai positif

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

VRS : virus respiratoire syncitial

µm : micromètre

## PARTIE I : AGENT PATHOGENE

### I. Définition

La toxocarose est une helminthose cosmopolite liée à la présence tissulaire de larves de *Toxocara sp.* en impasse parasitaire. A ce jour, deux espèces sont connues comme responsables de la toxocarose humaine : le plus fréquemment *Toxocara canis*, parasite des canidés dont le chien et plus rarement *Toxocara cati*, parasite des félidés et plus particulièrement du chat. Cette zoonose généralement asymptomatique est liée au péril fécal (1) (2).

### II. Taxonomie

*Toxocara canis* et *Toxocara cati* sont actuellement les deux espèces identifiées comme responsables de la toxocarose humaine. Ces deux espèces appartiennent au genre *Toxocara* de la famille des Toxocaridae. Elles appartiennent à l'ordre des Ascaridés et font parties de l'embranchement des nématodes. Néanmoins, Il existe d'autres espèces du genre *Toxocara* telles que *T. vitulorum*, *T. leonina*, *T. malaysiensis* dont l'implication en clinique humaine est incertaine mais dont les investigations chez l'animal ont permis de mettre en évidence une capacité d'invasion tissulaire (3) (4).

### III. Historique

*Toxocara sp.* est un parasite connu depuis longtemps par les parasitologues. C'est en 1792 que Werner décrit ce nématode pour la première fois sans lui attribuer le nom de *Toxocara*. Ce n'est que bien plus tard, en 1950, que Wilder attribue le nom de *Toxocara* à une larve de nématode chez un enfant présentant un granulome rétinien (5). En 1952, Beaver et ses collaborateurs mettent en évidence l'implication des larves de *Toxocara sp.* en pathologie humaine. En effet, ils rapportèrent trois cas d'enfants présentant des lésions granulomateuses hépatiques associées à une hyperéosinophilie chronique. C'est lors de la biopsie hépatique d'un des patients qu'ils mirent en évidence une larve de nématodes (6). C'est seulement en 1953, que Beaver et Smith introduisent le terme de *larva migrans* viscérale (LMV) en décrivant la migration larvaire de *Toxocara* dans le corps humain.

#### IV. Morphologie

*T. canis* et *T. cati* sont des vers à section ronde et de couleur rosée. La taille des vers adultes varie en fonction du sexe. Les femelles mesurent entre 6 et 10 centimètres tandis que les mâles sont plus petits et mesurent 4 à 6 cm. Contrairement aux vers femelles dont l'extrémité est effilée, les mâles possèdent une extrémité postérieure recourbée en crosse (7). Les œufs sont ronds voire ovoïdes, de couleur brunâtre. Leur taille varie de 75 à 80 µm. Lorsqu'elles sont intactes, les larves de *Toxocara canis* ont un aspect trapu et font en moyenne 400 µm de long sur 20 µm dans leur plus grande largeur. Les larves de *Toxocara cati* ont une morphologie similaire (8) (9) (10) (Figure 1).

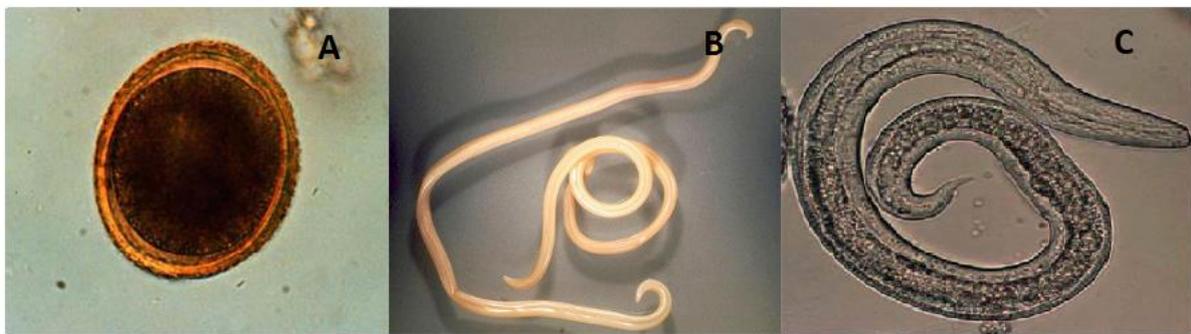


Figure 1 : Œuf de *Toxocara sp.* non larvé (A) *Toxocara canis* adulte (b) Larve de *Toxocara sp.* (C)

#### V. Epidémiologie

La toxocarose humaine est l'une des helminthoses les plus fréquentes au monde (Figure 2). Ceci s'explique par le fait que les chiens et les chats, réservoirs principaux du parasite, sont présents partout à la surface du globe, qu'ils soient sauvages ou intégrés dans nos foyers (11). Il existe, cependant, des disparités entre les réservoirs. En effet, les animaux errants ainsi que les animaux de moins d'un an ont un degré d'infestation plus élevé. Cela est lié d'une part, au cycle parasitaire et d'autre part, au contact de l'environnement souillé par les œufs de *Toxocara sp.* (12). Toutefois, les chiens et les chats ne sont pas les seules sources de contamination puisque d'autres canidés tels que les renards, les coyotes et les loups peuvent être une source de contamination pour l'homme (13). D'autres animaux tels que les lapins, les rats, la volaille peuvent être contaminés par des larves en impasse parasitaire et devenir des hôtes paraténiques, sources de contamination pour l'Homme mais également pour les chiens et les chats (14).

Le taux d'infestation des chiens est plus élevé dans les pays à bas niveau socio-économique. En 2014, la séroprévalence de *Toxocara sp.* chez les chiens errants à Bareilly (Inde) était estimée à 31,29%. Cette prévalence était plus importante chez les chiots (62,79%) (15). Dans les pays à haut niveau de vie on constate une prévalence chez le chien beaucoup moins importante de l'ordre de 4,6% en Allemagne en 2015 (16) ou 2,5% en Russie en 2019 (17). D'autre part, la séroprévalence de cette parasitose chez l'Homme est variable selon les régions du monde et le mode de vie des populations étudiées. En outre, elle dépend de la prévalence du portage chez le chien et le chat, de l'intensité de la contamination des sols, et du comportement humain favorisant la contamination (3). Dans les pays industrialisés, les bacs à sable, les aires de jeux et les jardins publics restent encore une source de contamination importante pour l'Homme malgré les mesures de prévention établies. Certaines études épidémiologiques se sont intéressées au taux de contamination des parcs (aires de jeux, bacs à sable) et des jardins. En France (1980) et en Pologne (2001), la contamination était estimée à 50 %, elle était de 63% à Lisbonne en 2017 et jusqu'à 94% en Grèce en 2018 (18) (19) (20) (21). D'autres études se sont intéressées à la corrélation entre la fréquentation des parcs et la séroprévalence de la toxocarose chez les enfants et ont montré que celle-ci était plus élevée chez les enfants fréquentant les parcs (22).

La plupart des infections à *Toxocara* étant asymptomatiques chez l'Homme, cette parasitose reste encore sous-estimée aujourd'hui. Cependant, on peut constater que la séroprévalence est plus élevée chez les enfants (liée à la géophagie ou à la maladie de PICA), dans les populations vivant en situation de précarité et chez les individus vivant en zones rurales (23). En Indonésie, la séroprévalence avait été estimée à 84,6% en 2015 chez les enfants scolarisés dans les zones rurales (24). A la même période, la prévalence dans la population européenne était estimée entre 2 et 5 % en zone urbaine et entre 14,2 et 37% en zone rurale (25). Cependant, La séroprévalence évolue au cours du temps. Ainsi, aux Etats-Unis la séroprévalence de la population est passée de 13% dans les années 90 à 5,1% en 2017 (26). En 2019, la population présentant la séroprévalence la plus élevée est la population africaine avec une séroprévalence estimée à 37,7% [25,7% ; 50,6%] (27).

D'un point de vue climatique, on peut noter que la prévalence est plus élevée dans les régions chaudes et humides, car les conditions sont optimales pour la conservation des œufs et leur embryonnement dans l'environnement. Ainsi, la séroprévalence évaluée à l'île de la Réunion était de 93% en 1994 (28). De plus, la contamination des sols est sujette à une variation saisonnière. En Allemagne, une étude avait montré que la contamination de l'environnement par des œufs de *Toxocara sp.* était plus importante de janvier à juin avec un pic en janvier et février.

L'hiver frais et humide favorise la survie prolongée des œufs jusqu'au printemps, contrairement à la période d'été (29). En effet, le développement des œufs s'effectue à partir de 4°C et s'accélère jusqu'à 37°C, température à partir de laquelle les températures deviennent dommageables pour l'embryonnement des œufs.

*In fine*, la toxocarose est une maladie cosmopolite, fréquente, dont la prévalence est sous-estimée. La contamination de l'environnement reste élevée dans le monde, même dans les pays à haut niveau de vie, et ce, malgré la mise en place de politique de prévention et d'information des populations concernant l'hygiène.

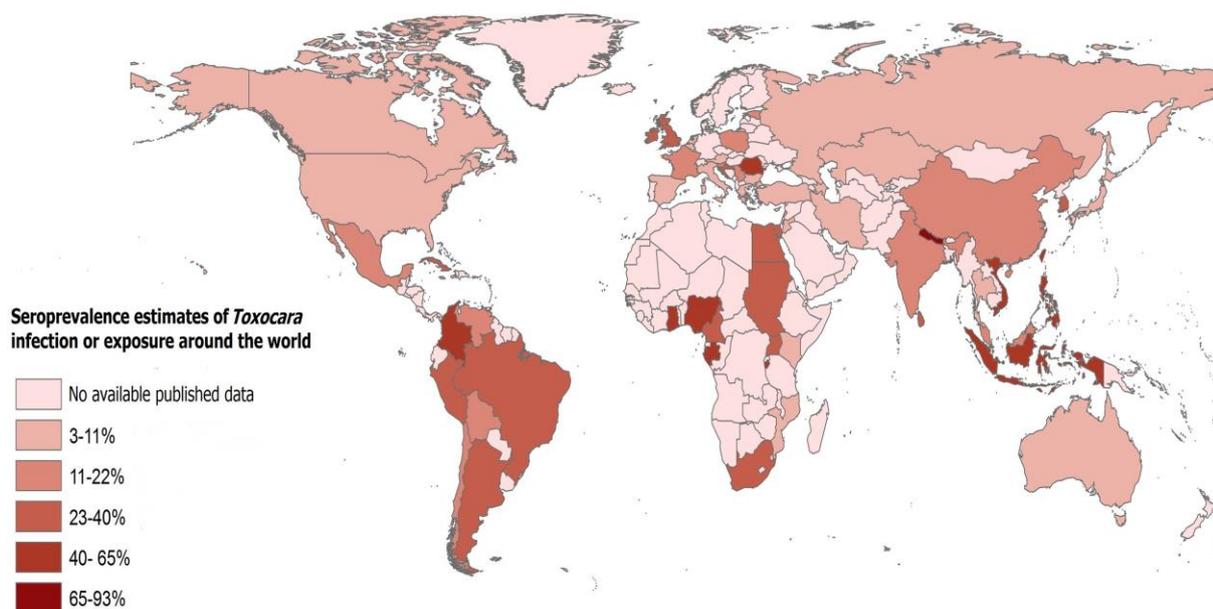


Figure 2 : Répartition mondiale de la séroprévalence humaine à *Toxocara* sp. (30)

## VI. Cycle parasitaire

Deux nématodes cosmopolites sont responsables de la toxocarose humaine : *Toxocara canis*, le plus souvent décrit et *Toxocara cati*. Ces vers vivent dans l'intestin grêle de leurs hôtes naturels, respectivement le chien et le chat.

## A. Chez l'hôte définitif

Le cycle de la toxocarose ressemble à celui d'*Ascaris lumbricoides*, en effet, *Toxocara* sp. est aussi appelé « l'Ascaris du chien ». Il existe plusieurs modes de contamination chez les hôtes définitifs (31) (Figure 3) :

- Par ingestion d'œufs de *Toxocara canis* pour le chien et *Toxocara cati* pour le chat.
- Par ingestion de larves présentes dans le lait maternel, lors de l'allaitement des petits.
- Par passage transplacentaire des larves de *Toxocara* sp.
- Par ingestion de larves présentes dans les tissus d'hôtes paraténiques (rongeurs, lombrics).

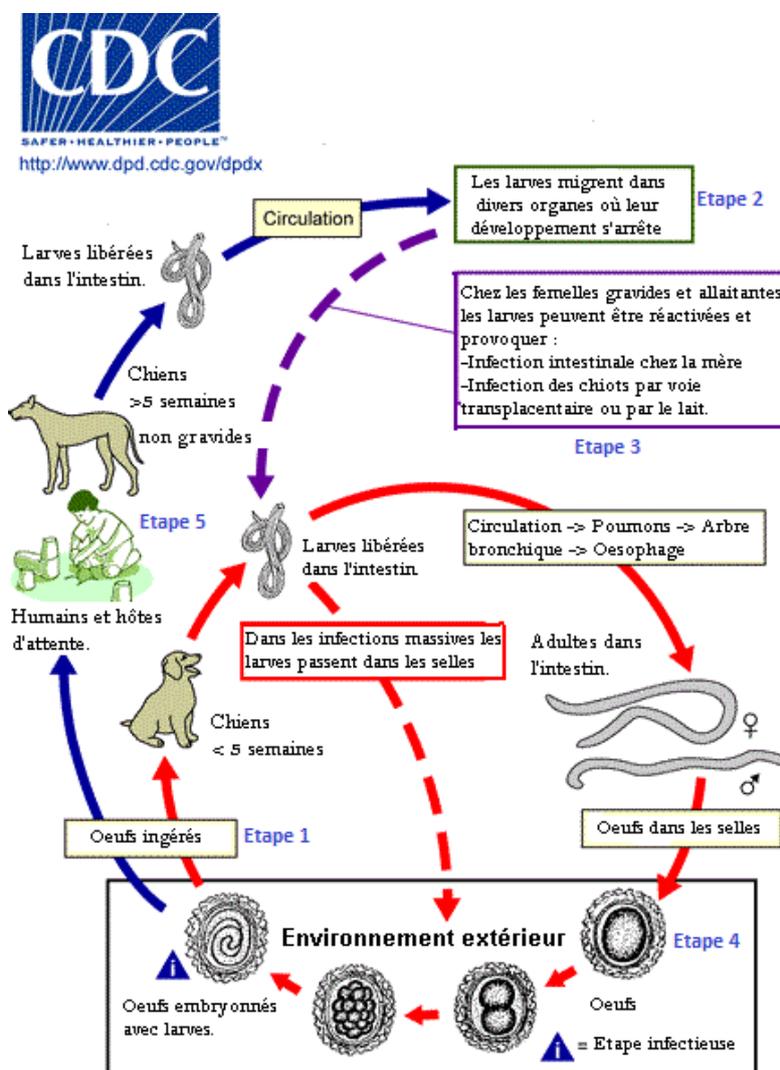


Figure 3 : Cycle de *Toxocara* sp. chez le chien. Schéma du CDC, Centers for Disease Control and Prévention.

Ainsi, ces modes de contamination expliquent pourquoi les chiots et les chatons constituent un réservoir important du parasite ainsi qu'une source de contamination majeure pour l'Homme. Par ailleurs, les chiens et chats adultes peuvent excréter des œufs mais de façon beaucoup plus rare car, chez eux, les larves sont condamnées à mourir dans les tissus. Une fois ingérés, les œufs embryonnés libèrent les larves dans l'intestin qui entreprennent une migration viscérale à l'intérieur de l'hôte (Etape 1). Les larves traversent le tube digestif, rejoignent la voie sanguine pour atteindre le foie puis les poumons où elles quittent les artéριοles pulmonaires pour arriver au cœur gauche qui les envoie dans les tissus.

Chez le chien mâle, la larve va le plus fréquemment s'enkyster et mourir dans les tissus (Etape 2). Chez la femelle, les larves en attente dans les viscères peuvent reprendre leur évolution lors des « chaleurs » ou de la gestation. Le cycle du parasite varie donc en fonction de l'imprégnation hormonale de son hôte.

Lorsqu'une femelle est gravide, les larves poursuivent leur développement jusqu'au stade adulte et migrent vers l'intestin, d'autres traversent le placenta et infestent les fœtus, d'autres gagnent les mamelles et contamineront les chiots lors de l'ingestion de lait (Etape 3). Les vers adultes sont strictement chymivores dans l'intestin de son hôte. Ils ont une prédilection pour le tiers antérieur de l'intestin grêle ce qui explique la fréquence du rejet d'adultes dans les vomitats de l'hôte. La présence de vers adultes dans l'intestin grêle permet une reproduction sexuée, qui aboutit à une ponte d'œufs non embryonnés dans les selles. Les femelles peuvent pondre jusqu'à 100000 œufs/jour. Ces œufs ne sont pas directement infestants dans l'environnement (Etape 4). En effet, les larves s'y développent en 2 à 5 semaines, dans des conditions optimales de température, d'humidité et d'oxygénation. C'est l'œuf embryonné d'une larve au stade L2 qui est l'élément infestant (32). L'œuf est capable de conserver son caractère infestant deux ans dans des conditions favorables, il est résistant aux désinfectants classiques mais est détruit par la dessiccation ou la vapeur sous pression.

## B. Cycle de *Toxocara sp.* chez l'Homme.

La contamination de l'Homme est accidentelle puisque celui-ci est une impasse parasitaire pour *Toxocara sp.* La contamination peut être d'origine alimentaire par ingestion d'aliments et d'eau souillés par les œufs ou, plus rarement, par consommation de chair ou d'abats insuffisamment cuits d'hôtes paraténiques contenant des larves. D'autre part, le contact avec un animal infesté peut suffire si les conditions d'hygiène sont défavorables (Etape 5, Figure 3). La géophagie et la maladie de PICA sont d'autres causes de contamination, notamment chez les enfants. En effet, l'enfant se contamine en portant ses mains à la bouche ou d'autres objets souillés par les déjections canines et/ou félines.

C'est pourquoi la toxocarose a longtemps été appelée « la maladie des bacs à sable ». Aujourd'hui, le risque de contamination des enfants est moins important grâce à l'interdiction de l'accès des chiens dans les parcs pour enfants ou dans les aires de jeux. Cependant, il est difficile de limiter l'accès des parcs aux animaux errants, notamment les chats. Cela pourrait expliquer que *Toxocara cati* soit aujourd'hui une source majeure de contamination (33).

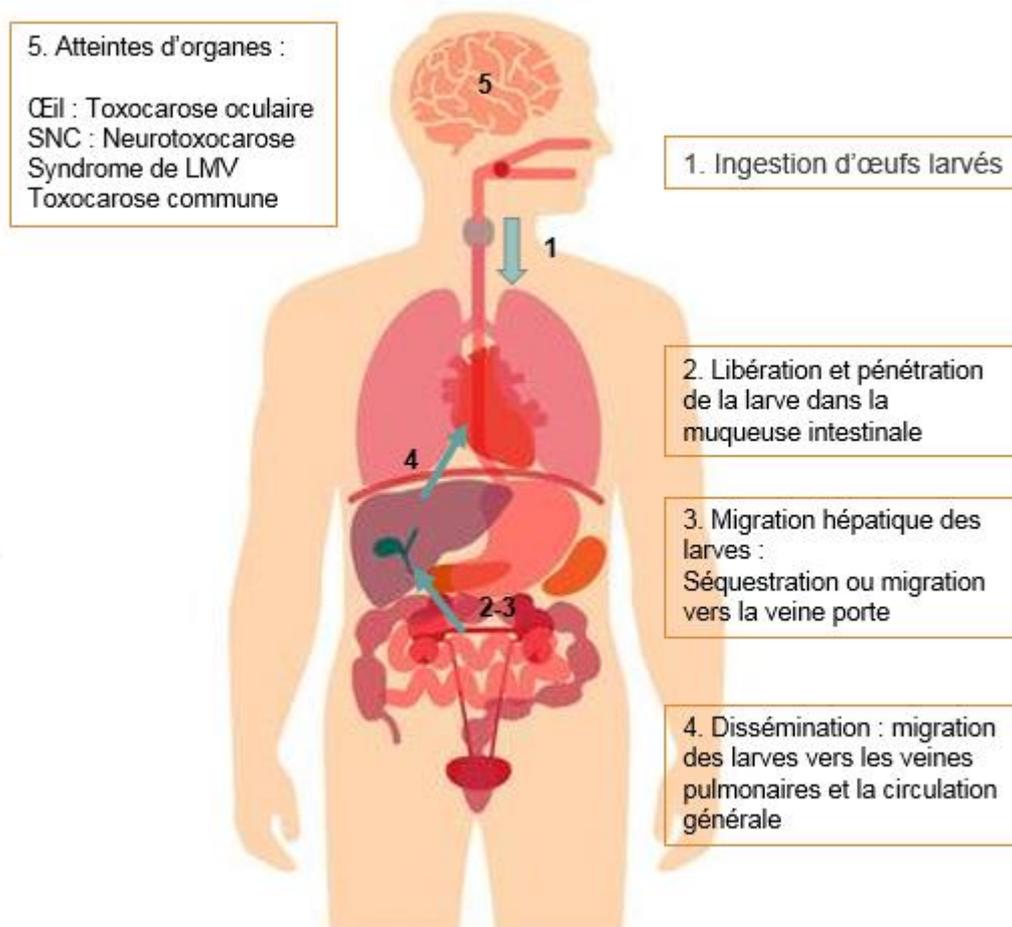


Figure 4 : Cycle parasitaire de *Toxocara sp.* chez l'Homme

Après ingestion, les œufs vont éclore dans l'intestin et libérer des larves qui entreprennent une migration tissulaire (Figure 4). Les larves pénètrent la paroi intestinale, migrent vers le foie où la plupart des parasites sont séquestrés, en impasse de maturation, l'évolution du parasite restant bloquée au stade de larve L2. Les larves peuvent rejoindre le flux circulant via la veine porte puis les veines pulmonaires pour disséminer dans les différents tissus (poumons, muscles, yeux ou système nerveux central...). Le syndrome de *larva migrans* viscérale correspond à l'ensemble des symptômes provoqués par les migrations et la survie dans l'organisme des larves en impasse parasitaire chez l'Homme.

## VII. Physiopathologie

La migration des larves de *Toxocara* chez l'Homme entraîne une réaction immunitaire qui aboutit à un granulome à éosinophiles dans lequel la larve va mourir. C'est la réaction immunitaire de l'hôte dirigée contre la ou les larve(s) en migration qui aboutit à la symptomatologie clinique (34).

### A. Les Ag TES

Au cours de leur migration, les larves rejettent des antigènes (Ag) solubles dits « d'excrétion-sécrétion » : les Ag TES. Ces antigènes de nature glycoprotéique sont rejetés à une concentration d'environ de 2 ng/larve/jour. Les Ag TES n'ont été retrouvés que chez les formes larvaires de *Toxocara* et ne sont pas excrétés au stade adulte (35). Les antigènes TES sont sécrétés à partir de l'enveloppe externe épicuticulaire de la larve, de sa glande œsophagienne et de sa glande excrétoire d'Ag internes. L'enveloppe du parasite est renouvelée très régulièrement à raison de 50% en 1h et 80% en 48 heures ce qui explique un rejet continu des Ag TES (36). Ce rejet conséquent d'Ag est un mécanisme de défense du parasite contre le système immunitaire de l'hôte par saturation. Les antigènes TES sont à l'origine d'une réponse immunitaire à médiation humorale avec une production d'IgM, d'IgG, mais aussi d'IgE (37). Cette propriété a permis le développement du diagnostic de la toxocarose via la recherche de ces anticorps spécifiques et notamment celle des IgG.

### B. Réponse immunitaire de l'hôte

Les réactions anti-helminthes et les manifestations allergiques sont similaires. *Toxocara canis* induit une réponse de type Th2, qui se traduit par la production d'interleukines 4 (IL-4), d'IL-5, d'une surproduction des IgE totales et d'une hyperéosinophilie sanguine (38). La différenciation et la prolifération des lymphocytes T Th0 en Th2 résulte de la sécrétion d'IL-4 par les mastocytes et les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg).

Les Th2 activés vont à leur tour sécréter diverses cytokines, telles que :

- L'IL-5 qui stimule l'activation des polynucléaires éosinophiles,
- L'IL-6 à l'origine de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines E. Les IgE néoformées iront se fixer à la surface des mastocytes. C'est lors d'un second contact avec l'antigène que les mastocytes sensibilisés vont libérer de l'histamine et des médiateurs toxiques contenus dans leurs granules.

- L'IL-4 à l'origine d'une boucle d'auto-amplification car elle permet le recrutement et l'activation de nouveaux lymphocytes th2 mais aussi la sécrétion d'anticorps de type IgE par les plasmocytes.

Ces cytokines activent d'une part les Lymphocytes B qui vont alors produire des immunoglobulines de type E et d'autre part permettre le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles (PE). L'activation des PE entraîne la libération, par dégranulation, de médiateurs pro-inflammatoires. Leur accumulation dans les tissus infectés va être à l'origine de la formation d'un granulome autour de la larve qui finira par mourir.

## VIII. Formes cliniques

Les manifestations cliniques de la toxocarose sont protéiformes et résultent de la migration traumatique des larves dans les tissus et de la réponse immunitaire de l'hôte. L'expression clinique dépend du taux d'infestation et de ré-infestation de l'individu, de l'âge mais aussi des comorbidités du patient. Les formes cliniques les plus sévères sont le plus souvent associées à des infestations massives alors que l'atteinte oculaire classiquement retrouvée chez l'enfant ou le jeune adulte est due à une infestation par une larve unique. De même, il est probable qu'une primo infestation n'ait pas la même intensité clinique qu'une recontamination (25). La toxocarose comprend des formes cliniques très variées avec des formes à manifestations généralisées telles que le syndrome de *larva migrans viscérale* et des formes à manifestations localisées telles que la toxocarose oculaire.

### A. La forme asymptomatique

Cette forme est aussi appelée forme « occulte » ou « cachée ». C'est la forme la plus fréquemment retrouvée dans les pays développés. Elle résulte d'une infestation peu importante. Cette forme est souvent découverte de manière fortuite dans un contexte d'hyperéosinophilie ou la présence d'une sérologie positive. Elle est à l'origine de la difficulté de la détermination de la prévalence de la toxocarose dans les différentes populations (39).

## B. Formes généralisées

### 1. Le syndrome de *larva migrans viscérale*

Cette forme se rencontre le plus souvent chez l'enfant, lors d'une infestation massive dans un contexte de géophagie ou de maladie de PICA et de mauvaises conditions d'hygiène (milieu défavorisé) et est rarement décrite dans les pays développés. Le tableau clinique associe une altération profonde de l'état général, une toux asthmatiforme, des sibilances, des adénopathies multiples, une hépatomégalie et des infiltrats pulmonaires labiles (syndrome de Löffler) sur les radiographies thoraciques. D'autres organes peuvent également être touchés tels que la peau, les articulations, le cœur, le système digestif. Biologiquement, on retrouve une hypergammaglobulinémie, une hyperéosinophilie, une élévation des IgE totales (40) (41).

#### a. Altération de l'état général

Dans le syndrome LMV, des signes généraux peuvent être observés comme une asthénie persistante, un malaise, des troubles du sommeil, une fièvre, des adénopathies, une lymphadénite voire un retard de croissance.

#### b. Atteintes d'organes

##### i. Atteinte cutanée

C'est l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes et sont parfois les seuls signes cliniques apparents. Le prurit est le symptôme le plus fréquemment rencontré lors d'une toxocarose commune mais d'autres manifestations cutanées ont été décrites : rash cutané, dermatite, urticaire, prurigo, eczéma, dyshidrose, manifestations angio-oedémateuses. Cependant, les urticaires et les prurigos semblent corrélés à la présence d'une sérologie *Toxocara* positive (ELISA et Western Blot) à la différence des autres manifestations cutanées (42). Certains dermatologues suggèrent qu'une sérologie *Toxocara* positive est un facteur de risque pour le développement de troubles allergiques de la peau notamment l'urticaire. Cependant cela n'a pas été mis en évidence pour l'atopie et l'eczéma (43). Les manifestations cutanées de la toxocarose sont similaires aux manifestations cutanées rencontrées chez les patients allergiques. Or, les allergies étant des pathologies chroniques très fréquentes dans les pays industrialisés, il est parfois difficile de trouver la cause de ces manifestations cutanées

## ii. Atteinte digestive

L'atteinte digestive peut se manifester par des troubles du transit, des douleurs abdominales mais aussi par des troubles hépatiques comme une hépatosplénomégalie, des abcès hépatiques, des thromboses veineuses hépatiques. Ces lésions peuvent parfois devenir chroniques. Des cas d'iléites à éosinophiles ont déjà été rapportés (44) (45).

## iii. Atteinte pulmonaire

Cette atteinte connue sous le nom de syndrome de Löffler, se caractérise le plus souvent par une toux non productive, quinteuse, voire sous forme d'une dyspnée asthmatiforme. L'examen du liquide de lavage broncho-alvéolaire du patient peut révéler à ce stade, un recrutement réactionnel important de polynucléaires éosinophiles lié au passage de la larve dans les poumons. Il existe d'autres formes de manifestations pulmonaires telles que des hémoptysies, des pleurésies, des bronchospasmes, des nodules pulmonaires (46) (47) (48).

## iv. Atteinte articulaire

Les manifestations articulaires lors de LMV sont rares mais quelques cas d'arthralgies et d'arthrites à éosinophiles ont été décrits notamment chez les enfants et les jeunes adultes (49) (50) (51).

## v. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est rare mais c'est une complication clinique grave. Elle est due à la pénétration tissulaire du parasite et à la réponse immunitaire de l'hôte puisque les granules des polynucléaires éosinophiles ont une toxicité cardiaque. Les manifestations cliniques sont diverses : myocardite pouvant entraîner un choc cardiogénique, tamponnade pouvant être compliquée d'un arrêt cardiorespiratoire et d'une endocardite fibroblastique de Löffler (52).

## 2. La toxocarose commune

Il s'agit d'une forme clinique atténuée du syndrome de *larva migrans* viscérale, qui a été décrite pour la première fois en France par Glichman et ses collaborateurs. La toxocarose commune est liée à une infestation larvaire modérée. Elle est, avec la forme asymptomatique de la toxocarose, une des formes les plus répandues dans les pays développés. Celle-ci se définit par l'association de signes cliniques non spécifiques et bénins tels qu'une asthénie persistante, des douleurs abdominales, des manifestations cutanées, pulmonaires et rhumatologiques et biologiquement par une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales, associées à des titres élevés d'anticorps anti *Toxocara* (53) (25).

### C. Formes localisées

#### 1. Le syndrome de *larva migrans* oculaire

Le tableau classique d'une toxocarose oculaire se résume le plus souvent à la présence d'une unique larve dans l'œil d'un enfant ou d'un adulte jeune, à l'origine d'une baisse unilatérale de l'acuité visuelle. Ce syndrome se manifeste sous forme d'une uvéite unilatérale ou d'un granulome rétinien. D'autres atteintes sont possibles comme les papillites ou l'endophtalmie, mais elles sont plus rares. Le fond d'œil est l'examen de choix pour mettre en évidence la larve dans le cristallin, la rétine, ou dans le vitré. Cette forme peut être biologiquement « silencieuse » car la réaction immunitaire de l'hôte étant très localisée, on peut observer l'absence d'hyperéosinophilie sanguine, l'absence de l'ascension des IgE totales voire même une sérologie négative. Dans ce cas, l'examen de choix consiste en la recherche d'Ac spécifiques dans l'humeur aqueuse ou le vitré (54) (55).

#### 2. La neurotoxocarose

C'est une forme très rare mais grave qui peut engager le pronostic vital. Elle peut se manifester par des atteintes encéphaliques ou rachidiennes isolées mais aussi par des paraplégies ou encore des crises convulsives.

L'altération du système nerveux central peut se manifester par une démence, une méningo-encéphalite à éosinophiles, une myélite, une vascularite cérébrale, une épilepsie, ou encore une névrite optique. L'atteinte du système nerveux périphérique peut prendre différentes formes à savoir une radiculite, une affection des nerfs crâniens ou une atteinte musculosquelettique (56) (57).

## IX. Traitement

### A. Attitude thérapeutique

Il n'existe pas de recommandations consensuelles concernant le traitement de la toxocarose. Ceci s'explique par un faible nombre d'études cliniques mais aussi parce que l'utilisation des molécules antiparasitaires est controversée (58). Les anti-helminthes portent principalement leurs actions sur les vers adultes alors que chez l'homme la symptomatologie clinique est liée à la présence de larve en errance dans l'organisme, ce qui peut expliquer l'action limitée de ces derniers. En effet, le traitement des formes asymptomatiques ou à manifestations cliniques modérées est vivement débattu. En revanche, bien qu'il n'existe pas de protocole spécifique, l'abstention thérapeutique semble inenvisageable pour les formes neurologiques et oculaires. La plupart des formes infra cliniques de toxocarose guérissent spontanément. C'est pourquoi l'utilisation d'antihelminthiques pour ces formes n'est pas préconisée dans la littérature. De même, un traitement antiparasitaire ne semble pas justifié chez des sujets dont la maladie évolue depuis plus d'un mois.

L'abstention thérapeutique a donc été proposée dans plusieurs contextes (25) :

- Patient asymptomatique ayant uniquement une sérologie positive (cicatrice sérologique).
- Patient asymptomatique ayant une sérologie positive et une hyperéosinophilie
- Patient présentant une toxocarose commune sans hyperéosinophilie

Outre ces situations, le traitement de la toxocarose est basé sur l'utilisation d'un traitement antiparasitaire en association ou non avec une corticothérapie ; les cures pouvant être renouvelées plusieurs fois. Le traitement de la toxocarose a pour but d'entraîner la disparition des symptômes et de réduire le nombre de larves afin d'éviter leurs migrations dans les organes tels que l'œil ou le cerveau.

## B. Traitements antiparasitaires

### 1. Molécules dérivées du Benzimidazole

#### a. Mécanisme d'action

Ces médicaments se lient à la  $\beta$ -tubuline du ver, inhibent sa polymérisation et son incorporation dans les microtubules entraînant une inhibition de l'absorption du glucose du ver, une réduction de son métabolisme via une diminution de la synthèse d'ATP ayant pour conséquence la mort du parasite (59).

#### b. Albendazole = Zentel<sup>®</sup>, Escazole<sup>®</sup>

Cette molécule est utilisée en première intention dans le traitement de la toxocarose du fait de sa disponibilité et de sa tolérance. L'albendazole est faiblement absorbé au niveau digestif et doit être pris lors d'un repas riche en lipides. Cette propriété est à l'origine d'une grande variabilité des concentrations plasmatiques chez les patients traités. La posologie de traitement ne fait pas l'objet d'un consensus cependant celle qui est le plus souvent retrouvée dans la littérature est de 10 mg/kg pendant 5 jours, soit 800 mg maximum en deux prises par jours pendant 5 jours (34). Dans une étude, cette posologie n'a cependant montré qu'une efficacité de 47% chez les patients traités et les effets indésirables concernaient 60% des patients incluant majoritairement des troubles digestifs avec nausées, vomissements et des diarrhées (60).

Une équipe toulousaine n'a montré que 26.2% d'échec au traitement et une incidence d'effets secondaires à 35.7% avec des posologies de 10 à 15 mg/kg jours pendant 15 jours (61). Néanmoins, l'efficacité de l'albendazole est controversée dans la littérature. En effet, une étude s'est intéressée à la décroissance du taux de PE chez des patients traités par albendazole versus placebo. Aucune différence significative n'était constatée entre les deux groupes quelle que soit la durée de traitement (62).

### c. Flubendazole = Fluvermal®

Cette molécule est dérivée de la famille des 5-nitro-imidazolés. Son efficacité a été prouvée *in vitro* contre *Toxocara canis* (63). Cependant, son efficacité peut sembler limitée dans le traitement d'une parasitose extradiigestive telle que la toxocarose car cette molécule n'est pas absorbée par la muqueuse digestive. Cette propriété lui vaut une efficacité contre les parasitoses digestives comme l'oxyurose, dont le traitement est la principale indication du fluvermal®.

### 2. Ivermectine = Stromectol®

Ce dérivé de l'ivermectine inhibe la transmission de l'influx nerveux GABAergique en se liant aux canaux chlorure glutamate dépendants des cellules nerveuses et musculaires du ver entraînant sa paralysie et sa mort. Les résultats des études réalisées sur cette molécule vis-à-vis de *Toxocara sp.* sont controversés. Cette molécule a l'avantage d'être bien tolérée et d'être en prise unique chez l'adulte à une dose de 12 mg/kg de poids corporel. Cependant, une étude portant sur le traitement de 17 patients atteint d'une toxocarose commune par une dose unique d'ivermectine n'avait pas montré de réduction significative des symptômes et de l'hyperéosinophilie contrairement à la diéthylcarbamazine et le mebendazole (64).

### 3. Diéthylcarbamazine (DEC) = Notézine®

Cette molécule hydrosoluble a largement été utilisée dans le traitement des parasitoses et notamment des filarioses. Son mécanisme d'action est complexe et non complètement élucidé et est basé sur la fragmentation des acides nucléiques, l'augmentation de l'adhérence et de la cytotoxicité des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, sur l'activation des plaquettes et par interférence avec la voie de l'acide arachidonique (65). C'est pourquoi l'association de la DEC avec une corticothérapie est déconseillée car cela diminue l'efficacité de la DEC. Lorsque l'association s'avère nécessaire, un schéma de traitement séquentiel est impératif. La posologie usuelle est de 3 à 4 mg/kg/jour pendant 21 jours. A cette posologie, l'efficacité rapportée était de 70 % par des auteurs. Cependant dans cette étude, 28% des patients avaient présenté des effets indésirables dose-dépendants tels qu'une majoration de l'asthénie préexistante, des vertiges, des nausées, des vomissements et des épigastralgies.

De plus, 10 % des sujets présentaient une réaction *Mazzotti-like* (prurit, urticaire et/ou œdèmes), évocatrice de lyse larvaire trop rapide (66). Cette molécule demeure la plus efficace parmi les thérapeutiques disponibles. Cependant, en raison des manifestations secondaires liées à cette molécule, l'utilisation de l'albendazole est privilégiée.

