

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Florence UETTWILLER
Epouse JAZERON
Née le 23 octobre 1981 à Strasbourg

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2011

**Etude épidémiologique de la maladie de Kawasaki et lien avec l'épidémie de
*Yersinia Pseudotuberculosis***

Jury

Président du Jury : Monsieur le Professeur Y. Lebranchu

Membres du Jury : Monsieur le Professeur A. Chantepie

Monsieur le Professeur F. Labarthe

Monsieur le Docteur C. Hoarau

Madame le Docteur M.C. Vaillant

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Dominique **PERROTIN**

VICE-DOYEN
Professeur Daniel **ALISON**

ASSESEURS

Professeur Christian **ANDRES**, Recherche
Docteur Brigitte **ARBEILLE**, Moyens
Professeur Christian **BINET**, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent **BRUNEREAU**, Pédagogie
Professeur Patrice **DIOT**, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick **HOARAU**

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile **ARON** (†) – 1962-1966

Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges **DESBUQUOIS** (†)- 1966-1972
Professeur André **GOUAZÉ** - 1972-1994
Professeur Jean-Claude **ROLLAND** – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick **CHOUTET**
Professeur Guy **GINIES**
Professeur Jacques **LANSAC**
Professeur Olivier **LE FLOCH**
Professeur Chantal **MAURAGE**
Professeur Léandre **POURCELOT**
Professeur Jean-Claude **ROLLAND**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.
CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J.
LAUGIER
G. LELORD - G. LEROY - Y. HUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J.
MOLINE
Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch.
ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
- J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique

	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HERAULT Olivier	HALIMI Jean-Michel
	HERBRETEAU Denis	Hématologie ; transfusion
Mme	HOMMET Caroline	Radiologie et Imagerie médicale
MM.	HUTEN Noël	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	LABARTHE François	Chirurgie générale
	LAFFON Marc	Pédiatrie
d'urgence	LANSON Yves	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
	LARDY Hubert	Urologie
	LASFARGUES Gérard	Chirurgie infantile
	LEBRANCHU Yvon	Médecine et Santé au Travail
	LECOMTE Pierre	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LEMARIE Etienne	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Pneumologie
	LINASSIER Claude	Oto-Rhino-Laryngologie
	LORETTE Gérard	Cancérologie ; Radiothérapie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Dermato-Vénérologie
	MARCHAND Michel	Médecine Interne
	MARRET Henri	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	NIVET Hubert	Gynécologie et Obstétrique
	PAGES Jean-Christophe	Néphrologie
	PAINTAUD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
	PATAT Frédéric	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PERROTIN Dominique	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Franck	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PISELLA Pierre-Jean	Gynécologie et Obstétrique
	QUENTIN Roland	Ophthalmologie
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBERT Michel	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Chirurgie Infantile
	ROINGEARD Philippe	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROSSET Philippe	Biologie cellulaire
		Chirurgie orthopédique et traumatologique
		ROYERE Dominique
		Biologie et Médecine du développement et de la
		Reproduction
		RUSCH Emmanuel
		Epidémiologie, Economie de la Santé et
		Prévention
		SALAME Ephrem
		Chirurgie digestive
		Biologie et Médecine du développement et de la
Reproduction	SALIBA Elie	
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie

TOUTAIN Annick
VAILLANT Loïc
VELUT Stéphane
WATIER Hervé

Génétique
Dermato-Vénérologie
Anatomie
Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.HUAS Dominique
Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie
M POTIER Alain
M TEIXEIRA Mauro

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.DRUCKER Jacques

Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire

M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM
930		
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Chantepie pour avoir accepté de diriger mon travail, pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour ses précieux conseils.

Je remercie le Dr Vincent, sans lequel ce travail n'aurait pas été possible : vous m'avez donné le virus du *Yersinia Pseudotuberculosis*, et j'espère que nous pourrons continuer ce travail collaboratif.

Merci au Pr Lebranchu pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse et pour ses précieux enseignements en Immunologie.

Merci au Pr Labarthe pour avoir accepté de juger ce travail et pour la confiance, le soutien et les précieux enseignements qu'il m'apporte dans le service.

Merci au Dr Hoarau, qui m'a toujours soutenue et qui m'a permis de découvrir la Rhumatologie Pédiatrique. Grâce à toi, je suis dans Pubmed !!

Merci au Dr Vaillant pour avoir accepté de juger ce travail et pour ces explications toujours claires en cardiologie.

J'ai accouché deux fois cette année, de mon merveilleux petit garçon et de ma thèse. L'un s'est fait sans péridurale...

Je remercie donc tout particulièrement Olivier pour son soutien indéfectible, son amour et son aide. Malgré les nuits sans sommeil, tu es toujours constant et présent auprès de nous. Je prends chaque jour un peu plus conscience de la chance que j'ai.

A Lilian, qui relira ces lignes un jour en riant, pour avoir eu la gentillesse de comprendre un jour qu'il fallait (un peu) dormir, pour que sa maman puisse se consacrer à autre chose que des magazines féminins.

A mes parents et ma sœur, pour tout cet amour dans lequel j'ai grandi et me suis épanouie.

A mes grands-parents, fière de pouvoir être la troisième génération de Docteur.

A ma belle-famille, dont la présence ce jour me touche beaucoup, et en particulier à Béatrice, Elise et Cécile pour l'aide précieuse qu'elles m'ont apporté avec Lilian.

A Marie, toujours à mes côtés avec les mots justes, une amie comme toi est un cadeau précieux.

A tous mes amis, en particulier Anne, Laure, Emilie, Hélène, Aude, Sophie, Julien, Alexandre, Alexis, Julien, Anne-Laure, Olivier, Anne, il est bon de vous avoir à nos côtés.

INTRODUCTION

Le syndrome adéno-cutanéomuqueux ou « muco-cutaneous lymph node syndrome », décrit pour la première fois par Tomisaku Kawasaki en 1967 [1], est une vascularite multisystémique responsable de complications cardiovasculaires, parfois graves en raison de l'atteinte coronaire [1-2]. Ce syndrome, encore appelé maladie de Kawasaki (MK), est la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant [3]. Il est défini par l'association d'une fièvre prolongée et de signes cliniques : éruption cutanée, conjonctivite aseptique, œdème et desquamation des extrémités, chéilite, pharyngite et adénopathies. Certaines MK se présentent sous des formes incomplètes plus difficiles à diagnostiquer [4]. Des critères biologiques apportent une aide au diagnostic [5]. Un diagnostic et un traitement rapides sont indispensables pour diminuer le risque d'atteintes et de séquelles coronaires. Le traitement de la MK est codifié, comprenant en première ligne une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes humaines et de l'aspirine à dose anti-inflammatoire puis antiagrégante [6]. Cette prise en charge a permis de diminuer de façon remarquable la mortalité, qui est actuellement de 0,08% au Japon, et les séquelles cardiaques (4,4% dans la dernière étude épidémiologique japonaise), mais l'incidence des anévrysmes géants reste stable à l'heure actuelle [7-8].

La progression épidémiologique de la MK s'est effectuée d'ouest en est. Les premiers cas sont apparus au Japon en 1961, à Hawaï en 1969, aux USA en 1970 puis en Europe en 1977. L'incidence est de 220/100 000 enfants de moins de 5 ans au Japon [9] et de 20,8/100 000 enfants de moins de 5 ans aux USA [10]. A Hawaï, l'incidence est de 40/100 000 mais avec des différences raciales importantes (de 360/100 000 pour les populations asiatiques à 7/100 000 pour les caucasiens) : l'incidence est donc probablement en majeure partie dépendante de facteurs génétiques plutôt que géographiques. L'incidence en France a été estimée dans deux études : de 5 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans en 1998 [11] à 9 pour 100 000 enfants dans une étude dans le Nord de la France, incluant les MK de forme incomplète [12]. Ces chiffres restent néanmoins approximatifs, bien qu'ils se rapprochent de ceux observés dans d'autres pays européens.

Si l'étiologie précise reste à l'heure actuelle encore incertaine, les éléments en faveur d'une maladie infectieuse sont nombreux : caractéristiques cliniques, absence de récurrence, distribution en fonction de l'âge (les nouveau-nés rarement atteints bénéficiant d'une immunisation maternelle passive et les sujets les plus âgés d'une immunisation active), distribution plutôt hivernale. Cette hypothèse infectieuse est surtout renforcée par la description d'épidémies de MK au Japon, aux USA et en Finlande. Parmi les nombreux

agents infectieux, une infection à *Yersinia Pseudotuberculosis* a été évoquée, sans arguments forts pour la confirmer.

Durant l'hiver 2004-2005, le programme de médicalisation des systèmes informatiques (PMSI) a permis de mettre en évidence une augmentation inhabituelle du nombre de cas de MK au CHU de Clocheville, Tours, France. Parallèlement, l'Institut de Veille Sanitaire national français a été alerté sur une épidémie de *Yersinia Pseudotuberculosis* durant l'hiver 2004-2005. Nous avons souhaité étudier la relation entre l'augmentation inhabituelle du nombre de cas de MK et l'épidémie de *Yersinia Pseudotuberculosis*.

L'objectif principal de notre travail était donc de décrire la population d'enfants, habitant majoritairement l'Indre-et-Loire, atteints de MK de 1997 à 2009 et de confirmer l'existence d'un pic épidémique durant l'hiver 2004-2005. Notre objectif secondaire était de rechercher des arguments en faveur d'un lien entre cette épidémie de MK et l'épidémie d'infections à *Yersinia pseudotuberculosis* observée au cours de ce même hiver en France.

