



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.

La maladie de Kawasaki sous toutes ses facettes

Kawasaki's disease : multiple and various aspects

A. Bourrillon*

AP-HP, Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Robert Debré,
48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est une vascularite aiguë multi-systémique atteignant avec prédilection le jeune enfant et le nourrisson. Elle a été décrite pour la première fois au Japon en 1967 par Tomisaku Kawasaki à propos d'une série de 50 enfants atteints d'un « nouveau syndrome » : le syndrome « adéno-cutanéomuqueux aigu fébrile » [1,2]. La gravité de ce syndrome était attribuée dès l'origine, en l'absence de diagnostic et de traitement, à des complications cardiovasculaires essentiellement coronariennes [3].

Syndrome-Maladie... autant de termes qui expriment les multiples facettes et les inconnues persistantes étiopathogéniques et cliniques du Kawasaki de l'enfant.

Épidémiologie

La maladie de Kawasaki a été décrite dans le monde entier mais elle demeure la plus fréquente dans les populations asiatiques et en particulier au Japon. Le *Japan Mucocutaneous Lymph Node Syndrome Research Committee* dénombre environ 8000 nouveaux cas par an, soit une incidence de 112/100 000 enfants (soit 170 000 cas décrits depuis la description initiale de Kawasaki en 1967) [4].

L'incidence est estimée plus réduite à 8,1/100 000 cas au Royaume Uni et 17,1/100 000 cas aux États-Unis.

En France, l'épidémiologie de la maladie de Kawasaki n'est pas évaluée de façon systématique mais on estimait en 1998, environ à 200, le nombre de nouveaux cas décrits annuellement [5].

La majorité des patients (80 %) est âgée de moins de 5 ans avec un pic d'incidence de la maladie vers l'âge d'un an. Celle-ci est plus rare avant l'âge de 3 mois et très rare chez les adolescents et les adultes. Elle est plus fréquente chez les garçons (rapport garçons/filles de 1,5 aux États-Unis ; 1/3 au Japon). Elle a de plus une périodicité saisonnière et des épidémies avec brutale augmentation d'incidence sur une période de quelques mois ont été observées notamment aux États-Unis, au Canada, en Australie, en Nouvelle Zélande, en Corée et en Europe.

Dans ce contexte, de nombreux agents infectieux ont été suspectés : *Yersinia enterocolitica* ; Staphylocoques et Streptocoques producteurs de toxines superantigènes et parmi les virus, les coronavirus, les adénovirus, le virus d'Epstein Barr, les parvovirus et certains herpès virus.

Étiologie et physiopathologie

L'identification de ces agents pathogènes, la prédominance saisonnière, les formes épidémiques et la résolution fréquemment spontanée de la maladie ont suggéré une étiologie infectieuse. Le mécanisme immunitaire est probablement impliqué avec activation du système immunitaire et de l'endothélium vasculaire comme en témoignent :

- l'activation des monocytes/macrophages avec production d'interleukines (IL)-1 β , de Tumor Necrosis Factor (TNF), et des IL-6 ;
- l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B ;
- l'activation des cellules endothéliales et l'adhésion leucocytaire (nécrose et dépôts de fibrine).

La maladie de Kawasaki évoque ainsi une pathologie médiée par les toxines. Des superantigènes pourraient ainsi se lier directement aux récepteurs de la cellule T sans restriction HLA [6]. Ils interagiraient de façon restreinte avec les V β du récepteur de la cellule T et entraîneraient une large activation T lymphocytaire [7].

Les données physiopathologiques sont cependant controversées. D'autres hypothèses ont évoqué une réponse oligo-clonale à immunoglobulines A dans les parois vasculaires lors de la phase aiguë de la maladie suggérant ainsi une possible réponse médiée par un antigène conventionnel [8]. L'intervention de facteurs génétiques a également été suggérée [9].

Diagnostic : « facettes multiples typiques, atypiques et incomplètes... »

Formes typiques

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, le diagnostic de maladie de Kawasaki reste clinique. Il repose sur les critères proposés par le *Mucocutaneous Lymph Node Syndrome Research Committee* et validés par le *Center for Disease Control* (CDC) regroupant les critères majeurs décrits initialement par Kawasaki [1] et actualisés par l'*American Heart Association* [3,8,10].

La fièvre est le critère constant et indispensable au diagnostic. Elle est généralement élevée (> 39°C), de durée constamment supérieure ou égale à 5 jours et n'est pas réduite par la prescription d'antipyrétiques ou d'antibiotiques.