### C. Cas particuliers des formes oculaires et neurologiques

La gravité des cas de toxocaroses oculaires et neurologiques ont fait l'objet de nombreux rapports de cas, ce qui a permis d'établir des propositions de protocole thérapeutique. En effet, le traitement de ces formes repose initialement sur une corticothérapie per os ou locale (prednisolone 1mg/kg par jour) pendant 4 à 6 semaines. Les traitements antiparasitaires sont utilisés en seconde intention, à distance de la corticothérapie (61).

#### 1. Formes oculaires

Les traitements antiparasitaires sont contre indiqués en première intention dans les formes oculaires car une lyse parasitaire trop importante peut être à l'origine de l'aggravation des lésions. C'est pourquoi il est préconisé de réaliser un fond d'œil avant tout traitement antiparasitaire chez les patients souffrants d'une toxocarose (67). La lutte contre l'inflammation se fait par une corticothérapie péri-oculaire, locale ou systémique (prednisolone 0,5 mg/kg à 1 mg/kg par jour) jusqu'à six semaines. La faible absorption digestive et l'absence de données concernant la diffusion des antiparasitaires dans l'œil rend difficile l'appréciation de l'efficacité des benzimidazolés dans le cadre du traitement des toxocaroses oculaires. Cependant, l'albendazole associé à une corticothérapie a montré une efficacité dans le traitement de certaines formes oculaires (60) (68). Dans certains cas, des solutions chirurgicales peuvent être proposées comme une vitrectomie, qui est indiquée en présence de brides vitréo-rétiniennes et pour prévenir et traiter les détachements rétinien. La photo-coagulation a des indications limitées et permet de détruire la larve mobile dans l'espace rétinien et de traiter les membranes choroïdiennes néo-vascularisées (69).

## 2. Formes neurologiques

La rareté et la gravité des cas de toxocarose neurologique entraînent une prise en charge au cas par cas. Le traitement repose sur monothérapie à base de corticoïdes ou sur une corticothérapie associée à un antiparasitaire tel que l'albendazole, la diethylcarbazine et le mebendazole (70). L'albendazole est utilisé en première intention car c'est la molécule la mieux absorbée par la muqueuse digestive et donc ayant les concentrations sériques et cérébrales les plus importantes.

Afin d'améliorer sa distribution dans le SNC, de nouveaux systèmes de délivrance ont été étudiés chez la souris tels que les liposomes pégylés (71), les microsphères (72). Ces techniques prometteuses restent cependant en développement aujourd'hui. Par ailleurs, la BHE n'est pas un facteur limitant de la diffusion des autres molécules dans le SNC. L'utilisation de l'association de la corticothérapie avec l'albendazole a permis de réduire de risque de mortalité à 6%. Cependant, les cures doivent être répétées plusieurs fois et la rémission complète ne concerne que 40% des patients (56).

### D. Efficacité thérapeutique

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique est basée sur la régression des signes cliniques, de l'hyperéosinophilie et des IgE totales (73). En effet, une diminution rapide de l'éosinophilie sanguine, voire sa disparition, a une excellente valeur pronostique. La sérologie restant positive des mois voire des années, elle ne peut pas être un marqueur précoce de l'efficacité thérapeutique. Des études ont montré que la normalisation des PE était plus rapide lors d'un traitement par corticothérapie ou lors d'un traitement antiparasitaire contrairement aux techniques sérologiques (62). D'autre part, il a été observé chez des sujets présentant une atopie, une ré-ascension du taux des anticorps et des polynucléaires éosinophiles après un traitement bien conduit (74). Ces manifestations s'expliquent par un relargage d'antigènes lors de la lyse larvaire (40). Certains symptômes peuvent persister des semaines après l'arrêt d'un traitement bien conduit. En effet, les lésions pulmonaires ne régressent que 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Une consultation de suivi est recommandée 4 à 6 semaines après l'arrêt d'un traitement par certains auteurs. Cependant, la persistance des symptômes, la ré-ascension des taux des PE et des anticorps pourrait amener à retarder la consultation de suivi ou de réaliser plusieurs consultations espacées dans le temps. Certaines études préconisent une consultation de suivi 3 à 4 mois après le diagnostic initial de la toxocarose car la normalisation des PE intervient dans cette période, avec ou sans traitement (62).

## X. Prévention

La prévention est indispensable dans la lutte contre la toxocarose, qu'elle soit primaire ou secondaire. Pour chaque patient diagnostiqué, il est nécessaire d'identifier les sources de contaminations potentielles afin de les éliminer et de réduire le risque de ré-infestation. De nombreux pays mettent la prévention au premier plan dans leur politique de santé publique. Ainsi, de nombreuses mesures collectives et individuelles ont été adoptées.

### A. Mesure de prévention chez l'animal

La mesure essentielle de prévention chez l'animal est la vermifugation. En général, il est recommandé de vermifuger les animaux de compagnie tous les trimestres ; le rythme étant plus soutenu chez les animaux de moins d'un an. D'après le guide de bonne pratique de 2007 de l'association vétérinaire française ESCCAP, il est conseillé de vermifuger les chiots à 2 semaines de vie puis une fois par mois jusqu'au sevrage.

Les recommandations sont similaires pour les chatons qui doivent être vermifugés à 3 semaines de vie puis mensuellement jusqu'au sevrage. Au-delà de 6 mois, il convient de traiter les chats et les chiens 4 fois par an. De même, les femelles gestantes et allaitantes doivent être vermifugées afin de prévenir la transmission à leurs progénitures. Malgré ces recommandations, les chats et les chiens ne seraient vermifugés que deux fois par an en moyenne selon une étude menée sur 5000 animaux européens (France, Allemagne, Angleterre, Espagne, Suède) (75).

## B. Mesures de prévention chez l'homme

### 1. Mesures collectives

Les mesures de prévention collectives ont pour but de réduire la contamination environnementale et le risque de contamination de l'Homme dans les lieux publics. Elles consistent en différents points :

- Selon le décret no 96-1136 du 18 décembre 1996 fixant les prescriptions de sécurité relatives aux aires collectives de jeux, il est obligatoire de mettre en place un système de surveillance de ces structures afin d'y maintenir des conditions d'hygiène convenables. Ainsi, de nombreux parcs et aires de jeux pour enfants sont interdits aux animaux de compagnie.
- Recueil des animaux errants par divers organismes (fourrières, SPA) afin de réduire le risque de contamination de l'environnement.

Malgré les mesures d'interdiction des chiens dans les parcs, la contamination de ces derniers reste encore importante, même dans les pays européens. A Lisbonne, la contamination des parcs et des bacs à sable analysés était estimée à 63,2%. L'analyse des prélèvements de sols révélait majoritairement la présence d'œufs de *Toxocara cati*, dont 50% étaient potentiellement infestants (19). En effet, il semble illusoire de gérer l'accès des chats errants dans les zones publiques, ce qui explique pourquoi ils représentent une source importante de contamination (76).

### 2. Mesures individuelles

Les mesures de prévention individuelle sont basées sur des règles d'hygiène simples telles que se laver les mains après avoir été en contact avec les animaux ou avant de manger. Concernant l'alimentation, il est suggéré de protéger les potagers des intrusions, laver les légumes avant de les consommer notamment s'ils sont destinés à être mangés crus et d'éviter la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite notamment s'il s'agit d'abats. Les enfants étant une des populations les plus exposées, notamment dans des contextes de géophagie et de PICA, il est nécessaire d'avoir une vigilance accrue dans les lieux publics fréquentés (25).



## PARTIE II : DIAGNOSTIC DE LA TOXOCAROSE

D'après l'argumentaire de la HAS publié en mars 2017 portant sur « l'actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic sérologique de la toxocarose », le diagnostic sérologique de la toxocarose doit comprendre une technique de dépistage qui, lorsqu'elle s'avère positive ou équivoque, doit être associée à une technique de confirmation (77). Les techniques sérologiques de référence pour la recherche initiale de la toxocarose sont des tests immuno-enzymatiques de type ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou EIA (*Enzyme-Immuno Assay*). En cas de résultat positif, les sérologies doivent être confirmées par une technique d'immunoempreinte : le Western Blot. Le diagnostic clinique de la toxocarose est difficile. D'une part, parce que les manifestations cliniques sont polymorphes, non spécifiques, souvent frustes mais aussi parce que les techniques de diagnostic actuelles ne permettent pas de différencier une infection ancienne se manifestant par une cicatrice sérologique, d'une toxocarose aiguë. En effet, les tests de diagnostic spécifique de la toxocarose pouvant rester positifs des années (2,7 ans en moyenne pour l'ELISA et 5 ans pour le Western Blot) (39), il est impératif d'avoir d'autres arguments biologiques afin de préciser, au mieux, le stade de l'infection parasitaire, afin d'adapter la prise en charge du patient.

### I. Diagnostic direct

Seule la mise en évidence de larve de *Toxocara sp.* (Figure 5) dans une biopsie de tissus infectés, dans l'humeur aqueuse, ou dans le liquide cérébro-spinal permet un diagnostic de certitude (« Gold Standard ») (78) (79) (39).



Figure 5 : Larve de *Toxocara canis*, cliché de J-P Duclos, service de Parasitologie, Faculté de Médecine Toulon-Purpan

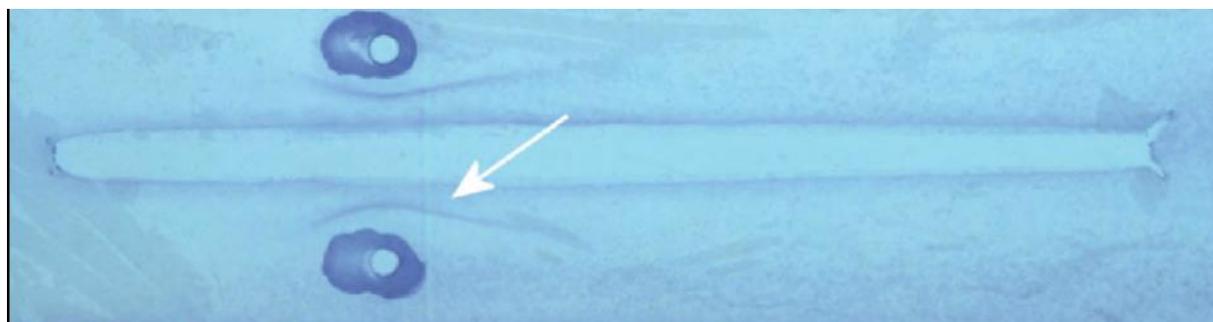
Cependant, le diagnostic de certitude est rarement contributif car les prélèvements objectivent très rarement la présence de larve. Compte-tenu de la faible sensibilité de la biopsie et du caractère invasif de la procédure, cette dernière est rarement réalisée. Notons que les examens parasitologiques des selles ne sont pas utiles dans le cas de la toxocarose humaine. En effet, *Toxocara sp.* est en impasse parasitaire chez l'Homme, c'est pourquoi aucune forme adulte n'est présente chez l'Homme, les œufs ne peuvent pas être produits et ne sont pas retrouvés dans les selles (80). Ainsi, le diagnostic de la toxocarose repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, et épidémiologiques.

## II. Diagnostic immunologique

### A. Technique de dépistage

#### 1. Histoire et développement

Les premières techniques de diagnostic sérologique de la toxocarose ont été mises au point à la fin des années 50. Celles-ci étaient basées sur l'utilisation d'extraits solubles d'*Ascaris lumbricoides* ou d'*A. suum* (81) (82) mais également des extraits solubles et coupes de *T. canis* adultes. Cependant, ces méthodes manquaient de spécificité. En effet, la communauté antigénique des helminthes était à l'origine de nombreuses réactions croisées (83). Afin d'améliorer la spécificité, des chercheurs ont utilisé des antigènes provenant d'ovules d'*Ascaris suum*. Un arc de précipitation par technique d'immunoélectrophorèse (IEP) était mis en évidence chez les patients suspects de LMV (Figure 6) (84). Puis, d'autres études ont mis en évidence une fraction antigénique commune entre les antigènes d'ovules *A. suum* et les antigènes ES de *T. canis*. C'est l'utilisation des Ag ES, spécifique de *T. canis*, qui permet de réduire le nombre de réactions croisées avec les autres helminthes.



**Figure 6 : Mise en évidence d'un arc majeur de précipitation en immunoélectrophorèse à partir d'extraits d'organes génitaux femelle d'*Ascaris suum***

Malgré cette amélioration, l'IEP restait une technique de diagnostic peu performante car elle exigeait une importante concentration sérique d'anticorps spécifiques pour se positiver (83). Dans les années 1970, afin de pallier le manque de sensibilité de l'IEP, des chercheurs développèrent un test ELISA qui détectait des Ag issus d'extraits d'œufs embryonnés de *T. canis* (85). L'évaluation de cette technique montrait une sensibilité de 78 % et une spécificité de 92,3 % (86). Cependant, afin d'obtenir une telle spécificité, il était nécessaire de réaliser une adsorption des sérums à tester au préalable. Cette technique était fastidieuse et « décapitait » la détection des faibles infestations. En 1976, fut mis au point une technique *in vitro* de maintien en survie des larves de *T. canis* (87). Les Ag TES pouvaient alors être produits en quantité suffisante pour permettre leur emploi dans une technique ELISA (ELISA-TES), faisant ainsi entrer l'immunodiagnostic de la toxocarose dans l'ère moderne (88).

## 2. Production des antigènes TES

Aujourd'hui, la production des antigènes TES se fait à partir de la culture des larves de *T. canis* selon une variante de la méthode initiale décrite par De Savigny (Figure 7) (87).

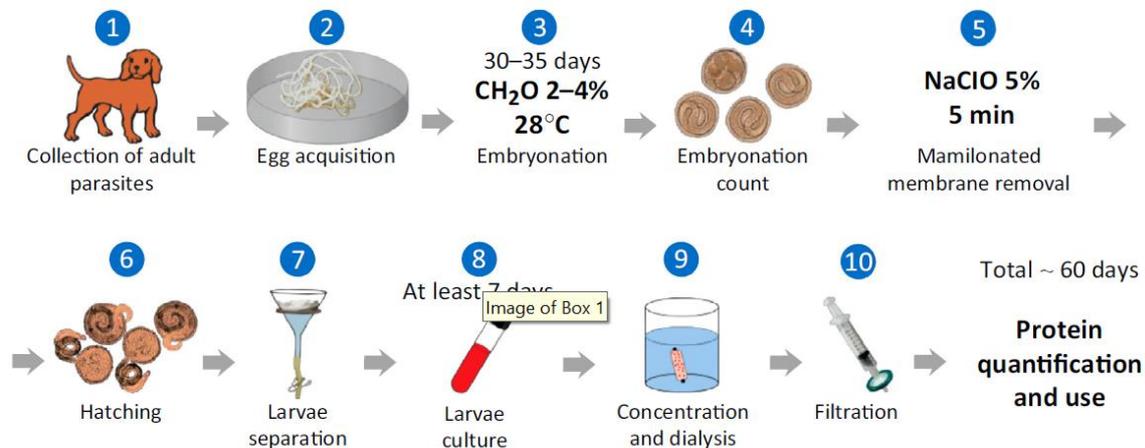


Figure 7 : Production des antigènes TES par la méthode de De Savigny (89)

La première étape consiste en la récupération des vers adultes à partir de leur hôte définitif (étape 1). Afin de récupérer les œufs, les femelles doivent être isolées, lavées, puis disséquées (étape 2). Les organes génitaux sont récupérés et soumis à une digestion artificielle contrôlée dans un mélange pepsine-HCl, cela permet d'éliminer les tissus d'enveloppe.

Les œufs recueillis sont distribués dans des tubes contenant du formol à 1 % et de l'eau physiologique. Les œufs sont ensuite incubés pendant 30 à 35 jours à 28°C dans un bain-marie agité (étape 3). Pendant cette période, des contrôles microscopiques réguliers sont effectués pour évaluer le degré d'embryonnement des œufs (étape 4). Lorsqu'il atteint 50 à 70 %, les œufs sont traités par hypochlorite de sodium, afin de dégrader les membranes des œufs (étape 5). Il s'en suit une étape de lavage afin d'enlever l'hypochlorite de sodium et les membranes restantes. L'éclosion des œufs se fait dans une solution de RPMI, à 37°C. Une agitation avec des billes de verre permet de s'affranchir des débris éventuels (étape 6). La purification des larves obtenues est réalisée par une technique dérivée de celle de Baermann (étape 7). Les larves sont placées en culture pendant au moins 7 jours dans une solution de RPMI afin de permettre la production des Ag TES (étape 8). Après sédimentation des larves dans le tube, le surnageant contenant les Ag TES est récupéré. Il subit une concentration par ultracentrifugation et une purification par dialyse (étape 9). Enfin, les Ag TES sont purifiés par filtration stérilisante (étape 10). Les protéines ainsi obtenues sont analysées et quantifiées par SDS pages avant leur utilisation (89). Pour permettre leur conservation, les Ag TES sont lyophilisés. Les Ag TES ont une durée de conservation dépassant les 15 ans lorsqu'ils sont conservés à -80°C (83).

En faisant migrer les antigènes TES sur un gel de polyacrylamides (Figure 8), on constate qu'ils se composent de 5 fractions antigéniques majeures dont les poids moléculaires sont 32, 45, 55, 70 et 120 kDa. L'antigène TES majeur est celui de 120 kDa, qui est fortement O-glycosylé. L'antigène TES de 32 kDa est une fraction antigénique très représentée, N-glycosylé, avec une structure riche en mannose (36) (Figure 8).

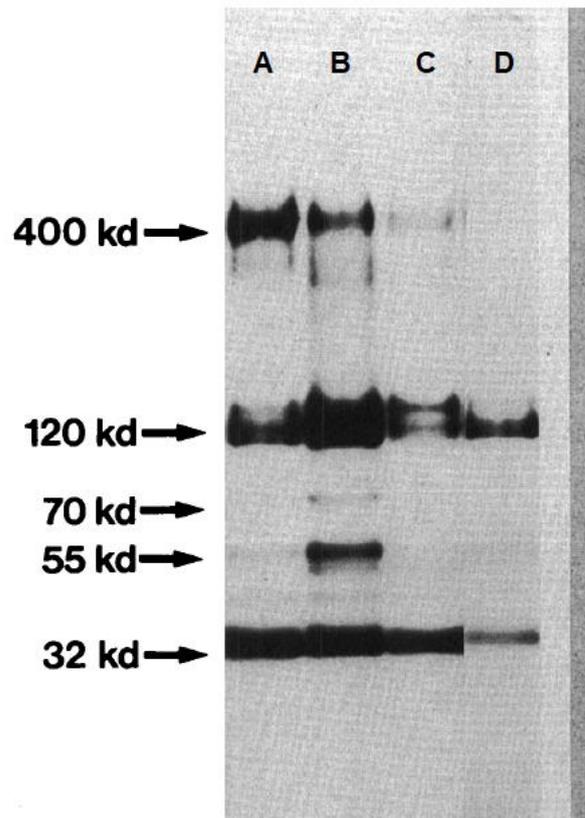


Figure 8 : Analyse des antigènes TES par SDS PAGES. Profil obtenu à partir d'une culture vieillie de larves(A), après 1 semaine de culture (B), après 2 semaines de culture (C), profil obtenu après traitement des Ag TES par l'iode (D)

### 3. Méthodes de dépistage actuelles

Aujourd'hui, la technique sérologique de dépistage de *Toxocara sp.* est basée sur une technique ELISA permettant la détection sérique d'anticorps de type IgG dirigés contre les antigènes TES. La première trousse commerciale apparut en 1991. L'évaluation du kit avait montré une sensibilité de 91% et une spécificité de 86%. On constatait des réactions croisées avec *Strongyloides sp.* et *Trichinella sp.* (90).

Par ailleurs, on réalise aujourd'hui la recherche d'Ac dirigés contre les Ag TES dans d'autres matrices que le sang telles que l'Humeur vitrée, l'Humeur aqueuse ou le liquide cérébro-spinal (LCS) (91). La mise en évidence d'Ac anti-TES dans ces échantillons atteste d'une synthèse locale d'IgG spécifiques, ce qui établit avec certitude, le diagnostic d'une toxocarose.

## B. Technique de confirmation

En 1980, afin de pallier le manque de spécificité des techniques de dépistage, a été développé un test de confirmation par Western Blot (WB) détectant également les IgG spécifiques des Ag TES (92). Le profil caractéristique d'un Western Blot positif appliqué à *Toxocara canis* montre 7 bandes : 4 bandes de bas poids moléculaire (BPM) de 24, 28, 30 et 35 kDa, et 3 bandes de haut poids moléculaire (HPM) de 132, 147 et 200 kDa (Figure 9).

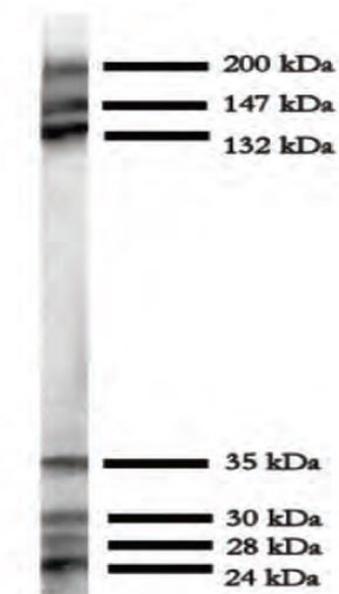


Figure 9 : *Toxocara canis* : profil caractéristique à 7 bandes en Western Blot

Afin d'évaluer la spécificité de cette technique, des sérums de patients ayant des sérologies positives pour *Ascaris sp*, *Echinococcus granulosus*, *Enterobius vermicularis*, *Taenia saginata*, et *Strongyloides stercoralis* ont été testés. Les Westerns Blot obtenus ne montraient jamais la présence simultanée des 7 bandes caractéristiques de *Toxocara sp*. De plus, une étude a montré que seules les réactions concernant les fractions de bas poids moléculaire étaient spécifiques de la toxocarose. Par ailleurs, l'observation de bandes non spécifiques entre 55 KDa et 65 KDa a déjà été rapportée avec certaines trousse commerciales (93). Cependant, bien que les antigènes TES de *T. cati* et *T. canis* aient une grande similitude, le Western Blot ne permet pas de différencier ces deux espèces bien qu'il est été montré qu'il existe des fractions propres à *T. cati* (92).

### C. Valeur diagnostique

L'affirmation d'une toxocarose évolutive uniquement basée sur des données sérologiques est difficile. Un résultat positif en ELISA et en Western Blot n'est pas systématiquement en faveur d'une forme active de toxocarose mais peut correspondre à une cicatrice sérologique puisque la séroprévalence est élevée dans la population générale. En effet, la positivité de l'ELISA-*TES* IgG persiste en moyenne 2,7 ans et le WB met plus de 5 ans à se négativer (25). Pris isolément, la positivité d'une sérologie toxocarose n'a aucune valeur diagnostique et doit être interprétée en fonction d'un contexte clinico-biologique. Il est donc indispensable d'avoir recours à d'autres paramètres biologiques et cliniques afin de déterminer s'il s'agit d'une infection évolutive ou *a contrario* d'une infection ancienne ou cicatrice sérologique.

### III. Paramètres biologiques non spécifiques

D'autres paramètres biologiques tels que le taux de polynucléaires éosinophiles ou des IgE totales sériques ont montré leur intérêt dans le diagnostic de toxocarose aiguë, le suivi de la maladie et dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

#### A. Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire peut accompagner une sérologie *Toxocara* positive, mais il est inconstant. Différents paramètres sont utilisables : la CRP, la vitesse de sédimentation, l'hypergammaglobulinémie, l'hyperleucocytose. En 1994, Magnaval et ses collaborateurs ont montré que la CRP n'était augmentée que chez 11% des patients analysés. Ces paramètres étant peu spécifiques, ils n'apportent pas d'informations supplémentaires pour préciser le diagnostic.

## B. Hyperéosinophilie

### 1. Définition

L'hyperéosinophilie est définie biologiquement par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PE) circulants supérieur à 0,5 G/l soit plus 500 éléments par mm<sup>3</sup> de sang (94). Une hyperéosinophilie est considérée comme mineure si la valeur absolue des polynucléaires éosinophiles est comprise entre 0,5 G/l et 1,5 G/l ; modérée si le taux est compris entre 1,5 G/l et 5 G/l ; majeure ou massive si elle est supérieure à 5 G/l (95).

### 2. Morphologie

Dans la moelle osseuse, le nombre total de cellules de la lignée éosinophile (du promyélocyte au polynucléaire mature) est de 1 à 4 % chez le sujet sain (96). Après coloration au MGG, la lignée éosinophile se caractérise par des cellules d'environ 15 µm dont le cytoplasme est rempli de granulations arrondies et volumineuses. Les granulations majoritaires sont de couleur grise ou rose dans les précurseurs et deviennent orangées dans les cellules matures qui présentent en général un noyau formé de 2 lobes.

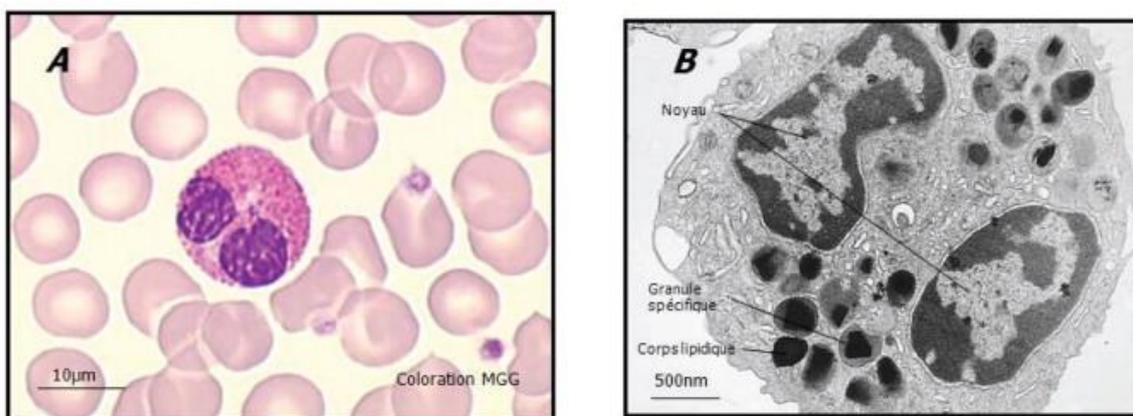
### 3. Eosinopoïèse

Les polynucléaires éosinophiles sont des cellules appartenant à la lignée granulocytaire. Leur localisation est essentiellement tissulaire (< 1% dans le sang circulant), notamment dans le tube digestif, les poumons et la peau où ils subsistent jusqu'à deux semaines. La production des PE s'effectue dans la moelle osseuse à partir de précurseurs myéloïdes CD 34+ sous l'influence d'interleukines (IL) : IL-3, d'IL-5, et de GCSF, toutes produites par les lymphocytes T CD4+ et T CD8+. L'IL-5 est une cytokine clé car elle stimule la libération des granules des PE, et inhibe leur apoptose. De plus, le récepteur à l'IL-5 est presque exclusivement porté par les PE (97). Une fois leur maturation achevée, les PE gagnent leurs tissus cibles grâce à la sécrétion de l'IL-5, de l'éotaxine et de la molécule RANTES. L'éotaxine et RANTES sont des molécules d'adhésion qui permettent aux PE de traverser l'endothélium et de rejoindre les tissus (98).

Le PE possède un rôle immunomodulateur par l'amplification de la réponse inflammatoire. Il joue un rôle antitumoral par cytotoxicité directe et anti-métastatique. Ainsi, la dégranulation de molécules toxiques des PE entre dans un processus physiologique mais aussi pathologique car si elle n'est pas adaptée, elle peut entraîner des lésions tissulaires (99).

#### 4. Les granulations éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles sont riches en différentes granulations telles que les granulations primaires, les corps lipidiques et les granulations majoritaires (Figure 10).



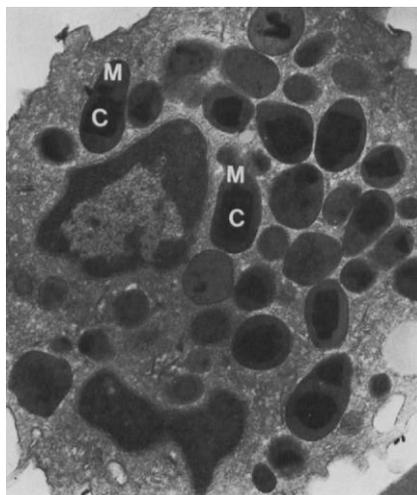
**Figure 10 : Morphologie du polynucléaire éosinophile mature après coloration au MGG (A) et en microscopie électronique (B) (100).**

Les granules majoritaires sont des granulations orangées, ovalaires, visibles en microscopie optique (Figures 10 et 11). En effet, ce sont ces granulations qui donnent la couleur rouge au cytoplasme des PE. Ces granulations contiennent diverses molécules, parfois toxiques (101) (100) (102):

- La MBP (*Mannose Binding Protein*) : Elle représente 50% du contenu granulocytaire, et est localisée dans le « core » central du granule. Elle possède un effet toxique en provoquant une perméabilisation des membranes cellulaires.
- L'EPO (Eosinopéroxydase) : est une enzyme représentant 25% du contenu granulaire à l'origine de la formation de produits oxydants toxiques (espèces réactives de l'oxygène ou ROS) pour les parasites mais aussi à l'origine des complications thrombotiques lors des syndromes hyperéosinophiliques.
- L'ECP (*Eosinophil Cationic Protein*) est une enzyme ayant une activité ribonucléase
- L'EDN (Eosinophil-Derived Neurotoxin) ayant la propriété d'une « alarmine ».
- Des collagénases ayant un effet lytique sur la matrice extra cellulaire.

- Des cytokines telles que : IL4, IL6, IL10, GM-CSF, IL13, IL8, TGF alpha, et diverses chémokines dont RANTES.

EPO, ECP et EDN sont toutes les trois contenues dans la matrice des granules. L'ECP et EDN sont des molécules qui auraient in vitro une activité antiparasitaire et antivirale.



**Figure 11 : Aspect des granules majoritaires d'un polynucléaire éosinophile humain en microscopie électronique. La matrice (M) en périphérie entoure une zone plus dense : le core (C)**

## 5. Rôle des polynucléaires éosinophiles

Les PE sont des leucocytes multifonctionnels dont les implications physiologiques et pathologiques sont variées. Les polynucléaires éosinophiles sont impliqués dans l'immunité innée et adaptative via leur capacité de présentation d'antigènes et de dégranulation. Ils ont aussi leur implication dans le maintien de l'homéostasie tissulaire via leur fonction de remodelage et de réparation tissulaire (102). Lorsque leur dégranulation est inappropriée et/ou persistante au sein d'un tissu, elle peut devenir délétère. Les PE sont impliqués dans la pathogénèse de l'asthme et autres pathologies allergiques, mais aussi dans les syndromes d'hyperéosinophilie et dans la réponse antiparasitaire (98).

## 6. Etiologies des hyperéosinophilies

Le PE ayant une implication dans divers processus physiologiques et pathologiques, la détermination de la cause d'une hyperéosinophilie peut s'avérer être d'interprétation délicate. En effet, cette dernière peut être retrouvée dans différentes situations cliniques : infectieuses, allergiques, néoplasiques et auto-immunes. Habituellement, le taux de PE est mineur dans les contextes d'allergies chroniques (< 1.5 G/l) contrairement aux syndromes hyperéosinophiliques (SHE) où il est le plus souvent modéré à sévère (> 1.5G/l). Les hyperéosinophilies retrouvées lors des parasitoses et des allergies médicamenteuses peuvent quant à elles prendre toutes les formes (103).

### a. Hiérarchisation des causes

En France, les allergies sont la première cause d'hyperéosinophilie (24,5%), notamment l'allergie médicamenteuse. L'allopurinol et les  $\beta$ -lactamines étant les molécules les plus souvent mises en cause. Les maladies infectieuses représentent la deuxième cause d'HE (17%), suivie des maladies de système et vascularites (8,2%), des maladies auto-immunes (6,9%), et des affections malignes (6,2%) (104). Cependant, la proportion des différentes étiologies de l'hyperéosinophilie varie selon les populations étudiées. En effet, les parasitoses sont la première cause d'HE dans les pays tropicaux (105) mais aussi chez les patients de retour de voyage en zone tropicale. En effet, il a été montré que 18,9 % à 53,7% des hyperéosinophilies chez des patients de retour de voyage en zone tropicale ou intertropicale étaient consécutives à une helminthose (106). Ainsi, la découverte d'une hyperéosinophilie nécessite un interrogatoire minutieux (traitements reçus, voyages en zone tropicale, comorbidités, contact avec un animal) ainsi qu'un examen clinique et paraclinique orienté.

### b. Hyperéosinophilie et parasitoses

Seules les helminthoses dont le cycle comporte un passage tissulaire ou vasculaire du parasite peuvent s'accompagner d'une HE sanguine. Ainsi, l'HE sanguine est modérée voire absente pour les parasitoses exclusivement digestives mais aussi pour les parasitoses cloisonnées telles que la toxocarose oculaire. Les helminthoses cosmopolites qui entraînent une hyperéosinophilie sont la toxocarose, la distomatose, la trichinellose, l'hydatidose, l'hypodermose, l'anisakidose et dans une moindre mesure l'oxyurose et les téniasis.

Les helminthoses tropicales à l'origine d'une HE sont les bilharzioses digestives et urinaires, l'anguillulose, l'ascaridiose, l'ankylostomose, les filarioses et les paragonimoses (103). Chez certains patients, l'HE sanguine peut être modérée voire absente du fait d'une tolérance immunitaire de l'hôte, d'une faible expression des antigènes parasitaires ou d'un cloisonnement du parasite (95). Ainsi, lors du diagnostic tardif d'une parasitose (phase d'état), l'hyperéosinophilie sanguine peut être absente. Schulte et ses collaborateurs ont montré que chez 14 298 patients de retour de voyage, seulement 41,5% des patients ayant une helminthose présentaient une hyperéosinophilie (106). Des résultats similaires avaient été constatés par une étude britannique. En effet, seulement 44% de voyageurs et migrants ayant une schistosomiase, présentaient une hyperéosinophilie (107).

Outre, la recherche d'une hyperéosinophilie sanguine, la mise en évidence d'un recrutement des PE peut être faite à partir d'autres liquides biologiques notamment les biopsies tissulaires, les prélèvements respiratoires tels que le LBA, les prélèvements oculaires (humeur aqueuse ou vitrée), le LCS et autres fluides divers (108) (109) (110) (111).

### c. Toxocarose et hyperéosinophilie

Bien que l'hyperéosinophilie ne soit pas spécifique et présente chez tous les patients présentant une toxocarose, ce paramètre reste un argument biologique à rechercher. En effet, les sérologies parasitaires pouvant rester positives des mois voire des années, le taux de PE diminue plus rapidement. De plus, Il a été montré une décroissance accélérée du taux de PE chez les patients ayant reçu une corticothérapie (environ 3 mois contre 6 mois en moyenne sans traitement). Contrairement à la corticothérapie, le traitement par albendazole n'avait pas montré d'effet significatif sur la décroissance des PE lors de cette étude (62). L'évaluation de l'HE a donc un intérêt dans le suivi de la maladie.

## C. Les IgE totales

### 1. Physiopathologie

Les immunoglobulines E (IgE) sont des Ig produites par les lymphocytes B, médiatrices des réactions allergiques (112) et antiparasitaires (113). Leur demi-vie plasmatique est de 2 à 4 jours. Leur très faible concentration sérique physiologique impose un recours à des techniques radioimmunologiques et immunoenzymologiques comportant des anticorps monoclonaux dirigés contre leur chaîne lourde  $\epsilon$ , pour leur dosage plasmatique.

Les IgE peuvent se fixer sur de nombreuses cellules et tissus grâce à deux types de récepteurs : FcεRI et FcεRII/CD23. Le FcεRI est présent à la surface des mastocytes, polynucléaires basophiles, monocytes, macrophages et autres CPAg mais aussi à la surface de l'épithélium respiratoire et digestif et des cellules musculaires lisses. Le CD23, récepteur de moins grande affinité, est présent à la surface des PE, des lymphocytes B et lymphocytes T, des CPAg mais aussi à la surface de nombreuses autres cellules telles que les épithéliums respiratoire et intestinal (114). La fixation des IgE sur leurs récepteurs entraîne l'activation, le recrutement et la dégranulation des cellules (PE et mastocytes) (115). Une fois fixées sur les mastocytes, polynucléaires basophiles et éosinophiles, les IgE peuvent persister jusqu'à 21 jours.

## 2. Valeurs usuelles

Les concentrations d'IgE totales varient grandement, d'un individu à l'autre en fonction de l'âge, de l'ethnie et de différents facteurs environnementaux (pollution, tabac). En France, la valeur de référence usuelle admise chez l'adulte est < 150 UI/l (116).

## 3. Variations pathologiques

Une concentration élevée d'IgE totales sériques est en faveur d'une atopie, mais d'autres pathologies peuvent s'accompagner d'une élévation sérique de ces dernières :

- Lors de parasitoses
- Lors d'infections virales : virus de la grippe et le VRS (117)
- Syndrome d'hyper-IgE : syndrome de Wisott-Aldricht, syndrome de Job-Buckley, syndrome de Di-Georges, syndrome d'Omenn (118)
- Affections néoplasiques : maladie de Hodgkin, myélome multiple, tumeurs solides (119)
- Maladies auto-immunes telles que le Lupus Erythémateux Disséminé, pemphigus bulleux, polyarthrite rhumatoïde, dermatite atopique (120).

L'augmentation des IgE totales sériques lors des infections parasitaires a été décrite pour la première fois en 1968 en Ethiopie chez un enfant présentant une ascariose (121). Puis, d'autres publications ont confirmé l'augmentation des IgE totales sériques lors d'autres parasitoses, incluant la toxocarose (122). Aujourd'hui, le lien entre l'augmentation des IgE totales sériques et les maladies parasitaires dont la toxocarose est bien établi. Le phénomène immunologique à l'origine de cette augmentation n'est pas complètement élucidé mais il s'expliquerait par la similitude des réactions immunitaires parasitaires et allergiques (123). Cependant, tout comme l'élévation du taux de PE, l'élévation du taux des IgE totales sériques n'est pas systématique. Une étude brésilienne retrouvait une élévation du taux d'IgE totales sériques chez 53,6% des patients ayant une sérologie toxocarose positive (124). Dans les pays développés, l'augmentation des IgE totales est plus souvent attribuée à un contexte allergique ce qui n'est pas le cas des pays tropicaux où l'augmentation de ce paramètre est d'abord attribuable aux infections parasitaires (125).