MATERIEL ET METHODES

Les dossiers codés « maladie de Kawasaki » ont été sélectionnés par le biais du PMSI local code M303 durant les années 1997 à 2009 au CHRU de Clocheville, Tours, France. Pour chaque dossier étaient relevés rétrospectivement : informations d'ordre administratives, antécédents, caractéristiques cliniques, biologiques, échographiques et traitements mis en œuvre. Les patients étaient répartis en trois groupes selon les critères de l'American Heart Association [5]: ceux remplissant les critères classiques de MK (au moins quatre sur cinq critères cliniques avec une fièvre ≥ 5 jours, encore appelée maladie de Kawasaki de forme complète ou MKC), les formes incomplètes (fièvre ≥ 5 jours et au moins 2 des critères cliniques ou MKI) et enfin les diagnostics non confirmés (erreurs de codage, personnes adultes, diagnostics erronés). Les données concernant les cas d'infections (septicémies) à *Yersinia Pseudotuberculosis* étaient fournies par le Centre National de Référence sur les Yersinia (CNR Y ; Dr E. Carniel, Institut Pasteur, Paris) qui collige le nombre annuel de souches isolées d'hémocultures par un réseau de 80 laboratoires à participation volontaire et adressées spontanément au CNRY. Les bactériémies à *Yersinia Pseudotuberculosis* étant des événements rares et sévères, on pouvait considérer que l'attitude des biologistes vis-à-vis de la déclaration restait constante. Par ailleurs, lors de la constitution du réseau de laboratoires volontaires, le CNRY avait pris soin d'assurer une couverture de toutes les régions.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques ont été décrites pour la population globale puis comparées entre MKC et MKI , puis entre années de référence et année 2005, à l'aide des tests de Fischer pour données qualitatives et Student pour données quantitatives, à l'aide du logiciel XL-Stat 8 et d'Excel. La significativité était retenue pour un $p \leq 0,05$ soit 5% d'erreurs.

L'analyse de la série temporelle a été réalisée à l'aide d'une loi de Poisson prenant pour années de références les années 1997-2004 et 2006. La loi de Poisson est donnée par la formule :

Soit k le nombre d'évènements observés sur cette période et $P(X=k)$ la probabilité d'observer la valeur k ; μ étant le nombre moyen d'évènements observés dans la population pendant une période

$$P(X=k)=(\exp^{-\mu} \times \mu^k)/(k!)$$

Pour la distribution spatiale, les données utilisées provenaient des bases de données 1) Médiapost pour la répartition des communes par zones postales, et 2) INSEE pour la

population (au recensement 1999) ainsi que la superficie par commune.

Les données étaient représentées sur le fond de carte du PMSI-MCO (<http://cartographie.parhtage.sante.fr>, selon la base de données^R IGN 2003, Géofla/CUI/2003/6160) à l'aide du logiciel PhilCarto (<http://philcarto.free.fr/>) pour la projection et^R Adobe Illustrator pour la mise en page.

RESULTATS

Description de la population

Quatre-vingt dossiers étaient codés M303 ; 9 concernaient des personnes adultes, 10 des suspicions de maladie de Kawasaki (MK) infirmées lors de l'hospitalisation et 1 cas douteux (doute diagnostique avec une pneumococcémie) (Fig. 1). Au final, 60 patients ont été retenus comme diagnostic de MK certain. Trente-cinq patients (58%) avaient une forme complète de MK et 25 (42%) une forme incomplète. La description des cas est représentée dans le tableau I.

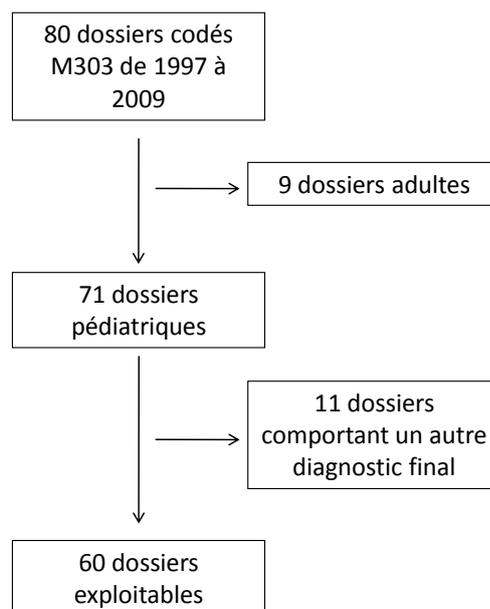


Fig. 1 : répartition de la population étudiée pendant les années 1997-2009

Vingt-quatre enfants (40%) avaient des antécédents, bénins pour la plupart (ORL dans 30% des cas : otite, adénoïdectomie, rhinopharyngite ; pulmonaire dans 12% des cas : bronchiolite ou pneumopathie ; et dans des cas ponctuels : atopie (1), malformation (1), pyélonéphrite (2)). La répartition des signes classiques de la maladie est détaillée dans le tableau I. Cinquante-sept pourcent des enfants présentaient des symptômes cliniques non classiques de la MK : symptômes digestifs (7 vomissements, 6 diarrhées, 5 douleurs abdominales, 1 hydrocholécyste, 2 hépatomégalie), signes ORL (7 otites, 4 angines, 1 laryngite, 1 rhinopharyngite), mais aussi 1 hydrocèle, 4 méningites aseptiques et 5 cas avec signes respiratoires.

La première évaluation échocardiographique (tableau I) montrait des anomalies coronaires chez 43 enfants (72%) : l'inter ventriculaire antérieure (IVA) était touchée chez 63% des enfants, versus 60% pour le tronc commun (TC) et la coronaire droite (CD), et 52% pour la circonflexe. Les anomalies constatées étaient majoritairement des hyperéchogénicités ; parmi les 43 enfants, 16 avaient des dilatations étagées ; 12 (28%) avaient une dilatation du TC, 10 (23%) une dilatation de l'IVA, 10 (23%) de la CD et 8 (18%) de la circonflexe. Seul 1 enfant avait, lors de l'évaluation initiale, un anévrisme de la coronaire droite. Lors de la deuxième évaluation échocardiographique, réalisée en moyenne à un mois de la première, 5 (8% du total) enfants présentaient des anévrysmes : 1 du TC, 1 de l'IVA, 1 de la CD et 2 enfants avec des anévrysmes touchant à la fois la CD et l'IVA.

Les anomalies biologiques sont détaillées dans le tableau I. La procalcitonine (PCT), qui ne fait pas partie des anomalies biologiques généralement étudiées dans la MK, était disponible dans 24 dossiers sous forme de PCT semi-quantitative : 50% des PCT étaient $<0,5\text{mg/l}$, 16% entre 0,5 et 2mg/l (exclu), 21% entre 2 et 10mg/l et 13% $>10\text{mg/l}$.

Les traitements reçus sont détaillés dans le tableau I. Cinquante huit enfants (96%) ont été traités par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à 2g/kg en une perfusion unique; les deux autres enfants ont reçu des immunoglobulines à 1g/kg administrées en deux perfusions. Six enfants (10%) ont reçu des corticoïdes: l'un après l'échec de 3 cures d'IgIV, 4 après 2 cures d'IgIV et un après une seule cure. Parmi les 14 enfants ayant reçu une deuxième cure d'IgIV, 2 avaient des dilatations coronaires persistantes et 3 des anévrysmes. Aucun des enfants ayant reçu une troisième cure n'avait de dilatation ou d'anévrisme lors de la réévaluation échocardiographique, la troisième cure ayant été réalisée pour fièvre. Les deux enfants ayant reçu des anti-TNF α avaient des anévrysmes. Enfin, 65 % des enfants avaient reçu des antibiotiques avant le diagnostic et 23% après le diagnostic.

Les sous-groupes des MKC et des MKI étaient globalement comparables sauf pour certains critères cliniques (tableau I). Les formes incomplètes comportaient significativement moins de conjonctivite ($p=0,002$) et de signes bucco pharyngés ($p=0,009$) ; de même les atteintes du périnée et des extrémités étaient moins fréquentes ($p=8.10^{-9}$). Le délai diagnostique, et donc le délai avant traitement, était aussi significativement plus long chez les enfants atteints de MKI ($p=0,04$). Concernant les anomalies biologiques, seuls les polynucléaires neutrophiles (PNN) étaient significativement plus bas en cas de MKI ($p=0,05$), avec néanmoins un chiffre total de globules blancs (GB) comparable. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes dans le dosage des PCT : pour les MKC, 45% des PCT étaient $\leq 0,5\text{mg/l}$ et 15% $\geq 2\text{mg/l}$; pour les MKI, 50% étaient $\leq 0,5\text{mg/l}$ et 50% $\geq 2\text{mg/l}$.

Il n'existait pas de différences significatives dans la répartition des anomalies coronaires, bien que l'on puisse souligner que les 2 enfants ayant reçu des anti-TNF α avaient des formes incomplètes. De même, parmi les 5 enfants ayant des anévrismes, 4 étaient atteints de MKI dont un enfant cumulant deux anévrismes, alors même que pour 2 de ces enfants le délai diagnostique et thérapeutique était inférieur au délai moyen (4 et 5 jours).

Tableau I : description de la population en fonction des formes de la maladie de Kawasaki, formes complètes ou incomplètes. Les résultats sont exprimés sous forme de nombre ou moyenne (pourcentage ou écartype) ; les différences entre les groupes notées * sont significatives au seuil $p<0,05$

