



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Fait clinique

Forme familiale de la maladie de Kawasaki :  
à propos de 2 cas dans une fratrie

Family observation of Kawasaki disease: 2 cases in sister and brother

M. Caquard<sup>a,\*</sup>, G. Parlier<sup>b</sup>, D. Siret<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de réanimation pédiatrique, hôpital Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex, France

<sup>b</sup> Service de pédiatrie, centre hospitalier de Saint-Nazaire, 89, boulevard de l'Hôpital, 44606 Saint-Nazaire cedex, France

Reçu le 15 avril 2005 ; accepté le 13 février 2006

Disponible sur internet le 21 avril 2006

Résumé

Nous présentons 2 cas de maladie de Kawasaki survenus dans une même fratrie à 7 ans d'intervalle. Ces observations soulèvent à nouveau l'hypothèse d'une prédisposition génétique de cette affection. Depuis plusieurs années, des enquêtes épidémiologiques menées au Japon évoquent l'hypothèse d'un facteur génétique sans en faire la preuve. Cette vascularite fébrile de l'enfant reste de diagnostic difficile, et donc souvent retardé, alors que l'on dispose d'un traitement efficace permettant de prévenir ses complications cardiaques, faisant toute la gravité de la maladie. L'identification de son étiologie précise, étape préalable indispensable à la mise au point d'un éventuel marqueur diagnostique spécifique, constituerait un progrès majeur.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

This article presents the clinical observation of 2 cases of children suffering from Kawasaki disease in the same family at a 7-year interval. This observation suggests a genetic predisposition to the disease. Epidemiological surveys conducted in Japan for some years point to a genetic factor but without proof. Childhood systemic febrile vasculitis is hard to recognise, so its diagnosis is often made lately, while there is an effective therapy, which prevents from serious cardiovascular complications. Identification of its precise cause, a necessary step before any diagnostic laboratory test, will be a major breakthrough.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Kawasaki (maladie de)

*Keywords* : Kawasaki disease; Child

Le syndrome de Kawasaki est une vascularite infantile fébrile touchant surtout l'enfant de moins de 5 ans. Décrit pour la 1<sup>re</sup> fois en 1967 au Japon sous le nom de « syndrome adéno-cutanéomuqueux » [1], son étiologie précise reste inconnue. L'hypothèse d'une prédisposition génétique a déjà été suggérée [2–6]. Nous rapportons 2 cas de syndrome de Kawasaki chez un frère et une sœur.

1. Observations

Une petite fille, âgée de 3,5 mois, sans antécédent, a consulté aux urgences pédiatriques pour une fièvre élevée depuis 3 jours malgré la prise d'antibiotiques pour une otite. L'examen clinique initial retrouvait une enfant fatiguée avec une éruption morbilliforme, une chéilite, des tympanaux normaux. Le bilan biologique montrait un syndrome inflammatoire biologique (19 900 leucocytes/mm<sup>3</sup>, fibrinogène 7,3 g/l, CRP 160 mg/l, thrombocytose à 580 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>). L'ionogramme sanguin, le bilan hépatique, l'ECBU, la radio-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [lenemaryca@libertysurf.fr](mailto:lenemaryca@libertysurf.fr) (M. Caquard).

graphie du thorax, la ponction lombaire étaient normaux. En attendant les résultats du bilan infectieux un traitement antibiotique intraveineux (ceftriaxone 50 mg/kg par jour) a été mis en place, mais la fièvre a persisté alors que les hémocultures étaient stériles. La possibilité d'une maladie de Kawasaki a alors été évoquée devant l'association d'une fièvre persistante depuis plus de 5 jours, d'une chéilite, d'un érythème, et d'un syndrome inflammatoire majeur avec thrombocytose. L'échographie cardiaque ne montrait pas d'anévrisme coronarien. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses (2 doses de 1 g/kg à 24 heures d'intervalle) et aspirine (100 mg/kg par jour) a été débuté et les antibiotiques arrêtés. L'apyrexie a été obtenue dès le lendemain avec régression rapide du syndrome inflammatoire biologique. L'enfant sera suivi pendant 1 an sur le plan clinique, biologique, échographique, avec une évolution favorable sans séquelle.