## IV. Apport de l'imagerie

### A. Imagerie pulmonaire

Les manifestations pulmonaires de la toxocarose sont souvent non spécifiques, bénignes voire absentes. Elles se présentent sous forme de toux sèche chronique, dyspnée asthmatiforme, douleur thoracique et peuvent parfois provoquer des crises d'asthme et des hémoptysies (48). Chez les enfants, les signes pulmonaires sont retrouvés dans 20% à 80% des cas, sous forme de toux ou de rhinorrhée (126)(127)(128). D'après Y. R. Kang et ses collaborateurs la tomodensitométrie thoracique met mieux en évidence les lésions pulmonaires que la radiographie thoracique. Les infiltrats pulmonaires se présentent sous forme de nodule(s) unique ou multiples parfois associé(s) à des opacités en verre dépoli (figure 12). Ces infiltrats sont le plus souvent labiles ou non fixés/migratoires, bilatéraux, à régression spontanée dans le syndrome de Löffler (Figure 12) (129). La taille des nodules varie de 4 à 40mm. Leur distribution est diffuse ou prédomine dans les territoires sous-pleuraux (130). Des condensations peuvent être observées mais elles sont habituellement associées aux présentations cliniques les plus graves (131) (132). Plus rarement, des cas de pleurésies à éosinophiles, des pneumothorax et des cavités peuvent être mise en évidence (133) (134).

Par ailleurs, une étude s'est intéressée à l'effet d'un traitement (albendazole 800 mg pendant 5 jours) sur la régression des atteintes pulmonaires. Six mois après la décision thérapeutique (traitement ou abstention), l'imagerie mettait en évidence une régression voire une guérison totale des lésions (134). De plus, aucun lien entre la sévérité de l'atteinte pulmonaire et l'intensité de l'hyperéosinophilie n'avait pu être mis en évidence. Ainsi, un cliché thoracique au moment d'un diagnostic d'une toxocarose permet de déterminer la présence de lésions initiales et d'en apprécier l'évolution après la prise en charge du patient (135).



**Figure 12 : Scanner thoracique mettant en évidence un syndrome alvéolo-interstitiel chez un homme de 19 ans (136).**

## B. Imagerie hépatique

L'imagerie permet de caractériser des lésions hépatiques induites par *T. canis* et *T. cati*. Le syndrome de *larva migrans viscérale* hépatique est dû à l'accumulation de polynucléaires éosinophiles et autres cellules à rôle inflammatoire à l'origine de la formation d'un granulome hépatique. En effet, l'élévation des transaminases n'est pas systématique. Les lésions hépatiques se présentent sous forme de nodules ovoïdes ou de forme allongée, multiples, à bords flous (Figure 13). Ils mesurent 1 à 1.5 cm de diamètre. La diminution de la taille des abcès sur l'échographie abdominale peut s'observer 3 mois après l'initiation d'un traitement et leur disparition est constatée un an après le traitement (44) (137). Chez les patients atteints d'un syndrome de *larva migrans viscérale* à localisation hépatique, on retrouve en moyenne sept abcès hépatiques, de taille inférieure à 2 cm et hypoéchogènes. Les lésions sont le plus souvent localisées en périphérie du tissu hépatique et le long des branches de la veine porte (138).



**Figure 13 : Nodules hépatiques multiples chez un homme de 44 ans atteint de syndrome *de larva migrans viscérale* à localisation hépatique (138).**

### C. Imagerie oculaire

Afin d'apprécier l'atteinte oculaire d'un patient, il est nécessaire de réaliser un fond d'œil. Le fond d'œil permet de mettre en évidence une hyalite et des granulomes du pôle postérieur ou des granulomes périphériques, des papillites, des tractions vitréennes (Figure 14) (139). Lorsque le fond d'œil n'est pas réalisable et afin de déterminer des complications éventuelles telles que le décollement rétinien tractionnel et de faire le diagnostic différentiel du rétinoblastome, des techniques d'imagerie oculaire peuvent être utilisées telles que la tomодensitométrie et l'échographie (140). La tomодensitométrie orbitaire permet la mise en évidence de calcification et le diagnostic différentiel du rétinoblastome. L'échographie permet de mettre en évidence des masses hautement réfléchives (granulomes), la présence de membranes intra vitréennes, un décollement de rétine ou des plis rétiniens (141).



**Figure 14 : Toxocarose oculaire : granulome du pôle postérieur vu en fond d'œil**

## V. Perspectives d'avenir diagnostic

D'autres paramètres biologiques sont en cours d'évaluation dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de la toxocarose. Actuellement, ces paramètres ne sont pas utilisés en routine dans les laboratoires, mais font l'objet de nombreuses publications scientifiques.

### A. Recherche d'immunoglobulines spécifiques

#### 1. Immunoglobulines M

Cette classe d'anticorps est la première produite lors d'une réponse immunitaire sérique. La recherche d'IgM spécifiques est utilisée dans le diagnostic de nombreuses infections car leur mise en évidence est le plus souvent corrélée à une infection récente. Dans une étude, la présence d'IgM anti *Toxocara* avait été retrouvée chez 91% des individus atteints de toxocarose (IgG anti-TES positifs). Cependant, leur présence avait aussi été mise en évidence chez 45% d'individu sain. L'utilisation d'un antigène TES déglycosylé avait permis de réduire le nombre de faux positifs 26%. Par ailleurs, 76% des sérums positifs pour d'autres helminthoses étaient positifs en IgM anti-TES. La déglycosylation des Ag TES n'entraînant pas la réduction de cette réactivité croisée.

Afin de pallier le manque de spécificité, un Western Blot appliqué au IgM anti-TES a été conçu. Cependant le test restait positif chez 40% des individus sains et chez 60% des sujets atteints d'autres helminthoses (142). De plus, il a été mis en évidence une persistance des IgM tout au long de l'infection ce qui rend ce paramètre inutile pour déterminer le stade de l'infection (39). Le dosage des IgM anti TES a donc été abandonné du fait du manque de spécificité de cette technique.

#### 2. Immunoglobuline A

Les immunoglobulines A sont des anticorps qui présentent la particularité d'avoir dans leur structure une pièce sécrétoire qui leur permet d'être sécrétés dans les muqueuses. Ils jouent donc un rôle crucial dans la défense immunitaire de ces dernières. Dans une étude, seulement 32.7% des 52 patients séropositifs pour la toxocarose (IgG anti-TES présents en ELISA et en WB), avaient des IgA anti-TES dans leur sérum. La présence d'IgA était significativement plus importante chez les patients qui présentaient une élévation de leurs IgE totales. La sensibilité et la spécificité des IgA anti-TES étaient respectivement de 57.1% et de 100%. Le dosage montrait une excellente valeur prédictive positive (100%) (143).

Cette VPP suggère l'utilité des IgA anti-TES dans le diagnostic de la toxocarose. Néanmoins, ce paramètre reste à interpréter en association avec les paramètres cliniques et

biologiques des patients. De plus, leur présence ne permet pas de distinguer une infection aiguë d'une infection ancienne. En effet, une étude brésilienne avait montré que seulement 65,4 % des 27 enfants ayant une toxocarose présentaient un immunoblot positif en IgA anti *Toxocara*. Les enfants qui présentaient initialement un immunoblot positif en IgA avaient été suivi jusqu'à 98 semaines après traitement (thiabendazole 25mg/kg par jour pendant 7 jours). Une négativation des immunoblot avait pu être constatée chez 70,6 % des patients. Cette négativation intervenait en moyenne deux mois après le traitement du patient (144).

### 3. Immunoglobulines E spécifiques

Outre l'utilisation des IgE totales, des équipes se sont intéressées au dosage d'IgE spécifiques anti-TES. Les concentrations de ces deux paramètres sont étroitement liées. De plus, les IgE anti-TES sont plus spécifiques (40). En 1995, Zarnowska et ses collaborateurs retrouvaient une élévation des IgE anti-TES chez 54% des patients testés ayant une sérologie toxocarose positive. L'élévation des IgE spécifiques était plus importante chez les patients symptomatiques (145). Dans les années 1990, une équipe de recherche du CHU de Toulouse a développé un test ELISA pour doser les IgE anti-TES. Lors de l'évaluation du test, 80% des patients testés (sérologie toxocarose positive) présentaient des IgE anti-TES. La positivité des IgE anti-TES était plus fréquemment retrouvée chez des patients présentant des manifestations cutanées chroniques suggérant une élévation des IgE anti-TES chez des sujets à terrain atopique (146). Par ailleurs, ce paramètre aurait un intérêt dans le suivi post-traitement des patients. En effet, cette équipe de recherche avait pu mettre en évidence une décroissance des IgE anti-TES chez les patients traités par DEC (73). Néanmoins, ce test n'est pas utilisé en routine et ne semble pas être commercialisé.

### 4. Les sous-classes d'immunoglobulines G

Les sensibilités et spécificités des techniques sérologiques dépendent à la fois des antigènes utilisés (produits bruts de larves de *T. canis*, antigènes TES natifs ou recombinants, antigènes TES déglycosylés) mais aussi des anticorps recherchés : IgG1, IgG2, IgG3, et IgG4. Des tests utilisant la détection de ces antigènes ont été développés et évalués. Les IgG 2 étaient la sous classe d'immunoglobulines présentant la meilleure sensibilité (IgG = 50% ; IgG1 = 60% ; IgG2 = 98% ; IgG3 = 78% ; IgG4 = 64%) Les IgG3 étaient quant à eux la sous classe d'immunoglobulines ayant la meilleure spécificité (IgG = 73% ; IgG1 = 76% ; IgG2 = 71% ; IgG3 = 81% ; IgG4 = 71%) (147).

## B. ECP : Eosinophil Cationique Protein

L'ECP est une protéine cytotoxique libérée lors de la dégranulation des PE. Sa concentration sérique est donc un indicateur d'une inflammation et d'infection (148). Le dosage de cette protéine a de nombreux intérêts notamment chez les patients allergiques. En effet, il a été montré qu'il existait une corrélation positive entre sa concentration sérique et la sévérité de l'asthme des patients. Son dosage peut être utilisé à des fins diagnostiques mais aussi pour évaluer l'efficacité thérapeutique d'un traitement notamment par corticostéroïdes inhalés chez les patients asthmatiques (149). Le dosage de l'ECP a également été étudié dans le cadre d'infections parasitaires puisque les mécanismes physiopathologiques gouvernant la réaction antiparasitaire sont analogues à la réaction allergique. Plusieurs études ont mis en évidence une élévation de l'ECP lors des filarioses et des bilharzioses mais aussi lors d'infections à *Toxocara sp.* (150). Un cas de toxocarose symptomatique présentant un taux élevé en ECP a pu être rapporté en 2001 par Magnaval et ses collaborateurs. En outre, le taux d'ECP du patient a été comparé au taux d'ECP d'un groupe de 23 patients présentant une toxocarose active et à un autre groupe de 110 patients présentant une toxocarose ancienne. Les auteurs avaient pu constater un taux significativement plus élevé d'ECP chez les patients présentant une toxocarose active suggérant son utilisation pour distinguer une toxocarose évolutive d'une toxocarose ancienne (151). Par ailleurs, en 2006, cette même équipe avait confirmé cette association entre le taux d'ECP et la présence d'une toxocarose symptomatique. En effet, la concentration sanguine d'ECP était plus élevée chez les patients non atopiques qui présentaient des rhinites et des toux chroniques imputées à une toxocarose (146). D'autres auteurs ont montré l'intérêt potentiel de la mesure du taux d'ECP, en parallèle à la mesure des PE, pour contrôler l'efficacité thérapeutique chez de jeunes patients qui présentaient une toxocarose (152). En effet, le taux d'ECP était significativement plus faible après 6 mois du traitement antiparasitaire. Notons que la localisation des PE matures est habituellement tissulaire et que son absence au niveau sanguin ne signifie en rien l'absence d'une hyperéosinophilie tissulaire. Ainsi Le dosage de l'ECP pourrait permettre de mettre en évidence une réaction localisée, à condition que sa concentration sanguine soit corrélée à la concentration tissulaire (83).

### C. Antigènes alternatifs

La production de l'Ag TES est laborieuse. Elle nécessite un personnel formé et compétent. La technique est longue et la quantité d'Ag TES obtenue dépend de la quantité d'œufs embryonnés que peuvent produire les vers femelles en culture. De plus, la spécificité des tests actuels n'est pas optimale et nécessite encore des améliorations car dans les pays à bas niveau socio-économique les infections helminthiques sont très fréquentes et sont source de réactions croisées rendant le diagnostic de toxocarose délicat. C'est pourquoi, la recherche d'Ag alternatifs de synthèse chimique a été envisagée. La plupart des études ont montré l'intérêt de l'utilisation d'Ag TES recombinant de 120kDa (153) et 30kDa (154). Ainsi une synthèse chimique d'un glycan di-O-méthylé de structure semblable à celui des Ag TES-120 a été développée. Un ELISA utilisant cet Ag a été testé chez des patients atteints de toxocarose et d'autres helminthoses et comparé à un groupe contrôle de témoins sains. La réponse immunitaire développée par les sujets était médiée par des IgG2 et des IgM. La sensibilité du test était de 91.7% et la spécificité de 94.7%. Des réactions croisées avaient été observées notamment avec des sérums positifs en *Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana*, *Strongyloides stercoralis* et *Faciola hepatica*. Ces résultats prometteurs suggèrent une utilisation potentielle de cet Ag (155). Une autre étude s'est intéressée à la production d'antigènes TES recombinants (TES-26, TES-30, TES-120) et a montré que l'association de ces trois protéines en test ELISA était plus sensible et spécifique que l'utilisation d'une protéine recombinante prise isolément (156).

### D. Détection des antigènes TES circulants

Suite à la mise au point d'une technique de détection d'Ac anti-TES dans le sérum des patients infectés par *Toxocara sp.*, des chercheurs se sont intéressés au dosage de l'Ag ES circulant. Robertson et ses collaborateurs ont montré sur un modèle murin que ce paramètre se positivait précocement (environ 1 semaine après la contamination). Le taux des antigènes ES diminuait jusqu'à un plateau qui correspondait à l'apparition des anticorps (157). Chez l'espèce canine, le pic antigénique se situe environ 4 semaines après comptage et diminue rapidement la première année (158). Les études réalisées *in vivo* suggéraient que l'utilisation conjointe d'un dosage des Ag ES circulant avec des Ac anti-TES permettait de déterminer le stade de la maladie et notamment de déterminer un stade précoce.

Toutefois, les études cliniques réalisées furent décevantes. Ainsi une étude réalisée chez des patients présentant des formes différentes de toxocarose (LMV, oculaire, commune) et sur des patients présentant d'autres helminthoses (filariose, schistosomiase) retrouvait 25% de réactions croisées et seulement 10% des patients présentant une toxocarose commune avaient une sérologie positive (159).

#### E. Techniques moléculaires

La recherche d'ADN de *Toxocara sp.* dans des prélèvements d'origine humaine s'avère complexe. En effet, le diagnostic direct est peu sensible car l'opportunité de trouver une larve enkystée reste mince du fait de la faible charge parasitaire. En outre, le caractère invasif des biopsies rend le prélèvement discutable, la toxocarose étant une maladie le plus souvent bénigne. Enfin, les larves d'ascaridés (nématodes) présentent une morphologie similaire qui rend le diagnostic d'espèce impossible sur la seule étude de leur aspect anatomique lorsqu'elles sont enkystées dans les tissus (160). Ainsi, une PCR basée sur l'amplification des deux régions ITS1 et ITS2 (ITS = intern transcription séquence) de l'ADN ribosomal des parasites, permet de différencier les larves d'*Ascaris* (*A. lumbricoides*, *A. suum*) des larves de *Toxocara* (*T. canis* et *T. cati*). Des auteurs ont montré que l'utilisation de cette méthode à partir de biopsie permettait de détecter la présence d'une larve unique d'*A. suum* dans un broyat de foie de porcs et de détecter *T. canis* dans le foie d'une tortue infectée, ce qui suggère une bonne sensibilité et spécificité de la technique. La détection de l'ADN de *T. canis* dans le lavage broncho-alvéolaire d'un faible effectif de souris infectées a déjà été réalisé (161). Cette technique semble prometteuse mais d'autres études incluant un effectif plus important doivent être réalisées tant chez l'animal que chez l'homme pour valider l'utilisation de la PCR sur le LBA.

Par ailleurs, des études portant sur la détection de l'ADN du parasite dans le sérum sont en cours d'évaluation. Cette dernière permettrait entre autres, d'accroître les données épidémiologiques actuelles en permettant de différencier une infection à *T. cati* d'une infection à *T. canis*. Différentes techniques moléculaires ont été mises au point pour différencier ces deux espèces et sont basées sur l'utilisation de marqueurs mitochondriaux et ribosomaux. En 2017, une PCR-RFLP sur des régions ITS de l'ADN ribosomal de *Toxocara* et sur les régions mitochondriales *cox-1* et *nad-a* a été mise au point en Iran. Cette dernière permet de distinguer *T. canis*, *T. cati* et *T. viturolum*. Cependant, l'utilisation de la biologie moléculaire pour le diagnostic de la toxocarose chez l'Homme n'est encore réalisée que dans le cadre expérimental et reste encore anecdotique.

## F. Dosage de l'avidité des IgG

Afin de dater une infection à *Toxocara* sp., une technique de dosage de l'avidité des IgG anti *Toxocara* basée sur le même principe que la mesure de l'avidité des IgG de *Toxoplasma gondii* a été mise au point. Une étude slovaque s'est intéressée à ce paramètre et a mis en évidence une avidité faible chez seulement 30,7% des patients suspects de toxocarose. Le nombre de patients qui présentait une avidité faible était significativement plus important dans le groupe de patients qui présentait une hyperéosinophilie. En définissant les cas de toxocarose par des critères biologiques (ELISA et Western Blot positifs, IgE, et hyperéosinophilie), cliniques et épidémiologiques, la sensibilité du test avait été estimée à 43,8% et la spécificité à 83,3% (80). Dans une autre étude portant sur 138 patients, 89,1% des patients présentaient une avidité forte. Les patients qui présentaient initialement une avidité faible ou intermédiaire ont été suivis pendant 2 à 3 ans.

L'avidité des IgG chez ces patients n'évoluait pas significativement au cours du temps. D'après cette étude, une avidité forte des IgG permettrait d'exclure une toxocarose récente. Cependant, il ne serait pas possible de conclure lorsque l'avidité est faible ou intermédiaire (162). D'autre part, une étude s'est intéressée au suivi de l'avidité des IgG chez 12 lapins auxquels avaient été inoculé des œufs embryonnés de *Toxocara canis*. La séroconversion intervenait le 14<sup>ième</sup> jour après inoculation pour 50% des individus. Tous présentaient déjà une avidité forte. 60 jours après inoculation, 100% des individus présentaient une séroconversion et une avidité forte. L'avidité demeurait stable jusqu'au 60<sup>ième</sup> jour, dernier jour de l'étude (163).

### PARTIE III : PROBLEMATIQUE

Dans le contexte actuel du diagnostic sérologique de la toxocarose, la distinction d'une toxocarose aiguë d'une toxocarose ancienne n'est pas possible. Dans l'objectif de pouvoir différencier ces deux stades, une évaluation d'un test mesurant l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* a été décidée au CHU de Lille en utilisant le kit EIA *Toxocara IgG*<sup>®</sup> produit par le laboratoire Tchèque : *TestLine clinical diagnostics s.r.o*

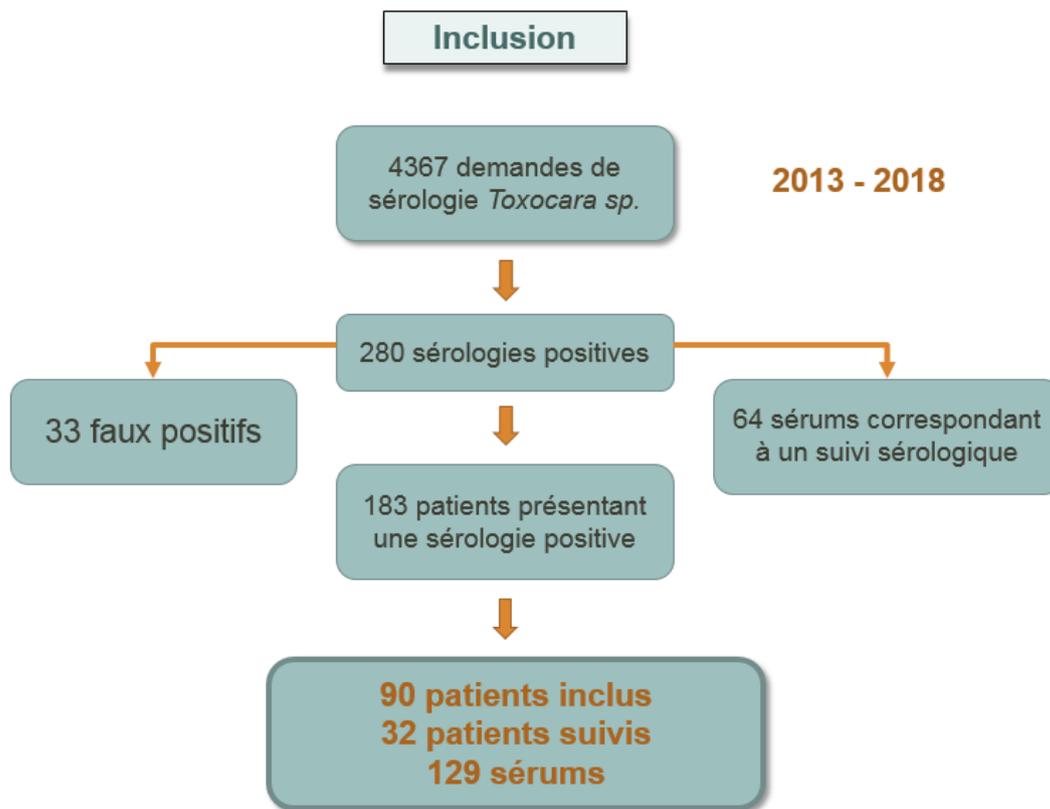


## PARTIE IV : MATERIELS ET METHODES

### I. Recrutement des patients

L'étude rétrospective a été réalisée à partir des sérums des patients pour lesquels une sérologie toxocarose avait été prescrite du 1 janvier 2013 au 31 décembre 2018. Les sérums étaient conservés à -20°C dans un congélateur dédié à la conservation des prélèvements dans le laboratoire de parasitologie. La collecte de l'ensemble des demandes de sérologie toxocarose a été réalisée à partir du logiciel de biologie médicale MOLIS® (CGM channel). Tous les patients ayant une sérologie positive confirmée en Western Blot ont été sélectionnés. Un questionnaire standardisé (annexe 1) a été envoyé aux cliniciens et/ou biologistes afin de récolter des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques pour chaque patient. Ainsi sur 4367 demandes de sérologies toxocarose adressées au CHU de Lille entre 2013 et 2018, 280 sérologies se sont révélées positives et celles-ci concernaient 183 patients.

Parmi les 280 sérologies positives en ELISA et/ou ayant présenté un arc de précipitation en immunoélectrophorèse, 33 sérologies n'ont pas été confirmées en Western Blot et ont été considérées comme non spécifiques. Parmi les sérologies positives, 64 concernaient le suivi sérologique de patients ayant déjà eu une sérologie positive en ELISA et confirmée en Western Blot (Figure 15). Ce dernier n'était pas répété chez les patients bénéficiant d'un suivi sérologique. Pour chaque patient ayant une sérologie positive confirmée par Western Blot, des données biologiques, cliniques et radiologiques ont été recueillies. Seuls les patients dont les données cliniques, biologiques et radiologiques étaient suffisantes pour leur exploitation ont été retenus. Les informations considérées comme essentielles d'après les données de la littérature pour la catégorisation des formes aiguë, subaiguë ou ancienne étaient : le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins et d'IgE totales sériques si celui-ci avait été mesuré ainsi que les patients dont l'anamnèse et l'histoire de la maladie étaient décrites (situation de comptage récente, présence d'animaux de compagnies à domicile, voyages récents). Au total, 90 patients ont été retenus pour notre étude incluant 129 sérums. Ainsi, parmi les 90 patients sélectionnés, 32 ont pu bénéficier d'une ou plusieurs sérologies de contrôle. D'autre part, trois patients de l'étude ont pu bénéficier d'une exploration endoscopique pulmonaire avec la réalisation d'un liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) sur lequel une mesure de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* a été réalisée.



**Figure 15 : Plan de sélection des patients inclus dans l'étude**

Les paramètres biologiques qui ont été étudiés sont :

- Taux IgG anti *Toxocara* (ELISA)
- Nombres de bandes obtenues au Western Blot
- Avidité des IgG anti *Toxocara* et son suivi chronologique
- IgE sériques totales et leur suivi chronologique
- Taux de polynucléaires éosinophiles sanguins et son suivi chronologique
- Hypergammaglobulinémie

Les paramètres épidémiologiques et cliniques d'intérêts étaient :

- Nom, prénom
- Date de naissance / âge
- Sexe
- Lieu de résidence (ville / rural)
- Motif d'hospitalisation ou de consultation initial
- Signes cliniques attribuables à la toxocarose
- Voyages en pays endémique
- Possession de chat(s) ou chien(s) au domicile
- Présence d'un contexte atopique
- Présence d'un contexte à risque (professions ou activités personnelles à risque, PICA, habitudes alimentaires)

Les paramètres biologiques ont été obtenus sur le logiciel MOLIS® (CGM channel) lorsque les demandes de sérologies *Toxocara* provenaient d'un service appartenant au CHU de Lille. Les paramètres cliniques ont été recueillis, à la fois, directement auprès des cliniciens via l'envoi du questionnaire standardisé (annexe 1) et sur le logiciel Sillage® qui constitue un outil de communication, de partage et de coordination au service des professionnels de santé du CHU de Lille sur lequel est stocké le dossier informatisé des patients. Les données radiologiques ont été obtenues sur le logiciel IntelliSpace® PACS® utilisé au CHU de Lille, mais aussi à partir des comptes rendus d'hospitalisation et/ou de consultation auxquels nous avons eu accès. Pour les patients n'ayant pas été hospitalisés ou n'ayant pas consultés dans un service au CHU de Lille, nous avons contacté médecins et biologistes exerçant dans les hôpitaux de la région. J'ai été accueillie au Centre hospitalier de Valenciennes et de Tourcoing afin de consulter les dossiers des patients pris en charges dans ces établissements. D'autres centres tels que les hôpitaux de Roubaix, Dunkerque, Lens et Seclin mais aussi quelques médecins libéraux ont collaboré avec nous en remplissant le questionnaire composé des données cliniques, biologiques et radiologiques d'intérêts pour notre enquête (annexe 1).

Les critères d'inclusion étaient les suivants : sérologie toxocarose positive (ELISA + Western Blot), mesure du taux d'éosinophiles datant au mieux du jour de la demande de sérologie *Toxocara sp.* ou plus ou moins deux jours, mesure du taux d'IgE sériques totales concomitante à la demande de sérologie *Toxocara sp.* associé à des données cliniques avec au moins la symptomatologie du patient ou le motif de consultation initial ayant motivé la recherche d'une toxocarose. L'exclusion de l'étude concernait tous les patients âgés de plus de 18 ans et pour lesquels les données biologiques, cliniques et épidémiologiques n'étaient pas accessibles. Ainsi, les patients âgés de moins de 18 ans ont été inclus dans l'étude malgré l'absence de données cliniques et biologiques afin d'évaluer l'intérêt de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* dans cette sous population de patient plus susceptible de développer une primo-infection.

Les patients retenus ont été classés dans trois catégories : toxocarose aiguë, toxocarose subaiguë et toxocarose ancienne. Les patients étaient classés dans le groupe des **toxocaroses anciennes** lorsqu'ils étaient asymptomatiques et/ou présentaient des symptômes évocateurs d'une toxocarose mais dont les données cliniques n'avaient pas permis *a posteriori* de les attribuer à la toxocarose (histoire de la maladie non concordante, autre diagnostic, échec du traitement d'épreuve) ou lorsque la symptomatologie était chronique et dont la date d'apparition des symptômes était supérieure à 1 an. Dans ce groupe de patient, la sérologie toxocarose faisait souvent partie d'un bilan d'exploration d'une hyperéosinophilie.

Les patients classés dans la catégorie des **toxocaroses aiguës** présentaient des manifestations cliniques évocatrices de la maladie associées à une situation à risque de contamination récente datant de moins de 6 mois (activités personnelles ou professionnelles à risque, voyages récents et contact récent avec un animal), à une hyperéosinophilie et/ou une augmentation des IgE totales sériques, et une disparition/diminution des manifestations cliniques et biologiques consécutive à la mise en place d'un traitement anti parasitaire.

Enfin, les patients n'entrant pas dans ces deux catégories ont été classés dans la catégorie des **toxocaroses subaiguës**. Ces patients présentaient des manifestations cliniques d'apparition plus progressive avec parfois une décompensation d'une pathologie préexistante dont les explorations complémentaires n'avaient pas permis de mettre en évidence une autre cause pouvant expliquer cette symptomatologie. Pour ces patients, les manifestations cliniques étaient apparues entre 6 à 9 mois avant la demande de la sérologie toxocarose. Ces patients ne présentaient pas nécessairement d'hyperéosinophilie, ni d'augmentation de leur IgE sériques totales mais présentaient une anamnèse évocatrice.

Par définition, l'atopie est une prédisposition génétique à la production d'IgE totales dirigées contre divers allergènes environnementaux et alimentaires entraînant le développement d'une hypersensibilité immédiate au contact de ces substances. L'allergie est quant à elle une réponse immunitaire de type inflammatoire et disproportionnée contre des substances environnementales telles que les allergènes entraînant des maladies chroniques telles que l'asthme allergique, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires (152). On considère donc que l'atopie fait référence à un génotype alors que l'allergie fait référence à un phénotype néanmoins les limites entre ces deux pathologies restent floues sur le plan clinique. C'est pourquoi lors de notre étude, les patients ont été classés dans la catégorie des sujets atopiques lorsqu'ils avaient des antécédents personnels de rhinite chronique ou récidivante, bronchite chronique associée à une hyperéosinophilie, eczéma chronique, urticaire chronique, rash cutané, angioœdème à répétition, asthme allergique, allergie alimentaire, œdème de Quincke récidivant et eczéma chronique. Ainsi chaque patient appartenant à cette catégorie avait au moins eu un épisode allergique au cours de sa vie.

## II. Comité d'éthique, réglementation et autorisations

Une requalification de la collection biologique a été faite auprès du Centre de Protection des Patients (CPP). Celle-ci concernait les sérums des patients présentant une sérologie toxocarose positive réalisée dans le cadre de l'utilisation de fluides biologiques humains à visée expérimentale pour la mise en œuvre de test mesurant l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* et de la mesure des IgE totales lorsqu'elles n'avaient pas été prescrites lors de la prise en charge initiale du patient. Une étude d'impact a été réalisée en ce sens.

Une convention inter-hospitalière a été élaborée afin de sécuriser les échanges des données concernant les patients entre le Centre Hospitalo-Universitaire de Lille et les Centres Hospitaliers de Valenciennes, Tourcoing, Roubaix, Dunkerque, Lens.

L'ensemble de ce travail a bénéficié de l'accord d'un comité de protection des personnes (CPP) et a bénéficié d'un avis favorable de la CNIL (MR003) (annexe 2).

### III. Comparaison de méthode ELISA

Avant d'initier le dosage de l'avidité des patients, nous avons étudié les performances analytiques de la trousse ELISA TestLine *clinical diagnostics s.r.o.*®. Nous avons ainsi comparé les valeurs obtenues par cette trousse aux valeurs du taux des IgG anti *Toxocara sp.* obtenues par le kit utilisé au Laboratoire de parasitologie de Lille. Le laboratoire de parasitologie du Centre de Biologie Pathologie (CBP) de Lille utilise le kit le coffret *Toxocara antibody assay* du laboratoire Scimedx Corporation®.

#### A. Principe de test ELISA

La technique ELISA est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps (Figure 16).

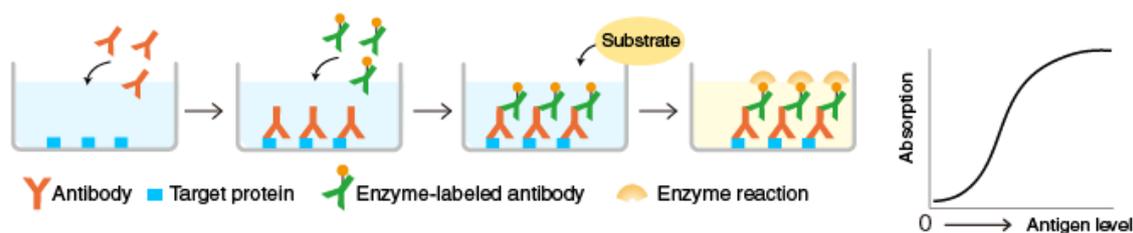


Figure 16 : Principe d'un ELISA

La première étape consiste en la fixation d'antigènes spécifiques des anticorps recherchés au fond des puits. Dans notre cas, cela consiste en la fixation des antigènes ES issus de la culture de larves de *Toxocara canis* dans les cupules. La seconde étape consiste en l'ajout d'un volume de sérum à tester, contenant ou non les anticorps recherchés. Après incubation, les cupules sont lavées plusieurs fois afin d'éliminer les réactifs en excès. Puis, on ajoute des anticorps dirigés contre la fraction Fc des anticorps humains. Ces anticorps sont couplés à une enzyme fonctionnelle. Après incubation et lavage, on ajoute le substrat de l'enzyme.

Après un temps d'incubation déterminé, la réaction est arrêtée par l'ajout d'un réactif « stop ». L'hydrolyse du substrat entraîne un virage colorimétrique mesurable par technique spectrométrique. L'absorbance mesurée est proportionnelle à la quantité de substrat hydrolysé, et donc proportionnelle à la quantité d'IgG présente dans le sérum du patient à tester.

## B. Echantillons à tester

Afin d'évaluer le kit ELISA TestLine<sup>®</sup>, nous avons étudié la positivité de différents sérums préalablement testés par les kits de diagnostic utilisés en routine au laboratoire de parasitologie de Lille :

- 20 sérums négatifs en ELISA IgG *Toxocara* Scimedx<sup>®</sup> corporation,
- 9 sérums « douteux » : Sérums dont l'ELISA IgG *Toxocara* Scimedx<sup>®</sup> était positif ou douteux ou ayant présenté un ou plusieurs arcs de précipitation en immunoélectrophorèse dont la spécificité n'a pas été confirmée par Western Blot,
- 20 sérums positifs ou douteux en ELISA IgG *Toxocara* Scimedx<sup>®</sup> Corporation dont la spécificité avait été confirmée par WB,
- 5 sérums dont la sérologie *Anisakis* était positive en IEP,
- 5 sérums dont la sérologie *Trichinella* était positive en ELISA, dont 2 qui avaient été confirmées par WB,
- 5 sérums dont la sérologie anguillule était positive en ELISA,
- 2 sérums dont la sérologie *Shistosoma* était positive en ELISA et confirmée par WB,
- 1 sérum dont la sérologie distomatose était positive en ELISA et confirmée par WB,
- 2 sérums dont la sérologie échinococcose était positive en ELISA dont 1 sérum qui avait été confirmé par Western Blot.

## C. Mode opératoire

### 1. Réactifs

- Une microplaque (96 puits).
- Un contrôle négatif, prêt à l'emploi.
- Un cut-off, prêt à l'emploi constitué d'anticorps humains spécifiques à concentration déterminée par le fournisseur.
- Un contrôle positif, prêt à l'emploi.
- Un conjugué, contenant un anticorps animal anti IgG humain, couplé à une peroxydase.

- Un diluant, prêt à l'emploi.
- Une solution de substrat chromogénique contenant du TMB et de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- Une solution de lavage.
- Une solution « stop », prête à l'emploi.

## 2. Préparation des échantillons et des réactifs

Avant de commencer la procédure, il est recommandé de ramener le kit à température ambiante. La solution de lavage doit être diluée au 20<sup>ième</sup> soit 75 ml de solution de lavage concentré dans 1425 ml d'eau distillée. Les échantillons à tester doivent être dilués au 1:101 soit 10 µl d'échantillon dans 1 ml de diluant.

## 3. Procédure :

1. Dispenser les réactifs dans une plaque 96 puits selon un plan de plaque préalablement établi (Figure 17) :
  - Ne pas déposer de réactif dans le puit A1, il correspond au blanc.
  - A2 : déposer 100 µl du contrôle négatif
  - A3 et A4 : déposer 100 µl de cut-off.
  - A5 : déposer 100 µl de contrôle positif.
  - Dispenser les échantillons dilués dans les autres puits.
2. Couvrir la plaque avec le couvercle et l'incuber 30 minutes à 37°C dans une étuve thermostatée.
3. Lavage : aspirer le contenu des puits et laver 5 fois à l'aide de la solution de lavage.
4. Disposer 100 µl de conjugué dans tous les puits excepté le puit A1 (blanc).
5. Couvrir la plaque avec le couvercle et l'incuber 30 minutes à 37°C dans une étuve thermostatée.
6. Lavage : aspirer le contenu des puits et laver 5 fois à l'aide de la solution de lavage.
7. Disposer 100 µl de substrat dans tous les puits.
8. Couvrir la plaque avec le couvercle et l'incuber à l'abri de la lumière pendant 15 minutes à 37°C.
9. Ajouter 100µl de la solution stop dans tous les puits, dans le même ordre que le substrat avait été déposé.
10. Mesurer de l'absorbance des puits par spectrométrie à 450 nm. La réaction peut être lue jusqu'à 30 minutes après avoir stoppé la réaction.