Maladie de Kawasaki	Formes complètes Nombre ou moyenne (pourcentage ou écart type)	Formes incomplètes Nombre ou moyenne (pourcentage ou écart type)	Population totale Nombre ou moyenne (pourcentage ou écart type)
Nombre de cas	35 (59%)	25 (41%)	60
Sexe (H/F)	25/10	16/9	41 /19
Age	2,3 (+-1,8)	2,4 (+-2,8)	2,4 (+-2,3)
Cas \geq 5 ans	4	2	6 (10%)
Antécédents	12	12	24 (40%)
	<i>Description clinique</i>		
Fièvre \geq 5 jours	34	24	58 (97%)
Conjonctivite	33	15 *	48 (80%)
Atteinte buccale ou pharyngée	35	20 *	55 (92%)
<i>Dont pharyngite</i>	25	17	42 (76%)
<i>Et chéilite</i>	33	19	52 (94%)
Atteinte cutanée périnée ou extrémités	34	7 *	41 (68%)
<i>Dont œdème</i>	15	2 *	17 (41%)
<i>Et desquamation</i>	33	7 *	40 (98%)
Adénopathie cervicale >1,5cm	20	2 *	22 (37%)
Eruption cutanée	34	20	54 (90%)
Autres symptômes	23	11	34 (57%)
<i>Dont symptômes digestifs</i>	14	7	21 (62%)
<i>Symptômes ORL</i>	8	5	13 (38%)
<i>Arthralgies</i>	6	1	7 (20%)
<i>Leucocyturie</i>	3	3	6 (17%)
Asthénie	33	22	55 (92%)
	<i>Atteinte cardiaque</i>		
Lors de la 1 ^{ère} échographie			
<i>Epanchement péricardique</i>	15	9	24 (40%)
<i>Insuffisance mitrale</i>	8	6	14 (23%)
<i>Anomalies coronaires</i>	27	16	43 (72%)
<i>Dont dilatations</i>	9	6	15 (37%)
<i>Et anévrysmes</i>	1	0	1 (2%)
Lors d'une évaluation échocardiographique à distance			
Anomalies coronaires	10	8	18 (30%)
Dont dilatations	5	6	11 (61%)
Et anévrysmes	1	4	5 (27%)
	<i>Traitement</i>		
Immunoglobulines intraveineuse	35	25	60 (100%)
2 cures	9	5	14 (23%)
3 cures	3	1	4 (6%)
Corticoïdes	3	3	6 (10%)
Anti-TNF α	0	2	2 (3%)
Délai début fièvre-IgIV	5,8 (+-2,2)	7,7 (+-4,3) *	6,6 (+-3,3)
	<i>Résultats biologiques</i>		
GB (G/l)	17,6 (+-6,3)	15,2 (+-7,0)	16,7 (+-6,7)
Dont PNN (G/l)	12,8 (+-5,0)	9,9 (+-5,3)	11,6 (+-5,3)
CRP (mg/l)	136 (+-87)	120 (+-81)	129 (+-84)
VS (mm 1 ^{ère} h)	73 (+-41)	78 (+-35)	75 (+-32)
Plaquette (G/l)	463 (+-170)	473 (+-220)	467 (+-191)
Délai en jours pour chiffre max de plaquette	10,2 (+-3,4)	13,3 (+-8,8)	11 (+-6)
ALAT (UI/l)	103 (+-182)	100 (+-149)	102 (+-164)

Description de la distribution temporelle de l'épisode de MK

La distribution annuelle du nombre de cas de MK montrait une augmentation nette des cas en 2005 (Fig 3) avec une légère augmentation des cas en 2007 et 2009. La distribution saisonnière montrait une prépondérance des cas en hiver (janvier-février-mars : 24 cas/60 soit 40%) et en été (juillet-août-septembre 17 cas/60 soit 28%) versus 7 cas (12%) au printemps et 12 (20%) en automne, la répartition étant significativement différente selon les saisons ($p=0,002$). Il n'y avait aucun cas au mois de juin durant les 12 années étudiées.

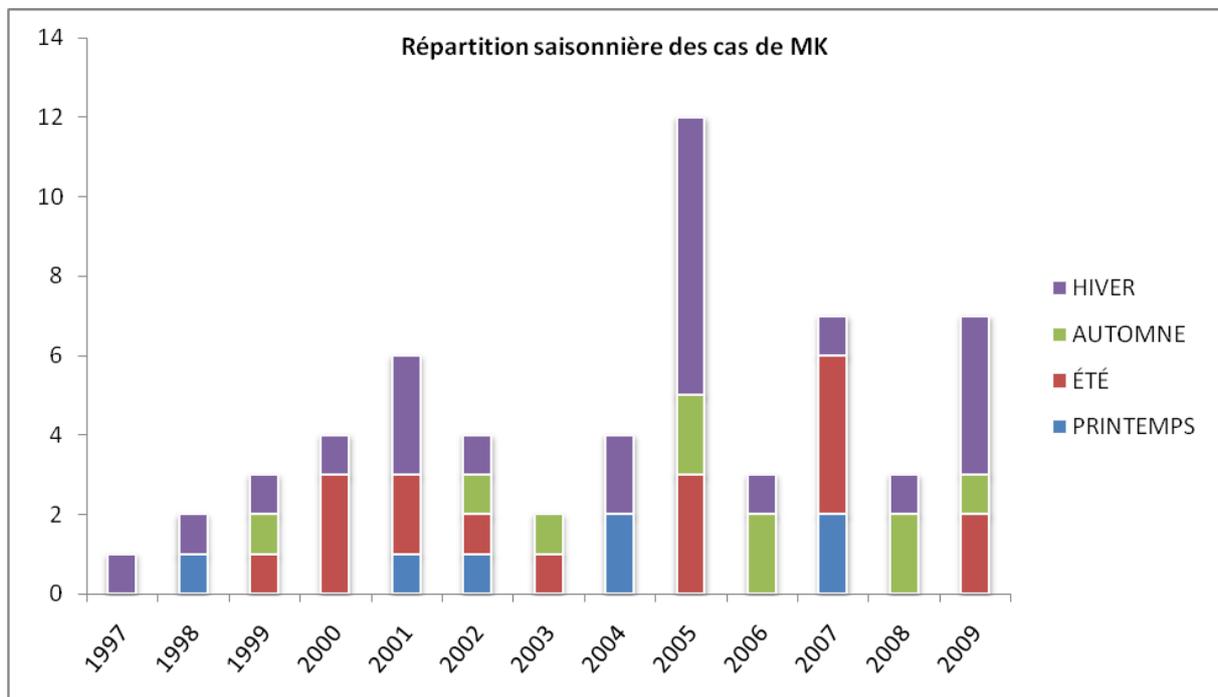


Fig 2 : nombre de cas par an et distribution saisonnière des MK au CHU de Tours, de 1997-2009

Une épidémie de *Yersinia Pseudotuberculosis* a pu être identifiée suite aux envois depuis la France entière de souches de *Yersinia Pseudotuberculosis* isolées de bactériémies au Centre National de Référence-*Yersinia* de l'Institut Pasteur au cours de l'hiver 2004-2005, une majorité de ces cas étant dans la partie centrale-ouest de la France. Nous nous sommes donc interrogés sur la possible concomitance de cette augmentation du nombre de cas de MK avec l'épidémie d'infections à *Yersinia Pseudotuberculosis* pendant l'hiver 2004-2005 (Fig. 3). Concernant les années 2006-2009, nous n'avons pas d'hypothèse étiologique à formuler au

vue de l'absence de pic épidémique de *Yersinia Pseudotuberculosis*, nous avons donc cherché à éliminer des biais pouvant expliquer l'augmentation du nombre de cas.

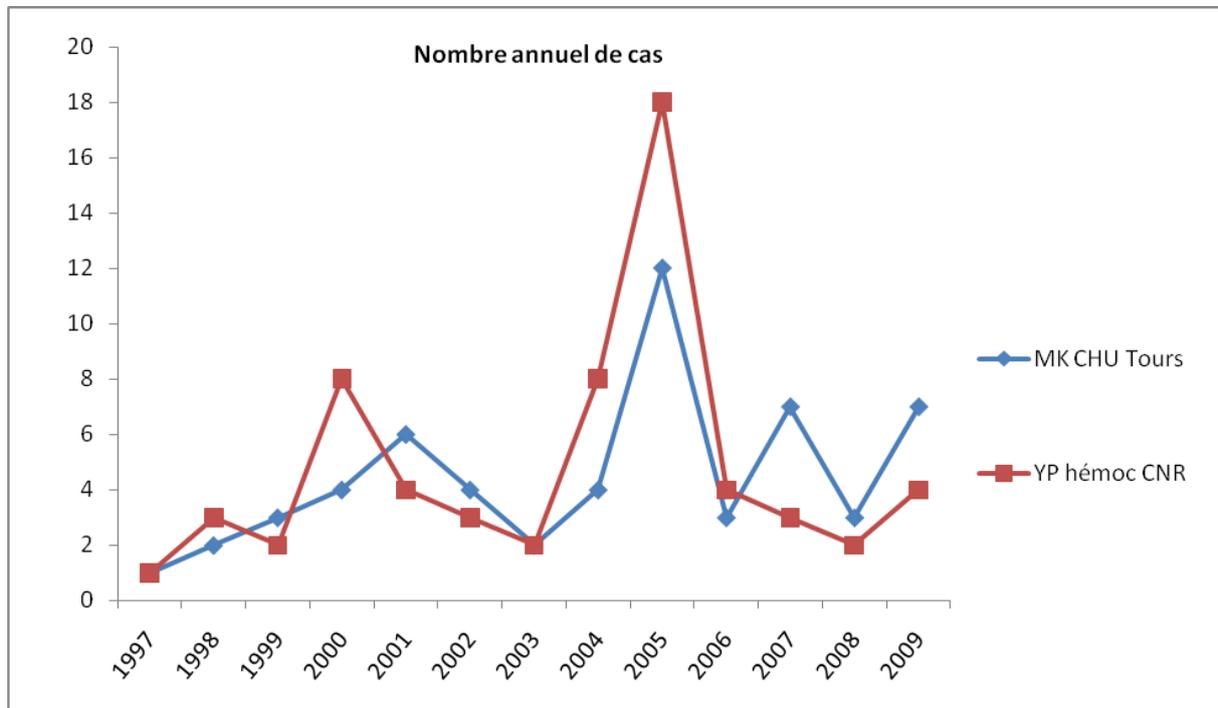


Fig.3 : nombre annuel de cas de MK au CHU de Tours et bactériémies à *Yersinia Pseudotuberculosis* (France entière) signalées au CNR-Yersinia de l'Institut Pasteur

En premier lieu, nous avons comparé la situation de 2005 avec la situation antérieure.

Au cours des 8 années précédentes (1997 à 2004), le nombre moyen de cas de MK survenant en 2 mois était de 0.583 ± 0.786 , variant de 0 à 3 (Fig 4). La distribution du nombre bimestriel de cas (Fig.3) s'ajustait à une loi de Poisson (de survenue des événements rares) expliquant 98% de la variance ; l'écart type observé était très proche de l'écart type attendu (0.764).