Sept ans plus tard, son jeune frère, âgé de 20 mois, sans antécédent, a été adressé par son médecin traitant pour altération de l'état général et adénite cervicale gauche fébrile. Le bilan biologique montrait : 22 700 leucocytes/mm<sup>3</sup>, CRP à 121,7 mg/l, 444 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. Une antibiothérapie intraveineuse par amoxicilline et acide clavulanique a été débutée, dans l'hypothèse d'une adénite cervicale bactérienne en voie de collection. Deux jours après le début du traitement une éruption morbilliforme est apparue et a été considérée comme une réaction allergique à la pénicilline, alors que l'enfant était toujours fébrile. L'association amoxicilline + acide clavulanique a alors été remplacée par de la ceftriaxone. Mais à 5 jours du traitement antibiotique, l'hyperthermie persistait accompagnée d'une augmentation de l'éruption, d'un œdème des extrémités et du siège, et d'une discrète conjonctivite ; l'adénite en revanche était en voie de régression. Le bilan biologique montrait une majoration du syndrome inflammatoire (18 600 leucocytes/mm<sup>3</sup>, CRP à 170 mg/l) et une thrombocytose à 633 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. Le diagnostic de syndrome de Kawasaki a alors été porté et la mère de ce jeune garçon a relaté les antécédents similaires de sa fille aînée. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses (1 dose de 2 g/kg) et aspirine (100 mg/kg par jour) a été débuté, entraînant une amélioration spectaculaire en 24 heures avec disparition de la fièvre et de l'éruption. Un traitement par aspirine à dose anti-inflammatoire a été prescrit à la sortie d'hospitalisation et un suivi clinique, biologique et cardiaque préconisé. Actuellement l'état de santé de cet enfant est très satisfaisant. Plusieurs échographies cardiaques à j7, j30 et j60 du moment du diagnostic ont été réalisées ne montrant pas de complications coronariennes. Un contrôle échographique à 1 an est prévu pour s'assurer de l'absence d'anomalie cardiaque d'apparition retardée.

## 2. Commentaires

Nos 2 cas cliniques reflètent les présentations très variées de cette maladie. Les complications cardiaques se rencontrent dans environ 25 % des cas de maladie de Kawasaki et peuvent être responsables de décès tardifs [7]. La fréquence de ces complications cardiaques est réduite à 5 % des cas lorsqu'un traitement précoce est instauré [8]. Au Japon, la mortalité est

d'environ 0,8 % [8]. Les décès, secondaires le plus souvent à des complications cardiaques, surviennent en majorité entre le 15<sup>e</sup> et le 45<sup>e</sup> jour de fièvre, mais il ne faut pas méconnaître les décès d'origine cardiaque chez les adultes dont la maladie de Kawasaki n'avait pas été diagnostiquée dans l'enfance. Quelques facteurs de risque de complications cardiaques sont connus [7,9] : âge inférieur à 6 mois ou supérieur à 8 ans, présence d'un important syndrome inflammatoire, traitement tardif par immunoglobulines, persistance de la fièvre après un traitement par immunoglobulines.