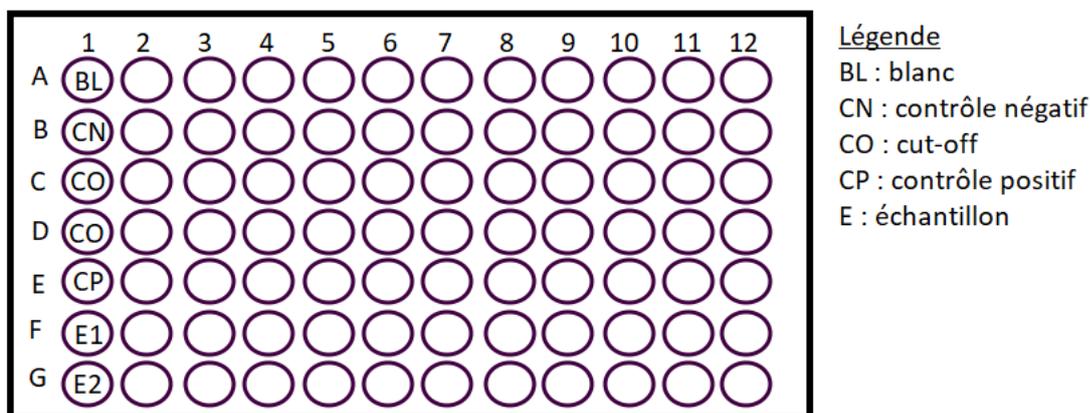


Figure 17 : Plan de plaque ELISA pour la comparaison de méthode ELISA Scimedx® et TestLine®

#### 4. Validité du test :

Le test est valide si l'absorbance du blanc est inférieure à 0,150. L'absorbance du contrôle négatif doit être inférieure à la moitié de l'absorbance moyenne des cut-off. L'absorbance moyenne des cut-off doit être comprise entre 0,2 et 0,8. L'absorbance du contrôle positif doit être 1,5 fois supérieure à l'absorbance moyenne des cut-off.

#### 5. Interprétation des résultats

Les résultats du test ELISA TestLine® sont rendus sous forme d'index de positivité (IP) :

$$IP = \text{Absorbance de l'échantillon} / \text{Absorbance moyenne des cut-off.}$$

Ainsi, un patient dont l'IP est inférieur à 0,9 est considéré comme négatif, un patient présentant un IP compris entre 0,9 et 1,1 est considéré comme douteux et doit bénéficier d'une sérologie de contrôle 2 à 6 semaines plus tard selon les recommandations du fournisseur. Un IP compris entre 1,1 et 2 est considéré comme faiblement positif, un IP compris entre 2,01 et 3 est considéré comme positif. Enfin, un IP supérieur à 3,01 est considéré comme fortement positif (Tableau 1).

| Index de positivité | Interprétation     |
|---------------------|--------------------|
| < 0,9               | Négatif            |
| [0,9 ; 1,1]         | Douteux            |
| [1,11 ; 2,0]        | Faiblement positif |
| [2,01 ; 3,0]        | Positif            |
| ≥ 3,1               | Fortement positif  |

Tableau 1 : Tableau d'interprétation du résultat du test ELISA selon TestLine®

#### IV. Western Blot

L'ensemble des patients inclus dans notre étude ayant une sérologie positive en ELISA Scimedx® ont bénéficié d'un test de confirmation par Western Blot LDBIO Diagnostics®.

##### A. Principe du Western Blot

Le Western Blot (immunotransfert) est une technique qualitative. C'est la méthode de référence permettant la détection et l'identification de protéines individuelles issues d'un mélange protéique à l'aide d'anticorps spécifiques dirigés contre ces protéines. Pour réaliser un Western Blot, le mélange protéique d'intérêt est soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose dans une matrice porteuse (SDS-PAGE, PAGE native, focalisation électrique...) afin de dissocier les protéines en fonction de leurs tailles et de leurs charges. Une fois séparées, les protéines sont transférées sur une membrane dite porteuse en nylon, acétate de cellulose, ou PDVF. C'est un procédé appelé « transfert ». Le transfert est réalisé en fixant la membrane sur le gel d'agarose qui sont ensuite placés dans une chambre d'électrophorèse. La charge électrique appliquée va entraîner la migration des protéines du gel vers la membrane. L'étape dite de révélation consiste dans un premier temps à appliquer des anticorps dits primaires, spécifiques des bandes protéiques d'intérêt. Enfin, on ajoute des anticorps secondaires dirigés contre les anticorps primaires préalablement fixés. Les anticorps secondaires sont conjugués à des marqueurs fluorescents ou radioactifs ou encore à des enzymes.

La fixation des anticorps secondaires aux anticorps primaires entraîne une coloration (par dégradation du substrat de l'enzyme) ou une émission de lumière qui permet la détection des protéines. Les différentes étapes de lavage (après ajout de l'anticorps primaire et après ajout de l'anticorps secondaire) permettent de s'affranchir des réactivités non spécifiques.

## B. Mode opératoire Western Blot LDBIO Diagnostics®

Le prélèvement s'effectue sur tube sec. 10 µl de matrice telle que le sérum, l'humeur aqueuse ou le LCR sont nécessaires à l'analyse. L'utilisation de 25µL d'humeur aqueuse et de LCR augmente la sensibilité de l'analyse.

Le mode opératoire se décrit comme suit :

1. Préparation du tampon de lavage : diluer 10 ml de tampon concentré à l'aide de 90 ml d'eau distillée.
2. Découper le nombre de bandelettes nécessaires, à l'aide d'un scalpel et d'une règle plate transparente, propre et sèche, en conservant le trait bleu de positionnement sur les bandelettes
3. Distribuer 1.2 ml de solution tampon diluée dans chacun des puits ; y déposer les bandelettes afin de permettre leur réhydratation pendant environ 2 minutes puis agiter doucement la cuve pour les immerger totalement dans le tampon.
4. Distribuer 10 µl d'échantillons et contrôle positif. Agiter doucement la cuve après chaque dépôt puis la placer sur un agitateur oscillant. Incubation 90mn ± 5mn à 18-25°C.
5. Lavage : Vider le contenu des puits à l'aide d'une pipette pasteur ou par retournement de la cuve d'incubation et répartir 2 à 3 ml de tampon de lavage dilué dans chacun d'eux et incuber 3 mn sur l'agitateur. Répéter 2 fois, puis vider le contenu des puits.
6. Distribuer 1.2 ml de conjugué anti-IgG dans chacun des puits. Placer la cuve sur l'agitateur oscillant. Incubation 60 min ± 5 min à 18-25°C
7. Lavage (Cf : étape 5)
8. Distribuer 1.2 ml de substrat NBT/BCIP dans chacun des puits et placer sur l'agitateur oscillant, à l'abri de la lumière directe. Incubation 60mn ± 5mn à 18-25°C.
9. Arrêter la réaction par aspiration du substrat et par la distribution de 2 ml d'eau distillée dans le puits. Répéter une fois ce dernier lavage.
10. Séchage des bandelettes : déposer les bandelettes sur un papier absorbant de type Whatman. Les laisser sécher à l'air. La couleur des bandelettes s'éclaircit naturellement en séchant. La lecture ne doit s'effectuer qu'après séchage complet.

## C. Contrôle qualité et interprétation du Western Blot LDBIO Diagnostics®

### 1. Contrôle qualité

Le contrôle positif doit systématiquement être inclus dans toute série d'immunoblot. Il présente le profil type et permet de valider techniquement le bon déroulement du test et d'étalonner précisément la position et l'aspect des bandes spécifiques pour permettre l'interprétation des résultats de bandelettes issues d'un même transfert (même numéro de série).

### 2. Interprétation

Un échantillon positif peut présenter de nombreuses bandes situées entre 15 et 200 kDa. La présence des bandes de Bas Poids Moléculaire (24 – 35 kDa) généralement bien groupées et bien isolées sont caractéristiques. Deux groupes de bandes de Haut Poids Moléculaire (HPM) peuvent être observés dans la zone 70 – 90 kDa et 100 - 200 kDa. Ces bandes ne sont pas spécifiques de la toxocarose, elles peuvent correspondre à une réaction croisée avec une autre helminthose. Ainsi, la présence simultanée de 2 bandes entre 24 et 35 kDa est indicative de la présence d'anticorps spécifiques anti *Toxocara* (Figure 18).

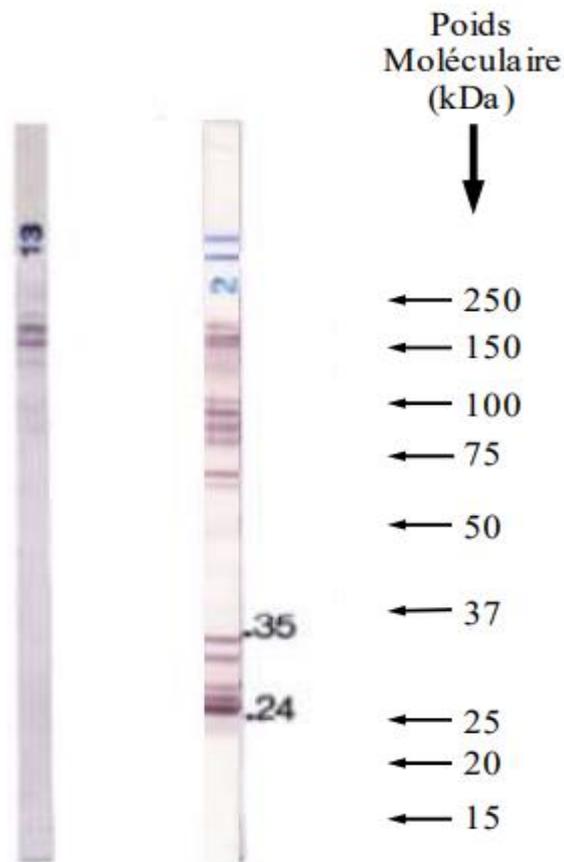


Figure 18 : Aspect caractéristique d'un Western Blot négatif à gauche, positif à droite.

## V. Immunoélectrophorèse

### A. Principe

L'immunoélectrophorèse est une technique d'analyse qualitative basée sur une séparation des protéines par migration dans un champ électrique et une précipitation de ces dernières à l'aide d'immuns sérums (immunodiffusion). Ainsi, la précipitation des protéines d'intérêt se manifeste par un arc de précipitation Ag - Ac.

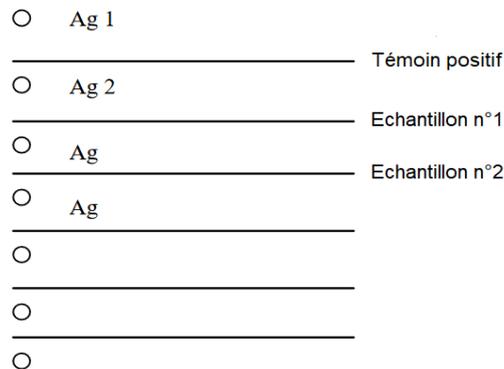
### B. Mode opératoire

Cette technique s'effectue sur 3 jours :

- Jour 1 : Mise en contact antigène – sérum (immunoprécipitation)
- Jour 2 : Lavages (élimination des protéines résiduelles)
- Jour 3 : Coloration

## 1. Préparation et dépôt des échantillons

La première journée consiste en la préparation des feuilles d'IEP et du gel ainsi que la décongélation des antigènes utilisés (Figure 19). Il faut déposer 2 µl d'antigène *Ascaris sp.* dans les puits ronds puis mettre 140 ml de tampon Tris-Barbital dans chaque compartiment de la cuve et déposer les gels de façon à avoir une migration du pôle (-) au pôle (+). La migration s'effectue pendant 60 minutes à 60 volts et 40 milliampères au générateur.



**Figure 19 : Plan de dépôt d'une IEP**

Après migration, sortir les gels de la cuve et les placer dans une chambre humide. Avant de déposer les sérums des patients, il est nécessaire de les concentrer au 1/5. Pour cela, il faut mettre 500 µl de sérum dans un pilulier identifié qu'il faut congeler à - 80°C pendant au moins 10 min. Les piluliers sont ensuite déposés sur le lyophilisateur pendant environ 45 mn. Afin de reconstituer les sérums lyophilisés, ajouter 100 µl d'eau distillée pour 500 µl de sérum initial. Enfin, déposer 75 µl d'échantillon concentré et reconstitué dans les fentes du gel. La diffusion s'effectue pendant 18 à 24 heures en chambre humide.

## 2. Etape de lavage

Après 18 à 24 heures en chambre humide, sortir les gels et les mettre dans un bain de citrate de sodium pendant 1 heure. Cette étape de lavage permet d'éliminer les arcs non spécifiques ayant pu se former au cours de l'incubation. Puis, à l'aide d'un pinceau fin, enlever l'excédent d'antigène dans les puits et d'échantillons présents dans les fentes du gel. Enfin, remettre le gel dans un bain de sérum physiologique sous agitation afin d'éliminer les protéines résiduelles. Deux lavages supplémentaires doivent être effectués en cours de journée en suivant la même procédure énoncée précédemment puis laisser tremper les gels dans du sérum physiologique à 4°C jusqu'au lendemain.

### 3. Coloration et Lecture

Avant de procéder à l'étape de coloration, il est nécessaire d'effectuer un dernier lavage. Les gels sont déposés sur un support sur lequel est mis un papier filtre épais imbibé de sérum physiologique et sont mis sous presse (1 kg) pendant 20 minutes. Ensuite, enlever les papiers filtres, laver les gels pendant 10 minutes à l'aide du sérum physiologique sous agitation et remettre les gels sous presse pendant 10 minutes. Enfin, enlever les papiers filtres et faire sécher les gels à l'étuve à 37°C jusqu'à la coloration.

Pour réaliser la coloration on fait tremper les gels dans un bain de colorant Amido Schwartz pendant 4 minutes. Puis, il faut les laver dans deux bains successifs d'acide acétique 10% pendant 1 minute. Les gels sont mis à sécher à l'étuve à 37°C pendant au moins 15 min et jusqu'à la lecture qui s'effectue à l'aide d'une loupe.

## VI. Test d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.*

### A. Principe du test

En sérologie, la distinction entre une infection aiguë et une infection ancienne se fait habituellement par la recherche d'anticorps spécifiques IgM et IgG mais la détermination des IgM peut se révéler problématique dans le diagnostic des certaines infections telles que la toxocarose. Une alternative intéressante pour le diagnostic d'une infection aiguë est la recherche d'anticorps de faible avidité, qui sont les premiers anticorps formés par le système immunitaire lors d'une infection. Progressivement, l'affinité ou la spécificité des anticorps IgG pour les antigènes augmente et l'avidité des immunoglobulines IgG s'accroît au cours de la réponse immunitaire. Ainsi, une infection ancienne correspond par définition à une avidité forte. La mesure de l'avidité des IgG est particulièrement utilisée chez la femme enceinte afin de dater des infections transmissibles in utero telles que l'infection à cytomégalovirus, la rubéole et la toxoplasmose. Afin de déterminer l'avidité d'un couple Ag/Ac, on utilise un test ELISA modifié en comparant pour un patient, les densités optiques obtenues en présence ou en absence d'un agent dénaturant des protéines : l'urée. Ainsi, lors d'une infection ancienne, la force de liaison d'un Ac avec son Ag étant élevée, l'ajout d'un agent déstabilisant n'interfère que partiellement avec la liaison Ag/Ac (Figure 20).

A l'inverse, lors d'une infection récente, l'ajout d'urée va déstabiliser la liaison, à l'origine d'une diminution de l'absorbance. L'avidité des IgG est évaluée sous forme index. Elle correspond au rapport de l'absorbance mesurée dans le puits avec dénaturant sur le puits en étant dépourvu.

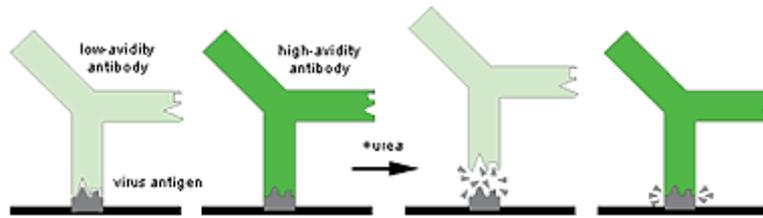


Figure 20 : Principe de l'avidité des IgG

Ainsi, nous avons appliqué cette méthode de mesure de l'avidité afin de dater l'infection des patients retenus pour notre étude en utilisant le kit TestLine EIA *Toxocara* IgG®.

## B. Mode opératoire EIA *Toxocara* IgG®

### 1. Echantillons

Nous avons évalué l'avidité des IgG pour les 90 patients inclus dans notre étude. Parmi ces 90 patients, 33 ont bénéficié d'un suivi sérologique pour lesquels nous avons déterminé l'avidité des IgG afin d'en apprécier l'évolution au cours du temps.

### 2. Réactifs

- Une microplaque (96 puits).
- Un contrôle négatif, prêt à l'emploi.
- Un cut-off, prêt à l'emploi constitué d'anticorps humains spécifiques à concentration déterminée par le fournisseur.
- Un contrôle positif, prêt à l'emploi.
- Un conjugué, contenant un anticorps animal anti IgG humain, couplé à une peroxydase
- Un diluant, prêt à l'emploi.
- Une solution stabilisée d'urée.
- Une solution de substrat chromogénique contenant du TMB et de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- Une solution de lavage.
- Une solution « stop », prête à l'emploi.

### 3. Préparation des échantillons et des réactifs

Avant de commencer la procédure, il est recommandé de ramener le kit à température ambiante. La solution de lavage doit être diluée au 20<sup>ième</sup> soit 75 ml de solution de lavage concentré dans 1425 ml d'eau distillée. Les échantillons à tester doivent être dilués au 1:101 soit 10 µl d'échantillon dans 1 ml de diluant.

### 4. Procédure

1. Dispenser les réactifs dans une plaque 96 puits selon le plan de plaque prédéfini (Figure 21) :
  - Ne pas déposer de réactif dans le puit A1, il correspond au blanc.
  - A2 : déposer 100 µl du contrôle négatif.
  - A3 : déposer 100 µl de cut-off.
  - A4 et B4 : déposer 100 µl de contrôle positif dans deux puits adjacents.
  - Dispenser les échantillons dilués dans deux puits adjacents.
2. Couvrir la plaque avec le couvercle et l'incuber 30 minutes à 37°C dans une étuve thermostatée.
3. Lavage : aspirer le contenu des puits et laver 5 fois à l'aide de la solution de lavage.
4. Disposer 100 µL de solution d'avidité dans les puits dédiés. Dans les puits adjacents, disposer 100 µL de solution de lavage
5. Couvrir la plaque avec le couvercle et l'incuber 20 minutes à température ambiante.
6. Lavage : aspirer le contenu des puits et laver 5 fois à l'aide de la solution de lavage.
7. Disposer 100 µl de conjugué dans tous les puits excepté le puit A1 (blanc).
8. Couvrir la plaque avec le couvercle et l'incuber 30 minutes à 37°C dans une étuve thermostatée.
9. Lavage : aspirer le contenu des puits et laver 5 fois à l'aide de la solution de lavage.
10. Disposer 100 µl de substrat dans tous les puits.
11. Couvrir la plaque avec le couvercle et l'incuber à l'abri de la lumière pendant 15 minutes à 37°C.
12. Ajouter 100µl de la solution stop dans tous les puits, dans le même ordre que le substrat avait été déposé.
13. Mesurer de l'absorbance des puits par spectrométrie à 450 nm. La réaction peut être lue jusqu'à 30 minutes après avoir stoppé la réaction.

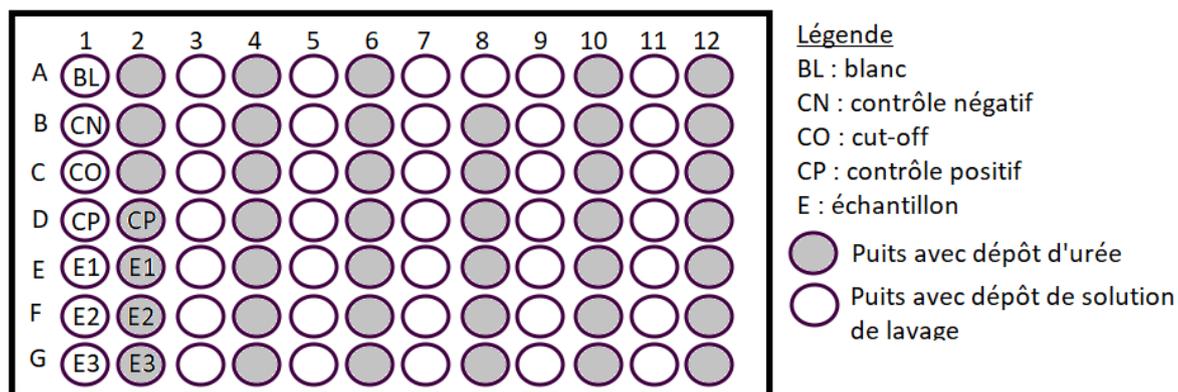


Figure 21 : Plan de dépôt des contrôles et des échantillons pour l'évaluation de l'avidité des IgG par le kit TestLine®

### 5. Validité du test

Le test est valide si l'absorbance du blanc est inférieure à 0,150. L'absorbance du contrôle négatif doit être inférieure à la moitié de l'absorbance du cut-off. L'absorbance du cut-off doit être comprise entre 0,2 et 0,8. L'absorbance du contrôle positif doit être 1,5 fois supérieure à l'absorbance du cut-off. Le test est valide si l'index de positivité du contrôle positif est supérieur à 70%.

### 6. Calcul de l'index d'avidité (IAv)

$$IAv = (\text{Absorbance du puit avec urée} / \text{absorbance du puit sans urée}) * 100$$

## 7. Interprétation des résultats

| Index d'avidité (IAv) en % | Evaluation de l'avidité | Interprétation des résultats   |
|----------------------------|-------------------------|--|
| ≤ 40                       | Faible                  | <b>Infection récente</b> (phase aiguë) le plus souvent moins de 5 mois après l'infection |
| [41 – 50]                  | Intermédiaire           | Approximativement 5 à 7 mois après l'infection   |
| [51 – 100]                 | Forte                   | <b>Infection ancienne</b> (phase chronique)  |

Tableau 2 : Interprétation de l'avidité des IgG calculée selon TestLine®

Selon le fournisseur TestLine®, les patients dont l'avidité des anticorps anti *Toxocara* sp. est interprétée comme intermédiaire doivent bénéficier d'une sérologie de contrôle 2 à 6 semaines plus tard.

## VII. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les corrélations entre deux variables quantitatives ont été évaluées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman. Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test t de Student pour les variables continues gaussiennes et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les variables continues non gaussiennes. Les tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

## PARTIE V : RESULTATS

### I. Comparaison de méthode des tests ELISA TestLine® et Scimedx®

#### A. Validité du test

| Paramètres            | Absorbance ( $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) | Critères d'acceptabilité                                 | Conclusion |
|-----------------------|---|--|------------|
| Blanc (D0)            | 0,039                                     | $D0 < 0,150$   | Conforme   |
| Moyenne cut-off (mCU) | $(0,537+0,546)/2 = 0,5415$                | $0,2 < \text{mCU} < 0,8$                                 | Conforme   |
| Contrôle négatif (CN) | 0,063                                     | $\text{CN} < 0,5 * \text{mCU}$<br>$0,063 < 0,5 * 0,5415$ | Conforme   |
| Contrôle positif (CP) | 1,323                                     | $\text{CP} > 1,5 * \text{mCU}$<br>$1,323 > 1,5 * 0,5415$ | Conforme   |

Tableau 3 : Calcul des paramètres utilisés pour étudier la validité du test ELISA TestLine®

#### B. Résultats

Parmi les patients dont la sérologie *Toxocara sp.* était négative en ELISA Scimedx®, un sérum était faiblement positif en ELISA TestLine®. Parmi les 9 patients qui présentaient des sérologies douteuses en ELISA Scimedx®, non confirmées par Western Blot et interprétées comme correspondant à une réaction non spécifique en ELISA ou en immunoélectrophorèse, un seul sérum s'est avéré douteux en ELISA TestLine®. Parmi les 20 sérums positifs ou douteux en ELISA Scimedx® avec des taux compris entre [0,93 ; 8,79] et confirmés par Western Blot, seulement 8 étaient positifs en ELISA TestLine® avec des taux compris entre [1,13 et 4,50]. Quatre de ces sérums étaient douteux [0,98 ; 1,01] et 8 se sont avérés négatifs en ELISA TestLine® ( $IP < 0,9$ ) (Tableau 4).

| Elisa Scimedx®  |                           |          |          |         |       |
|-----------------|---------------------------|----------|----------|---------|-------|
| Elisa TestLine® | Sérologie <i>Toxocara</i> | Positifs | Négatifs | Douteux | Total |
|                 | Positifs                  | 8        | 1        | 0       | 9     |
|                 | Négatifs                  | 8        | 19       | 8       | 35    |
|                 | Douteux                   | 4        | 0        | 1       | 5     |
|                 | Total                     | 20       | 20       | 9       | 49    |

Tableau 4 : Comparaison des résultats obtenus par la méthode TestLine® avec les résultats obtenus par la méthode Scimedx®

Les sérums pour lesquels un ELISA ou une IEP étaient positifs pour l'anisakidose, la trichinellose, la schistosomose, la distomatose, l'échinococcose et l'anguillulose n'étaient pas positifs en ELISA TestLine®. Par ailleurs, les sérums qui avaient été testé par les méthodes ELISA et IEP des parasitoses mentionnées n'ont pas tous pu être testés par la technique ELISA Scimedx® ne nous permettant pas d'apprécier la réelle spécificité du kit de référence (Tableau 5).

| Réactions croisées | Elisa Scimedx® |          |            |       | Elisa TestLine® |          |       |
|--------------------|----------------|----------|------------|-------|-----------------|----------|-------|
|                    | Négatifs       | Positifs | Non Testés | Total | Négatifs        | Positifs | Total |
| Anisakidose        |                | 1        | 4          | 5     | 5               | 0        | 5     |
| Trichinellose      | 1              | 1        | 3          | 5     | 5               | 0        | 5     |
| Anguillulose       | 2              |          | 3          | 5     | 5               | 0        | 5     |
| Schistosomose      |                |          | 2          | 2     | 2               | 0        | 2     |
| Distomatose        | 1              | 0        | 0          | 1     | 1               | 0        | 1     |
| Echinococcose      | 1              |          | 1          | 2     | 2               | 0        | 2     |
| Total              | 5              | 2        | 13         | 20    | 20              | 0        | 20    |

Tableau 5 : Comparaison des réactions croisées obtenues par la méthode ELISA TestLine® à la méthode ELISA Scimedx®

## C. Paramètres calculés du test

### 1. Sensibilité

La sensibilité d'un test se définit par sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. En outre, elle correspond à la probabilité que le test soit positif quand le patient est malade.

**Sensibilité calculée du Kit TestLine® (Se) :**  $VP / VP + FN$

$$Se = [12 / (8+12)] * 100 = 60,0 \%$$

Pour notre étude, 12 patients sur les 20 testés ont été considérés comme positifs en sérologie *Toxocara*. En effet, les sérologies positives et douteuses font l'objet en routine d'une confirmation par un Western Blot. Par ailleurs, la sensibilité du test Scimedx® n'a pas été calculée car les faux négatifs n'ont pas pu être évalués.

Selon le fournisseur Scimedx®, la sensibilité de l'ELISA IgG anti *Toxocara* est de 93,3%. Selon TestLine®, la sensibilité attendue est de 95,5%.

### 2. Spécificité

La spécificité d'un test se définit par sa capacité à donner un résultat négatif lorsqu'une hypothèse n'est pas vérifiée. En outre, elle correspond à la probabilité que le test soit négatif quand le patient est sain.

**Spécificité calculée du Kit TestLine® (Sp) :**  $VN / VN + FP$

$$Sp = [47 / (47+2)] * 100 = 95,9\%$$

Spécificité calculée du Kit Scimedx® :

$$Sp = [25 / (25+11)] * 100 = 69,4 \%$$

Selon le fournisseur Scimedx®, la spécificité attendue est de 87,5%. Selon TestLine® la spécificité attendue est de 95,5%.

### 3. Valeur prédictive positive

La valeur prédictive positive d'un test se définit par la probabilité qu'une condition soit présente en fonction du résultat de ce test. En outre, elle correspond à la probabilité que le patient soit malade quand le test est positif.

**Valeur prédictive positive calculée du Kit TestLine® (VPP) :**  $VP / VP + FP$

$$\text{VPP} = [12 / (12+2)] * 100 = \mathbf{85,7 \%}$$

Valeur prédictive positive calculée du Kit Scimedx® :

$$\text{VPP} = [20 / (20+11)] * 100 = 64,5 \%$$

### 4. Valeur prédictive négative

La valeur prédictive négative d'un test se définit par la probabilité qu'une condition soit absente en fonction du résultat de ce test. En outre, elle correspond à la probabilité que le patient soit sain quand le test est négatif.

**Valeur prédictive négative calculée du Kit TestLine® (VPN) :**  $VN / VN + FN$

$$\text{VPN} = [39 / (39+8)] * 100 = \mathbf{83,0 \%}$$

La valeur prédictive négative calculée du Kit Scimedx® n'a pas été calculée car la proportion des faux négatifs n'a pas été évaluée.

### 5. Performance du test

La valeur globale d'un test ou efficacité correspond à la capacité d'un test de détecter les patients réellement sains et réellement malades. Cette valeur varie en fonction de la pression d'infection dans la population

$$\text{Valeur globale (VG)} = [(VP + VN) / (FN + VP + FP + VN)] * 100$$

$$\text{Valeur globale calculée du Kit TestLine®} : [(12 + 39) / (8 + 12 + 2 + 39)] * 100 = \mathbf{83,6 \%}$$

## 6. Interprétation

D'après les données collectées sur notre population d'étude, le kit ELISA TestLine® semble moins sensible que le Kit ELISA Scimedx® utilisé en routine au CHU de Lille. Cependant, ce kit semble avoir une réactivité croisée moins importante que la technique de ELISA Scimedx®. En effet, la spécificité calculée lors de notre analyse est inférieure à celle annoncée par Scimedx®. De plus, selon les données du fournisseurs TestLine®, la sensibilité de l'ELISA IgG anti *Toxocara* est de 95.5% et la spécificité est de 95.5%. Ainsi, la sensibilité calculée de notre étude est nettement inférieure à celle décrite par TesLine®. En revanche, la spécificité calculée du test dans notre centre est identique à celle annoncée par la firme. Malgré une sensibilité décevante, le kit TestLine® présente une bonne spécificité, et une bonne valeur prédictive négative et positive.

### II. Résultats de l'évaluation du test d'avidité ELISA TestLine®

#### A. Validité du test

Afin de déterminer l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* des patients sélectionnés, 5 boîtes de kit TestLine® ont été utilisées dans notre étude. La validité des plaques utilisées figure ci-dessous (Tableau 6).

|                                  | plaque I | Plaque II | Plaque III | Plaque IV | Plaque V | Critères d'acceptabilité               | Conclusion |
|----------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|----------|--|------------|
| Blanc                            | 0,039    | 0,038     | 0,04       | 0,044     | 0,039    | $DO < 0,150$                           | Conforme   |
| Cut-off (CU)                     | 0,535    | 0,317     | 0,719      | 0,36      | 0,627    | $0,2 < CU < 0,8$                       | Conforme   |
| Contrôle négatif (CN)            | 0,069    | 0,057     | 0,067      | 0,069     | 0,073    | $CN < 0,5 * CU$                        | Conforme   |
| Contrôle positif (CP)            | 1,22     | 0,799     | 1,777      | 1,066     | 1,542    | $CP > 1,5 * CU$                        | Conforme   |
| Contrôle positif avec urée (CPu) | 1,008    | 0,669     | 1,398      | 0,924     | 1,333    |  |            |
| Index avidité (IAv)              | 84,00%   | 83,70%    | 78,70%     | 86,68%    | 86,45    | $IAv = (CPu/CP) * 100$<br>$IAv > 70\%$ | Conforme   |

Tableau 6 : Validité des tests d'avidité des IgG ELISA TestLine®

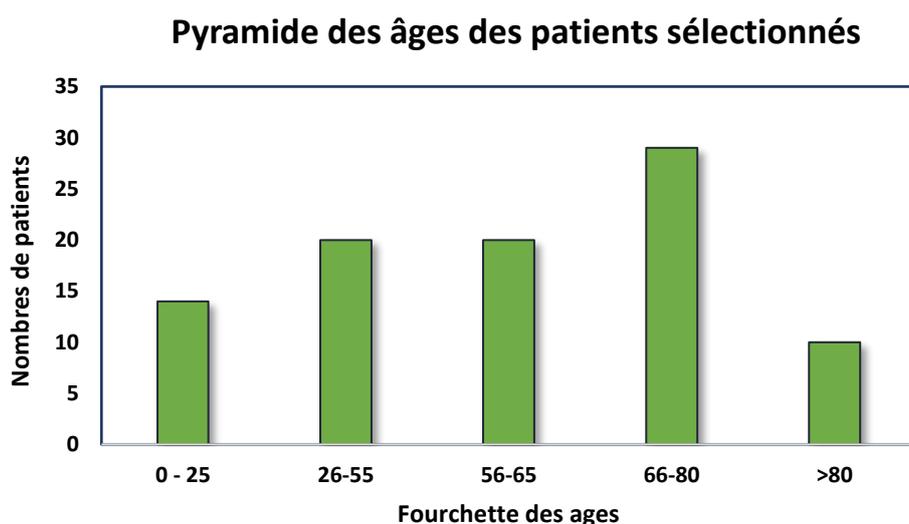
## B. Résultats obtenus

Sur les 129 sérums étudiés, seulement 7 sérums présentaient une avidité faible, 11 une avidité intermédiaire et 111 une avidité forte.

## III. Etude descriptive de la population

### A. Description des données épidémiologiques

Parmi les 90 patients sélectionnés, 26 patients étaient de sexe féminin et 64 de sexe masculin. La moyenne d'âge des patients lors de la première sérologie toxocarose était de 56,34 ans (56,55 ans chez les hommes et 55,84 ans chez les femmes). L'âge des patients était compris entre 5 ans et 90 ans (Tableau 7).



**Tableau 7 : Répartition des patients selon leur âge lors de la première sérologie toxocarose**

Concernant le lieu de résidence des patients, 40 patients vivaient en milieu urbain et 45 patients en milieu rural. Dans notre étude, 29 patients avaient au moins un chat ou un chien à domicile, 17 patients avaient un chien, 8 patients avaient un chat, 4 patients avaient un chien et un chat. Les données relatives au régime alimentaire des patients n'ont pas pu être collectées *à posteriori*.

Par ailleurs, 12 patients présentaient des facteurs de risque de contamination identifiés dans la toxocarose incluant le contexte socio-économique, les activités professionnelles et/ou personnelles telles que l'élevage de chiens, l'agriculture, l'activité de jardinage, et l'appartenance à la communauté de nomades ou réfugiés politiques. Parmi ces patients, 3 avaient présenté une toxocarose aiguë et 3 autres une toxocarose subaiguë.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 17 avaient effectué un voyage dans des pays où la séroprévalence est importante tels que les pays d'Asie du Sud-Est (Vietnam, Philippines, Thaïlande), Afrique (Madagascar, Ethiopie, Egypte, Togo, Congo, Tunisie, Maroc), Europe du Sud (Espagne, Italie, Chypre). Parmi ces patients, deux avaient présenté une toxocarose subaiguë sur le plan clinique.

Notre questionnaire a permis d'identifier un total de 26 (28.88%) patients présentant un contexte allergique (allergie médicamenteuse, alimentaires et acariens/pollens). Aucune avidité faible des IgG anti *Toxocara sp.* n'a été constatée dans ce groupe d'individus. Par ailleurs, un patient qui présentait un terrain atopique se manifestant par des rhinites saisonnières a présenté une toxocarose subaiguë se manifestant par une urticaire d'apparition récente, quelques mois après l'hébergement d'un chien.

Près d'un tiers des patients (36 patients) n'avaient pas de motif de consultation ou d'hospitalisation initial en rapport avec la toxocarose. C'est au cours de l'exploration de la maladie ayant motivé la consultation/hospitalisation qu'une sérologie *Toxocara sp.* a été prescrite, le plus souvent devant la découverte fortuite d'une hyperéosinophilie préexistante ou lors de l'apparition d'une hyperéosinophilie en cours d'hospitalisation. L'ensemble de ces patients ne présentaient pas de symptômes habituellement associés à la toxocarose et ont été classés dans la catégorie des toxocaroses anciennes (Tableau 8).

| Variables  | Effectifs     | n (%)       | Médiane (Quartiles) |
|--|---------------|-------------|---------------------|
| Age (années)   | 90            |             | 61,5 (46;72)        |
| Sexe   | Femmes        | 26 (28,9)   |                     |
|  | Hommes        | 90          | 64 (71,1)           |
| Lieu de vie  | Urbain        | 40 (47,1)   |                     |
|  | Rural         | 85          | 45 (52,9)           |
| Animal   | Chat          | 8 (14,0)    |                     |
|  | Chien         | 17 (29,8)   |                     |
|  | Chat et chien | 4 (7,0)     |                     |
|  | Pas d'animal  | 57          | 28 (49,1)           |
| Environnement à risque   | Présent       | 12 (15,8)   |                     |
|  | Absent        | 76          | 64 (84,2)           |
| Voyage récent  | Oui           | 17 (22,1)   |                     |
|  | Non           | 77          | 60 (77,9)           |
| Atopie   | Oui           | 26 (33,8)   |                     |
|  | non           | 77          | 51 (66,2)           |
| Motif de consultation évocateur d'une forme clinique de Toxocarose | Oui           | 48 (57,1)** |                     |
|  | Non           | 84          | 36 (42,9)           |

\*\* dont 11 (13,1) dont le motif de consultation initial était de l'allergologie

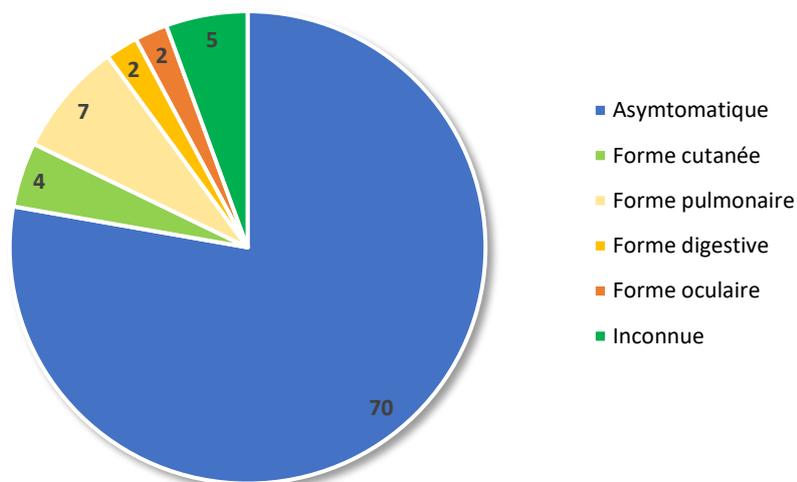
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des données épidémiologiques

## B. Description des données cliniques

L'ensemble des patients inclus ont été classés en trois catégories, toxocarose supposée aiguë, toxocarose supposée subaiguë et toxocarose supposée ancienne selon les critères cliniques, biologiques et épidémiologique mentionnés dans la partie matériel et méthode. Ainsi, 72 patients ont été classés dans la catégorie des toxocaroses anciennes, 4 ont été considérés comme présentant une toxocarose subaiguë, et 9 patients ont présenté une toxocarose aiguë.