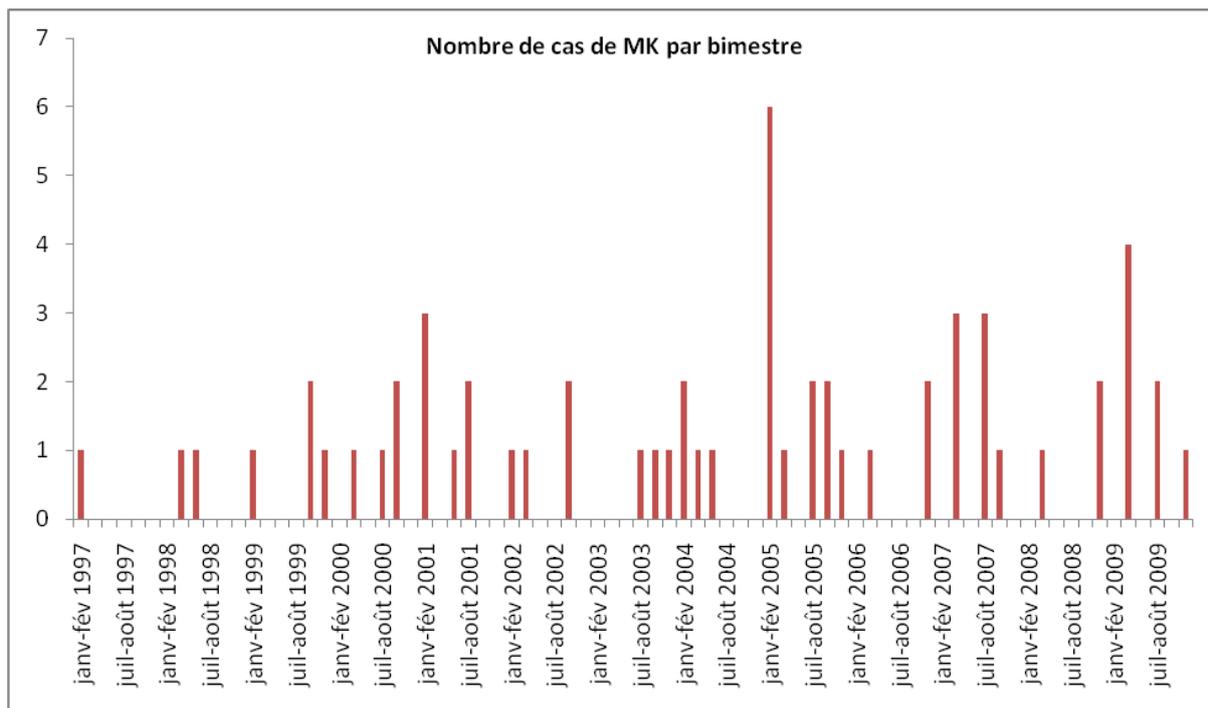


Fig.4 : nombre de cas de MK par période de 2 mois au CHU de Tours, de 1997 - 2009

Cette distribution théorique permettait de calculer la probabilité des différents événements. La probabilité d’observer 6 cas en 2 mois était de $3.05 \cdot 10^{-5}$, très inférieure au seuil de signification habituellement retenu de $\alpha = 5 \cdot 10^{-2}$. Les valeurs observées l’année suivante (de 0 à 2 cas par bimestre en 2006) retrouvaient les niveaux habituels avec des probabilités de 10 à 54 %. L’augmentation brusque et transitoire des cas de MK au CHU de Tours en janvier – février 2005 était donc significative. De la même façon, les 18 cas d’infections à *Yersinia* étaient considérés comme un événement épidémique au vue des années de référence ; la probabilité d’observer 18 cas selon une loi de Poisson étant bien en dessous du seuil de significativité ($p < 0,00001$).

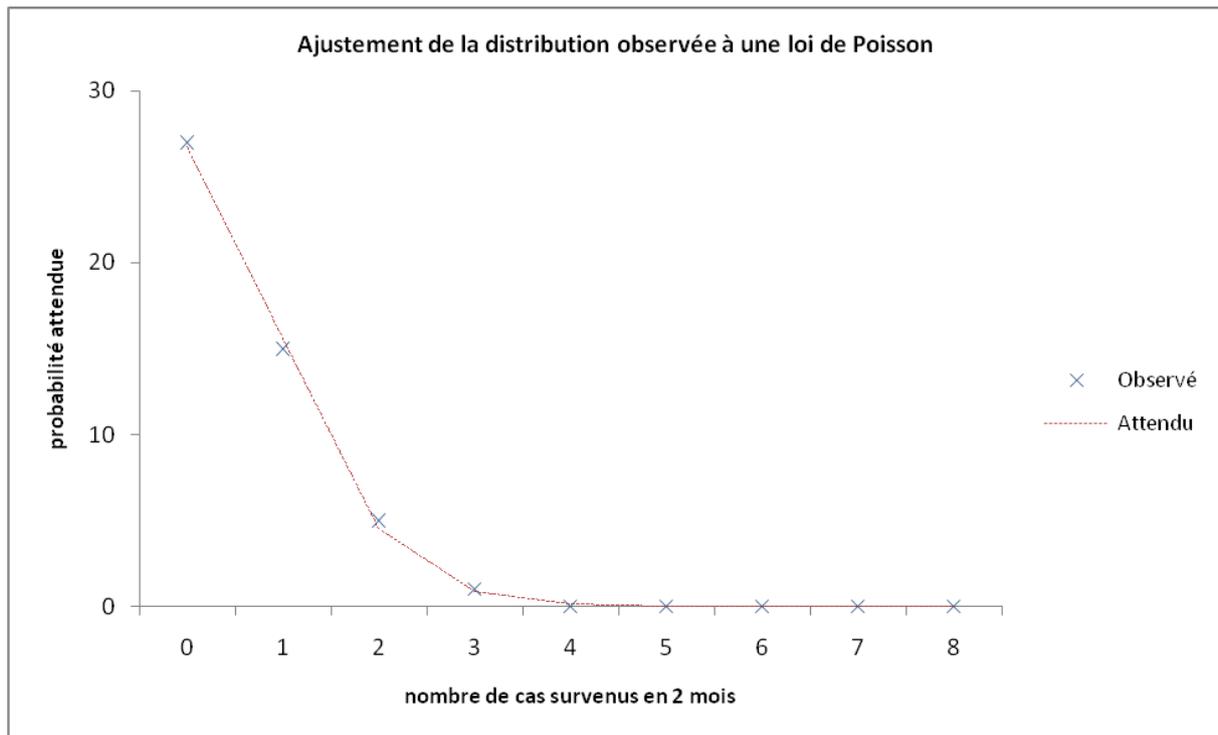


Fig.5: ajustement de la distribution bimestrielle des cas de MK hospitalisés au CHU de Tours de 1997 à 2004, à une loi de Poisson.

Nous avons étudié plus précisément la survenue des cas de 2005. L'épisode de MK était survenu essentiellement pendant les mois de janvier et de février 2005. La figure 6 montre la simultanéité des deux épisodes. Trois des 6 cas ont débuté dans la semaine du 10 au 17 janvier, alors que l'épidémie d'infections à *Yersinia* venait d'atteindre son niveau maximum. Il y avait par ailleurs un décalage d'environ 5 semaines entre le début de l'épisode de *Yersinia* et celui de MK. Nous avons analysé à partir de données de Météo France la survenue des épisodes par rapport aux vagues de froid de l'hiver 2005. Les débuts des deux épisodes épidémiques étaient antérieurs aux vagues de froid.

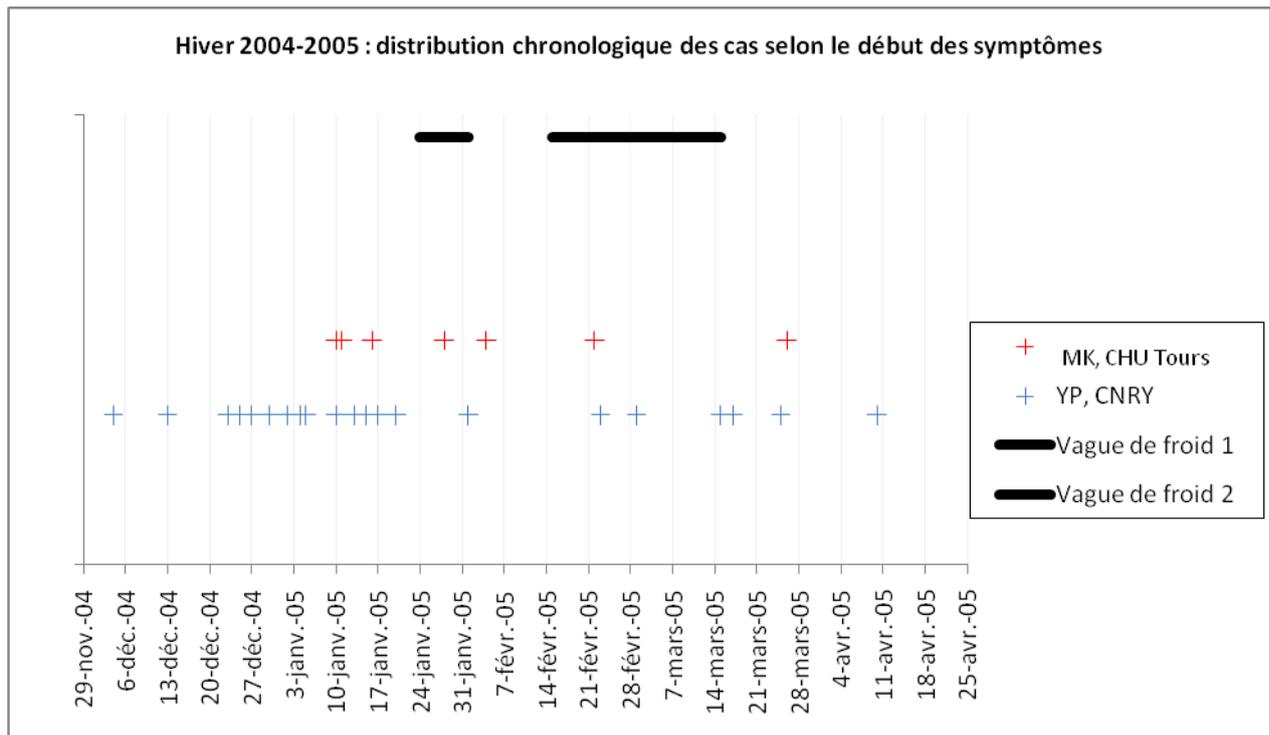


Fig 6: distribution hebdomadaire des cas d'infection à *Yersinia Pseudotuberculosis* (France entière) et de MK au CHU de Tours, selon la date de début des symptômes.

Au total, il existerait une concordance temporelle entre les deux épidémies, sans que l'on puisse toutefois affirmer un lien de causalité.

Concernant la période 2006-2009, nous ne pouvons pas appliquer la loi de Poisson, du fait de l'épisode épidémique en 2005. Par ailleurs, nous n'avons pas d'hypothèse étiologique à valider pour cette période. Il était donc difficile de confirmer une réelle augmentation du nombre de cas au cours de ces années.