Décrite à travers le monde, l'incidence de la maladie est variable selon les pays. Au Japon, où les premiers patients ont été décrits, l'incidence est de 100 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans. En Europe, elle est de 10 cas pour 100 000 enfants [7]. Les cas familiaux sont rares en Europe, alors qu'ils sont bien documentés au Japon. Cette répartition géographique des malades est un élément ayant fait évoquer un facteur génétique dans la survenue de cette affection. Depuis 1970, au Japon, il existe des études épidémiologiques réalisées tous les 2 ans sur son incidence dans la population générale et intrafamiliale [2,6]. En 1984 et en 2000, 2 études ont été menées sur des familles japonaises dont l'un des enfants était atteint de maladie de Kawasaki [2,6]. Celles-ci ont montré qu'il existe un risque significatif de développer la maladie si l'un des parents a été atteint pendant son enfance. L'étude de 1989 s'intéressait davantage à la récurrence de ce syndrome chez les frères et sœurs d'un enfant malade. L'incidence dans la fratrie est 10 fois supérieure à l'incidence dans la population générale. Dans 54 % des cas, le 2<sup>e</sup> cas survient dans les 10 ans après le premier événement. Dans notre observation, il s'est écoulé 7 années entre les 2 cas. Au moins 4 cas d'atteinte des parents et de leurs enfants sont rapportés dans la littérature [3–5]. Il est observé un taux de récurrence élevé (13 %) chez les jumeaux [2, 8]. Dans les cas familiaux, des études HLA ont été réalisées, mais aucune conclusion n'a pu être établie.

En 37 ans de recherche, ni la cause de la maladie de Kawasaki ni un marqueur diagnostique spécifique n'ont pu être identifiés, mais de grands progrès ont été réalisés dans le domaine thérapeutique avec les immunoglobulines. L'intérêt de connaître l'étiologie serait de permettre un traitement adapté et peut-être une prévention. L'hypothèse d'un agent infectieux immunisant a été évoquée, mais sans certitude quant à l'agent infectieux et à la relation de cause à effet avec la maladie [10]. Plusieurs éléments orientent vers une hypothèse infectieuse : les signes cliniques (fièvre, rash, adénopathies) et les signes biologiques de l'inflammation semblables à ceux de nombreuses infections bactériennes, la recrudescence saisonnière des cas de Kawasaki (printemps et hiver), les cas familiaux qui sont soumis au même environnement infectieux [8]. Mais cela n'explique pas les cas retardés de plusieurs années survenant dans une même fratrie, ou les cas entre parents et enfants. On peut donc penser qu'il existe une prédisposition génétique au vu de ces observations de cas familiaux. Une hypothèse associant les 2 précédentes serait satisfaisante : la maladie de Kawasaki serait due à des agents infectieux banals qui ne seraient pathogènes que chez des sujets génétiquement prédisposés [8]. Une publication récente retrouve d'ailleurs une association si-

gnificative de la maladie avec un nouveau type de coronavirus [11]. Dans l'attente d'un marqueur diagnostique spécifique, le risque est que de nombreux enfants ne soient pas diagnostiqués et développent des anomalies cardiaques mortelles à l'âge adulte. C'est pourquoi, chez un enfant ayant une fièvre persistante, la connaissance par l'interrogatoire d'antécédents familiaux de cette maladie doit être un élément d'alerte supplémentaire.

## Références

- [1] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178–222.
- [2] Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989;84:666–9.
- [3] Iwata F, Hanawa Y, Takashima H, et al. Kawasaki disease in a father and a son. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:84–6.
- [4] Kaneko K, Obinata K, Katsumata K, et al. Kawasaki disease in a father and daughter. *Acta Paediatr* 1999;88:791–2.
- [5] Mori M, Miyamae T, Kurosawa R, et al. Two-generation Kawasaki disease: mother and daughter. *J Pediatr* 2001;139:754–6.
- [6] Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, et al. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 2003;92:694–7.
- [7] Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533–44.
- [8] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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;114:1708–33.
- [9] Lucron H, Bossier G, Lethor JP, et al. Kawasaki disease in newborns and infants: refractory forms to immunoglobulin therapy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97:522–8.
- [10] Merlin E, Al Fatuhi H, Crost P. Syndrome de Kawasaki et infection à *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pediatr* 2004;11:972–3.
- [11] Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;191:499–502.