Enfin, 5 patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas pu être classés dans ces catégories du fait de l'absence de données cliniques. Parmi ces patients, 3 étaient âgés de moins de 6 ans et un patient présentait une avidité faible. Ainsi, la majorité des patients inclus dans notre étude étaient asymptomatiques. Lorsque les patients étaient symptomatiques, les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient pulmonaires (n=7) suivies des manifestations cutanées (n=4). Dans une moindre mesure, certains patients présentaient des atteintes digestives et oculaires (Tableau 9).

## Répartition des patients selon le tableau clinique de la Toxocarose



**Tableau 9 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques présentées**

Chez les patients présentant une toxocarose aiguë, 6 présentaient des signes pulmonaires, 2 présentaient des signes oculaires et 1 patient présentait des signes cutanés. Parmi les patients considérés comme présentant une toxocarose subaiguë, 2 présentaient des signes digestifs, 1 patient présentait des signes cutanés et 1 patient présentait des signes pulmonaires. Les patients considérés comme ayant une toxocarose ancienne ne présentaient pas de signes cliniques excepté 2 patients qui présentaient des urticaires et prurits chroniques (apparition depuis 6 mois à 1 an). Les manifestations pulmonaires étaient protéiformes incluant : dyspnée, toux, pneumopathie interstitielle diffuse, épanchement pleural, décompensation respiratoire chez un patient atteint de BPCO. Parmi les 7 patients qui avaient présenté des manifestations pulmonaires, 4 d'entre eux présentaient des manifestations extrapulmonaires associées. Ainsi, un patient qui présentait une toux sèche associée à un épanchement pleural bilatéral de faible abondance présentait également une péricardite associée à un épanchement péricardique, des douleurs abdominales, une myocardite et une vascularite cutanée en lien avec l'hyperéosinophilie causée par *Toxocara sp.* Le second patient présentait une dyspnée et des bronchospasmes associés à une rhabdomyolyse. Un troisième patient atteint d'une BPCO présentait une aggravation de sa dyspnée associée à une œsophagite en lien avec une hyperéosinophilie majeure d'apparition récente.

Enfin, le quatrième patient présentait une dyspnée avec une éruption maculo-papuleuse et une élévation des troponines et BNP en lien avec l'hyperéosinophilie majeure. Ainsi, 6 de ces patients ont été considérés comme présentant une toxocarose aiguë et un patient comme présentant une toxocarose subaiguë. Malgré ces tableaux pulmonaires, seulement 3 de ces patients ont bénéficié d'une imagerie. Par ailleurs, 3 patients ont pu bénéficier d'un LBA montrant une prédominance des éosinophiles en cytologie. Cependant, l'ensemble de ces patients ont bénéficié d'un traitement permettant une régression des symptômes jusqu'à une guérison complète sans séquelle.

Parmi les 90 patients inclus, 18 patients consultaient initialement pour des manifestations cutanées telles que des prurits et urticaires chroniques ou d'apparition récente mais aussi des rashes cutanés, des angio-œdèmes, des eczémas et des éruptions maculo-papuleuses. Parmi ces 18 patients, 15 patients avaient des antécédents allergiques c'est pourquoi dans ce contexte, il était difficile de différencier les manifestations cutanées liées au terrain atopique et les véritables manifestations cutanées liées à une toxocarose évolutive notamment car pour la plupart de ces cas, les patients présentaient des symptômes d'apparition plus ou moins ancienne compris entre 6 mois et 2 ans. D'après nos observations, seuls 4 de ces 18 patients avaient des manifestations cutanées probablement en lien avec leur sérologie toxocarose positive. Parmi eux, 2 des patients présentaient une toxocarose ancienne, 1 patient présentait une toxocarose aiguë et 1 patient présentait une toxocarose subaiguë. Les manifestations cliniques présentées par ces patients étaient des rashes, des prurits, et des urticaires. Pour les autres patients (n=14), les données cliniques, biologiques (taux d'éosinophiles circulants et IgE sériques totales) et épidémiologiques nous ont permis d'attribuer la symptomatologie cutanée à une allergie et les sérologies positives (ELISA + WB) à des cicatrices sérologiques. Dans notre étude, deux patients ont présenté une toxocarose subaiguë avec des manifestations digestives telles que des douleurs abdominales avec une hyperéosinophilie associée ou non à un ictère et une cytolyse hépatique. Enfin, deux patients ont présenté une toxocarose oculaire sous forme d'une uvéite sévère unilatérale (Tableau 10).

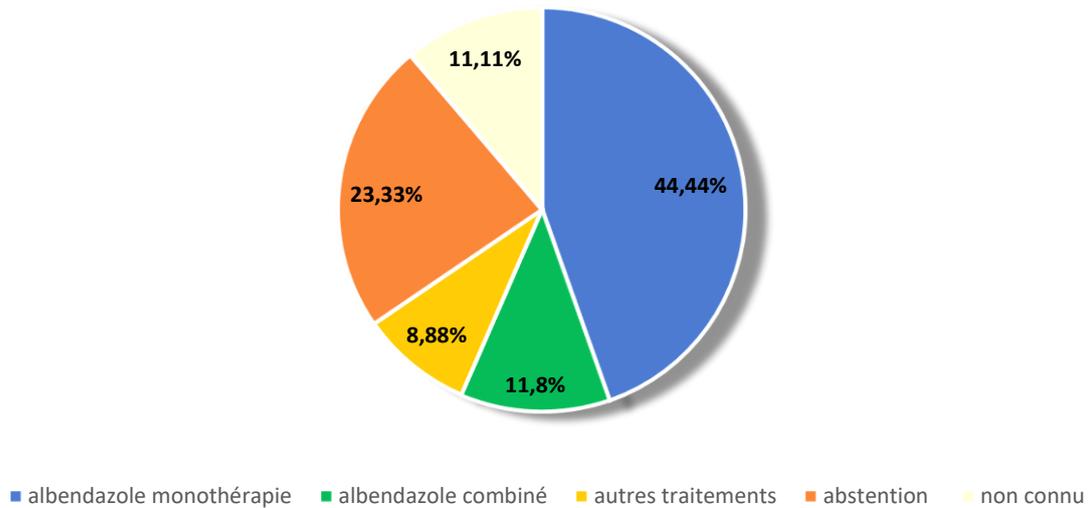
| Formes cliniques                  |                     | Effectifs n (%)  |
|-----------------------------------|---------------------|------------------|
| <b>Asymptomatique</b>             |                     | <b>70 (77,8)</b> |
|                                   | Bronchospasme       | 1                |
|                                   | Décompensation BPCO | 2                |
|                                   | Dyspnée             | 4                |
| <b>Manifestations pulmonaires</b> | Epanchement pleural | 1                |
|                                   | Expectoration       | 1                |
|                                   | Toux                | 2                |
|                                   | <b>Total</b>        | <b>7 (7,8)</b>   |
| <b>Manifestations cutanées</b>    | Prurigo             | 1                |
|                                   | Prurit              | 2                |
|                                   | Urticairé           | 3                |
|                                   | <b>Total</b>        | <b>4 (4,4)</b>   |
| <b>Manifestations digestives</b>  | Cytolyse hépatique  | 1                |
|                                   | douleur abdominale  | 1                |
|                                   | Ictère              | 1                |
|                                   | <b>Total</b>        | <b>2 (2,2)</b>   |
| <b>Manifestations oculaire</b>    | Uvéite unilatérale  | 2                |
|                                   | <b>Total</b>        | <b>2 (2,2)</b>   |
| <b>Inconnue</b>                   |                     | <b>5 (5,6)</b>   |

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des manifestations cliniques rencontrées

### C. Description des données thérapeutiques

Concernant le traitement des patients étudiés, 59 des 90 patients ont été traités (65,55%), l'abstention thérapeutique a été retenue pour 21 patients (23,3%). Pour 10 patients l'attitude thérapeutique n'avait pas été renseignée dans le dossier médical (Tableau 11).

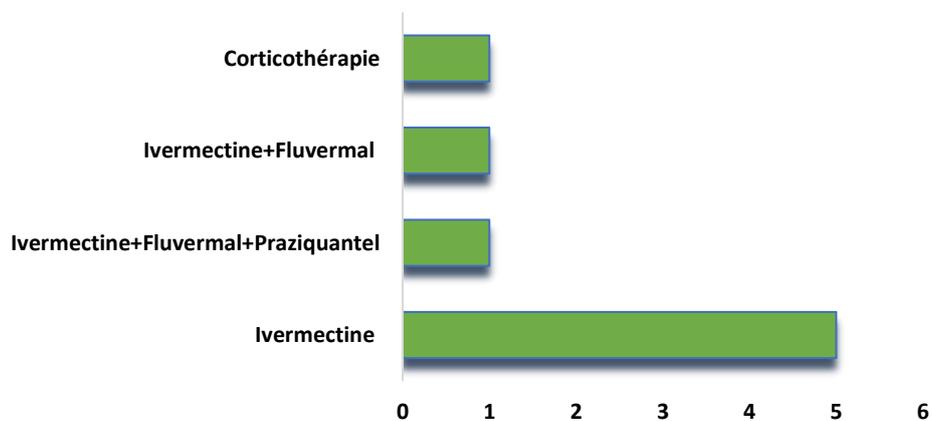
## Etude de la répartition des patients selon le traitement reçu



**Tableau 11 : Répartition des patients selon l'attitude thérapeutique adoptée**

L'ensemble des patients ayant présenté une toxocarose aiguë ont été traités. De même, la décision d'une abstention thérapeutique n'a concerné que des patients ayant des toxocaroses considérées comme anciennes. Concernant les choix thérapeutiques des patients traités, la majorité des patients ont reçu de l'albendazole (86.44%), soit en monothérapie (67.79%) soit en combinaison avec d'autres antiparasitaires et/ou corticothérapie (18.64%). Enfin, 8 des 59 patients traités ont reçu un traitement différent de l'albendazole (Tableau 12).

### Traitement non basé sur l'Albendazole : répartition des patients



**Tableau 12 : Etude de la répartition des patients par thérapie non basée sur l'albendazole**

Par ailleurs, 10 patients ont fait l'objet de plusieurs cures dont 4 patients qui présentaient une toxocarose aiguë. Parmi ces 10 patients :

- 2 patients n'avaient jamais reçu d'albendazole et ont été traités par plusieurs cures d'ivermectine ou par thérapie combinée d'ivermectine et de fluvermal.
- 2 patients ont été traités dans un premier temps par ivermectine associé ou non à une corticothérapie puis devant l'échec thérapeutique initial ont été traités par albendazole.
- 5 patients ont bénéficié initialement d'une cure courte d'albendazole (moins de 5 jours).

Ainsi, 9 des 10 patients ayant fait l'objet de plusieurs cures n'avaient pas reçu de traitement optimal en première intention. Concernant la durée et les posologies de traitement par albendazole, peu de données ont pu être recueillies dans notre étude. En effet, les posologies ainsi que les durées de traitement ne figuraient pas toujours dans les dossiers médicaux des patients. Ainsi, 15 des 51 patients traités par albendazole ont reçu une cure de 400 mg/j et 7 de ces patients ont reçu cette dose seulement pendant 3 jours de traitement, 5 patients pendant 5 jours, 1 patient pendant 10 jours et 1 patient jusqu'à 15 jours. Parmi ces patients, un seul présentait une toxocarose aiguë et a bénéficié par la suite d'une seconde cure d'albendazole 800mg pendant 10 jours. D'autre part, 24 des 51 patients traités par albendazole ont reçu la dose de 800 mg/j dont 11 patients qui ont reçus cette cure pendant 15 jours, 10 patients pendant 10 jours et 3 patients pendant 5 jours. Parmi les 36 patients dont le motif de consultation initial n'était pas motivé par la recherche d'une toxocarose, 19 patients ont été traités et parmi les 12 patients dont le motif de consultation initial était un bilan allergologique, 10 ont été traités. Dans ce sous-groupe, la moyenne de PE était de 0.41G/l, soit inférieure au seuil de l'hyperéosinophilie et la moyenne des IgE totales était de 343.4 G/l.

#### D. Description des données biologiques

##### 1. Taux d'IgG anti *Toxocara* en ELISA Scimedx®

Le taux d'IgG anti *Toxocara* était exprimé sous forme d'index. Dans notre population, on mesurait un index moyen de 3,5 (écart type 6,8). La médiane était de 1,7 (Q1 = 1,2 ; Q3 = 3). La valeur minimale était de 0,3 et la valeur maximale était de 60.

## 2. Nombres de bandes en Western Blot

L'ensemble des 90 patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un Western Blot lors de leur première sérologie *Toxocara sp.* positive en ELISA. Ainsi, 3 patients ont présenté 3 bandes, 5 patients ont présenté 4 bandes, 77 patients ont présenté 5 bandes, 3 patients ont présenté 6 bandes, et un patient a présenté 9 bandes.

## 3. IEP

Malgré une utilisation en routine de l'IEP couplé aux techniques ELISA et Western Blot jusqu'en 2018, la mise en évidence d'arcs de précipitation par cette technique était peu fréquente. Entre 2013 et 2017, seulement 20 IEP se sont révélées positives et seulement 6 ont été confirmées par Western Blot. Par ailleurs, parmi les 90 patients sélectionnés seulement 2 avaient présenté un arc de précipitation en IEP associé à un ELISA positif et confirmé par Western Blot. La faible sensibilité constatée de l'IEP a conduit à l'arrêt de son utilisation au CHU de Lille suite à cette étude en 2018.

## 4. Hyperéosinophilie

Dans l'ensemble de notre population, la moyenne du taux de polynucléaires éosinophiles sanguins était de 2 G/l (écart type 5,7), la médiane était de 0,7 G/l (Q1 = 0,2 ; Q3 = 1,3). La valeur minimale du taux de PE était de 0 G/l et la valeur maximale était de 45 G/l. Cette valeur concernait un patient dont le diagnostic retenu était un syndrome d'hyperéosinophilie essentielle. La majorité des patients présentant une hyperéosinophilie présentait une hyperéosinophilie considérée comme mineure et 26,7 % des patients n'avait pas d'hyperéosinophilie retrouvée au moment de leur sérologie toxocarose (Tableau 13).

## Répartition des patients par groupe d'hyperéosinophilie

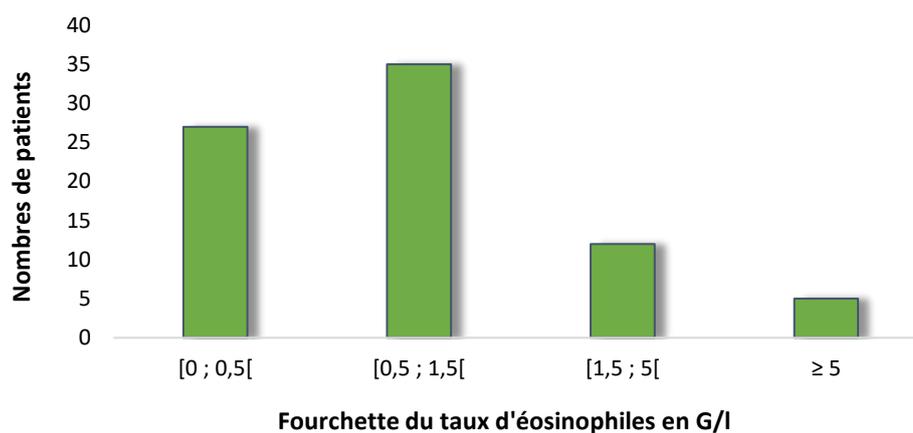


Tableau 13 : Répartition des patients selon leur taux d'éosinophiles sanguins

Par ailleurs, selon l'âge le taux de polynucléaire éosinophile moyen était différent. Le taux de PE semblait plus important aux âges extrêmes de la vie (Tableau 14).

| Variable     |       |                      | Groupe d'âge (années) |                    |                    |                    |                    | Comparaison des groupes |                   |
|--------------|-------|----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------|
| Nom          | Unité | Modalités            | [0 ; 25]<br>N=12      | [26 ; 55]<br>N=20  | [56 ; 65]<br>N=21  | [66 ; 80]<br>N=27  | >80<br>N=10        | Test                    | p-value           |
| Eosinophiles | G/l   | N                    | 7                     | 18                 | 19                 | 25                 | 10                 |                         |                   |
|              |       | Données manquantes   | 5                     | 2                  | 2                  | 2                  | 0                  |                         |                   |
|              |       | Moyenne ± Ecart-type | 4.1 ± 7.1             | 3.0 ± 10.5         | 1.4 ± 3.1          | 1.2 ± 2.0          | 1.6 ± 1.4          |                         |                   |
|              |       | Médiane (Q1;Q3)      | 1.3<br>(0.8 ; 2.5)    | 0.5<br>(0.2 ; 0.9) | 0.6<br>(0.1 ; 1.1) | 0.8<br>(0.2 ; 1.1) | 1.2<br>(0.8 ; 1.7) |                         | NA : effectif < 8 |
|              |       | Minimum   Maximum    | 0.6   20.0            | 0.0   45.0         | 0.0   13.6         | 0.0   10.0         | 0.5   5.1          |                         |                   |

Tableau 14 : Etude du taux de PE selon le groupe d'âge

Chez les sujets ayant présenté une toxocarose considérée aiguë et subaiguë le taux moyen des PE était de 4,4 G/l (médiane 1 G/l, Ecart type 6,28). Chez les patients ayant présenté une toxocarose présumée ancienne, le taux de PE moyen était de 1,5 G/l (médiane : 0,7 G/l, écart type 5,69). Dans ce dernier sous-groupe, lorsqu'on écartait les patients ayant une atopie, le taux moyen des PE était de 0,98 G/l (médiane : 0,7 G/l, écart type 5,69).

Dans le sous-groupe des patients atopiques (n=26), le taux de PE moyen était de 0,7 G/l (médiane 0,75 G/l, écart type 5,54) contrairement aux patients ne présentant pas de contexte allergique qui avaient un nombre de PE moyen à 2,79 G/l (médiane : 0,7 G/l, écart type 5,69). Cependant, ces tendances n'ont pas été démontrées de manière significative dans notre population.

Pour 12 des 26 patients ayant un terrain atopique, la demande de sérologie toxocarose avait été effectuée au cours d'un bilan allergologique pour l'exploration d'une hyperéosinophilie chronique, urticaire, prurit chronique et toux chronique. Nous avons pu constater que chez 7 de ces patients, l'hyperéosinophilie était absente. Le taux de polynucléaires éosinophiles sanguin moyen chez ces 12 individus était de 0,41 G/l (écart type 6,05) au moment du diagnostic.

Par ailleurs, chez les patients qui avaient un environnement à risque, le taux de PE moyen était de 3,8 G/l (médiane : 0,8 G/l, écart type 6,33) contrairement aux patients qui n'avaient pas d'environnement à risque chez lesquels on mesurait un taux de PE moyen à 1,04 G/l (médiane : 0,7 G/l, écart type 5,69).

## 5. IgE totales sériques

Dans l'ensemble de notre population le taux IgE sériques totales était de 786 UI/l (écart type : 1305). La médiane était de 253 UI/l (Q1 = 93 ; Q3 = 628). Les valeurs variaient de 2 à 5000 UI/l. Chez les sujets ayant présenté une toxocarose aiguë et subaiguë, le taux IgE totales sériques était de 1559 UI/l (médiane 476 UI/l, écart type 1314). Chez les patients ayant présenté une toxocarose ancienne, le taux moyen d'IgE totales sériques était de 651 UI/l (médiane 235 UI/l, écart type 1304). Dans le sous-groupe des patients atopiques, le taux IgE totales sériques moyen était de 357 UI/l (médiane : 261 UI/l, écart type 1278) contrairement aux patients ne présentant pas de contexte allergique qui avaient un taux IgE sériques moyen 1006 UI/l (médiane : 248 UI/l, écart type 1230). Par ailleurs, chez les patients qui présentaient un environnement à risque de contamination, le taux d'IgE sérique moyen était de 1196 UI/l (médiane : 261, écart type 1329) contrairement aux patients qui ne présentaient pas d'environnement à risque chez lesquels on mesurait un taux d'IgE sérique moyen 673 UI/l (médiane : 248 G/l, écart type 1230)

## 6. Avidité des IgG anti *Toxocara sp.*

Sur l'ensemble des 90 patients testés, l'avidité moyenne mesurée était de 66,2 % (écart-type : 15,4). La médiane était de 61.5 (Q1 = 46.0 ; Q3 = 72.0). Ainsi, seulement 5 patients présentaient une avidité faible (inférieure à 40%), 10 une avidité intermédiaire (comprise entre 41 et 50%) et 75 présentaient une avidité forte (supérieure à 50%).

Ainsi, parmi les 9 patients qui avaient présenté une toxocarose aiguë, tous avaient une avidité forte de leur IgG anti *Toxocara sp.* (taux compris entre 53,0 % et 99,7%). Pour les 4 patients qui avaient présenté une toxocarose subaiguë, un patient avait avidité faible (37%) et un autre présentait une avidité intermédiaire de ses IgG anti *Toxocara* (48,7%) (Tableau 15).

|         |               | Profil clinique Toxocarose |          |          |       |
|---------|---------------|----------------------------|----------|----------|-------|
|         |               | Aiguë                      | Subaiguë | Ancienne | Total |
| Avidité | Faible        | 0                          | 1        | 2        | 3     |
|         | Intermédiaire | 0                          | 1        | 8        | 9     |
|         | Forte         | 9                          | 2        | 62       | 73    |
|         | Total         | 9                          | 4        | 72       | 85    |

**Tableau 15 : Tableau récapitulatif des patients classés selon le type d'infection et l'avidité mesurée des IgG anti *Toxocara sp.***

Malheureusement deux avidités faibles et une avidité intermédiaire n'ont pas pu être interprétées à cause du manque de données cliniques, épidémiologiques et biologiques pour les 3 patients âgés de moins de 6 ans qui avaient été inclus. A partir de ces données, nous avons calculés les paramètres du test en groupant les patients qui présentaient une toxocarose aiguë et subaiguë et les avidités faibles et intermédiaires versus les patients qui présentaient une toxocarose ancienne et une avidité forte (Tableau 16).

|  |                         | Forme clinique de toxocarose |          |       |
|--|-------------------------|------------------------------|----------|-------|
|  |                         | Aiguë et subaiguë            | Ancienne | Total |
| Avidité des IgG anti <i>toxocara sp.</i> | faible et intermédiaire | 2                            | 10       | 12    |
|  | Forte                   | 11                           | 62       | 73    |
|  | Total                   | 13                           | 72       | 85    |

**Tableau 16 : Répartition des patients selon le type de toxocarose**

Paramètres calculés du test :

Sensibilité :  $[2 / (2 + 11)] * 100 = 15,38\%$

Spécificité :  $[62 / (62 + 10)] * 100 = 86,11\%$

VPP :  $[2 / (2 + 62)] * 100 = 3,13\%$

VPN :  $[62 / (62 + 11)] * 100 = 84,93\%$

Valeur globale (efficience) :  $[(2 + 62) / (11 + 2 + 10 + 62)] * 100 = 75,3$

Par ailleurs, nous avons testé le kit sur trois LBA de patients qui avaient présenté une toxocarose aiguë avec des manifestations pulmonaires afin de mesurer l'indice d'avidité local des IgG anti *Toxocara sp.* Nous avons testé trois dilutions de LBA, au pur, au demi et au dixième (Tableau 17).

|           | Indice d'avidité des IgG anti <i>Toxocara sp.</i> |        |         | Taux IgG ELISA Scimedx® |       |       |
|-----------|---|--------|---------|-------------------------|-------|-------|
|           | Dilution du LBA                                   |        |         | Sérum                   | LBA   | Sérum |
|           | Pur   | Demi   | Dixième |                         |       |       |
| Patient 1 | 89,08   | 91,26  | 97,96   | 87,77                   | 37,33 | 11,34 |
| Patient 2 | 101,85  | 105,13 | 100     | 54,11                   | 8,68  | 9,66  |
| Patient 3 | 60,98   | 68,75  | 61,28   | 91,8                    | 12    | 8,77  |

**Tableau 17 : Mesure de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* dans le sérum et le LBA des patients présentant une toxocarose pulmonaire aiguë**

On constate chez ces trois patients que les indices d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* sont supérieurs à 50 % à la fois dans le sérum et dans le LBA. Ainsi, la mesure de l'indice des IgG anti *Toxocara sp.* semble possible dans le LBA chez les patients qui présenteraient des signes pulmonaires. Cependant, devant les résultats obtenus et le faible nombre de patients testés aucune conclusion n'a pu être retenue.

## 7. Hypergammaglobulinémie

Parmi les patients recrutés pour notre étude, une hypergammaglobulinémie a été retrouvée chez 19 patients, 37 patients ne présentaient pas hypergammaglobulinémie et les données étaient manquantes pour 34 patients. L'hypergammaglobulinémie était retrouvée chez seulement un patient qui présentait une toxocarose aiguë et un patient qui présentait une toxocarose subaiguë.

Une hypergammaglobulinémie était retrouvée chez 17 patients qui présentaient une toxocarose ancienne. L'absence d'hypergammaglobulinémie était notée chez 28 patients présentant une toxocarose ancienne et chez 7 patients présentant des toxocaroses aiguë et subaiguë.

### IV. Comparaison des populations « toxocarose aiguë et subaiguë » versus « toxocarose ancienne »

L'ensemble des patients ont été classés en deux groupes, le premier regroupait les 13 patients présentant une toxocarose aiguë (n =9) et subaiguë (n=4) et le second regroupait les 72 patients qui avaient présenté une toxocarose ancienne. Nous nous sommes intéressés à l'ensemble des paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques dans ces deux populations et les avons comparés afin de déterminer s'il existait des différences entre ces deux groupes. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la réalisation d'un voyage récent dans un pays à risque, le lieu de vie, la présence d'animaux à domicile (chien et/ou chat), l'hypergammaglobulinémie, l'avidité des IgG, le taux d'IgE sériques totales, l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.*, le taux d'éosinophiles sanguins et l'âge des patients au diagnostic (Tableau 18).

| Variables                                |                    | Groupe I Nt=13                 | Groupe II Nt = 72                   | P- Value |
|--|--------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------|
|  |                    | Effectifs n(%) ou Moyenne ± ET |                                     |          |
| Sexe                                     | Hommes             | 6 (46,2)                       | 55 (76,4)                           | 0,042    |
|  | Femmes             | 7 (53,8)                       | 17 (23,6)                           |          |
| Voyages                                  | Non                | 8 (80)                         | 52 (77,6)                           | 1        |
|  | Oui                | 2 (20)                         | 15 (22,4)                           |          |
|  | Données manquantes | 3                              | 5                                   |          |
| Environnement à risque                   | Absent             | 5 (45,5)                       | 59 (90,8)                           | 0,001    |
|  | Présent            | 6 (54,5)                       | 6 (9,2)                             |          |
|  | Données manquantes | 2                              | 7                                   |          |
| Lieu de résidence                        | Rural              | 5 (41,7)                       | 38 (53,5)                           | 0,45     |
|  | Urbain             | 7 (58,3)                       | 33 (46,5)                           |          |
|  | Données manquantes | 1                              | 1                                   |          |
| Animaux                                  | Absence            | 4 (50,0)                       | 24 (49,0)                           | 1        |
|  | Chien et/ou chat   | 4 (50,0)                       | 25 (51,0)                           |          |
|  | Données manquantes | 5                              | 23                                  |          |
| Hypergammaglobulinémie                   | Absente            | 7 (77,8)                       | 29 (63,0)                           | 0,47     |
|  | Présente           | 2 (22,2)                       | 17 (37,0)                           |          |
|  | Données manquantes | 4                              | 26                                  |          |
| Avidite des IgG anti <i>Toxocara sp.</i> |                    | 72.5 ± 20.2                    | 66.2 ± 13.4                         | 0,3      |
| IgE totales                              |                    | 1559 ± 1982                    | 650.7 ± 1141                        | 0,17     |
| Elisa IgG <i>Toxocara sp.</i>            |                    | 7.8 ± 16.3                     | 2.8 ± 3.0                           | 0,7      |
| Taux d'éosinophiles sanguins             |                    | 4.4 ± 6.3                      | 1.5 ± 5.5<br>(7 valeurs manquantes) | 0,076    |
| Age                                      |                    | 49.7 ± 28.5                    | 59.5 ± 19.2                         | 0,48     |

**Tableau 18 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus par comparaison des populations I : Toxocarose subaiguë et aiguë vs II : Toxocarose ancienne**

Cependant, la présence d'un environnement à risque semble plus importante dans le groupe des patients présentant des toxocaroses aiguës et subaiguës. En effet, 54,5 % des patients présentant une toxocarose récente avaient un environnement à risque contrairement aux patients présentant une toxocarose ancienne où seulement 9,2% des patients présentaient un environnement à risque (p-value 0,001). D'autre part, en comparant ces deux populations nous avons pu constater que les nombres de patients de sexe masculins était plus important dans le groupe des patients présentant une toxocarose ancienne. Malgré une significativité du test (p-value 0,042), il semble raisonnable d'attribuer ce résultat au biais de recrutement. En effet, 71,1 % de nos patients sélectionnés étaient des hommes.

Enfin, nous avons réalisé le même test en excluant les patients qui présentaient un contexte atopique dans le groupe « toxocarose ancienne » afin de s'affranchir des patients qui dans ce contexte, auraient pu présenter un taux d'IgE totales sériques et un taux de polynucléaires éosinophiles plus élevés que la population sans atopie. Néanmoins, au cours de notre étude nous n'avons pas mis en évidence une élévation taux de PE et d'IgE sériques totales dans cette sous population.

Ainsi, le premier groupe était constitué des 13 patients qui présentaient une toxocarose récente et le second regroupait 42 patients qui présentaient une toxocarose ancienne. La comparaison des deux groupes avait permis de mettre en évidence une différence sur la présence d'un environnement à risque. Comme précédemment, les patients qui présentaient une toxocarose récente (54,5%), avait un environnement plus à risque que les autres patients (7,7%), p-value 0,002. Aucune différence n'avait été mise en évidence sur les autres paramètres étudiés.

#### V. Comparaison des populations « hyperéosinophilie » versus « absence d'hyperéosinophilie »

Dans un second temps, les patients ont été séparés en deux groupes. Le premier comprenait 27 patients dont le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins était strictement inférieur à 0,5 G/l et le second comprenait 52 patients qui présentaient une hyperéosinophilie (PE  $\geq$  0,5 G/l). Nous nous sommes intéressés à l'ensemble des paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques dans ces deux populations et les avons comparés afin de déterminer s'il existait des différences entre ces deux groupes.

Ainsi, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mis en évidence sur les paramètres suivants : sexe, âge, lieu de vie, voyage, habitudes et conduites à risque, présence d'un animal au domicile, hypergammaglobulinémie, IgE totales sériques, taux d'IgG anti *Toxocara sp.*, avidité des IgG anti *Toxocara sp.* (Tableau 19)

| Variables                                |                    | Groupe I Nt=27                 | Groupe II Nt = 52 | P- Value |
|--|--------------------|--------------------------------|-------------------|----------|
|  |                    | Effectifs n(%) ou Moyenne ± ET |                   |          |
| Taux d'éosinophiles sanguins             |                    | 0.2 ± 0.1                      | 2.9 ± 6.8         |          |
| Sexe                                     | Hommes             | 21 (77.8)                      | 38 (73.1)         | 0,65     |
|  | Femmes             | 6 (22.2)                       | 14 (26.9)         |          |
| Voyages                                  | Non                | 19 (82.6)                      | 37 (75.5)         | 0,5      |
|  | Oui                | 4 (17.4)                       | 12 (24.5)         |          |
|  | Données manquantes | 4                              | 3                 |          |
| Environnement à risque                   | Absent             | 20 (87.0)                      | 40 (83.3)         | 1        |
|  | Présent            | 3 (13.0)                       | 8 (16.7)          |          |
|  | Données manquantes | 4                              | 4                 |          |
| Lieu de résidence                        | Rural              | 14 (53.8)                      | 27 (51.9)         | 0,87     |
|  | Urbain             | 12 (46.2)                      | 25 (48.1)         |          |
|  | Données manquantes | 1                              | 0                 |          |
| Animaux                                  | Absence            | 8 (47.1)                       | 20 (57.1)         | 0,49     |
|  | Chien et/ou chat   | 9 (52.9)                       | 15 (42.9)         |          |
|  | Données manquantes | 10                             | 17                |          |
| Hypergammaglobulinémie                   | Absente            | 12 (75.0)                      | 23 (62.2)         | 0,36     |
|  | Présente           | 4 (25.0)                       | 14 (37.8)         |          |
|  | Données manquantes | 11                             | 15                |          |
| Avidite des IgG anti <i>Toxocara sp.</i> |                    | 65.3 ± 13.4                    | 67.3 ± 16.4       | 0,6      |
| IgE totales                              |                    | 624.1 ± 1174                   | 843,6 ± 1352      | 0,21     |
| Elisa IgG <i>Toxocara sp.</i>            |                    | 4.8 ± 11.5                     | 2.8 ± 2.5         | 0,86     |
| Age                                      |                    | 57.2 ± 14.7                    | 60.4 ± 22.6       | 0,12     |

Tableau 19 : Tableau récapitulatif des résultats de P-value obtenues en comparant les populations (I) : non hyperéosinophilique versus (II) : hyperéosinophilique

## VI. Corrélations et p-value

### A. Etude du lien entre l'avidité des IgG et les autres paramètres d'intérêt

Nous avons étudié le coefficient de corrélation entre l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* obtenu par le kit TestLine® avec les valeurs des différents paramètres étudiés lors de notre étude. Cependant, dans notre population, aucun lien n'a été mis en évidence entre les différentes variables d'intérêt (Tableau 20).

| Avidité de IgG anti <i>Toxocara sp.</i> |             |         |           |
|---|-------------|---------|-----------|
| Variables                               | Corrélation | P-value | Effectifs |
| IgE sériques totales                    | 0.08000     | 0.4561  | 89        |
| Taux d'IgG anti toxocara sp.            | -0.19879    | 0.0603  | 90        |
| Taux d'éosinophiles sanguins            | 0.12858     | 0.2588  | 79        |
| Age                                     | 0.14452     | 0.1741  | 90        |
| Sexe                                    |             | 0,6102  | 90        |
| Voyages                                 |             | 0,3651  | 77        |
| Risque environnemental                  |             | 0,1937  | 76        |
| Lieu de vie                             |             | 0,1918  | 85        |
| Animaux                                 |             | 0,962   | 57        |
| Atopie                                  |             | 0,38    | 77        |
| Hypergammaglobulinémie                  |             | 0,5175  | 56        |

Tableau 20 : Tableau récapitulatif des coefficients de corrélation et P-value calculés pour l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* et les autres paramètres d'intérêt

B. Etude du lien entre le taux d'éosinophiles sanguins et les autres paramètres d'intérêt

| Taux d'éosinophiles sanguins             |             |         |           |
|--|-------------|---------|-----------|
| Variables                                | Corrélation | P-value | Effectifs |
| IgE sériques totales                     | 0.23597     | 0.0375  | 78        |
| Taux d'IgG anti toxocara sp.             | 0.06069     | 0.5952  | 79        |
| Avidité des IgG anti <i>Toxocara sp.</i> | 0.12858     | 0.2588  | 79        |
| Age                                      | 0.14934     | 0.1890  | 79        |
| Sexe                                     |             | 0,9101  | 79        |
| Voyages                                  |             | 0,367   | 72        |
| Risque environnemental                   |             | 0,7219  | 78        |
| Lieu de vie                              |             | 0,7219  | 78        |
| Animaux                                  |             | 0,6193  | 52        |
| Hypergammaglobulinémie                   |             | 0,087   | 53        |
| Atopie                                   |             | 0,0413  | 72        |

Tableau 21 : Tableau récapitulatif des coefficients de corrélation et P-value calculés pour le taux d'éosinophiles sanguins et les autres paramètres d'intérêt

Trois liens ont été mis en évidence entre le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins et les autres paramètres d'intérêt de notre étude (Tableau 21). Ainsi, nous avons pu corréler le taux d'éosinophiles sanguins avec le taux IgE totales sériques suggérant l'intérêt de la mesure de ces deux paramètres biologiques lors du diagnostic biologique de la toxocarose.

Par ailleurs, un lien entre le taux d'éosinophiles sanguins et le terrain atopique a été mis en évidence. On constatait que le taux moyen d'éosinophiles sanguins était inférieur dans la population atopique. Par ailleurs, ce résultat a été obtenu en comparant deux populations non comparables en termes d'effectifs. En effet, la population non atopique comprenait 48 patients alors que la population de patients atopiques en comprenait 24. De plus, dans la population des patients non atopiques, un des patients présentait une hyperéosinophilie à 45 G/l lié à un syndrome d'hyperéosinophilie essentiel ce qui avait certainement engendré une hausse de la moyenne et de la médiane du taux d'éosinophiles sanguins dans cette population. Enfin, avec un risque  $\alpha = 8,7\%$ , on constatait un lien entre la présence d'une hypergammaglobulinémie et le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins.