Caractérisation de l'épisode de MK : pas de particularité bioclinique

La situation étant redevenue normale en 2006 (de 0 à 1 cas par bimestre), on pouvait considérer les années 1997 à 2004 et 2006 comme une période de référence (31 cas) à laquelle serait comparée la situation en 2005 (12 cas).

Sur le plan clinique, biologique et échocardiographique, les cas hospitalisés pendant l'épisode de 2005 ne différaient pas de ceux de la période de référence.

En 2005, les tableaux étaient plus souvent complets (75 % vs 54 %) mais cette différence n'est pas significative. Tous les enfants de 2005 présentaient une chéilite, 92% des enfants présentaient une conjonctivite et une éruption cutanée (contre respectivement 83%, 77%, 87 % pendant la période de référence) mais ces différences n'étaient pas significatives. Enfin, 33% des cas survenus en 2005 avaient nécessité plus d'une cure d'IgIV contre 16% pendant la période de référence, mais cette différence n'était pas non plus significative. Concernant les anomalies échocardiographiques, les patients de 2005 avaient moins d'épanchements péricardiques et d'atteintes du tronc commun lors de la deuxième évaluation mais de façon non significative (respectivement 16% et 0% versus 48 et 27% pour les années de références, $p=0,08$ dans les deux cas). Il n'y avait pas de différences notables dans les analyses biologiques.

Aspects géographiques

Nous avons étudié la distribution spatiale des cas pendant la période de référence, pendant l'année 2005 et pendant la période suivante de 2006 à 2009 (Fig 7). Nous avons exclu de l'analyse les deux cas domiciliés en région parisienne et dans les Deux-Sèvres ; il semble en effet probable que les symptômes soient survenus lors d'un séjour en Touraine, il est donc difficile de savoir à quel lieu rattacher l'intervention d'un facteur déclenchant.

La distribution des cas pendant la période de référence, essentiellement centrés sur l'agglomération de Tours, se rapprochait de la répartition géographique de la population dans le département. En 2005, la distribution des cas selon le lieu de résidence montrait une dispersion de l'épisode dans une large partie de la région, sans foyer particulier, mais avec un nombre de cas plus élevé en zones moins peuplées (Fig 8) : la comparaison des moyennes des densités montrait en effet une densité plus faible pour les cas de 2005 ($2,42\pm 0,747$) par rapport aux années de références ($2,75\pm 0,808$). La différence n'était pas significative en raison des faibles effectifs de 2005 ; par contre la comparaison des années de références avec la période 2006-2009 montrait que la densité moyenne était significativement plus basse sur cette deuxième période ($2,15\pm 0,767$; $p=0,033$). On retrouvait cette différence significative en comparant les années 1997-2004 et 2005-2009 ($p=0,038$), mais dans la mesure où on ne

sait pas si les années 2006-2009 se rapprochaient plus de l'année 2005 ou des années 1997-2004, il y avait probablement un biais.

Si nous n'avons pas pu confirmer la réelle augmentation du nombre de cas de MK pendant les années 2006-2009, la répartition géographique était néanmoins intéressante à étudier. En effet, la prédominance urbaine des années de référence avait disparu, la distribution se rapprochant de celle de l'épisode épidémique. Par ailleurs, nous avons constaté une série de cas chez des enfants résidant dans l'Est de la région (département de l'Indre et du Cher), dans des zones qui ne sont pas les plus peuplées, puisque chez des enfants ne résidant pas dans les villes de Châteauroux, Blois ou Bourges.

Distribution géographique des cas selon le lieu de résidence:

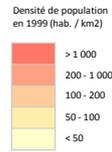
- 1) de 1997 à 2004 (exclu un cas domicilié en Région Parisienne)
- 2) 2005
- 3) de 2006 à 2009 (exclu un cas domicilié dans les Deux-Sèvres)

Légendes

Situation



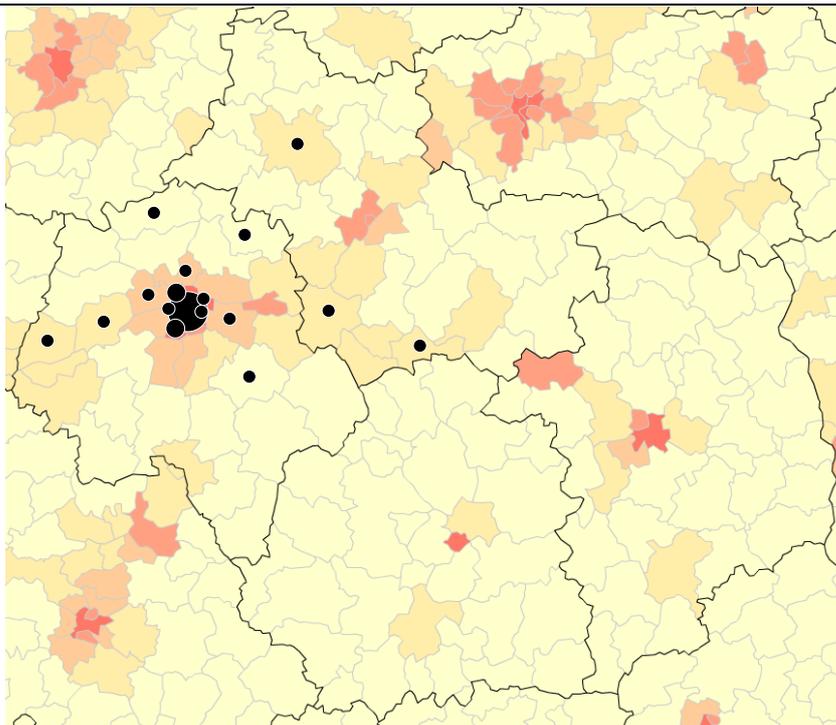
Fond de carte



Effectifs



1



1997-2004

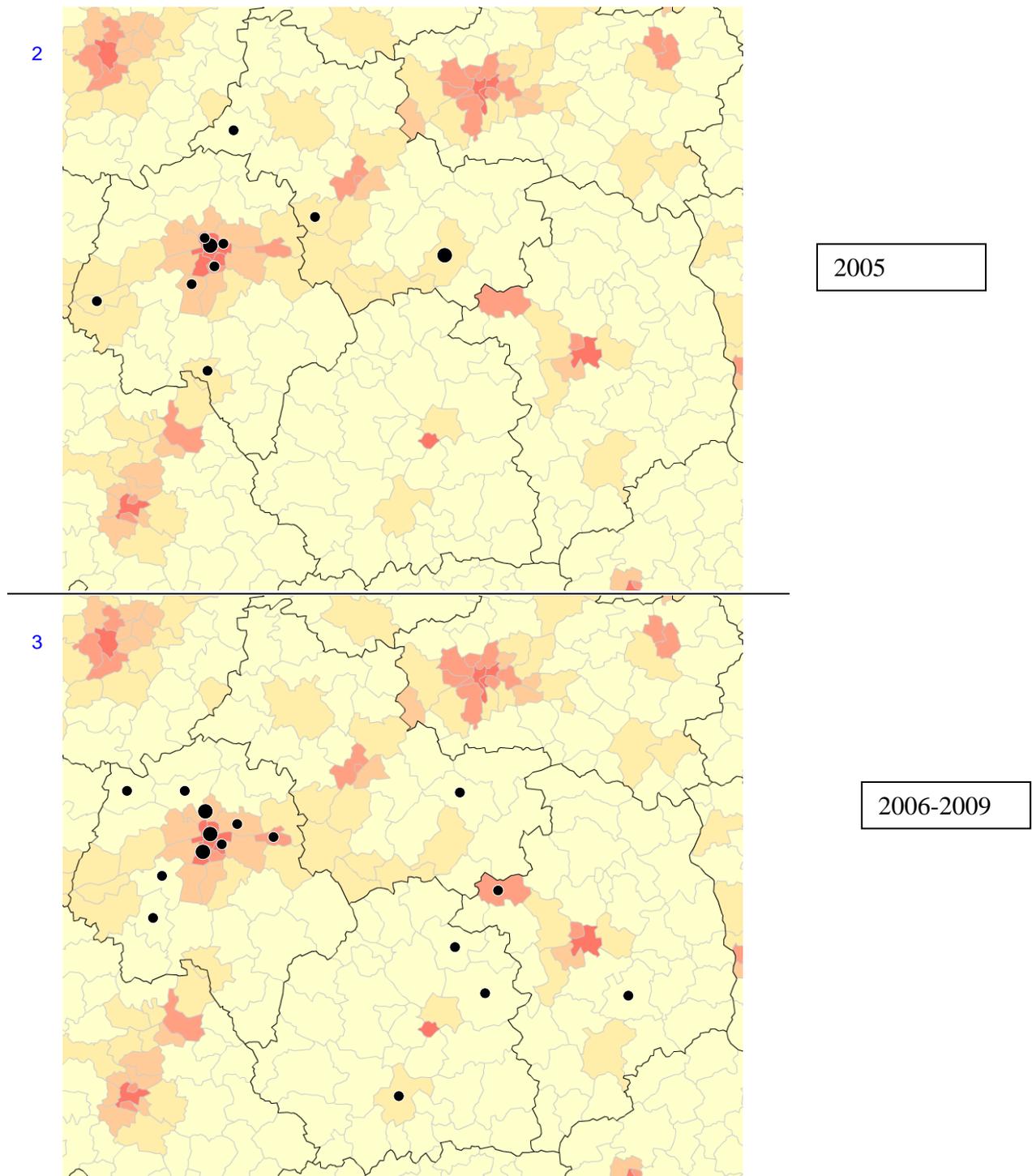


Fig .7 : *distribution, selon leur lieu de résidence, des cas de MK hospitalisés au CHU de Tours, pendant la période de référence, l'année 2005 et la période 2006-2009. Deux cas, domiciliés hors région ne sont pas représentés. Découpage à l'échelle des zones postales ; densité de population calculée d'après les données du recensement de 1999 ; fond de carte : parhtage.sante.fr (^R IGN 2003, Géofla/CUI/2003/6160)*