### C. Etude du lien entre le taux d'IgE totales sériques et les autres paramètres d'intérêt

| IgE sériques totales                     |             |         |           |
|--|-------------|---------|-----------|
| Variables                                | Corrélation | P-value | Effectifs |
| Avidité des IgG anti <i>Toxocara sp.</i> | 0.08000     | 0.4561  | 89        |
| Taux d'éosinophiles sanguins             | 0.23597     | 0.0375  | 78        |
| Taux d'IgG anti <i>Toxocara sp.</i>      | 0.09141     | 0.3942  | 89        |
| Voyages                                  |             | 0,5663  | 76        |
| Risque environnemental                   |             | 0,7179  | 75        |
| Lieu de vie                              |             | 0,38    | 84        |
| Animaux                                  |             | 0,4294  | 57        |
| Atopie                                   |             | 0,6942  | 77        |
| Hypergammaglobulinémie                   |             | 0,096   | 56        |

**Tableau 22 : Tableau récapitulatif des coefficients de corrélation et p-value entre les IgE sériques totales et les autres paramètres d'intérêt**

L'étude du lien entre le taux d'IgE totales sériques et les autres paramètres d'intérêt avait permis de mettre en évidence un lien entre ces dernières et le taux d'éosinophiles sanguins (Tableau 21). De même, à un risque  $\alpha = 9,6\%$ , on constatait un lien entre la présence d'une hypergammaglobulinémie et le taux d'IgE totales sériques (Tableau 22).

D. Etude du lien entre le taux d'IgG anti *Toxocara sp.* et les autres paramètres d'intérêt

| Taux d'IgG sérique anti <i>Toxocara sp.</i> |             |         |           |
|---|-------------|---------|-----------|
| Variables                                   | Corrélation | P-value | Effectifs |
| Taux d'IgE sériques totales                 | 0.09141     | 0.3942  | 89        |
| Taux d'éosinophiles sanguins                | 0.06069     | 0.5952  | 79        |
| Avidité des IgG anti <i>Toxocara sp.</i>    | -0.19879    | 0.0603  | 90        |
| Voyages                                     |             | 0,087   | 77        |
| Age   | -0.06063    | 0.5703  | 90        |
| Sexe  |             | 0,79    | 90        |
| Risque environnemental                      |             | 0,4719  | 76        |
| Lieu de vie                                 |             | 0,5319  | 85        |
| Animaux                                     |             | 0,4725  | 57        |
| Atopie                                      |             | 0,1121  | 77        |
| Hypergammaglobulinémie                      |             | 0,7162  | 56        |

Tableau 23 : Tableau récapitulatif des coefficients de corrélation et p-value entre les IgG anti *Toxocara sp.* et les autres paramètres d'intérêt

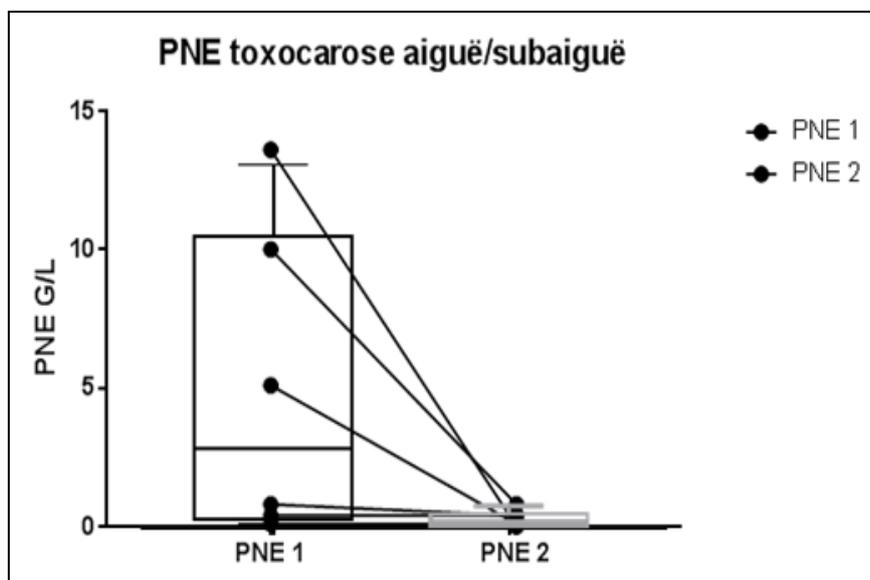
L'étude du lien entre l'index des IgG sériques anti *Toxocara sp.* et les autres variables avait permis de mettre en évidence un lien entre cette dernière et la présence d'un voyage récent dans un pays à risque ( $p = 0,09$ ) (Tableau 23). Cependant, ce lien était probablement lié à la présence d'une valeur aberrante mesurée dans la sous population des patients qui avaient voyagé dans un pays à risque. En effet, l'index des IgG anti *Toxocara sp.* chez l'un de ces patients était de 60. Ainsi, dans notre population aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'index des IgG anti *Toxocara sp.* et les autres variables.

## VII. Evolution de l'indice d'avidité des IgG, des IgE totales et de l'hyperéosinophilie au cours du temps

Certains patients ont fait l'objet d'un suivi sérologique avec notamment le suivi du taux d'IgG anti *Toxocara sp.*, le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins, le taux IgE totales sériques. Nous nous sommes aussi intéressés au suivi de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* au cours du temps.

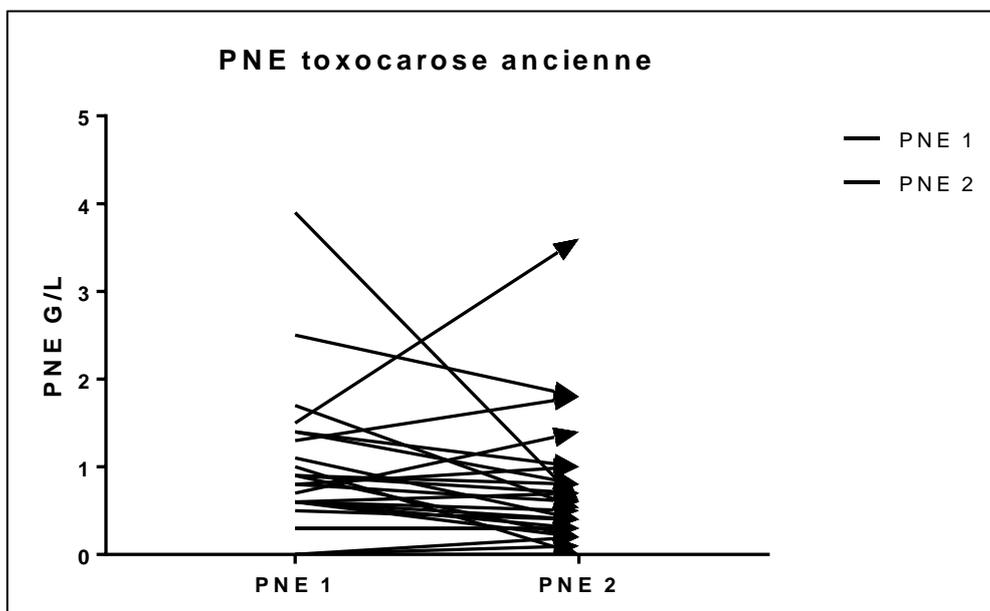
## A. Evolution de l'hyperéosinophilie

40 patients avaient bénéficié d'un suivi de leur taux de polynucléaires éosinophiles au cours du temps. Parmi ces patients, 32 avaient été traités et 8 n'avaient pas bénéficié de traitement. Parmi les patients traités, 4 présentaient une toxocarose présumée aiguë et 2 présentaient une toxocarose présumée subaiguë sur le plan clinique (Tableau 24, annexe 3).



**Tableau 24 : Tableau récapitulatif de l'évolution après traitement du taux de polynucléaires éosinophiles chez les patients ayant présenté une toxocarose récente**

Le suivi des patients ayant présenté une toxocarose présumée aiguë avait permis de mettre évidence une diminution du taux de polynucléaires éosinophiles qui semblait durable après traitement. Cette évolution n'avait cependant pas été constatée chez les patients ayant présenté une toxocarose subaiguë. Par ailleurs, chez les patients qui avaient présenté une toxocarose présumée ancienne et qui avaient été traités, la variation du taux de polynucléaires éosinophiles semblait aléatoire quel que soit le délai de la consultation de suivi (délai compris entre 2 et 48 semaines).



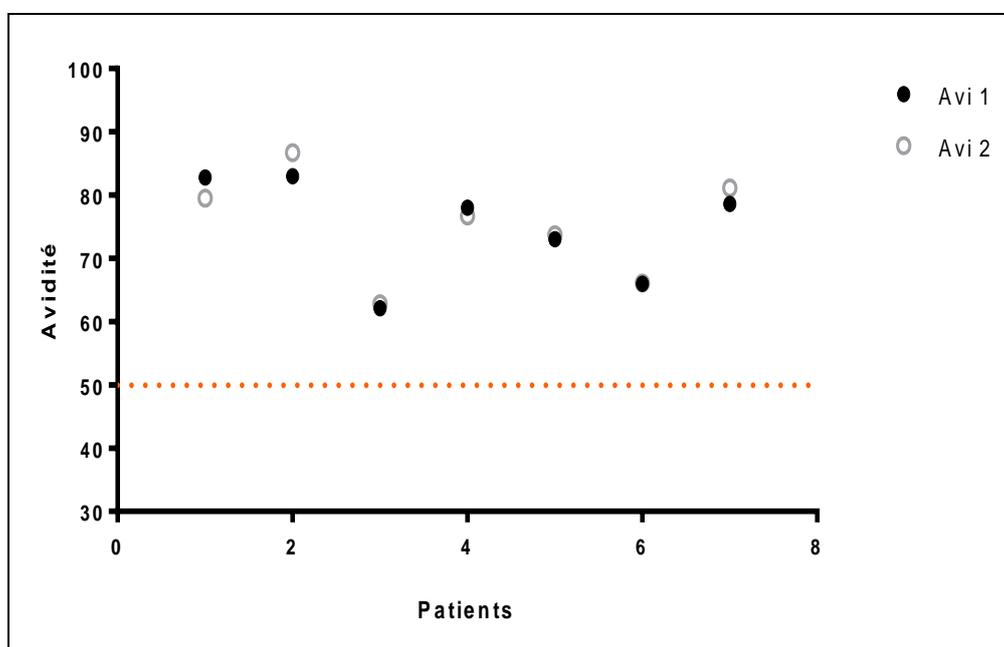
**Tableau 25 : Tableau récapitulatif de l'évolution après traitement du taux de polynucléaires éosinophiles sanguins chez les patients ayant présenté une toxocarose présumée ancienne**

Ainsi chez ces 26 patients, 13 n'avaient pas présenté d'évolution de leur taux de polynucléaires éosinophiles sanguins sur une période moyenne de 6 semaines, 3 avaient présenté une augmentation de leur taux moyen, et 10 patients avaient présenté une baisse de leur taux de polynucléaires éosinophiles moyen sur une période moyenne de 14,5 semaines. Chez ces patients l'évolution du taux de polynucléaires éosinophiles sanguins ne semblait pas en lien avec l'initiation d'un traitement probablement car l'hyperéosinophilie présentée par ces patients n'était pas en lien avec la positivité de leur sérologie toxocarose (Tableau 25, annexe 4).

De même, chez les 7 patients qui avaient présenté une toxocarose ancienne et qui n'avaient pas été traités, l'évolution du taux de polynucléaires éosinophiles sanguins semblait aléatoire (3 diminutions, 3 stagnations, 1 augmentation) sur une période moyenne de 7 semaines.

## B. Evolution de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.*

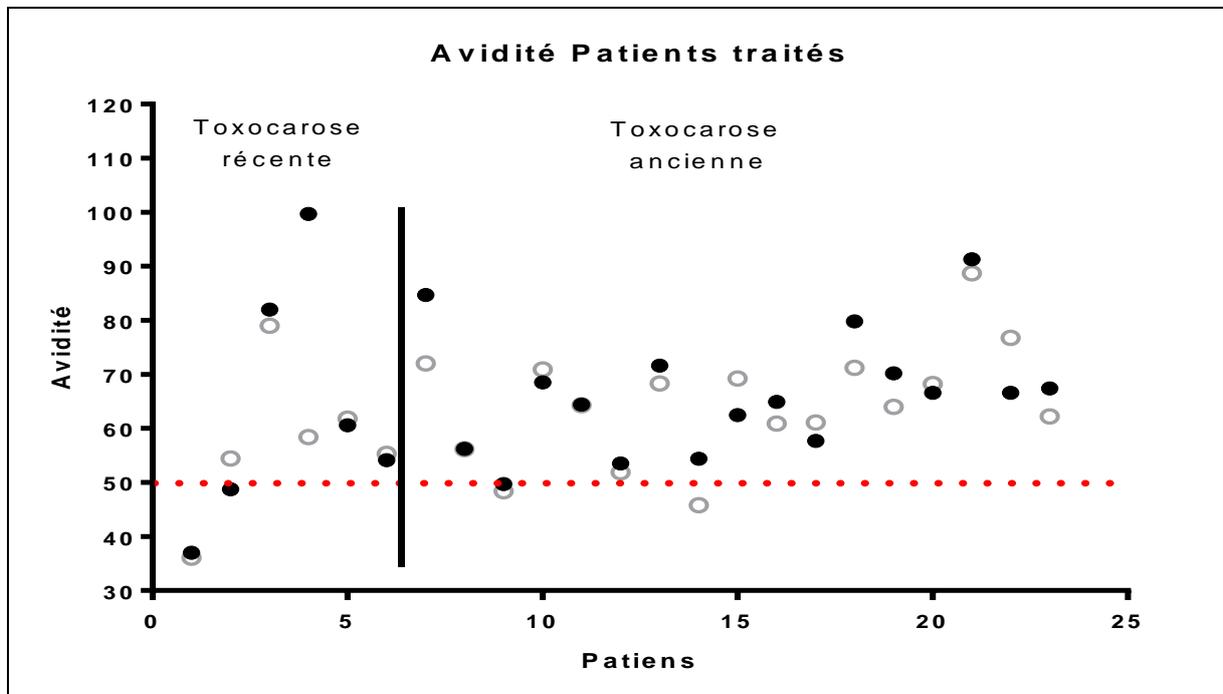
Parmi les 32 patients dont l'avidité des IgG avait été suivie au cours du temps, 3 présentaient une toxocarose aiguë et 3 présentaient une toxocarose subaiguë. Parmi les patients suivis, 23 avaient bénéficié d'un traitement et 7 n'avaient pas été traités. Pour les 7 patients non traités, la consultation de suivi avait été réalisée entre 1 et 155 semaines après le première sérologie toxocarose positive. Nous nous étions intéressés au pourcentage de variation de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* entre ces deux consultations. Pour les 7 patients qui avaient présenté une toxocarose présumée ancienne, le pourcentage de variation de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* était inférieur à 5% (Tableau 26, annexe 5).



**Tableau 26 : Suivi de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* des patients non traités ayant présenté une toxocarose présumée ancienne**

Ainsi, chez les patients qui avaient présenté une toxocarose présumée ancienne, on constatait que l'indice d'avidité était stable au cours du temps et jusqu'à 155 semaines.

Parmi les patients traités, 3 patients présentaient une toxocarose présumée aiguë, 3 patients une toxocarose subaiguë et 20 patients une toxocarose présumée ancienne.

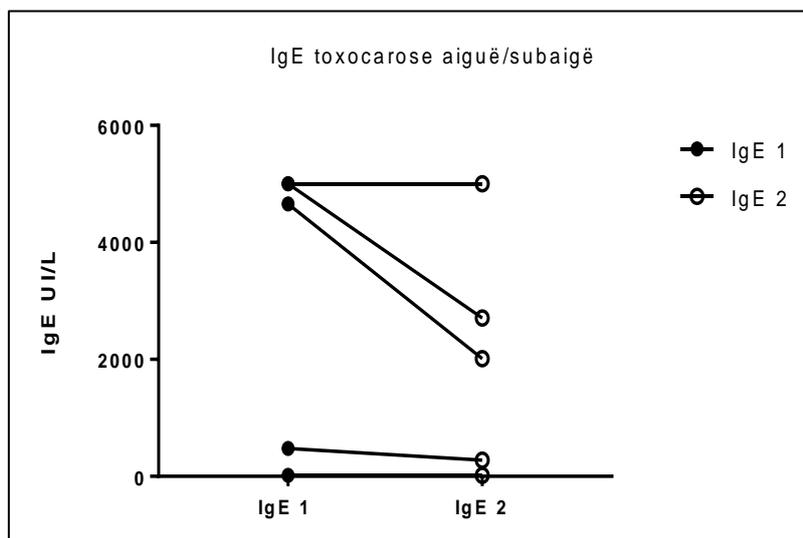


**Tableau 27 : Tableau récapitulatif du suivi de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* chez les patients traités**

Chez les sujets qui avaient bénéficiés d'un traitement, 11 patients avaient présenté une variation importante de leur indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* Parmi ces derniers, 2 patients avaient présenté une modification majeure de leur indice. En effet, 1 patient qui avait présenté une toxocarose subaiguë avait une avidité qui avait varié d'intermédiaire à forte en 6 semaines et un patient qui avait présenté une toxocarose présumée ancienne avait une avidité qui variait de forte à intermédiaire en 20 semaines. Malgré une variation importante de l'indice d'avidité des IgG pour environ de la moitié des patients, seulement 2 modifications de catégorie d'indice d'avidité avaient été observées dans cette population. On constatait aussi que les variations d'indices supérieures à 5 % étaient observées lorsque la consultation de suivi intervenait à distance de la consultation initiale (15 semaines en moyenne) (Tableau 27, annexe 6).

### C. Evolution des IgE totales sériques

Au cours de notre étude, 24 patients avaient bénéficié d'un suivi du taux de leur IgE totales sériques. Parmi eux, 5 avait présenté une toxocarose d'acquisition récente et 19 avaient présenté une toxocarose ancienne. Chez les patients qui avaient une toxocarose récente, on constatait une tendance à la diminution des IgE sériques totales après traitement (Tableau 28, annexe 7).



**Tableau 28 : Tableau récapitulatif de l'évolution du taux des IgE sériques totales après traitement chez les patients ayant présenté une toxocarose présumée aiguë et subaiguë**

Par ailleurs, chez les patients qui présentaient une toxocarose ancienne, la variation semblait aléatoire et aucune tendance n'avait été retrouvée concernant l'évolution du taux des IgE sériques totales et cela quelle que soit la conduite thérapeutique adoptée (Tableau 29, annexe 8).

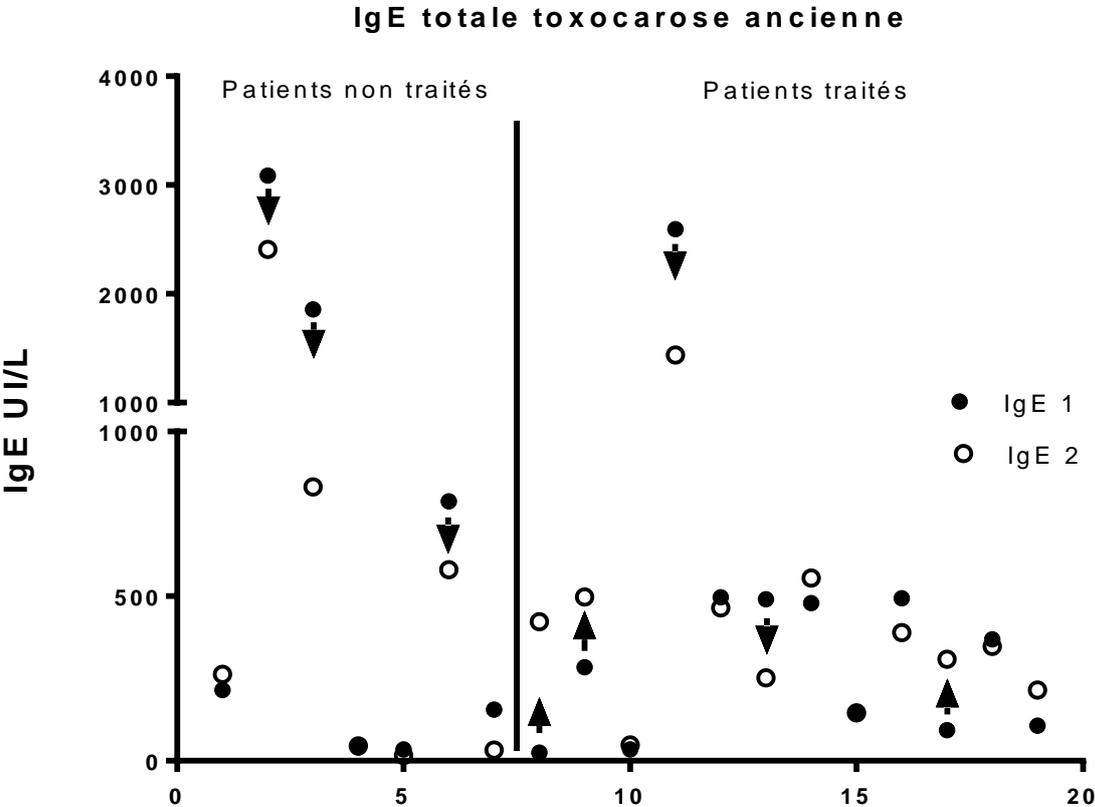


Tableau 29 : Tableau récapitulatif de l'évolution des IgE sériques totales chez les patients ayant présenté une toxocarose présumée ancienne



## DISCUSSION

Entre 2013 et 2018, 4367 demandes de sérologies toxocarose ont été adressées au CHU de Lille et 183 patients présentaient une sérologie positive. La séroprévalence calculée à partir de cet échantillon de patients était de 4,2%. Ce résultat est similaire avec la séroprévalence européenne retrouvée dans la littérature (25) néanmoins un biais de recrutement ne peut être exclu dans notre population d'étude car d'une part elle ne s'intéressait qu'aux patients dont les données clinico-biologiques motivaient la recherche d'une sérologie toxocarose et d'autre part notre population regroupait principalement des sujets âgés dont la médiane d'âge était de 61,5 ans (Tableau 7). Ainsi, la population pédiatrique étant minoritaire dans notre étude, cela pourrait suggérer qu'en France et dans les autres pays développés, les mesures sanitaires visant à interdire les chiens et les chats des zones à risque de contamination pour les plus jeunes (parcs, bacs à sables, aires de jeux...) permettraient de faire diminuer la prévalence dans cette sous population et des générations futures et donc de faire diminuer la séroprévalence de la population générale. *A contrario*, dans les pays moins développés, il semble que la population jeune ait une séroprévalence plus élevée liée à une exposition plus importante à un environnement contaminé (164). Dans notre population, près de 70 % des patients étaient des hommes. Cette observation était constatée par Know et ses collaborateurs (165) mais aussi par une étude asiatique qui montrait que parmi 534 patients qui avaient une sérologie toxocarose positive, 86% étaient des hommes asymptomatiques. Ces observations suggèrent que la population masculine serait probablement plus exposée, peut-être lié à des activités professionnelles et personnelles plus à risque. Concernant le lieu de résidence des 90 patients recrutés, il y avait autant de patients qui vivaient en milieu urbain qu'en milieu rural. Cependant, dans la littérature, certains auteurs ont observé que la séroprévalence était plus importante dans les villes et l'expliquaient par la densité de population et par l'augmentation du nombre de propriétaires de chiens et chats dans les agglomérations urbaines (166). D'autres auteurs constataient le phénomène inverse avec une prévalence plus importante chez les patients vivants en milieu rural (167). Nos données suggèrent que la vie en zone rurale ou en zone urbaine ne semble pas être un facteur de risque discriminant pour le diagnostic d'une toxocarose aiguë.

Au cours de cette étude, nous nous sommes également intéressés à la présence d'animaux de compagnie au domicile des patients et notamment à la présence de chien et de chat. Cependant, nos données montraient que la possession de ces derniers à domicile ne semblait pas être un facteur de risque majeur de toxocarose récente dans notre population (Tableau 18). Cela pourrait s'expliquer à la fois grâce aux campagnes menées par les vétérinaires pour sensibiliser les propriétaires au déparasitage de leurs animaux de compagnie, notamment lorsqu'ils sont jeunes car ce sont les jeunes générations qui ont un potentiel contaminant plus important (33), mais aussi grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène dans les zones à

risque de contamination (parc, jardin d'enfants, etc) et à la sensibilisation des populations sur l'hygiène des mains. En 1977, certains auteurs s'étaient intéressés à la séroprévalence de la toxocarose chez des personnes travaillant dans une clinique vétérinaire à New York et avaient montré que seulement 11% du personnel présentait une sérologie toxocarose positive. Cette séroprévalence était similaire à celle observée dans la population générale (168). Finalement, nos données suggèrent que le risque accru de développer une toxocarose n'est pas lié à la présence d'un animal à domicile contrairement à l'exposition à un environnement souillé par un animal contaminé. Cependant, le contact étroit du patient avec un animal de compagnie ou errant reste une information qu'il nous semble impératif de recueillir lors de l'interrogatoire du patient car les animaux restent une source majeure de contamination car ils en sont le réservoir. Encore aujourd'hui, de nombreux rapports de cas de toxocarose mettent en évidence la présence d'un contact récent des patients avec un animal tels que les chats et les chiens mais aussi la consommation de viande insuffisamment cuite d'hôtes paraténiques (169) (170). Malheureusement, notre étude étant rétrospective aucune donnée concernant le régime alimentaire des patients n'a pu être recueillie dans les dossiers des patients ne nous permettant pas l'exploitation de cette information.

Les voyages récents dans les pays à bas niveau socio-économique ne semblaient pas être un facteur de risque de contamination dans notre population d'étude qui concernait des patients de la région des Hauts-de-France. Cela pourrait s'expliquer par l'information ou l'éducation des voyageurs sur l'importance du respect des mesures d'hygiènes lors de leurs voyages dans les régions du monde où le risque de contamination est plus important. Cette observation a aussi été constatée par une étude prospective allemande qui s'était intéressée à la séroconversion de 608 touristes voyageant en Asie, Afrique et Amérique du Sud vis-à-vis des helminthoses telles que la toxocarose, la schistosomose, la strongyloïdose et les filarioses. Ainsi, aucun voyageur n'avait présenté une séroconversion vis-à-vis la toxocarose durant son voyage (171).

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à l'environnement des patients et à leurs habitudes de vie. Parmi les 13 patients qui avaient présenté une toxocarose aiguë et subaiguë, 6 patients présentaient des contextes socio-économiques, activités professionnelles et/ou personnelles à risque de contamination plus élevé. Une corrélation entre un environnement à risque et la présence d'une toxocarose aiguë et subaiguë a été mise en évidence au cours notre étude ( $p = 0,001\%$ ) (Tableau 18). Cela montre l'importance de la recherche d'une conduite à risque lors de l'interrogatoire du patient. La possession d'un potager, le jardinage, les activités professionnelles du bâtiment, l'appartenance à des communautés précaires semblent être des facteurs de risque de contamination plus importants.

L'étude des données cliniques des patients avait permis de mettre en exergue que 80 % des patients qui présentaient une sérologie toxocarose positive étaient asymptomatiques, 7,8% présentaient une symptomatologie pulmonaire et que 4,4% présentaient une symptomatologie cutanée pouvant être rattachée à l'infection. Dans une plus faible proportion, quelques cas de toxocarose digestives (n=2) et oculaires (n=2) avaient été observés parmi les 90 patients inclus dans l'étude (Tableau 10). Aucun cas de neurotoxocarose n'avait été observé. Cette observation est en adéquation avec la littérature puisque l'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle (172). Les manifestations cliniques de la toxocarose sont protéiformes. En Europe, l'infection est majoritairement asymptomatique ou se présente sous forme frustrée avec un syndrome de type « toxocarose commune ». Dans une moindre mesure, des cas de toxocarose oculaire sont observés notamment chez les patients jeunes (moins de 16 ans) (11).

Nous avons pu observer que près d'un tiers des patients de notre population présentaient des antécédents d'allergies. Cela correspond au pourcentage observé dans la population générale. En effet, selon l'INSERM près de 30 % de la population Française serait allergique. Les manifestations allergiques les plus répandues sont la dermatite atopique et la rhinite allergique. Dans cette population, le diagnostic de la toxocarose est plus complexe à poser du fait de l'analogie des manifestations cliniques et biologiques observées au cours d'une infection à *Toxocara sp.* et au cours d'une allergie (173). Ainsi, 11 de ces 28 patients avaient bénéficié d'un traitement d'épreuve afin d'éliminer l'hypothèse d'une toxocarose. Parmi les 28 patients qui présentaient des antécédents allergiques, seulement 2 avaient une symptomatologie qui pouvait être attribuée à une toxocarose évolutive. Ainsi dans notre population, il est probable que certains patients aient été traités à tort pour une toxocarose alors que la symptomatologie aurait dû être attribuée à une autre cause telle qu'une allergie, l'allergie étant la première cause d'hyperéosinophilie dans la population occidentale (174).

Ainsi, les présentations cliniques observées dans notre population reflètent la problématique actuelle du diagnostic biologique de la toxocarose. En effet, l'utilisation du sérodiagnostic associant un ELISA et un Western Blot ne permet pas de dater une infection et de distinguer une infection évolutive pouvant nécessiter la mise en place d'un traitement d'une toxocarose ancienne dont le traitement est discutable. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la mesure de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* afin de pouvoir dater l'infection et d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients et plus particulièrement des patients présentant un contexte atopique dont le diagnostic est encore plus difficile.

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer le kit EIA *Toxocara* IgG<sup>®</sup> produit par le laboratoire Tchèque : *TestLine clinical diagnostics s.r.o.* Dans un premier temps, nous avons souhaité comparer ce kit ELISA à celui utilisé au CHU de Lille (kit Scimedx<sup>®</sup>) pour le dépistage des toxocaroses. Le kit ELISA qui était utilisé au CHU de Lille lors de notre étude a donc servi

de référence pour évaluer le kit TestLine®. Les résultats qui ont été obtenus dans notre population n'étaient pas ceux attendus selon la fiche fournisseur. Nous avons pu constater que le kit TestLine® était moins sensible qu'attendu (sensibilité attendue 95,5%). En effet, la sensibilité obtenue dans notre population était de 60 %. La spécificité du kit TestLine® calculée était identique à celle attendue (95,5%). D'autre part, la spécificité calculée (69,4%) du Kit Scimedx® était inférieure à celle attendue (87,5%). En comparant ces deux tests, on constatait une valeur prédictive positive plus élevée pour le kit TestLine® mais une valeur prédictive négative plus importante pour le kit Scimedx®. En conclusion, malgré une sensibilité calculée inférieure du kit TestLine®, les valeurs globales des deux tests étaient similaires. La technique ELISA étant la technique de dépistage de la toxocarose, il semble raisonnable de privilégier une technique plus sensible pour cette première étape du diagnostic biologique. Néanmoins, le kit TestLine® demeure un test de dépistage performant car il présente une bonne valeur prédictive positive, une bonne valeur prédictive négative et une très bonne spécificité.

Dans un second temps, nous avons mesuré l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* avec le kit TestLine®. Dans notre population, 83% des patients présentaient une avidité forte, 11 % présentaient une avidité intermédiaire et seulement 6 % présentaient une avidité faible. Ce résultat avait aussi été observé lors d'une étude menée par un équipe polonaise chez 101 patients qui mesurait une avidité forte pour 89,1% des patients testés avec le même kit (162). Le recrutement des patients de cette étude était basé sur la présence d'au moins deux symptômes évocateurs d'une toxocarose parmi les suivants : douleurs abdominales chroniques, toux asthmatiforme, dyspnée, hépatomégalie, prurit cutané, rash cutané associés à des anomalies du bilan biologique telles que l'hypergammaglobulinémie, l'hyperleucocytose et l'hyperéosinophilie. Au total, 89,1% des patients suspects d'une toxocarose active présentaient une avidité forte et seulement 10,9% présentaient une avidité faible ou intermédiaire. Les 11 patients qui présentaient une avidité faible ou intermédiaire de leur IgG anti *Toxocara sp.* étaient tous âgés de moins de 16 ans dont 9 qui étaient âgés de moins de 10 ans. Chez ces jeunes patients, l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* avait été suivie jusqu'à 2 ans après la première sérologie positive et demeurait inchangée quelle que soit la conduite thérapeutique adoptée. Les auteurs avaient conclu à l'intérêt de l'utilisation de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* pour le diagnostic d'exclusion d'une toxocarose récente mais l'analyse semblait inutile à elle seule pour affirmer une phase active de la maladie. Par ailleurs, lors d'une étude menée sur 179 patients qui présentaient des IgG anti *Toxocara sp.* en technique ELISA, Boldis et ses collaborateurs avaient confirmé l'intérêt du test d'avidité en complément du dosage des IgE totales, du taux de PE et de l'interrogatoire du patient pour discriminer une infection récente d'une infection ancienne (80) Enfin, une étude menée par une autre équipe polonaise concluait également à l'absence de l'effet du traitement antiparasitaire sur la maturation de l'avidité des IgG dirigés contre *Toxocara* (175).

Lors de notre étude, nous avons aussi réalisé un suivi de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* chez 32 patients. Les résultats observés étaient similaires à l'étude polonaise. En effet, les patients qui n'avaient pas été traités ne montraient pas de variation de leur indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* (<5%) jusqu'à 155 semaines. Chez les 23 patients traités, les variations des indices étaient plus importantes mais seulement deux modifications majeures d'interprétation d'indice avaient été observées chez des patients qui présentaient une toxocarose présumée subaiguë (faible/intermédiaire) et une toxocarose présumée ancienne (forte/intermédiaire) au bout de 6 et 20 semaines respectivement. Ainsi, l'interprétation de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* ne semble pas être influencée par le temps ni par l'attitude thérapeutique adoptée pour les patients. D'après notre expérience, le suivi de cet indice ne semble pas avoir d'intérêt pour objectiver une amélioration/guérison d'une toxocarose sur le plan biologique.

Dans notre étude, aucun des patients qui présentaient une toxocarose présumée aiguë n'avaient présenté d'avidité faible. Parmi les 4 patients qui avaient présenté une toxocarose présumée subaiguë, un patient avait une avidité intermédiaire et un patient, une avidité faible. Les résultats obtenus sont similaires à ceux de l'étude menée par M. Rudzińska et ses collaborateurs bien que notre recrutement ne nous ait pas permis d'étudier un nombre conséquent de patients jeunes (162). En effet, seulement 9 patients étaient âgés de moins de 16 ans. Parmi eux, seulement un patient présentait une avidité faible, et un patient présentait une avidité intermédiaire, les autres présentaient une avidité forte de leur IgG an *Toxocara sp.* et aucun de ces patients n'a pu bénéficier d'un suivi sérologique. De plus, notre étude ne nous a pas permis d'établir un lien entre l'âge du patient et l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* Nos résultats sont similaires à ceux d'une étude qui avait été menée sur 27 enfants âgés de moins de 12 ans qui présentaient des toxocaroses oculaires ou des toxocaroses communes (176). Dans cette étude, Elefant et ses collaborateurs retrouvaient chez tous les enfants, une avidité forte des IgG anti *Toxocara sp.* suggérant une infection ancienne. Cependant, la discordance observée entre les résultats obtenus par M. Rudzińska et ses collaborateurs et les nôtres confirment que dans certaines populations, les sujets jeunes restent plus à risque de contamination que les autres cela étant probablement lié à une exposition plus importante à un environnement contaminé. Chez les jeunes enfants, une avidité faible des IgG anti *Toxocara sp.* correspond probablement à la première contamination. Ces données suggèrent que chez une population plus âgée, la rencontre avec le parasite pourrait être en réalité une recontamination et que les anticorps demeurant présents plusieurs années, l'avidité des anticorps dans ce contexte est déjà forte. Dans la littérature, on ne trouve pas de publications qui évoqueraient des cas de recontamination de patient, ni de données sur le pouvoir protecteur des anticorps dirigés contre *Toxocara sp.*

D'autre part, Boldiš et ses collaborateurs (80) se sont aussi intéressés à l'intérêt de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* Cette étude avait été menée sur 88 patients pour lesquels des données cliniques, épidémiologiques, et biologiques similaires à celle de notre étude avaient été recueillies. Dans un premier temps, cette étude avait mis en évidence une corrélation ( $p < 0,001$ ) entre l'âge et la séropositivité des sérums pour les IgG anti *Toxocara sp.* Ainsi, les patients plus âgés présentaient une séropositivité plus importante que les patients plus jeunes. Cette observation rejoint ce qui avait été exposé précédemment c'est à dire qu'il était probable qu'en Europe, avec les normes d'hygiène actuelles, les populations les plus jeunes ont de moins en moins de risque d'être exposées à un environnement contaminé. Dans cette étude, environ 30 % des patients présentaient une avidité faible de leur IgG anti *Toxocara sp.* et la survenue d'une avidité faible était plus importante dans le groupe des patients qui présentaient une hyperéosinophilie. Dans cette étude, seul un lien avait été mis en évidence entre l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* et l'hyperéosinophilie ( $r = 0.477$ ). Comme dans notre étude, aucun lien n'avait été mis en évidence entre l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* et le genre, l'âge, le taux d'IgE totales sériques, le lieu de résidence, les voyages et la présence d'animaux au domicile.

Ainsi, Boldiš et ses collaborateurs évaluaient la sensibilité, la spécificité, la VPP et La VPN du kit TesLine respectivement à 43,8 %, 83,3%, 77,8% et 52,6%. Dans notre étude, aucun lien entre l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* et les autres variables d'intérêt telles que le taux de polynucléaires éosinophiles n'a été mis en évidence néanmoins on constatait non significativement, que l'hyperéosinophilie était plus importante dans le groupe des patients qui présentait une toxocarose récente que dans le groupe des patients qui présentait une toxocarose ancienne. L'évaluation du kit TestLine® dans notre population, nous a permis d'évaluer la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du test respectivement à 15,38 %, 86,11%, 3,13 % et 84,93%. On constate que les spécificités observées dans les deux études sont identiques ce qui n'est pas le cas du reste des autres paramètres. Notre étude a montré une sensibilité et une VPP médiocre du test. En effet, cela s'explique car seuls 2 des 13 patients qui avaient présenté une toxocarose d'acquisition récente avaient des avidités faibles ou intermédiaires. D'autre part, nous avons réalisé de façon expérimentale un test d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* à partir du lavage broncho-alvéolaire de trois patients qui présentaient une toxocarose pulmonaire présumée aiguë sur la base des données cliniques, biologiques et épidémiologiques recueillies. L'interprétation de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* était identique dans le sérum et dans le LBA. Ainsi, même au niveau local chez les patients présentant une symptomatologie pulmonaire, on mesurait une avidité forte des IgG anti *Toxocara sp.* Cela pourrait s'expliquer par la période d'incubation de la maladie qui varie de quelques semaines à quelques mois voire parfois des années (25). La période d'incubation dépendrait à la fois de la charge parasitaire infectante et du système immunitaire de l'hôte. La période d'incubation étant variable, on suppose qu'elle est suffisamment longue pour que

l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* soit déjà forte au moment de l'apparition des manifestations cliniques et donc au moment du diagnostic. Ainsi, dans notre population, il semble que l'utilisation de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* ne permet pas de conclure à une toxocarose d'acquisition récente lorsque l'avidité est faible ou intermédiaire et systématiquement à une toxocarose ancienne lorsque l'avidité est forte.

Par ailleurs, lors de notre étude, nous avons mis en évidence une corrélation positive ( $p$  - value 0.03) entre le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins et le taux d'IgE totales sériques. Cela suggère l'intérêt de mesurer ces deux paramètres lors d'une suspicion d'infection par *Toxocara sp.* Le taux de polynucléaires éosinophiles est un paramètre biologique important pour le diagnostic biologique de la toxocarose. Au cours de notre étude, près d'un tiers des patients ne présentaient pas d'hyperéosinophilie lors du diagnostic sérologique de la toxocarose et un tiers présentaient une hyperéosinophilie considérée comme mineure. Ces observations sont similaires à celles rapportées dans la littérature. En effet, toutes les infections à *Toxocara sp.* ne s'accompagnent pas systématiquement d'une hyperéosinophilie notamment lorsqu'elles sont cloisonnées.

De plus, selon le stade de l'infection l'hyperéosinophilie n'est pas présente. La toxocarose est une parasitose qui guérit spontanément dans la plupart des cas c'est pourquoi lorsque les sérologies sont réalisées tardivement, mettant en évidence une cicatrice sérologique, l'hyperéosinophilie potentiellement présente au stade d'invasion peut avoir disparue. Néanmoins, l'hyperéosinophilie garde son intérêt dans la prise en charge thérapeutique du patient. En effet, d'après Magnaval et ses collaborateurs, un traitement antiparasitaire ne devrait pas être envisagé chez les patients asymptomatiques qui présentent une sérologie toxocarose positive associée ou non une hyperéosinophilie mineure de même que chez les patients qui présentent une toxocarose commune sans hyperéosinophilie (25). Par ailleurs, si le patient a bénéficié d'un traitement, le suivi cinétique de l'hyperéosinophilie permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique du traitement (176).

Les IgE totales sériques présentent aussi un intérêt pour le diagnostic et le suivi de la maladie (25). D'après les résultats de notre étude, ce paramètre est corrélé avec le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins cependant aucun autre lien n'a été mis en évidence avec les autres paramètres d'intérêt. En effet, il a été montré que les antigènes parasitaires de *Toxocara sp.* stimulent une réaction immunitaire de type Th2 avec la libération de cytokines telles que les IL-4 et IL-5 aboutissant au recrutement des polynucléaires éosinophiles sanguins et la production d'IgE totales (177). Cette réponse immunitaire est identique à celle observée lors des réactions allergiques ce qui rend l'interprétation d'une sérologie *Toxocara sp.* plus difficile dans les pays développés où l'augmentation des IgE totales et la présence d'une hyperéosinophilie sont souvent liées à un contexte atopique. D'autre part, de nombreuses études se sont intéressées au lien entre les infections parasitaires et le développement de

pathologies allergiques. Une méta-analyse avait mis en évidence un risque accru de développer un asthme allergique chez des enfants qui présentaient une sérologie toxocarose positive (178) alors que d'autres études n'avaient pas mis ce lien en évidence (179). En effet, il semblerait que la réponse immunomodulatrice induite par les antigènes parasitaires réduirait l'incidence des pathologies allergiques dans les pays où les helminthoses sont endémiques (180). Ainsi, il existe vraisemblablement un lien entre les infections parasitaires et le développement de pathologies allergiques ce qui complique d'avantage le diagnostic dans notre population où les infections à *Toxocara sp.* et les pathologies allergiques sont concomitantes. Les urticaires chroniques sont des manifestations cliniques qui pourraient poser problème dans notre population car ces manifestations sont très courantes au cours des parasitoses et des allergies, le lien entre *Toxocara sp.* et l'urticaire chronique étant bien établi aujourd'hui (42) (181). Cette manifestation cutanée peut être à la fois liée à la migration sous cutanée du parasite mais aussi à une réponse immunitaire de type Th2 médiée par les IgE totales. Toutefois, d'après une étude récente menée par Magnaval et ses collaborateurs, il semblerait que les manifestations cliniques et biologiques de la toxocarose ne soient pas influencées par le contexte atopique du patient (152). C'est-à-dire que les manifestations cliniques observées, l'hyperéosinophilie ainsi que le taux d'IgE totales sériques mais aussi l'ECP et le taux d'IgE spécifiques anti *Toxocara sp.* sont identiques chez les patients atteints de toxocarose présentant ou non un contexte atopique. De même, lors de notre étude, nous n'avons pas observé de différence significative des taux d'IgE totales sériques et de PE circulants entre les patients atopiques et les patients non atopiques qui présentaient une toxocarose ancienne. Ces observations suggèrent d'avantage la difficulté du diagnostic biologique de la toxocarose dans cette sous population car les manifestations cliniques d'une toxocarose et d'une allergie se confondent et que les données cliniques et biologiques observées chez un patient atopique qui présente une toxocarose sont identiques à celle d'un patient non atopique. D'autre part, d'après les recommandations de l'Académie Américaine des Allergies, il est peu probable que lorsqu'on observe une urticaire isolée, celle-ci soit liée à une infection parasitaire car elle est souvent accompagnée d'autres signes cliniques. Ainsi, les parasitoses sont à considérer comme des causes négligeables d'urticaires dans les pays développés (182) et ne sont à rechercher que lorsque l'anamnèse du patient est évocatrice d'une potentielle contamination. Sur la base de ces recommandations, devant une urticaire chronique isolée, la recherche d'une infection à *Toxocara sp.* ne devrait pas faire l'objet d'une recherche systématique. Ainsi, afin d'établir le lien de causalité entre des signes cliniques chroniques notamment cutanés et la sérologie toxocarienne, il est primordial d'obtenir au cours de l'interrogatoire du patient, les informations relatives au terrain atopique personnel et familial, aux comportements à risque tels que le jardinage, les activités extérieures, le mode de vie (nomade) ainsi que le délai d'apparition des symptômes. Chez les patients ayant une symptomatologie chronique et n'ayant pas d'anamnèse évocatrice d'une situation de comptage, il est raisonnable de penser que la positivité de la sérologie *Toxocara sp.* soit une

cicatrice sérologique et qu'elle ne nécessite pas de traitement d'épreuve. *A contrario*, chez un patient dont la sérologie *Toxocara* est positive et qui présente un contexte à risque, une hyperéosinophilie associée ou non à d'autres paramètres clinico-biologiques évocateurs, il semble raisonnable de réaliser un traitement d'épreuve par albendazole 800 mg pendant 10 jours et de suivre l'évolution du taux de polynucléaires éosinophiles et des IgE totales.

Lors de notre étude, nous nous sommes intéressés aux traitements reçus par les patients suivis. Ainsi, 65,55% des patients ont bénéficiés d'un traitement contre 23,3% pour lesquels l'abstention thérapeutique avait été choisie. Parmi les patients qui ont été traités, 86,44 % des patients ont reçus de l'albendazole dont 18,64% en association avec une corticothérapie. Actuellement, l'albendazole est la molécule la plus utilisée pour le traitement des toxocaroses (61). Parmi les 8 patients n'ayant pas bénéficié d'une thérapie par albendazole, 7 avaient reçu de l'ivermectine en monothérapie ou en association. En outre, 10 patients avaient reçu une seconde cure suite à l'échec du traitement initial dont 4 patients pour lesquels le traitement avait été initié par ivermectine. Ces échecs concernaient des patients qui n'avaient pas été traités par albendazole en première intention ou dont la cure d'albendazole initiale était inférieure à 5 jours. D'après nos données et celles de la littérature, la meilleure option thérapeutique pour le traitement d'une toxocarose commune (hors toxocarose oculaire et neurologique) semble être l'albendazole à une dose de 800 mg pendant 10 à 15 jours bien que cela soit sujet à controverse puisque pour certains auteurs, la plupart des cas de toxocarose commune sont spontanément résolutifs. Néanmoins, il semble difficile de proposer une abstention thérapeutique devant une symptomatologie parfois bruyante. Parmi les patients inclus, 45 patients asymptomatiques avaient été traités et parmi eux 12 patients ne présentaient pas d'hyperéosinophilie lors du diagnostic. Parmi les patients qui avaient présenté une toxocarose associée à des manifestations cliniques, 3 patients ne présentaient pas d'hyperéosinophilie lors du diagnostic et avaient été traités, néanmoins le traitement semblait justifié pour ces trois cas. Ainsi si on tient compte des recommandations établies par Magnaval et ses collaborateurs, 50% de notre population aurait été traitée « à tort ».

Enfin après l'initiation d'un traitement, les patients doivent être suivi pour apprécier l'efficacité thérapeutique du traitement mis en place. Selon l'argumentaire de l'HAS paru en 2015 portant sur « l'actualisation des actes de biologies médicales relatifs au diagnostic sérologique de la toxocarose », l'évaluation du succès thérapeutique est basée sur la régression des signes cliniques et biologiques (taux de PE circulants et IgE totales sériques). Durant notre étude nous nous sommes intéressés au suivi de trois paramètres : l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.*, le taux de polynucléaires éosinophiles sanguins et les IgE totales sériques (Tableaux 24 à 29). Le suivi biologique des patients était hétérogène tant en terme de fréquence qu'en terme de durée. En effet, les patients suivis lors de notre étude bénéficiaient d'un suivi de leur taux des IgG anti *Toxocara sp.* associé ou non à la mesure du taux de polynucléaires éosinophiles et des IgE totales. Nous avons profité de la reprise itérative des sérums initialement prévus

pour la mesure des IgG anti *Toxocara sp* pour réaliser le suivi de l'indice de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp*. et celui des IgE totales lorsque celles-ci n'avaient pas été demandées lors de la prescription du bilan de suivi. Ainsi, nous avons pu constater que le délai de la consultation de suivi était très variable puisque le dosage itératif des IgG anti *Toxocara sp*. intervenait entre 1 et 155 semaines alors que selon les recommandations de certains auteurs, la consultation de suivi devrait intervenir 3 à 4 mois après la première sérologie positive afin d'apprécier la régression des signes cliniques et biologiques (IgE totales et taux d'éosinophiles sanguins) (62). Parfois, seuls les IgG anti *Toxocara sp*. figuraient sur le bilan de suivi des patients alors que ce paramètre est stable pendant des mois voire des années c'est pourquoi nous ne nous sommes pas intéressés à l'évolution de ce paramètre lors de notre étude (25). Chez les patients qui avaient présenté une toxocarose présumée aiguë, le traitement semblait engendrer une diminution du taux des PE circulants. Cependant, l'échantillon de patients n'était pas suffisamment significatif. Chez les patients qui avaient présenté une toxocarose présumée ancienne, quelle que soit la conduite thérapeutique adoptée, l'évolution du taux de PE ne semblait pas diminuer. Cela suggère que l'hyperéosinophilie présentée par ces patients n'était probablement pas en lien avec leur sérologie positive à *Toxocara sp*. A l'instar de la diminution observée du taux des PE chez les patients inclus, nous avons observé une tendance similaire pour les IgE sériques totales. En effet, on constatait chez les patients qui avaient été traités pour une toxocarose présumée aiguë ou subaiguë que le taux d'IgE sériques totales diminuait mais aucune conclusion n'avait pu être émise car cette observation ne concernait qu'un nombre très faible de patients (n=6). Chez les patients qui présentaient une toxocarose présumée ancienne, nous n'avons pas observé de diminution des IgE sériques totales quelle que soit la conduite thérapeutique adoptée. Tout comme les PE, l'augmentation des IgE totales sériques chez ces patients ne semblait pas en lien avec la présence d'une sérologie toxocarose positive. Par ailleurs, on constate que le suivi de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp*. ne semble pas présenter un intérêt pour la prise en charge des patients. En effet, ce paramètre semble peu évoluer au cours du temps quelle que soit la conduite thérapeutique adoptée. Chez les patients qui présentaient une toxocarose présumée ancienne et qui n'avaient pas été traités, on constatait que l'indice d'avidité restait stable avec moins de 5% de variation entre les deux valeurs. Cette stabilité s'observait jusqu'à 155 semaines de délai entre deux mesures. Chez 23 patients traités, l'indice d'avidité semblait varier dans une plus grande mesure cependant seulement deux patients avaient présenté une modification de leur indice d'avidité entraînant une modification de l'interprétation de ce dernier. Pour les autres patients, les variations observées ne modifiaient pas l'interprétation de l'indice d'avidité des IgG. Le traitement ne semble donc pas avoir d'incidence sur l'évolution de ce paramètre. Cette observation avait aussi été constatée par M. Rudzińska et ses collaborateurs (162).

Enfin, il semblerait judicieux que la consultation de suivi intervienne environ 3 à 4 mois après l'initiation du traitement. Cette consultation devrait comprendre un examen clinique afin d'apprécier la régression ou la disparition des signes cliniques initiaux et le dosage du taux des polynucléaires éosinophiles sanguins et des IgE totales sériques ; la régression des symptômes pulmonaires et du taux de PE intervenant à cette période (62). Enfin, le suivi des IgG anti *Toxocara sp.* ne semble pas avoir d'intérêt car celui-ci est stable pendant des mois voire des années.



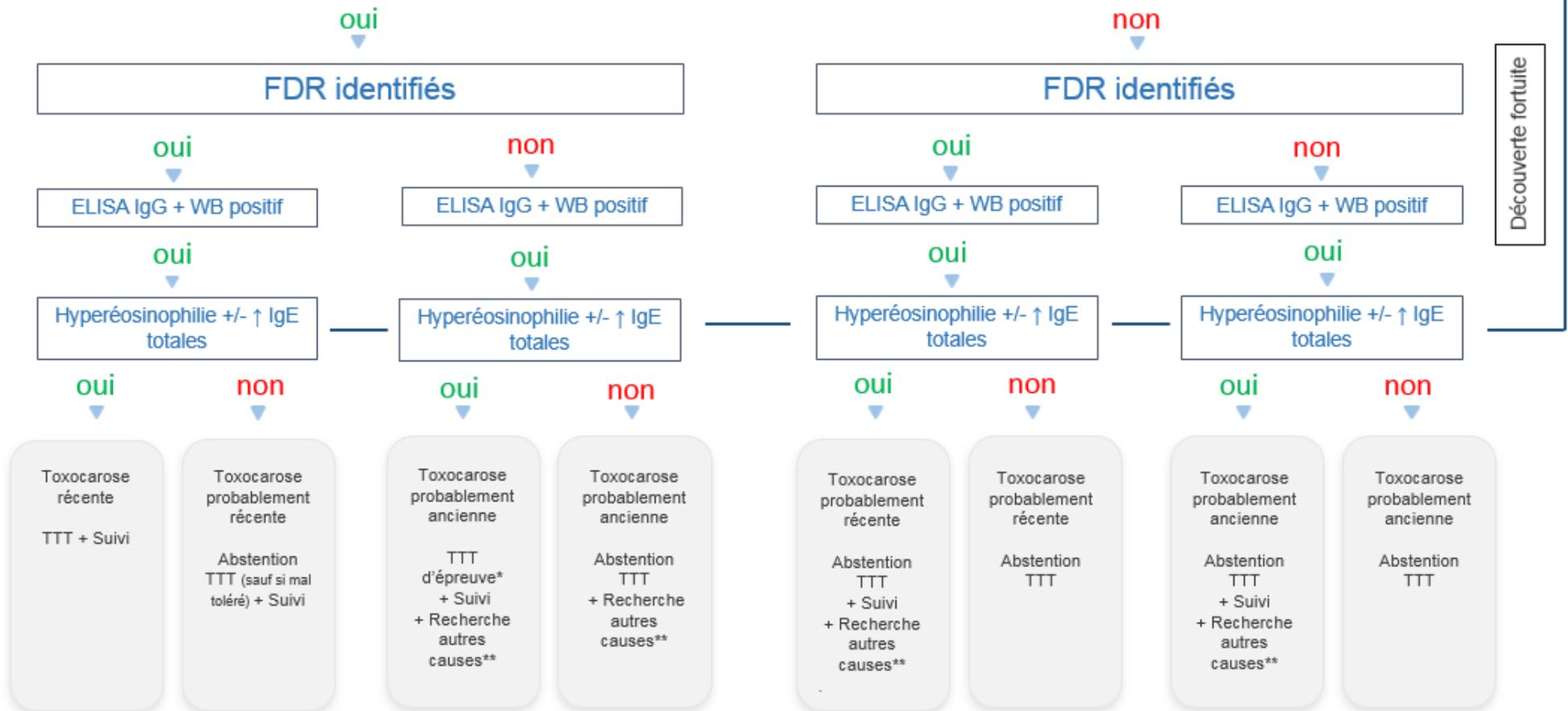
## CONCLUSION

La toxocarose est une zoonose cosmopolite encore très présente dans les pays développés malgré l'amélioration des conditions d'hygiène environnementale et individuelle. Dans notre population, la majorité des patients présentaient des formes asymptomatiques de la toxocarose. Néanmoins, environ 10% des patients présentaient des formes symptomatiques qui étaient le plus souvent des toxocaroses dites « communes » avec des manifestations pulmonaires et cutanées parfois très bruyantes cliniquement. Ces manifestations ne sont pas spécifiques et sont similaires aux manifestations rencontrées lors des pathologies allergiques, pathologies très présentes dans notre population occidentale. Il est donc parfois difficile d'établir un diagnostic différentiel. De plus, les techniques de diagnostic actuelles (ELISA et Western Blot) pouvant demeurer positives des années, elles ne permettent pas de dater l'infection. Dans ce contexte, de nombreuses pistes ont été explorées afin d'améliorer le diagnostic biologique actuel. Nous avons choisi de nous intéresser à la mesure de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* en utilisant un kit déjà existant sur le marché : le kit EIA *Toxocara IgG* de TestLine Clinical Diagnostic s.r.o en vue de son utilisation en routine au CHU de Lille. Les résultats obtenus grâce à notre étude ne nous ont pas permis de conclure à l'utilité diagnostique de ce test dans notre population dont la moyenne d'âge était de 56 ans. En effet, près de 83% des patients recrutés présentaient des avidité forte et 87% des patients symptomatiques présentaient une avidité forte. De plus, notre étude n'avait pas permis de recruter un nombre suffisant d'enfants permettant l'exploitation de cette donnée dans une population jeune ou pédiatrique. D'autre part, ces résultats pourraient s'expliquer par la période d'incubation des infections à *Toxocara sp.* mais aussi par la possibilité de recontamination des patients. En effet, les données concernant la période d'incubation de la toxocarose sont peu nombreuses et les revues de littératures rapportent des périodes d'incubations très variables mais qui restent suffisamment conséquentes pour que la réponse immunitaire dirigée contre le parasite ait lieu et donc que le switch IgM/IgG soit réalisé avant que les manifestations cliniques apparaissent et par conséquent que l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* soit forte. De nombreuses études se sont intéressées à ce paramètre chez *Toxoplasma gondii*. Lors d'une infection par *T. gondii*, les IgG sont détectables dès la deuxième semaine et l'avidité de ces derniers devient forte 3 à 4 mois après le comptage (183). Si la réponse immunitaire de *Toxocara sp.* suit la même évolution et que la période d'incubation est supérieure à 4 mois, cela explique pourquoi l'avidité mesurée est forte dans la plupart des cas. Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé dans la littérature des études qui se seraient intéressées aux cas de recontamination par *Toxocara sp.*

En effet, à l'heure actuelle nous ne savons pas si les anticorps générés lors de l'infection sont protecteurs, si l'immunité est durable au-delà de la limite de détection des tests (supérieur à 20 ans) et quelle est l'évolution de l'avidité des anticorps lors des recontaminations : dans ce cas serait-elle plus importante du fait de la production d'IgG spécifiques par les lymphocytes B mémoires ?

Enfin, la collecte des données épidémiologiques, cliniques et biologiques dans notre population nous a permis d'élaborer un arbre décisionnel qui pourrait permettre d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, dans notre population, nous avons rencontré de nombreux facteurs confondants qui ont amené les cliniciens à réaliser un traitement d'épreuve chez près d'un tiers des patients. Cet arbre décisionnel pourrait permettre de rationaliser la prescription d'un traitement dont les molécules, les posologies et les durées de traitement ne font pas l'objet d'un consensus. Pour la conception de cet arbre, nous nous sommes principalement intéressés aux formes asymptomatiques et communes de la toxocarose car il s'agit des formes cliniques de toxocarose les plus présentes dans notre population.

# SIGNES CLINIQUES ÉVOCATEURS D'UNE TOXOCAROSE COMMUNE



FDR : facteurs de risque : activités professionnelles à risque (professions agricoles telles que l'agriculture, élevage), jardinage, consommation de viande insuffisamment cuite  
 TTT : traitement, TTT d'épreuve\* non recommandé lors d'un contexte atopique, envisagé si retentissement psychogène  
 Autres causes\*\* : allergies, maladies auto immunes, autres parasitoses...

Ainsi, pour un patient qui consulte pour des symptômes évocateurs d'une toxocarose commune, la première étape consiste en un examen clinique du patient associé à un interrogatoire minutieux afin de mettre en évidence une conduite à risque de contamination récente. Dans un second temps, une sérologie toxocarose associée à un dosage du taux des polynucléaires éosinophiles et des IgE totales est préconisée. Grâce à cet arbre décisionnel, nous avons pu décrire 8 situations :

- Chez un patient présentant des signes cliniques évocateurs, une conduite à risque de contamination récente associée à une sérologie toxocarose positive et une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales sériques, un traitement par albendazole 800 mg/j pendant 10 jours ainsi qu'une consultation de suivi 4 mois après comprenant une évaluation clinique et un dosage des PE et des IgE totales sériques semble être la stratégie thérapeutique à adopter.
- Chez un patient présentant des signes cliniques, une conduite à risque de contamination récente associée à une sérologie toxocarose positive et ne présentant pas d'hyperéosinophilie ni d'élévation des IgE totales sériques, l'abstention thérapeutique semble être la stratégie à adopter dans cette situation selon Magnaval et ses collaborateurs. Néanmoins, il semble judicieux de réaliser une consultation de suivi du patient afin d'évaluer la résolution des symptômes cliniques. Par ailleurs, si les manifestations cliniques sont trop bruyantes et mal tolérées par le patient, un traitement par albendazole devrait être instauré.
- Chez un patient présentant des signes cliniques évocateurs associés à une sérologie positive, une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales sériques mais ne présentant pas de conduite à risque de contamination récente, le traitement d'épreuve par albendazole semble être le choix thérapeutique le mieux adapté bien qu'il soit discutable. Il est impératif d'explorer largement les manifestations cliniques présentées et de réaliser une consultation de suivi 4 mois après l'instauration ou non du traitement comprenant une évaluation clinique et biologique du patient. D'après notre expérience, dans ce contexte, les patients présentant un terrain atopique ne devraient pas faire l'objet de ce traitement d'épreuve.
- Chez un patient présentant des signes cliniques évocateurs associés à une sérologie positive, mais ne présentant pas de conduite à risque de contamination récente ni une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales sériques, l'abstention thérapeutique semble l'option thérapeutique la plus adaptée. Cependant, une exploration doit être réalisée afin d'identifier la cause des manifestations cliniques présentées par le patient.

Chez les patients ne présentant pas de symptômes, la recherche d'une toxocarose s'inscrit dans le cadre de **l'exploration d'une hyperéosinophilie** :

- Chez les patients asymptomatiques mais présentant une sérologie toxocarose positive associée à une conduite à risque de contamination récente, une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales sériques, l'abstention thérapeutique semble l'option thérapeutique à adopter selon Magnaval et ses collaborateurs. Dans cette situation, une exploration complète et un suivi de l'hyperéosinophilie ainsi que des IgE totales sériques doit être réalisé et un traitement doit être envisagé si cette dernière est majeure.
- Chez les patients asymptomatiques ne présentant pas d'hyperéosinophilie ni une augmentation des IgE totales sériques mais présentant une sérologie toxocarose positive associée à une conduite à risque de contamination récente, l'abstention thérapeutique semble la conduite thérapeutique à adopter selon Magnaval et ses collaborateurs.
- Chez les patients asymptomatiques présentant une sérologie toxocarose positive, une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales sériques mais ne présentant pas de conduite à risque de contamination récente, l'abstention thérapeutique semble être l'option thérapeutique adaptée. Cependant une exploration complète et un suivi de l'hyperéosinophilie doit être réalisée et un traitement doit être envisagé si cette dernière est majeure.
- Chez les patients asymptomatiques présentant une sérologie toxocarose positive, mais ne présentant pas une hyperéosinophilie ni une augmentation des IgE totales sériques ni une conduite à risque de contamination récente, l'abstention thérapeutique semble être l'option thérapeutique à privilégier car ce contexte évoque une toxocarose ancienne.



## Questionnaire Toxocarose

### Identification

Numéro fiche patient : ...

Centre (si dossier extérieur) : .....

Médecin référent (mail/Tél) : .....

Biologiste référent (mail/Tél) : .....

### Epidémiologie (cocher si présent ☒)

Age : .....

Sexe : Homme

Femme

Profession : .....

Habitudes de vie à risque (Jardinage, contact avec des animaux, PICA/géophagie...) : .....

Lieu de résidence : Zone rurale  Zone Urbaine

Animaux de compagnie : Pas d'animal  Chien  Chat  Autre : .....

Voyage : Oui  Non  Ou/ Quand : .....

### Motif d'hospitalisation/ consultation initial et Anamnèse :

.....  
.....  
.....  
.....

### Manifestations cliniques

Asymptomatique : Oui  Non

Signes généraux : Fièvre  Anorexie  Amaigrissement

Manifestations :

- **Cutanées** : Prurit  Urticaire  Dyshidrose  Eczéma   
Eruption maculo-papuleuse  Autre :

- **Pulmonaires** : Dyspnée  Toux  Expectoration  Douleurs thoraciques  hémoptysies  Auscultation pulmonaire : .....
- **Digestives** : Vomissements  Nausées  Douleurs abdominales  Diarrhées  Hépatomégalie  Splénomégalie  Autre : .....
- **Cardiaques** : Douleurs thoraciques  Tachycardie  Trouble du rythme  Péricardite  Autre : .....
- **Locomotrice** : Myalgies  Arthralgies  Autre : .....
- **Lymphatiques** : Adénopathie  localisation : ..... Autre : .....
- **Oculaires** : Uvéite  Endophtalmie  Papillite  Granulome rétinien  Autre : .....
- **Neurologiques** : Céphalées  Epilepsie  Méningite  Méningo-encéphalite  Atteintes des nerfs crâniens  Myélite  Autre : .....

### Imagerie

Radiographie de Thorax  TDM Thoracique  Echographie abdominale   
 TDM abdomino-pelvien  TDM cérébrale  **Conclusion** : .....

Fond d'œil  **Conclusion** : .....

### Biologique

Taux d'éosinophiles au diagnostic : .....

Taux des IgE Totaux au diagnostic : .....

Hypergammaglobulinémie : Oui  Non

ELISA (date de réalisation + taux) : .....

IEP (Présence d'arcs) : Oui  Non  Nombre d'arc : .....

Western Blot (Nombre de bandes retrouvées) : .....

Taux de l'ELISA en cas de suivi itératif : date/ taux : .....

Taux des IgE totaux en cas de suivi itératif : date/ taux : .....

Taux de polynucléaire éosinophiles en cas de suivi itératif : date/ taux : .....

### Traitement de la toxocarose

Abstention thérapeutique : Oui  Non

Albendazole : Oui  Non  Posologie : ..... Durée : .....

Autres : Oui  Non  DCI : ..... Posologie : ..... Durée : .....

## RÉCÉPISSÉ

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À  
 UNE MÉTHODOLOGIE DE  
 RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration

**2021796 v 0**

du 04 janvier 2017

Monsieur DERAEDT GUILLAUME  
 CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET  
 UNIVERSITAIRE DE LILLE  
 CIL / RSSI  
 2 AVENUE OSCAR LAMBRET  
 59000 LILLE

**À LIRE IMPÉRATIVEMENT**

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

**Organisme déclarant**

**Nom :** CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE

**N° SIREN ou SIRET :**  
265906719 00017

**Service :**

**Code NAF ou APE :**  
8610Z

**Adresse :** 2 AVENUE OSCAR LAMBRET

**Tél. :** 0320444100

**Code postal :** 59000

**Fax. :**

**Ville :** LILLE

**Traitement déclaré**

**Finalité :** MR3 - Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement

**Transferts d'informations hors de l'Union européenne :** Oui

Fait à Paris, le 04 janvier 2017  
 Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN  
 Présidente

**ANNEXE 3 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION APRES TRAITEMENT DU TAUX DE POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES CHEZ LES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE RECENTE**

|           | Profil de toxocarose | PNE 1 | Délai en semaines | PNE 2 |
|-----------|----------------------|-------|-------------------|-------|
| Patient 1 | Aiguë                | 5,1   | 24                | 0,1   |
| Patient 2 | Aiguë                | 13,6  | 7                 | 0     |
| Patient 3 | Aiguë                | 10    | 9                 | 0,8   |
| Patient 4 | Aiguë                | 0,8   | 40                | 0,4   |
| Patient 5 | Subaiguë             | 0,4   | 6                 | 0,4   |
| Patient 6 | Subaiguë             | 0,1   | 79                | 0,1   |

**ANNEXE 4 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION APRES TRAITEMENT DU TAUX DE POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES SANGUINS CHEZ LES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE ANCIENNE**

|            | Profil de toxocarose | PNE 1 | Délai en semaines | PNE 2 | Evolution |
|------------|----------------------|-------|-------------------|-------|-----------|
| Patient 1  | Ancienne             | 0,5   | 13                | 0,4   | ≈         |
| Patient 2  | Ancienne             | 3,9   | 4                 | 0,6   | ↓         |
| Patient 3  | Ancienne             | 0,7   | 56                | 1,4   | ↑         |
| Patient 4  | Ancienne             | 1     | 48                | 0     | ↓         |
| Patient 5  | Ancienne             | 0,3   | 4                 | 0,3   | ≈         |
| Patient 6  | Ancienne             | 1,1   | 4                 | 0,4   | ↓         |
| Patient 7  | Ancienne             | 1,4   | 2                 | 1     | ≈         |
| Patient 8  | Ancienne             | 0,8   | 2                 | 1     | ≈         |
| Patient 9  | Ancienne             | 1,7   | 2                 | 0,53  | ↓         |
| Patient 10 | Ancienne             | 0,6   | 6                 | 0,2   | ↓         |
| Patient 11 | Ancienne             | 0,6   | 9                 | 0,7   | ≈         |
| Patient 12 | Ancienne             | 1,5   | 4                 | 3,6   | ↑         |
| Patient 13 | Ancienne             | 0,6   | 26                | 0,3   | ↓         |
| Patient 14 | Ancienne             | 0,6   | 14                | 0,4   | ↓         |
| Patient 15 | Ancienne             | 0,9   | 12                | 0,8   | ≈         |
| Patient 16 | Ancienne             | 0     | 5                 | 0,2   | ≈         |
| Patient 17 | Ancienne             | 0,9   | 6                 | 0,7   | ≈         |
| Patient 18 | Ancienne             | 0,3   | 3                 | 0,3   | ≈         |
| Patient 19 | Ancienne             | 2,5   | 4                 | 1,8   | ↓         |
| Patient 20 | Ancienne             | 0,8   | 6                 | 0,6   | ≈         |
| Patient 21 | Ancienne             | 1,3   | 2                 | 1,8   | ↑         |
| Patient 22 | Ancienne             | 0     | 15                | 0     | ≈         |
| Patient 23 | Ancienne             | 1,4   | 25                | 0,8   | ↓         |
| Patient 24 | Ancienne             | 0,6   | 6                 | 0,5   | ≈         |
| Patient 25 | Ancienne             | 0,9   | 12                | 0,2   | ↓         |
| Patient 26 | Ancienne             | 0     | 3                 | 0,1   | ≈         |

**ANNEXE 5 : SUIVI DE L'INDICE D'AVIDITE DES IGG ANTI *TOXOCARA SP.* DES PATIENTS NON TRAITES AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE ANCIENNE**

|           | Avidité 1 | Délai en semaines | Avidité 2 | Pourcentage de variation |
|-----------|-----------|-------------------|-----------|--------------------------|
| Patient 1 | 82,8      | 155               | 79,5      | 3,99                     |
| Patient 2 | 83        | 4                 | 86,7      | 4,46                     |
| Patient 3 | 62,1      | 3                 | 62,8      | 1,13                     |
| Patient 4 | 78        | 1                 | 76,7      | 1,67                     |
| Patient 5 | 73        | 14                | 73,7      | 0,96                     |
| Patient 6 | 66        | 4                 | 66,1      | 0,15                     |
| Patient 7 | 78,62     | 7                 | 81,1      | 3,15                     |

**ANNEXE 6 : TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI DE L'INDICE D'AVIDITE DES IGG ANTI *TOXOCARA SP.* CHEZ LES PATIENTS TRAITES**

|            | Profil de toxocarose | Avidité 1 | Délai en semaine | Avidité 2 | Pourcentage de variation |
|------------|----------------------|-----------|------------------|-----------|--------------------------|
| Patient 1  | Subaiguë             | 37        | 4                | 36,1      | 2,43                     |
| Patient 2  | Subaiguë             | 48,76     | 6                | 54,44     | 11,65                    |
| Patient 3  | Subaiguë             | 82        | 79               | 79        | 3,66                     |
| Patient 4  | Aiguë                | 99,7      | 24               | 58,4      | 41,42                    |
| Patient 5  | Aiguë                | 60,6      | 4                | 61,8      | 1,98                     |
| Patient 6  | Aiguë                | 54,11     | 9                | 55,28     | 2,16                     |
| Patient 7  | Ancienne             | 84,7      | 13               | 72,01     | 14,98                    |
| Patient 8  | Ancienne             | 56,2      | 4                | 56,14     | 0,11                     |
| Patient 9  | Ancienne             | 49,7      | 56               | 48,4      | 2,62                     |
| Patient 10 | Ancienne             | 68,5      | 62               | 70,9      | 3,5                      |
| Patient 11 | Ancienne             | 64,42     | 4                | 64,32     | 0,16                     |
| Patient 12 | Ancienne             | 53,5      | 3                | 51,9      | 2,99                     |
| Patient 13 | Ancienne             | 71,6      | 4                | 68,3      | 4,61                     |
| Patient 14 | Ancienne             | 54,38     | 20               | 45,8      | 15,78                    |
| Patient 15 | Ancienne             | 62,48     | 21               | 69,25     | 10,83                    |
| Patient 16 | Ancienne             | 64,93     | 18               | 60,87     | 6,25                     |
| Patient 17 | Ancienne             | 57,7      | 12               | 61,1      | 5,89                     |
| Patient 18 | Ancienne             | 79,8      | 5                | 71,2      | 10,78                    |
| Patient 19 | Ancienne             | 70,2      | 14               | 64        | 8,83                     |
| Patient 20 | Ancienne             | 66,6      | 6                | 68,2      | 2,4                      |
| Patient 21 | Ancienne             | 91,3      | 3                | 88,7      | 2,85                     |
| Patient 22 | Ancienne             | 66,6      | 15               | 76,77     | 15,27                    |
| Patient 23 | Ancienne             | 67,4      | 25               | 62,2      | 7,72                     |

**ANNEXE 7 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION DU TAUX DES IgE SERIQUES TOTALES APRES TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE AIGUË ET SUBAIGUË**

|           | Profil de toxocarose | IgE 1 | Délai en semaines | IgE 2 | Evolution |
|-----------|----------------------|-------|-------------------|-------|-----------|
| Patient 1 | Aiguë                | 4656  | 24                | 2011  | ↓         |
| Patient 2 | Aiguë                | 5000  | 7                 | 2705  | ↓         |
| Patient 3 | Aiguë                | 5000  | 9                 | 5000  | ≈         |
| Patient 4 | Subaiguë             | 19,6  | 6                 | 19,2  | ≈         |
| Patient 5 | Subaiguë             | 476   | 79                | 278   | ↓         |

**ANNEXE 8 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION DES IgE SERIQUES TOTALES CHEZ LES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE TOXOCAROSE PRESUMEE ANCIENNE**

|            | Traitement | IgE 1 | Délai en semaines | IgE 2 | Evolution |
|------------|------------|-------|-------------------|-------|-----------|
| Patient 1  | Non        | 215   | 155               | 263   | ≈         |
| Patient 2  | Non        | 3087  | 4                 | 2408  | ↓         |
| Patient 3  | Non        | 1857  | 3                 | 832   | ↓         |
| Patient 4  | Non        | 40,4  | 1                 | 45,5  | ≈         |
| Patient 5  | Non        | 34,5  | 14                | 15,9  | ≈         |
| Patient 6  | Non        | 788   | 7                 | 580   | ↓         |
| Patient 7  | Non        | 155   | 13                | 32,2  | ↓         |
| Patient 8  | Oui        | 25    | 4                 | 423   | ↑         |
| Patient 9  | Oui        | 284   | 56                | 498   | ↑         |
| Patient 10 | Oui        | 34,2  | 48                | 48,6  | ≈         |
| Patient 11 | Oui        | 2595  | 4                 | 1438  | ↓         |
| Patient 12 | Oui        | 497   | 4                 | 464   | ≈         |
| Patient 13 | Oui        | 491   | 23                | 252   | ↓         |
| Patient 14 | Oui        | 479   | 18                | 555   | ≈         |
| Patient 15 | Oui        | 145   | 12                | 146   | ≈         |
| Patient 16 | Oui        | 494   | 5                 | 389   | ≈         |
| Patient 17 | Oui        | 92,8  | 6                 | 308   | ↑         |
| Patient 18 | Oui        | 369   | 15                | 347   | ≈         |
| Patient 19 | Oui        | 107   | 25                | 215   | ↑         |

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lee ACY, Schantz PM, Kazacos KR, Montgomery SP, Bowman DD. Epidemiologic and zoonotic aspects of ascarid infections in dogs and cats. *Trends Parasitol.* avr 2010;26(4):155-61.
2. Fisher M. *Toxocara cati*: an underestimated zoonotic agent. *Trends Parasitol.* avr 2003;19(4):167-70.
3. Le TH, Anh NTL, Nguyen KT, Nguyen NTB, Thuy DTT, Gasser RB. *Toxocara malaysiensis* infection in domestic cats in Vietnam — An emerging zoonotic issue? *Infect Genet Evol.* janv 2016;37:94-8.
4. Jex AR, Waeschenbach A, Littlewood DTJ, Hu M, Gasser RB. The Mitochondrial Genome of *Toxocara canis*. Unnasch TR, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 6 août 2008;2(8):e273.
5. Wilder HC. Nematode endophthalmitis. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* déc 1950;55:99-109.
6. Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM, Dent JH, Lafferty JW. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans; report of three cases. *Pediatrics.* janv 1952;9(1):7-19.
7. Pinelli, E., Kortbeek, L. M., & van der Giessen, J. W. B. (2006). *Toxocara*. In F. E. G. Cox, D. Wakelin, S. H. Gillespie & D. D. Despommier (Eds.), *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections* (10th ed., pp. 750-756). Oxford U.K.: Wiley-Blackwell. In.
8. Webster GA. A Report On *Toxocara Canis* Werner, 1782. *Can J Comp Med Vet Sci.* août 1958;22(8):272-9.
9. Alexander U, Lim C-W, Kim B, Hong E-J, Kim H-C, Park B-K. Morphological and Molecular Characterization of *Toxocara tanuki* (Nematoda: Ascaridae) from Korean Raccoon Dog, *Nyctereutes procyonoides koreensis*. *Korean J Parasitol.* déc 2018;56(6):567-75.
10. Nichols RL. The Etiology of Visceral Larva Migrans: I. Diagnostic Morphology of Infective Second-Stage *Toxocara* Larvae. *J Parasitol.* août 1956;42(4):349.
11. Pelloux H, Faure O. [Toxocariasis in adults]. *Rev Med Interne.* mars 2004;25(3):201-6.
12. Szwabe K, Blaszkowska J. Stray dogs and cats as potential sources of soil contamination with zoonotic parasites. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 22 mars 2017;24(1):39-43.
13. Winders WT, Menkin-Smith L. *Toxocara Canis* (Visceral Larva Migrans, Toxocariasis). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538524/>
14. Wang Z, Shibata M, Nguyen YTH, Hayata Y, Nonaka N, Maruyama H, et al. Development of nested multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay for the detection of *Toxocara canis*, *Toxocara cati* and *Ascaris suum* contamination in meat and organ meats. *Parasitol Int.* 2018;67(5):622-6.
15. Sahu S, Samanta S, Sudhakar NR, Raina OK, Gupta SC, Maurya PS, et al. Prevalence of canine toxocariasis in Bareilly, Uttar Pradesh, India. *J Parasit Dis.* mars 2014;38(1):111-5.
16. Nijse R, Ploeger HW, Wagenaar JA, Mughini-Gras L. *Toxocara canis* in household dogs: prevalence, risk factors and owners' attitude towards deworming. *Parasitol Res.* févr 2015;114(2):561-9.