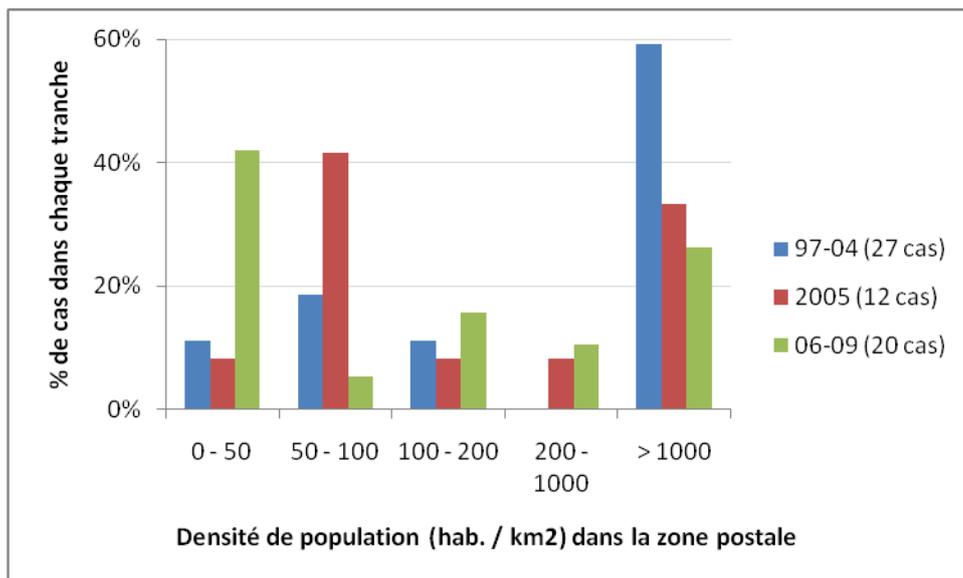


Fig.8 : MK CHU de Tours, répartition des cas de l'épisode 2005 et de ceux des années de référence selon la densité de population du lieu de résidence des enfants (zone postale) ; prédominance significative de zones à faible densité de population pour les cas de MK de l'année 2005 ($p=0,027$).

Discussion

Notre étude met en évidence un pic épidémique de MK qui, à notre connaissance n'a jamais été rapporté en France. Cette épidémie a été constatée au CHU de Tours, avec un recrutement principal dans le département d'Indre-et-Loire, durant l'hiver 2005. Nous ne pouvons pas exprimer l'augmentation du nombre de cas en termes d'incidence, mais le nombre de cas observés durant cette période est statistiquement supérieur à ce qui pourrait être attendu au vu des données des années antérieures. Des épidémies de MK ont déjà été décrites antérieurement au Japon à plusieurs reprises [13], en Finlande en 1981[14] et aux USA en 79 et 80 [15]. Il n'existe pas à notre connaissance de biais pouvant expliquer cette épidémie en 2005 (telles qu'une augmentation de l'offre de soins, la fermeture d'une structure de soins à proximité ou une augmentation du dépistage). Si l'on considère l'ensemble des années de notre étude, on constate une légère augmentation du nombre de cas en 2007 et 2009 avec 7 cas par an. Il est très difficile d'interpréter cette augmentation d'un point de vue statistique du fait de l'année épidémique 2005 qui serait alors comprise dans les années de référence ; par ailleurs, nous ne disposons pas d'hypothèses étiologiques à tester pendant ces années. Néanmoins, la distribution plus rurale des cas de MK pendant ces années et la survenue de plusieurs cas chez des enfants habitant à l'est de la région font s'interroger sur la possibilité d'une évolution dans le recrutement du service. Nous n'avons pas retrouvé de nouvelle implantation médicale, d'action de formation médicale, d'acquisition de nouvelles compétences, de modifications des réseaux de soins, ou autres causes, qui pourraient spécifiquement expliquer ce changement dans la répartition des cas. On peut émettre l'hypothèse d'un facteur épidémiologique qui se serait implanté de manière durable en zone rurale, ce qui pourrait amener à des investigations épidémiologiques ultérieures. Si le CNRY ne montre pas d'augmentation des cas d'infections à *Yersinia Pseudotuberculosis* pendant ces années, c'est peut être que le nombre de cas est trop faible pour qu'une augmentation modérée soit mise en évidence. Il serait probablement intéressant de compléter par les données sur la yersiniose animale et de voir comment l'incidence de cette infection a évolué dans la faune sauvage. Enfin, la connaissance de l'incidence de la maladie au niveau national et départemental pourrait nous apporter des pistes pour discuter de l'augmentation du nombre de cas durant ces années. Cette augmentation pourrait aussi être mise sur le compte de l'augmentation globale de l'incidence de la maladie, comme constatée au Japon ou en Angleterre [16-17].

Notre population est comparable à celles décrites dans plusieurs études épidémiologiques à travers le monde. La distribution selon le sexe est en faveur des garçons, avec une proportion masculine peut être plus marquée que dans la littérature (sexe ratio à 2,1 versus 1,7 aux USA) [18]. Quatre vingt dix pourcent de notre population a moins de 5 ans versus 76% aux USA et 88% en Israël, avec un âge moyen de 2,4 ans versus 2,5 ans à Istanbul et 2,7 ans dans la grande série coréenne [19-22]. Les atteintes coronariennes sont de 30% dans notre population, versus 26% dans la série turque et 17,5% dans la série coréenne, avec une proportion d'anévrismes peut être un peu plus élevée de 8,5 % versus 2,9% dans la série israélienne, mais notre population d'étude couvre plus de 10 ans. La répartition saisonnière prédominante en hiver est retrouvée dans toutes les études épidémiologiques, en particulier durant les épidémies de MK. L'exception est le cas de l'épidémie finlandaise, où la distribution semble plutôt per annuelle.

Les différences cliniques, tout comme la répartition entre formes complètes et incomplètes, sont retrouvées dans la littérature. Par contre on ne retrouve pas dans notre étude une prédominance des anomalies coronaires dans le groupe MKI [23-24].

Comme il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la population de l'année épidémique et notre population des années de référence, nous pouvons affirmer que les cas de MK que nous étudions sont similaires à ceux usuellement observés, et probablement aux cas de MK des épidémies décrites dans d'autres pays.

Nous avons cherché à mettre en évidence une concordance entre l'épidémie de MK que nous avons décrite et une épidémie de *Yersinia Pseudotuberculosis* ayant eu lieu en France en 2005, répertoriée par l'Institut de Veille Sanitaire. *Yersinia pseudotuberculosis* est une bactérie Gram négative de la famille des Entérobactéries, qui prolifère à basse température et a pour réservoir les petits mammifères, en particulier les rongeurs et les oiseaux. Elle est responsable de tableau d'iléite terminale ou de lymphadénite mésentérique mais aussi parfois de tableau de fièvre scarlatiniforme avec conjonctivite, langue framboisée, rash, œdème et desquamation des extrémités, qui l'ont fait confondre avec des tableaux de MK [25-26].

Notre étude retrouve plusieurs éléments venant soutenir l'hypothèse d'un lien entre ces deux épidémies : la distribution temporelle est similaire avec près de 3 cas sur les 12 survenant la semaine du pic épidémique de *Yersinia Pseudotuberculosis*. Par ailleurs, le décalage de 5 semaines entre le début de l'épidémie de *Yersinia Pseudotuberculosis* et le début de l'épidémie de MK est compatible avec l'hypothèse étiologique. Alors que l'infection pseudotuberculeuse s'exprime rapidement à partir de l'ingestion d'aliments contaminés, il est admis que le facteur

déclenchant de la maladie de Kawasaki pourrait intervenir plusieurs semaines auparavant. Toutes les enquêtes épidémiologiques sur cette maladie ont pris soin de faire porter la recherche de facteurs potentiels d'exposition sur une période d'au moins 4 semaines avant la survenue des symptômes.

La distribution spatiale est intéressante car la majorité des cas de *Yersinia Pseudotuberculosis* en France ont été décrits dans une zone centrée sur la région Centre ; par ailleurs, les cas décrits en 2005 étaient plus ruraux que ceux des autres années, correspondant au réservoir attendu pour le *Yersinia Pseudotuberculosis*. En effet, en 2004-2005, sur les 27 souches recueillies, 18 étaient issues de personnes vivant dans des agglomérations de moins de 5000 habitants dont 5 de moins de 500 habitants, ce qui concorde avec la distribution plus rurale des cas de MK [27].

Le lien entre MK et *Yersinia Pseudotuberculosis* a déjà été évoqué à plusieurs reprises dans la littérature. On retrouve ainsi des cas d'infections à *Yersinia Pseudotuberculosis* microbiologiquement confirmées dans les selles avec critères de MK et anévrysmes coronariens [28]. Une étude a été menée comparant les MK d'enfants avec *Yersinia Pseudotuberculosis* concluant à un rôle possible du *Yersinia Pseudotuberculosis* dans une mauvaise réponse thérapeutique et dans le développement d'anévrysmes coronariens [29]. Une autre étude chinoise met en évidence un lien entre la présence d'anticorps anti-*Yersinia* et la présence d'une myocardite dans les cas de MK, suggérant un rôle de *Yersinia Pseudotuberculosis* dans la genèse de la MK [30]. Des épidémies de *Yersinia Pseudotuberculosis* sont décrites en Finlande [31-33] et au Japon [32, 34], avec parallèlement une épidémie de MK en Finlande (1980) et un doute sur le même phénomène au Japon, probablement par le biais d'eau potable non chlorée. La distribution des épidémies de *Yersinia Pseudotuberculosis* est d'ailleurs majoritairement hivernale, comme le confirme notre épidémie de 2005. Le rebond estival, constaté en 2005, bien que très réduit en effectif va également dans le sens de l'hypothèse yersinienne. En effet, dans le cas de la contamination yersinienne des eaux de surfaces et de la faune sauvage lors d'un hiver rigoureux, le risque environnemental persiste un certain temps (au moins une génération de micromammifères), et l'exposition de la population à ce risque se trouve renforcée l'été suivant, du fait de la fréquentation accrue des lieux de « nature » (barbecue de jardin, promenade, camping, baignade, etc). Nous n'avons pas retrouvé dans les dossiers les éléments qui nous permettraient d'étayer cet aspect chez les enfants admis en été (résidence ou séjour à proximité de cours d'eau, baignade, etc.). L'exception saisonnière est le cas finlandais où la

répartition de *Yersinia* est plutôt perannuelle ; il est intéressant de constater que la distribution de MK est elle aussi plutôt perannuelle.