17. Kurnosova OP, Arisov MV, Odoyevskaya IM. Intestinal parasites of pets and other house-kept animals in Moscow. *Helminthologia*. 1 juin 2019;56(2):108-17.
18. Papavasiliopoulos V, Pitiriga V, Birbas K, Elefsiniotis J, Bonatsos G, Tsakris A. Soil contamination by *Toxocara canis* and human seroprevalence in the Attica region, Greece. *Germes*. 3 sept 2018;8(3):155-61.
19. Otero D, Alho AM, Nijse R, Roelfsema J, Overgaauw P, Madeira de Carvalho L. Environmental contamination with *Toxocara* spp. eggs in public parks and playground sandpits of Greater Lisbon, Portugal. *J Infect Public Health*. 1 janv 2018;11(1):94-8.
20. Mizgajska H. Eggs of *Toxocara* spp. in the environment and their public health implications. *J Helminthol*. juin 2001;75(2):147-51.
21. Laborde C, Bussieras J, Chermette R. Recherche des oeufs de *Toxocara* spp dans le sol des jardins publics de Paris: prophylaxie des infestations humaines. *Rev Med Vet* 1980;156:7333-8. In.
22. Manini MP, Marchioro AA, Colli CM, Nishi L, Falavigna-Guilherme AL. Association between contamination of public squares and seropositivity for *Toxocara* spp. in children. *Vet Parasitol*. août 2012;188(1-2):48-52.
23. Won KY, Kruszon-Moran D, Schantz PM, Jones JL. National seroprevalence and risk factors for Zoonotic *Toxocara* spp. infection. *Am J Trop Med Hyg*. oct 2008;79(4):552-7.
24. Hayashi E, Tuda J, Imada M, Akao N, Fujita K. The high prevalence of asymptomatic *Toxocara* infection among schoolchildren in Manado, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. nov 2005;36(6):1399-406.
25. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchies P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasitol*. mars 2001;39(1):1-11.
26. Berrett AN, Erickson LD, Gale SD, Stone A, Brown BL, Hedges DW. *Toxocara* Seroprevalence and Associated Risk Factors in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. déc 2017;97(6):1846-50.
27. Rostami A, Riahi SM, Holland CV, Taghipour A, Khalili-Fomeshi M, Fakhri Y, et al. Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis. Nicoletti A, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 19 déc 2019;13(12):e0007809.
28. Magnaval JF, Michault A, Calon N, Charlet JP. Epidemiology of human toxocariasis in La Réunion. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 1994;88(5):531-3.
29. Kleine A, Springer A, Strube C. Seasonal variation in the prevalence of *Toxocara* eggs on children's playgrounds in the city of Hanover, Germany. *Parasit Vectors* [Internet]. déc 2017 [cité 25 févr 2019];10(1). Disponible sur: <http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-017-2193-6>
30. Rostami A, Ma G, Wang T, Koehler AV, Hofmann A, Chang BCH, et al. Human toxocariasis - A look at a neglected disease through an epidemiological « prism ». *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2019;74:104002.
31. Despommier D. Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. *Clin Microbiol Rev*. avr 2003;16(2):265-72.
32. Gamboa MI. Effects of temperature and humidity on the development of eggs of *Toxocara canis* under laboratory conditions. *J Helminthol*. 1 déc 2005;79(4):327-31.

33. Bakhshani A, Maleki M, Haghparast A, Parande Shirvan S, Borji H. A survey on *Toxocara cati* eggs on the hair of stray cats: A potential risk factor for human toxocariasis in Northeastern Iran. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* juin 2019;64:10-3.
34. Holland C, Smith HV, éditeurs. *Toxocara: the enigmatic parasite.* Wallingford, UK ; Cambridge, MA: CABI Pub; 2006. 301 p.
35. Fernando ST, Vasudevan B, Hamza MHM, Panditha-Gunawardene IKT, Samarasinghe HT. Precipitin reactions in monkeys (*Macaca sinica*) experimentally infected with *Toxocara canis* and in children with visceral larva migrans syndrome. *J Comp Pathol.* 1 juill 1970;80(3):407-IN12.
36. Maizels RM, Savigny DD, Ogilvie BM. Characterization of surface and excretory-secretory antigens of *Toxocara canis* infective larvae. *Parasite Immunol.* janv 1984;6(1):23-37.
37. Sugane K. Purification and characterization of excretory and secretory antigen of *Toxocara canis* larvae. :8.
38. Qualizza R, Megali R, Incorvaia C. Toxocariasis Resulting in Seeming Allergy. 2009;8(3):4.
39. Fillaux J, Magnaval J-F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol.* avr 2013;193(4):327-36.
40. Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J Helminthol.* déc 2001;75(04):299-305.
41. Arighi P, Hausbauer GE, Vázquez MG, Natri M. [Visceral larva migrans syndrome and hepatic abscess: A case report]. *Arch Argent Pediatr.* 01 2018;116(6):e753-6.
42. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol.* déc 2008;59(6):1031-42.
43. Mohammadzadeh I, Riahi SM, Saber V, Darvish S, Amrovani M, Arefkhah N, et al. The relationship between *Toxocara* species seropositivity and allergic skin disorders: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet].* 1 sept 2018 [cité 30 janv 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/try094/5089158>
44. Ha KH, Song JE, Kim BS, Lee CH. Clinical characteristics and progression of liver abscess caused by toxocara. *World J Hepatol.* 2016;8(18):757.
45. Laroia ST, Rastogi A, Bihari C, Bhadoria AS, Sarin SK. Hepatic visceral larva migrans, a resilient entity on imaging: Experience from a tertiary liver center. *Trop Parasitol.* juin 2016;6(1):56-68.
46. Mazur-Melewska K, Jończyk-Potoczna K, Kemnitz P, Mania A, Figlerowicz M, Służewski W. Pulmonary presentation of *Toxocara* sp. infection in children. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(4):250-5.
47. Roig J, Romeu J, Riera C, Texido A, Domingo C, Morera J. Acute eosinophilic pneumonia due to toxocariasis with bronchoalveolar lavage findings. *Chest.* juill 1992;102(1):294-6.
48. Kim YJ, Kyung SY, An CH, Lim YH, Park JW, Jeong SH, et al. The Characteristics of Eosinophilic Lung Diseases Cause by *Toxocara Canis* Larval Infestation. *Tuberc Respir Dis.* 2007;62(1):19.
49. Kraus A, Valencia X, Cabral AR, de la Vega G. Visceral larva migrans mimicking rheumatic diseases. *J Rheumatol.* mars 1995;22(3):497-500.

50. Viola GR, Giacomini MFA, França CMP, Sallum AME, Jacob CMA, Silva CA. Chronic polyarthritis as isolated manifestation of toxocariasis. *Rev Bras Reumatol.* avr 2016;56(2):185-7.
51. Mazur-Melewska K, Mania A, Figlerowicz M, Kemnitz P, Służewski W, Michalak M. The influence of age on a clinical presentation of *Toxocara* spp. infection in children. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2012;19(2):233-6.
52. Lemaire A, Trouillier S, Samou F, Delevaux I, Aumaître O. Syndrome de larva migrans viscéral avec atteinte cardiaque : une observation et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* déc 2014;35(12):831-7.
53. Glickman LT, Magnaval J-F, Domanski LM, Shofer FS, Lauria SS, Gottstein B, et al. VISCERAL LARVA MIGRANS IN FRENCH ADULTS: A NEW DISEASE SYNDROME? *Am J Epidemiol.* juin 1987;125(6):1019-34.
54. Martínez-Pulgarín DF, Muñoz-Urbano M, Gomez-Suta LD, Delgado OM, Rodriguez-Morales AJ. Ocular toxocariasis: new diagnostic and therapeutic perspectives. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* 2015;10(1):35-41.
55. Woodhall DM, Eberhard ML, Parise ME. Neglected parasitic infections in the United States: toxocariasis. *Am J Trop Med Hyg.* mai 2014;90(5):810-3.
56. Deshayes S, Bonhomme J, de La Blanchardière A. Neurotoxocariasis: a systematic literature review. *Infection.* oct 2016;44(5):565-74.
57. Finsterer J, Auer H. Parasitoses of the human central nervous system. *J Helminthol.* sept 2013;87(3):257-70.
58. Magnaval J-F, Glickman LT. 8 Management and Treatment Options for Human Toxocariasis. :14.
59. Barrowman MM, Marriner SE, Bogan JA. The binding and subsequent inhibition of tubulin polymerization in *Ascaris suum* (in vitro) by benzimidazole anthelmintics. *Biochem Pharmacol.* oct 1984;33(19):3037-40.
60. Stürchler D, Schubarth P, Gualzata M, Gottstein B, Oettli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol.* janv 1989;83(5):473-8.
61. Magnaval JF. Toxocarose : actualités diagnostiques et thérapeutiques - Toxocariasis: diagnostic and therapeutic updates. *M ISE AU POINT.* 2006;8.
62. Yoon S-Y, Baek S, Park SY, Shin B, Kwon H-S, Cho YS, et al. Clinical course and treatment outcomes of toxocariasis-related eosinophilic disorder: *Medicine (Baltimore).* sept 2018;97(37):e12361.
63. Hanser E, Mehlhorn H, Hoeben D, Vlamincck K. In vitro studies on the effects of flubendazole against *Toxocara canis* and *Ascaris suum*. *Parasitol Res.* 1 déc 2002;89(1):63-74.
64. Magnaval J-F. Apparent Weak Efficacy of Ivermectin for Treatment of Human Toxocariasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 oct 1998;42(10):2770-2770.
65. Piessens WF, Beldekas M. Diethylcarbamazine enhances antibody-mediated cellular adherence to *Brugia malayi* microfilariae. *Nature.* déc 1979;282(5741):845-7.

66. Magnaval JF. Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. *Parasitology*. 6 avr 2009;110(05):529-.
67. Brezin AP, Guillevin L, Société française d'ophtalmologie. Uvéites [rapport présenté à la] Société Française d'Ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010.
68. Lin P. Infectious Uveitis. *Curr Ophthalmol Rep*. sept 2015;3(3):170-83.
69. Trabelsi H, Néji S, Cheikhrouhou F, Sellami H, Guidara R, Mhiri W, et al. [Ocular toxocariasis: a case report]. *J Fr Ophtalmol*. juin 2014;37(6):e81-82.
70. Finsterer J, Auer H. Neurotoxocarosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. oct 2007;49(5):279-87.
71. Horiuchi A, Satou T, Akao N, Koike K, Fujita K, Nikaido T. The effect of free and polyethylene glycol-liposome-entrapped albendazole on larval mobility and number in *Toxocara canis* infected mice. *Vet Parasitol*. 20 avr 2005;129(1-2):83-7.
72. Barrera MG, Leonardi D, Bolmaro RE, Echenique CG, Olivieri AC, Salomon CJ, et al. In vivo evaluation of albendazole microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. août 2010;75(3):451-4.
73. Magnaval JF, Fabre R, Maurières P, Charlet JP, de Larrard B. Evaluation of an immunoenzymatic assay detecting specific anti-*Toxocara* immunoglobulin E for diagnosis and posttreatment follow-up of human toxocariasis. *J Clin Microbiol*. sept 1992;30(9):2269-74.
74. Cuellar C, Fenoy S, Aguila C, Guillen JL. Evaluation of chemotherapy in experimental toxocarosis by determination of specific immune complexes. *J Helminthol*. déc 1990;64(4):279-89.
75. McNamara J, Drake J, Wiseman S, Wright I. Survey of European pet owners quantifying endoparasitic infection risk and implications for deworming recommendations. *Parasit Vectors*. déc 2018;11(1):571.
76. Uga S, Minami T, Nagata K. Defecation habits of cats and dogs and contamination by *Toxocara* eggs in public park sandpits. *Am J Trop Med Hyg*. févr 1996;54(2):122-6.
77. Nadia S. Haute Autorité de santé. 2017;49.
78. Seguro AC, Sztajnbok J, Vidal JE. EOSINOPHILIC MENINGOENCEPHALITIS DUE TO TOXOCARA CANIS: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Am J Trop Med Hyg*. 1 sept 2003;69(3):341-3.
79. de Souza EC, Nakashima Y. Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis. *Ophthalmology*. août 1995;102(8):1183-6.
80. c V, Ondriska F, Špitalská E, Reiterová K. Immunodiagnostic approaches for the detection of human toxocarosis. *Exp Parasitol*. déc 2015;159:252-8.
81. Kagan IG. Serum-agar double diffusion studies with ascaris antigens. *J Infect Dis*. août 1957;101(1):11-9.
82. Kagan IG. Hemagglutination tests with *Ascaris* antigens. *J Immunol Baltim Md* 1950. mai 1958;80(5):396-9.
83. Magnaval J-F, Fillaux J, Fabre R. Diagnostic biologique de la toxocarose humaine. *Rev Francoph Lab*. juill 2014;2014(464):61-9.

84. Niel G, Pinon JM, Couture J, Rosin G, Gentilini M. [Immunological aspect of hypereosinophilic syndromes evoking visceral larva migrans]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* avr 1973;66(2):324-32.
85. Cypess RH, Karol MH, Zidian JL, Glickman LT, Gitlin D. Larva-Specific Antibodies in Patients with Visceral Larva Migrans. *J Infect Dis.* 1 avr 1977;135(4):633-40.
86. Glickman L, Schantz P, Dombroske R, Cypess R. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *Am J Trop Med Hyg.* mai 1978;27(3):492-8.
87. de Savigny DH. In vitro Maintenance of *Toxocara canis* Larvae and a Simple Method for the Production of *Toxocara* ES Antigen for Use in Serodiagnostic Tests for Visceral Larva Migrans. *J Parasitol.* août 1975;61(4):781.
88. de Savigny DH, Voller A, Woodruff AW. Toxocariasis: serological diagnosis by enzyme immunoassay. *J Clin Pathol.* 1 mars 1979;32(3):284-8.
89. Moreira GMSG, Telmo P de L, Mendonça M, Moreira AN, McBride AJA, Scaini CJ, et al. Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment, and interventions. *Trends Parasitol.* sept 2014;30(9):456-64.
90. Jacquier P, Gottstein B, Stingelin Y, Eckert J. Immunodiagnosis of Toxocarosis in Humans: Evaluation of a New Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit. 1991;29:5.
91. Magnaval J.-F.\*, Malard L, Morassin B, Fabre R. Immunodiagnosis of ocular toxocariasis using Western-blot for the detection of specific anti-*Toxocara* IgG and CAP™ for the measurement of specific anti-*Toxocara* IgE. *J Helminthol.* 1 déc 2002;76(4):335-9.
92. Magnaval J-F, Fabre R, Maurières P, Charlet J-P, de Larrard B. Application of the Western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Res.* août 1991;77(8):697-702.
93. Evaluation of an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot test for the confirmatory serodiagnosis of human toxocariasis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19547865>
94. Troussard X, Vol S, Cornet E, Bardet V, Couaillac J-P, Fossat C, et al. Determination of full blood count normal reference values for adults in France. *Ann Biol Clin (Paris).* 20149-10;(5):561–581.
95. Savini H, Simon F. Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie. *EMC - Mal Infect.* nov 2012;9(4):1-12.
96. Charpentier A. Myélogramme normal chez l'adulte. *EMC - Biol Médicale.* mars 2012;7(1):1-12.
97. Rothenberg ME, Hogan SP. THE EOSINOPHIL. *Annu Rev Immunol.* avr 2006;24(1):147-74.
98. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 11 sept 2017;17(12):746-60.
99. Willebrand R, Voehringer D. Regulation of eosinophil development and survival: *Curr Opin Hematol.* janv 2017;24(1):9-15.
100. Prin L, Gatault S, Lefèvre G, Kahn J-E. Le polynucléaire éosinophile : nouveautés en physiologie et implications diagnostiques. *Rev Francoph Lab.* avr 2014;2014(462):73-85.

101. Gleich GJ, Adolphson CR. The Eosinophilic Leukocyte: Structure and Function. In: *Advances in Immunology* [Internet]. Elsevier; 1986 [cité 14 mars 2019]. p. 177-253. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S006527760860351X>
102. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil Granule Proteins: Form and Function. *J Biol Chem*. 20 juin 2014;289(25):17406-15.
103. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. *Prim Care Clin Off Pract*. déc 2016;43(4):607-17.
104. Peju M, Deroux A, Pelloux H, Bouillet L, Epaulard O. Hypereosinophilia: Biological investigations and etiologies in a French metropolitan university hospital, and proposed approach for diagnostic evaluation. *PloS One*. 2018;13(9):e0204468.
105. Law AD, Varma SC. Management of hypereosinophilia in tropical settings. *Med J Armed Forces India*. janv 2015;71(1):60-6.
106. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, Nothdurft HD, von Sonnenburg F, Löscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 févr 2002;34(3):407-11.
107. Whitty CJ, Mabey DC, Armstrong M, Wright SG, Chiodini PL. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 2000;94(5):531-4.
108. Chemsî M. ne pas oublier la toxocarose F.Sauvet, B.Graffin, G.Leyral. :2.
109. Jabbour RA, Kanj SS, Sawaya RA, Awar GN, Hourani MH, Atweh SF. Toxocara Canis Myelitis: Clinical Features, Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings, and Treatment Outcome in 17 Patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2011;90(5):337-43.
110. Rockey JH, John T, Donnelly JJ, Stromberg BE. In Vitro Interaction of Eosinophils from Ascarid-infected Eyes with Ascaris suum and Toxocara cam's Larvae. 24(10):12.
111. Neurotoxocarosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18026633>
112. Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol*. avr 2014;14(4):247-59.
113. Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature*. 13 janv 1994;367(6459):183-6.
114. Sutton BJ, Davies AM, Bax HJ, Karagiannis SN. IgE Antibodies: From Structure to Function and Clinical Translation. *Antibodies Basel Switz*. 22 févr 2019;8(1).
115. Oettgen HC. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1631-45.
116. LAURENT J., NOIROT C., ANSQUER C. et al. Comment définir le taux normal des IgE sériques chez l'adulte. In 1985. p. 419-22. (*Ann.Med.Interne.*; vol. 136).
117. Martorano LM, Grayson MH. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. *Eur J Immunol*. mars 2018;48(3):407-14.
118. Zhang Q, Boisson B, Béziat V, Puel A, Casanova J-L. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mamm Genome Off J Int Mamm Genome Soc*. août 2018;29(7-8):603-17.

119. Leoh LS, Daniels-Wells TR, Penichet ML. IgE Immunotherapy Against Cancer. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;388:109-49.
120. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 9 avr 2018;9.
121. Johansson SGO, Mellbin T, Vahlquist B. IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN ETHIOPIAN PRESCHOOL CHILDREN WITH SPECIAL REFERENCE TO HIGH CONCENTRATIONS OF IMMUNOGLOBULIN E (IgND). *The Lancet.* mai 1968;291(7552):1118-21.
122. Hogarth-Scott RS, Bennich H. ANTIBODIES TO TOXOCARA IN THE SERA OF VISCERAL LARVA MIGRANS PATIENTS: THE SIGNIFICANCE OF RAISED LEVELS OF IgE. :7.
123. Gould HJ, Sutton BJ, Bevil AJ, Bevil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. THE BIOLOGY OF IGE AND THE BASIS OF ALLERGIC DISEASE. *Annu Rev Immunol.* avr 2003;21(1):579-628.
124. Dattoli VCC, Freire SM, Mendonça LR, Santos PC, Meyer R, Alcantara-Neves NM. Toxocara canis infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre: Toxocara canis infection in blood donors. *Trop Med Int Health.* avr 2011;16(4):514-7.
125. Richard-Lenoble D, Kombila M, Gendrel D. [Epidemiology of parasitic diseases, hypereosinophilia, IgE from tropical and European parasitological origins]. *Bull Acad Natl Med.* mars 2010;194(3):561-2; discussion 562-564.
126. Beshear JR. Severe Pulmonary Involvement in Visceral Larva Migrans. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1 avr 1973;125(4):599.
127. Huntley CC, Costas MC, Lysterly A. Visceral larva migrans syndrome: clinical characteristics and immunologic studies in 51 patients. *Pediatrics.* oct 1965;36(4):523-36.
128. Snyder CH. VISCERAL LARVA MIGRANS: Ten Years' Experience. *Pediatrics.* 1 juill 1961;28(1):85-91.
129. Kang YR, Kim S-A, Jeon K, Koh W-J, Suh GY, Chung MP, et al. Toxocariasis as a cause of new pulmonary infiltrates. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1 mars 2013;17(3):412-7.
130. Sakai S, Shida Y, Takahashi N, Yabuuchi H, Soeda H, Okafuji T, et al. Pulmonary Lesions Associated With Visceral Larva Migrans Due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: Imaging of Six Cases. *Am J Roentgenol.* juin 2006;186(6):1697-702.
131. Tadié J-M, Chauderge A, Lerolle N, Audibert J, Novara A, Fagon J-Y, et al. Syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire à une infection à *Toxocara cati*. *Rev Mal Respir.* mai 2010;27(5):505-8.
132. Inoue K, Inoue Y, Nawa Y, Mitsunori SY. Eosinophilic Pneumonia Due to Visceral Larva Migrans. 2002;41(6):5.
133. Yoshikawa M, Koyama N, Hontsu S, Yamamoto Y, Mikasa K-I, Kimura H. Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocariasis: Abridged republication: Adult pulmonary toxocariasis. *Respirology.* août 2011;16(6):1014-5.
134. Park BM, Jeong SO, Park HS, Jung SS, Kim SY, Kim JO, et al. Differences in the clinical and radiological characteristics of lung- involved toxocariasis between toxocariasis with eosinophilia and those without eosinophilia. *J Thorac Dis.* 2014;6(12):8.

135. Jorge D, Strady C, Guy B, Deslée G, Lebargy F, Dury S. Opacités pulmonaires multiples révélant une toxocarose. *Rev Pneumol Clin.* août 2016;72(4):273-6.
136. Sauvet F, Graffin B, Leyral G, Chemsy M, Paris J-F, Carli P. Poumon éosinophile en métropole, ne pas oublier la toxocarose. *Presse Médicale.* 1 déc 2005;34(22, Part 1):1713-4.
137. Lim JH. Toxocariasis of the liver: visceral larva migrans. *Abdom Imaging.* avr 2008;33(2):151-6.
138. Chang S, Lim JH, Choi D, Park CK, Kwon N-H, Cho S-Y, et al. Hepatic visceral larva migrans of *Toxocara canis*: CT and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* déc 2006;187(6):W622-629.
139. Woodhall D, Starr MC, Montgomery SP, Jones JL, Lum F, Read RW, et al. Ocular toxocariasis: epidemiologic, anatomic, and therapeutic variations based on a survey of ophthalmic subspecialists. *Ophthalmology.* juin 2012;119(6):1211-7.
140. Daoudi C, Laghmari M, Naciri K, Handor H, Hafidi Z, Hajji C, et al. Toxocarose oculaire: à propos de deux cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J [Internet].* 30 janv 2014 [cité 21 nov 2019];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085946/>
141. Wan WL, Cano MR, Pince KJ, Green RL. Echographic characteristics of ocular toxocariasis. *Ophthalmology.* janv 1991;98(1):28-32.
142. Roldán WH, Elefant GR, Ferreira AW. Immunoglobulin M antibodies are not specific for serodiagnosis of human toxocariasis. *Parasite Immunol.* août 2017;39(8):e12447.
143. Boldiš V, Ondriska F, Lipková S. Assessment of the diagnostic value of specific anti-*Toxocara* IgA in Slovakian patients suspected to have toxocarosis. *Folia Microbiol (Praha).* mai 2018;63(3):345-51.
144. Rubinsky-Elefant G, Hoshino-Shimizu S, Jacob CMA, Sanchez MCA, Ferreira AW. Potential immunological markers for diagnosis and therapeutic assessment of toxocariasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* avr 2011;53(2):61-5.
145. Obwaller, Jensen-Jarolim, Auer, Huber, Kraft, Aspöck. *Toxocara* infestations in humans: symptomatic course of toxocarosis correlates significantly with levels of IgE/anti-IgE immune complexes. *Parasite Immunol.* juill 1998;20(7):311-7.
146. Magnaval J-F, Fauingue J-H, Morassin B, Fabre R. Eosinophil cationic protein, specific IgE and IgG4 in human toxocariasis. *J Helminthol.* 1 déc 2006;80(4):417-23.
147. Watthanakulpanich D, Smith HV, Hobbs G, Whalley AJ, Billington D. Application of *Toxocara canis* excretory-secretory antigens and IgG subclass antibodies (IgG1-4) in serodiagnostic assays of human toxocariasis. *Acta Trop.* mai 2008;106(2):90-5.
148. Yu HY, Li XY, Cai ZF, Li L, Shi XZ, Song HX, et al. Eosinophil cationic protein mRNA expression in children with bronchial asthma. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):14279-85.
149. Guo C-L, Sun X-M, Wang X-W, Guo Q. Serum Eosinophil Cationic Protein Is a Useful Marker for Assessing the Efficacy of Inhaled Corticosteroid Therapy in Children with Bronchial Asthma. *Tohoku J Exp Med.* 2017;242(4):263-71.
150. Tischendorf FW, Brattig NW, Lintzel M, Buttner DW, Burchard GD, Bork K, et al. Eosinophil granule proteins in serum and urine of patients with helminth infections and atopic dermatitis. *Trop Med Int Health.* déc 2000;5(12):898-905.

151. Magnaval J-F, Berry A, Fabre R, Morassin B. Eosinophil cationic protein as a possible marker of active human *Toxocara* infection. *Allergy*. nov 2001;56(11):1096-9.
152. Magnaval J-F, Fillaux J, Cassaing S, Valentin A, Iriart X, Berry A. Human toxocariasis and atopy. *Parasite Paris Fr*. 2020;27:32.
153. Fong M-Y, Lau Y-L, Init I, Jamaiah I, Anuar AK, Rahmah N. Recombinant expression of *Toxocara canis* excretory-secretory antigen TES-120 in *Escherichia coli*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. déc 2003;34(4):723-6.
154. Yamasaki H, Araki K, Lim PKC, Zasmy N, Mak JW, Taib R, et al. Development of a Highly Specific Recombinant *Toxocara canis* Second-Stage Larva Excretory-Secretory Antigen for Immunodiagnosis of Human Toxocariasis. *J CLIN MICROBIOL*. 2000;38:5.
155. Elefant GR, Roldán WH, Seeböck A, Kosma P. Evaluation of a di- O-methylated glycan as a potential antigenic target for the serodiagnosis of human toxocariasis. *Parasite Immunol*. avr 2016;38(4):236-43.
156. Mohamad S, Azmi NC, Noordin R. Development and Evaluation of a Sensitive and Specific Assay for Diagnosis of Human Toxocariasis by Use of Three Recombinant Antigens (TES-26, TES-30USM, and TES-120). *J Clin Microbiol*. 1 juin 2009;47(6):1712-7.
157. Robertson BD, Burkot TR, GILLESPIE SH. Detection of circulating parasite antigen and specific antibody in *Toxocara canis* infections. :6.
158. Matsumura K, Kazuta Y, Endo R. Detection of circulating toxocaral antigens in dogs by sandwich enzyme-immunoassay. :5.
159. Gillespie SH, Bidwell D, Voller A, Robertson BD, Maizels RM. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Pathol*. 1 juin 1993;46(6):551-4.
160. Nichols RL. The etiology of visceral Larva migrans. II. Comparative larval morphology of *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* and *Ancylostoma caninum*. *J Parasitol*. août 1956;42(4 Section 1):363-99.
161. Pinelli E, Roelfsema JH, Brandes S, Kortbeek T. Detection and identification of *Toxocara canis* DNA in bronchoalveolar lavage of infected mice using a novel real-time PCR. *Vet Parasitol*. avr 2013;193(4):337-41.
162. Rudzińska M, Kowalewska B, Sikorska K. Clinical usefulness of Western blotting and ELISA avidity for the diagnosis of human toxocariasis. *Parasite Immunol*. 2017;39(1).
163. Bin LLC, Santarém VA, Laposy CB, Rubinsky-Elefant G, Roldán WH, Giuffrida R. Kinetics and avidity of anti-*Toxocara* antibodies (IgG) in rabbits experimentally infected with *Toxocara canis*. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 10 nov 2015;25(1):99-104.
164. Demirci M, Kaya S, Cetin E, Arıdoğan B, Onal S, Korkmaz M. Seroepidemiological investigation of toxocariasis in the isparta region of Turkey. *Iran J Parasitol*. juin 2010;5(2):52-9.
165. Kwon N-H, Oh M-J, Lee S-P, Lee B-J, Choi D-C. The prevalence and diagnostic value of toxocariasis in unknown eosinophilia. *Ann Hematol*. avr 2006;85(4):233-8.
166. Ondriska F, Mačuhová K, Melicherová J, Reiterová K, Valentová D, Beladičová V, et al. Toxocariasis in urban environment of western Slovakia. *Helminthologia*. 1 déc 2013;50(4):261-8.

167. Shokouhi S, Abdi J. Seroprevalence of *Toxocara* in Children from Urban and Rural Areas of Ilam Province, West Iran. *Osong Public Health Res Perspect.* juin 2018;9(3):101-4.
168. Glickman LT, Cypess RH. *Toxocara* infection in animal hospital employees. *Am J Public Health.* déc 1977;67(12):1193-5.
169. Wang CN, Huang CX, Yin YF, Yang F. [A case of hepatic visceral larva migrans]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol.* 20 2019;27(7):561-2.
170. Morimatsu Y, Akao N, Akiyoshi H, Kawazu T, Okabe Y, Aizawa H. A familial case of visceral larva migrans after ingestion of raw chicken livers: appearance of specific antibody in bronchoalveolar lavage fluid of the patients. *Am J Trop Med Hyg.* août 2006;75(2):303-6.
171. Overbosch FW, van Gool T, Matser A, Sonder GJB. Low incidence of helminth infections (schistosomiasis, strongyloidiasis, filariasis, toxocariasis) among Dutch long-term travelers: A prospective study, 2008-2011. Riddle MS, éditeur. *PLOS ONE.* 30 mai 2018;13(5):e0197770.
172. Rostami A, Ma G, Wang T, Koehler AV, Hofmann A, Chang BCH, et al. Human toxocariasis – A look at a neglected disease through an epidemiological ‘prism’. *Infect Genet Evol.* oct 2019;74:104002.
173. Zibaei M, Shayesteh Z, Moradi N, Bahadory S. Human *Toxocara* Infection: Allergy and Immune Responses. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem.* 2019;18(2):82-90.
174. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome: *Review.* *Br J Haematol.* avr 2003;121(2):203-23.
175. Dziemian E, Zarnowska H, Kołodziej-Sobocińska M, Machnicka B. Determination of the relative avidity of the specific IgG antibodies in human toxocariasis. *Parasite Immunol.* mars 2008;30(3):187-90.
176. Elefant GR, Shimizu SH, Sanchez MCA, Jacob CMA, Ferreira AW. A serological follow-up of toxocariasis patients after chemotherapy based on the detection of IgG, IgA, and IgE antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Lab Anal.* 2006;20(4):164-72.
177. Pinelli E, Brandes S, Dormans J, Fonville M, Hamilton CM, der Giessen J van. *Toxocara canis*: effect of inoculum size on pulmonary pathology and cytokine expression in BALB/c mice. *Exp Parasitol.* janv 2007;115(1):76-82.
178. Aghaei S, Riahi SM, Rostami A, Mohammadzadeh I, Javanian M, Tohidi E, et al. *Toxocara* spp. infection and risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* juin 2018;182:298-304.
179. Sharghi N, Schantz PM, Caramico L, Ballas K, Teague BA, Hotez PJ. Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: a clinic-based case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2001;32(7):E111-116.
180. Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth Allergens, Parasite-Specific IgE, and Its Protective Role in Human Immunity. *Front Immunol.* 2014;5:61.
181. Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc.* 1 mars 2018;39(2):86-95.

182. Wood RA, Khan DA, Lang DM, Fasano MB, Peden DB, Busse PJ, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology response to the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of Urticaria 2017 revision. *Allergy*. 2019;74(2):411-3.
183. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet*. juin 2004;363(9425):1965-76.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : GORREN Sarah INE : 0204009392Z

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 / 10 / 20 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : CURIE

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : LERDY

Prénom : Jordan

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 25.08.20

Signature:

**Avis du président du jury**

Nom : ALIOUAT

Prénom : EL MOUKHTAR

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 29/08/20

Signature:

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable



18/09/2020

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



**GODARD Sarah**

**Evaluation d'une trousse ELISA permettant la mesure de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* pour le diagnostic d'une toxocarose récente**

**Mots-clés : Toxocarose – Parasitologie – Comparaison de méthode ELISA – Indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.***

---

**Résumé :** La toxocarose est une zoonose cosmopolite causée par deux agents *Toxocara canis*, parasite du chien et *Toxocara cati*, parasite du chat. La contamination humaine se fait par ingestion d'œufs embryonnés présents dans l'environnement ou par ingestion de larves présentes dans les hôtes paraténiques. Les manifestations cliniques de cette parasitose chez l'Homme sont liées à la migration larvaire qui peut être asymptomatique ou causer de véritables syndromes de *larva migrans* parfois localisés (oculaire, neurologique). Le diagnostic biologique de la toxocarose est actuellement basé sur la détection d'IgG anti *Toxocara sp.* dans le sérum des patients contaminés par un test ELISA associé à un test de confirmation : le Western Blot. Les techniques de diagnostic actuelles ne permettent pas de dater l'infection car elles peuvent demeurer positives pendant des années. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à la mesure de l'indice d'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* afin de dater l'infection et d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients qui présentent une sérologie *Toxocara* positive. En effet, de nombreux patients bénéficient d'un traitement par albendazole qui s'avère parfois inutile. L'étude rétrospective a été menée sur 90 patients recrutés entre 2013 et 2018 pour lesquels des paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillis. Les résultats obtenus indiquent que la mesure de l'avidité des IgG anti *Toxocara sp.* ne permet pas de dater l'infection néanmoins grâce à nos observations, un arbre décisionnel a été élaboré afin d'aider les cliniciens à choisir l'attitude thérapeutique à adopter devant une sérologie toxocarose positive dans notre population des Hauts-de-France.

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Professeur El Moukhtar Aliouat** Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Boualem Sendid** Professeur des Universités, Faculté de Médecine Henri Warembourg, Praticien Hospitalier au Centre de Biologie pathologie, CHU Lille

**Madame le Docteur Faïza Ajana** Praticien Hospitalier, Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, CH DRON Tourcoing

**Madame le Docteur Anne-Sophie Deleplanque** Praticien Hospitalier au Centre de Biologie pathologie, CHU Lille

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jordan Leroy** Praticien Hospitalier au Centre de Biologie pathologie, CHU Lille