Par ailleurs, des articles ont souligné indirectement la coïncidence de cas de MK avec la proximité de l'eau ou des eaux stagnantes, réservoir du *Yersinia. Pseudotuberculosis* [18, 35-36], une relation inversement proportionnelle aux températures et aux précipitations [37] ou un lien avec la présence d'un humidificateur [38].

Il faut alors se poser la question d'un tiers facteur confondant qui pourrait être climatique comme le froid ou les précipitations susceptible d'accroître à la fois la circulation de l'agent étiologique supposé de la maladie de Kawasaki et celle des *Yersinia*. L'incidence des deux pathologies se trouverait donc associée sans qu'il y ait pour autant de relation de cause à effet. Les basses températures hivernales constituent un facteur de ce type : propices à la croissance des *Yersinia* (qui peuvent se multiplier à 4°C), elles favorisent également, du fait du confinement des individus dans les habitations, la circulation d'agents pathogènes à transmission oro-pharyngée. Le froid peut par ailleurs s'accompagner de perturbations écologiques ou environnementales comme les pics de pollution atmosphérique au dioxyde de soufre qui fragilisent les muqueuses respiratoires. D'autre part, le confinement avec ventilation insuffisante des habitations accroît l'exposition à la pollution domestique susceptible d'agresser les voies aériennes respiratoires supérieures (détergents, solvants, tabagisme passif, *etc.*). Les périodes de fortes précipitations peuvent également jouer ce double rôle de confinement des populations et d'expansion du réservoir yersinien, avec en cas d'inondations, un risque direct pour les habitations (jardins, caves, *etc.*).

La discussion du rôle possible des températures et des précipitations dans l'association observée repose donc sur les données climatiques de l'hiver 2004-2005. Des données d'archives de Météo-France montrent que les années 2004 et 2005 ont été en France parmi les plus froides de la période 1997-2009, avec des températures à peine plus élevées que les années 1998 et 2008, et nettement plus froides que toutes les autres. Ce froid inhabituel pourrait avoir favorisé la survenue simultanée des épisodes épidémiques. On peut supposer néanmoins que si le froid avait accru l'incidence de la maladie de Kawasaki, l'effet aurait dû se manifester aussi bien en ville qu'en zone rurale. D'autre part, on notera que les grands froids ne sont apparus qu'après le 24 janvier alors que les deux épisodes pathologiques étaient déjà amorcés. Par ailleurs, les précipitations étaient relativement faibles à cette époque.

Notre étude apporte donc des arguments en faveur d'une concordance entre ces deux épidémies, mais sans apporter d'éléments forts en termes de causalité. A l'heure actuelle, l'étiologie de la MK reste inconnue. Le caractère infectieux semble très probable au vue des critères cliniques de MK, de la distribution saisonnière, de la population touchée et de son caractère parfois épidémique. Il s'agit probablement d'une maladie toxine médiée comme le suggèrent la fièvre haute, le rash, l'atteinte conjonctivale et muqueuse. Récemment la mise en évidence d'une augmentation des lymphocytes B périphériques en phase aigüe avec augmentation de la production d'IgA, d'Il6, de TNF α est un nouvel argument pour le rôle d'un agent infectieux [39]. L'augmentation du TNF α et la diminution de l'IFN α seraient ainsi en cause dans la genèse des lésions coronaires [40-41]. Les plus grands débats concernent le type d'antigène en cause : antigène conventionnel (comme par exemple *Yersinia Pseudotuberculosis*) ou superantigène. L'hypothèse d'un superantigène a été émise lors de la découverte d'une expansion sélective du répertoire T V β 2 et V β 8 [42-45] mais des arguments sont venus la réfuter du fait de l'absence de différence de production toxinique entre les témoins et les MK [46]. La nouvelle hypothèse séduisante est celle d'une réponse immune oligoclonale, c'est-à-dire. à un antigène conventionnel (bactérien ou viral) : les IgA joueraient un rôle central faisant suggérer un pathogène du tractus respiratoire [47] ou éventuellement du tractus digestif, ce qui pourrait être compatible avec une infection à *Yersinia Pseudotuberculosis*. Les nombreuses recherches n'ont pas montré de succès à identifier un pathogène mais plusieurs petites séries en ont suggéré certains. Les organismes infectieux déjà évoqués sans que des preuves puissent être mises en évidences sont nombreux : coronaravirus [48], parvovirus B19 [49], chlamydiae [50], rickettsia [51], retrovirus [52]. L'exposition à des drogues ou autres polluants (lavage des tapis, poussière) ont été émises [19, 53-54], mais ne semblent pas supplanter l'hypothèse infectieuse. La faiblesse majeure de notre étude est de ne pas avoir eu d'échantillons bactériologiques avec recherche de *Yersinia Pseudotuberculosis* dans notre population, en dehors de la recherche négative de *Yersinia Pseudotuberculosis* dans les selles chez deux enfants.

Nous n'avons pas pu étudier le caractère ethnique de notre population, en raison de l'absence de données dans les dossiers. Nous ne disposons pas non plus de la notion d'éventuels antécédents familiaux. De nombreuses études soulignent la prédominance de la MK dans les populations asiatiques, avec près de dix fois plus de cas que chez les caucasiens [55]. Le terrain génétique prédisposant est aussi suggéré par le taux de récurrence chez les jumeaux (13%) et les antécédents familiaux parfois retrouvés [56-57]. Enfin, l'absence d'argument pour une trans-

mission interhumaine suggère un terrain génétique prédisposé où des personnes sont asymptomatiques tandis que d'autres ont une MK. Des études « génome wide » [58] mettent ainsi en évidence de nouveaux gènes impliqués dans la signalisation au niveau des récepteurs aux cellules T, de la régulation des cytokines pro inflammatoires et de la réponse anticorps médiée, entraînant une mauvaise immunorégulation [59-61]. Il aurait été intéressant de pouvoir disposer de prélèvements en vue d'une étude génétique afin de pouvoir mieux appréhender d'éventuelles différences entre notre population épidémique et notre population de référence.

CONCLUSION

Au total, nous avons pu montrer pour la première fois en France une épidémie de MK en Indre et Loire, coïncidant avec une épidémie de *Yersinia Pseudotuberculosis*. Nous n'avons pas pu montrer de relation de causalité, mais, aux vues de nos résultats, il semble peu probable que les phénomènes soient indépendants ou qu'ils soient associés par un tiers facteur. On peut alors émettre deux hypothèses : *Yersinia Pseudotuberculosis* serait l'agent infectieux à l'origine de la MK, une étude bactériologiques plus poussée et exhaustive des cas de MK à la recherche de *Yersinia Pseudotuberculosis* étant alors nécessaire. On peut aussi penser qu'il existe un phénomène d' « overlap », comme cela a été suggéré avec la grippe H1N1 ou avec des infections virales respiratoires [21, 62]. Un pathogène endémique pourrait causer une maladie peu sévère non distinguable d'autres maladies habituelles de la petite enfance ; la MK se développerait sur un terrain génétique prédisposé à la faveur d'un environnement phénotypique modifié par des infections antérieures ou intercurrentes [63].

Nous avons montré un lien fort de la MK avec un facteur infectieux ; l'intérêt des études épidémiologiques de la MK prend alors toute son ampleur. L'étude génétique ne trouve toute sa raison d'être qu'au regard de l'épidémiologie, qui permet de mieux approcher les modifications épigénétiques ayant cours et donc de mieux cerner les mécanismes immunologiques en cause dans la physiopathologie de la MK. Notre travail souligne la nécessité de mieux connaître les circonstances de la survenue de ces cas, afin de déterminer les conditions de vie au moment de l'exposition présumée, permettant de réfléchir aux facteurs déclenchants : lieu et type de résidence, environnement animal, activités de loisirs (camping, baignade), lieu de résidence dans le département des cas survenant chez des enfants hors régions (pendant les vacances par exemple). Le registre national français Kawanet, en cours depuis peu, devrait permettre de répondre à certaines questions et en particulier l'incidence en France, de repérer d'éventuels autres pics épidémiques, d'étudier la distribution géographique et par des analyses bactériologiques systématisées de tester l'hypothèse yersinienne et de progresser sur les anomalies immunologiques mises en jeu.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kawasaki T., [*Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children*]. Arerugi, 1967. **16**(3): p. 178-222.
2. Amano S., Hazama F., Kubagawa H., et al., *General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations*. Acta Pathol Jpn, 1980. **30**(5): p. 681-94.
3. Takahashi K., Oharaseki T. and Yokouchi Y., *Pathogenesis of Kawasaki disease*. Clin Exp Immunol, 2011. **164 Suppl 1**: p. 20-2.
4. Witt M.T., Minich L.L., Bohnsack J.F., et al., *Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria*. Pediatrics, 1999. **104**(1): p. e10.
5. *Diagnostic guidelines for Kawasaki disease*. Circulation, 2001. **103**(2): p. 335-6.
6. Newburger J.W., Takahashi M., Burns J.C., et al., *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. N Engl J Med, 1986. **315**(6): p. 341-7.
7. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A., et al., *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. Pediatrics, 2004. **114**(6): p. 1708-33.
8. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R., et al., *Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006*. J Epidemiol, 2008. **18**(4): p. 167-72.
9. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R., et al., *Increasing incidence of Kawasaki disease in Japan: nationwide survey*. Pediatr Int, 2008. **50**(3): p. 287-90.
10. Holman R.C., Belay E.D., Christensen K.Y., et al., *Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(6): p. 483-8.
11. Borderon JC G.E., Begue P, *Le syndrome de Kawasaki en France. Enquête prospective sur un an*. Med Mal Infect, 1998. **28**: p. 550-9.
12. Heuclin T., Dubos F., Hue V., et al., *Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography*. J Pediatr, 2009. **155**(5): p. 695-9 e1.
13. Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M., et al., *Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan*. Pediatrics, 2001. **107**(3): p. E33.
14. Salo E., Pelkonen P. and Pettay O., *Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland*. Acta Paediatr Scand, 1986. **75**(1): p. 75-80.
15. Bell D.M., Brink E.W., Nitzkin J.L., et al., *Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States*. N Engl J Med, 1981. **304**(26): p. 1568-75.
16. Harnden A., Alves B. and Sheikh A., *Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data*. BMJ, 2002. **324**(7351): p. 1424-5.
17. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R., et al., *Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey*. J Epidemiol, 2010. **20**(4): p. 302-7.
18. Burns J.C., Mason W.H., Glode M.P., et al., *Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group*. J Pediatr, 1991. **118**(5): p. 680-6.

19. Rauch A.M., Glode M.P., Wiggins J.W., Jr., et al., *Outbreak of Kawasaki syndrome in Denver, Colorado: association with rug and carpet cleaning*. Pediatrics, 1991. **87**(5): p. 663-9.
20. Bar-Meir M., Haklai Z. and Dor M., *Kawasaki disease in Israel*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(7): p. 589-92.
21. Joshi A.V., Jones K.D., Buckley A.M., et al., *Kawasaki disease coincident with influenza A H1N1/09 infection*. Pediatr Int, 2011. **53**(1): p. e1-2.
22. Park Y.W., Han J.W., Hong Y.M., et al., *Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008*. Pediatr Int, 2011. **53**(1): p. 36-9.
23. Rowley A.H., *Incomplete (atypical) Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(6): p. 563-5.
24. Perrin L., Letierce A., Guitton C., et al., *Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(5): p. 481-5.
25. Usui D., Ishii Y., Akaike H., et al., *[Yersinia pseudotuberculosis type 4a infection meeting the diagnostic criteria for Kawasaki disease complicated by disseminated intravascular coagulation]*. Kansenshogaku Zasshi, 2005. **79**(11): p. 895-9.
26. Sato K., Ouchi K. and Taki M., *Yersinia pseudotuberculosis infection in children, resembling Izumi fever and Kawasaki syndrome*. Pediatr Infect Dis, 1983. **2**(2): p. 123-6.
27. Vincent P., Leclercq A., Martin L., et al., *Sudden onset of pseudotuberculosis in humans, France, 2004-05*. Emerg Infect Dis, 2008. **14**(7): p. 1119-22.
28. Konishi N., Baba K., Abe J., et al., *A case of Kawasaki disease with coronary artery aneurysms documenting Yersinia pseudotuberculosis infection*. Acta Paediatr, 1997. **86**(6): p. 661-4.
29. Tahara M., Baba K., Waki K., et al., *Analysis of Kawasaki disease showing elevated antibody titres of Yersinia pseudotuberculosis*. Acta Paediatr, 2006. **95**(12): p. 1661-4.
30. Chou C.T., Chang J.S., Ooi S.E., et al., *Serum anti-Yersinia antibody in Chinese patients with Kawasaki disease*. Arch Med Res, 2005. **36**(1): p. 14-8.
31. Jalava K., Hallanvuoto S., Nakari U.M., et al., *Multiple outbreaks of Yersinia pseudotuberculosis infections in Finland*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(6): p. 2789-91.
32. Tsubokura M., Otsuki K., Sato K., et al., *Special features of distribution of Yersinia pseudotuberculosis in Japan*. J Clin Microbiol, 1989. **27**(4): p. 790-1.
33. Tertti R., Granfors K., Lehtonen O.P., et al., *An outbreak of Yersinia pseudotuberculosis infection*. J Infect Dis, 1984. **149**(2): p. 245-50.
34. Nakano T., Kawaguchi H., Nakao K., et al., *Two outbreaks of Yersinia pseudotuberculosis 5a infection in Japan*. Scand J Infect Dis, 1989. **21**(2): p. 175-9.
35. Davis R.L., Waller P.L., Mueller B.A., et al., *Kawasaki syndrome in Washington State. Race-specific incidence rates and residential proximity to water*. Arch Pediatr Adolesc Med, 1995. **149**(1): p. 66-9.
36. Rauch A.M., Kaplan S.L., Nihill M.R., et al., *Kawasaki syndrome clusters in Harris County, Texas, and eastern North Carolina. A high endemic rate and a new environmental risk factor*. Am J Dis Child, 1988. **142**(4): p. 441-4.
37. Bronstein D.E., Dille A.N., Austin J.P., et al., *Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(11): p. 1087-91.
38. Treadwell T.A., Maddox R.A., Holman R.C., et al., *Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(10): p. 976-8.

39. Giordani L., Quaranta M.G., Marchesi A., et al., *Increased frequency of immunoglobulin (Ig)A-secreting cells following Toll-like receptor (TLR)-9 engagement in patients with Kawasaki disease*. Clin Exp Immunol, 2011. **163**(3): p. 346-53.
40. Hui-Yuen J.S., Duong T.T. and Yeung R.S., *TNF-alpha is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease*. J Immunol, 2006. **176**(10): p. 6294-301.
41. Matsubara T., Katayama K., Matsuoka T., et al., *Decreased interferon-gamma (IFN-gamma)-producing T cells in patients with acute Kawasaki disease*. Clin Exp Immunol, 1999. **116**(3): p. 554-7.
42. Abe J., Kotzin B.L., Jujo K., et al., *Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(9): p. 4066-70.
43. Suenaga T., Suzuki H., Shibuta S., et al., *Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with Kawasaki disease*. J Pediatr, 2009. **155**(2): p. 266-70.
44. Matsubara K. and Fukaya T., *The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease*. Curr Opin Infect Dis, 2007. **20**(3): p. 298-303.
45. Leung D.Y., Meissner H.C., Fulton D.R., et al., *Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome*. Lancet, 1993. **342**(8884): p. 1385-8.
46. Leung D.Y., Meissner H.C., Shulman S.T., et al., *Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease*. J Pediatr, 2002. **140**(6): p. 742-6.
47. Rowley A.H., Baker S.C., Shulman S.T., et al., *RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease*. PLoS One, 2008. **3**(2): p. e1582.
48. Baker S.C., Shimizu C., Shike H., et al., *Human coronavirus-NL63 infection is not associated with acute Kawasaki disease*. Adv Exp Med Biol, 2006. **581**: p. 523-6.
49. Yoto Y., Kudoh T., Haseyama K., et al., *Human parvovirus B19 infection in Kawasaki disease*. Lancet, 1994. **344**(8914): p. 58-9.
50. Schrag S.J., Besser R.E., Olson C., et al., *Lack of association between Kawasaki syndrome and Chlamydia pneumoniae infection: an investigation of a Kawasaki syndrome cluster in San Diego County*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(1): p. 17-22.
51. Kafetzis D.A., Maltezou H.C., Constantopoulou I., et al., *Lack of association between Kawasaki syndrome and infection with Rickettsia conorii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii or Ehrlichia phagocytophila group*. Pediatr Infect Dis J, 2001. **20**(7): p. 703-6.
52. Rauch A.M., Fultz P.N. and Kalyanaraman V.S., *Retrovirus serology and Kawasaki syndrome*. Lancet, 1987. **1**(8547): p. 1431.
53. Glode M.P., Brogden R., Joffe L.S., et al., *Kawasaki syndrome and house dust mite exposure*. Pediatr Infect Dis, 1986. **5**(6): p. 644-8.
54. Patriarca P.A., Rogers M.F., Morens D.M., et al., *Kawasaki syndrome: association with the application of rug shampoo*. Lancet, 1982. **2**(8298): p. 578-80.
55. Holman R.C., Belay E.D., Curns A.T., et al., *Kawasaki syndrome hospitalizations among children in the United States, 1988-1997*. Pediatrics, 2003. **111**(2): p. 448.
56. Kaneko K., Obinata K., Katsumata K., et al., *Kawasaki disease in a father and daughter*. Acta Paediatr, 1999. **88**(7): p. 791-2.
57. Uehara R., Yashiro M., Nakamura Y., et al., *Kawasaki disease in parents and children*. Acta Paediatr, 2003. **92**(6): p. 694-7.
58. Onouchi Y., Tamari M., Takahashi A., et al., *A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12*. J Hum Genet, 2007. **52**(2): p. 179-90.

59. Olivito B., Taddio A., Simonini G., et al., *Defective FOXP3 expression in patients with acute Kawasaki disease and restoration by intravenous immunoglobulin therapy*. Clin Exp Rheumatol, 2010. **28**(1 Suppl 57): p. 93-7.
60. Tsai F.J., Lee Y.C., Chang J.S., et al., *Identification of novel susceptibility Loci for kawasaki disease in a Han chinese population by a genome-wide association study*. PLoS One, 2011. **6**(2): p. e16853.
61. Onouchi Y., Gunji T., Burns J.C., et al., *ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms*. Nat Genet, 2008. **40**(1): p. 35-42.
62. Jordan-Villegas A., Chang M.L., Ramilo O., et al., *Concomitant respiratory viral infections in children with Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(8): p. 770-2.
63. Burgner D. and Harnden A., *Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology?* Int J Infect Dis, 2005. **9**(4): p. 185-94.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse
« signature »

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

« signature »

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

Uettwiller Florence, épouse Jazeron

Thèse n°

41 pages – 1 tableau – 8 figures

RESUME

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite multisystémique pédiatrique responsable de complications cardiovasculaires parfois graves en raison de l'atteinte coronaire. Son étiologie est actuellement inconnue, mais l'hypothèse du déclenchement de la maladie par des agents infectieux bactériens, entre autres *Yersinia Pseudotuberculosis*, a été rapportée dans la littérature. Grâce au programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du CHU de Tours, nous avons recensé une augmentation de l'incidence des cas de MK hospitalisés durant l'hiver 2004-2005. Notre objectif principal était de confirmer l'existence d'un pic épidémique durant l'hiver 2004-2005 et de comparer les caractéristiques des cas épidémiques de MK avec ceux observés pendant la période de référence de 1997 à 2009. Notre objectif secondaire était de proposer des arguments en faveur d'un lien entre cette épidémie de MK et une épidémie d'infections à *Yersinia pseudotuberculosis* observée au cours de ce même hiver en France et particulièrement dans le département d'Indre-et-Loire.

Mots clés :

Maladie de Kawasaki -
Epidémie -
Yersinia Pseudotuberculosis -

Jury :

Président : Pr Lebranchu Yvon, PU-PH, Néphrologie, CHU Bretonneau

Membres : Pr Chantepie Alain, PU-PH, USP, CHU Clocheville

Pr Labarthe François, PU-PH, USP, Clocheville

Dr Hoarau Cyrille, MCU-PH, Immunologie Clinique/UTA, CHU Bretonneau

Dr Vaillant Marie-Catherine, PH, USP, Clocheville

Date de la soutenance : 23 septembre 2011