4 autres critères sont typiquement nécessaires au diagnostic :

- une conjonctivite bilatérale (indolore et non purulente) ;
- une atteinte oro-pharyngée (chéilite ; stomatite avec langue framboisée ; érythème diffus de la muqueuse pharyngée) ;

* Auteur correspondant.
e-mail : antoine.bourrillon@rdb.aphp.fr

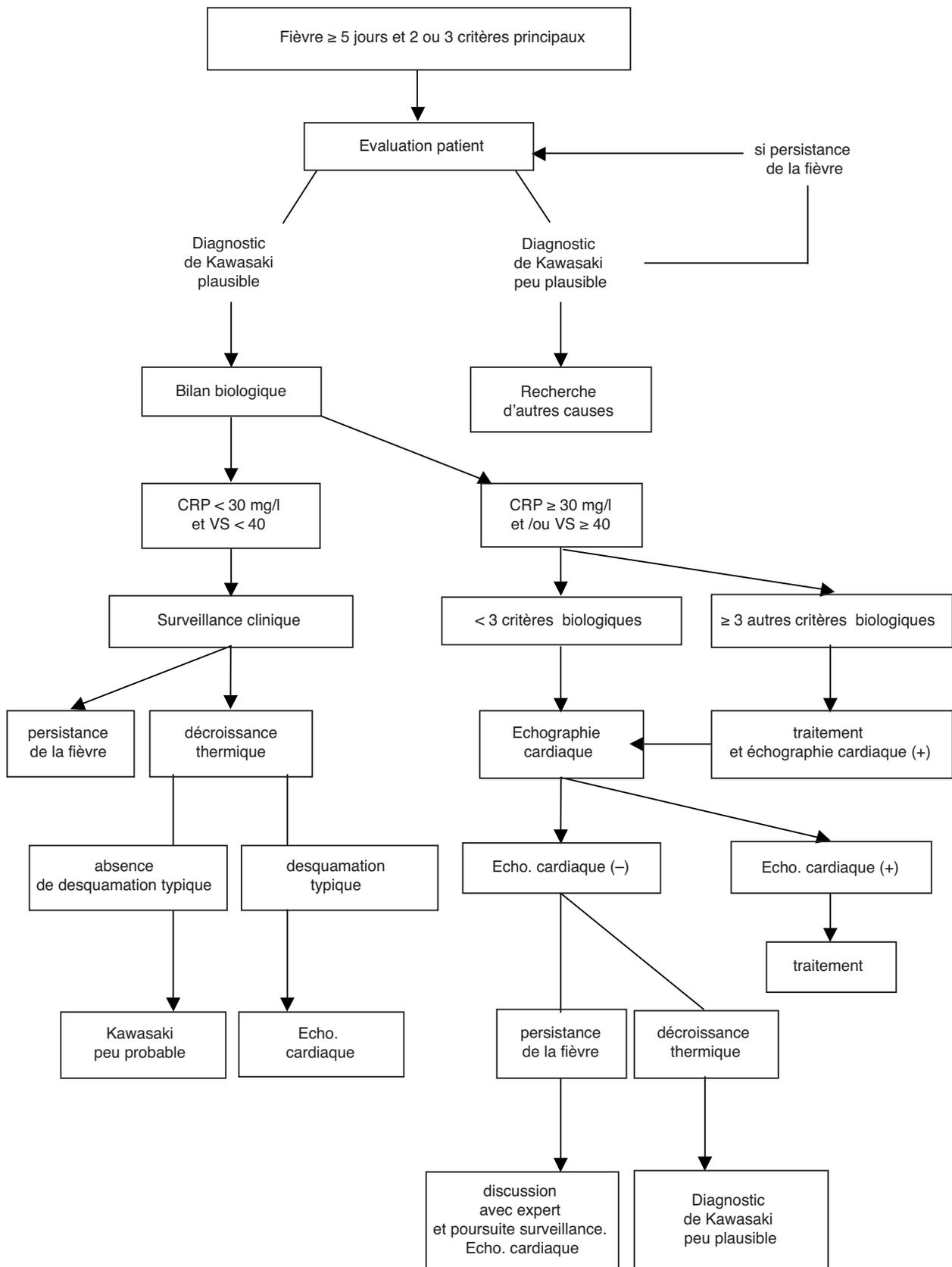


Fig. 1. Démarche diagnostique pour les formes incomplètes et atypiques de la maladie de Kawasaki.

- des adénopathies cervicales de diamètre supérieur ou égal à 1,5 cm ;
 - des éruptions cutanées polymorphes (souvent maculo-papulaires) et diffuses, atteignant volontiers le tronc, les paumes et les plantes et évocatrices au niveau du siège dont la desquamation peut être précoce dès le 5^e jour ;
 - une atteinte des mains et des pieds à type, d'érythème et d'œdème en phase aiguë, avec desquamation péri-inguéale, évocatrice en phase de convalescence (3^e semaine).
- A ces critères diagnostiques majeurs, il conviendrait d'ajouter deux signes fréquemment associés :
- l'hyper-irritabilité chez un enfant devenu difficilement examinable ;
 - l'érythème et l'induration de la cicatrice de vaccination par le BCG actuellement considérées au Japon comme un signe précoce et très spécifique de la maladie [11].

Kawasaki atypique ou incomplet ou les facettes incertaines...

Des manifestations atypiques de la maladie ont été également décrites par Kawasaki dès sa description princeps [1]. Elles méritent d'être recherchées et reconnues car elles sont des éléments d'appoint utiles au diagnostic. Ces manifestations sont diverses :

- arthrites ou arthralgies de topographies diverses selon le stade de la maladie ;
 - atteintes digestives et/ou hépatiques : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ; hydrocholécyste attribuée à une vascularite des muscles de la paroi de la vésicule biliaire [3,11] ; ictère avec augmentation des transaminases hépatiques ;
 - atteintes pulmonaires avec nodules et infiltrats voire atteintes pleurales [11] ;
 - atteintes neurologiques diverses [11] : troubles du comportement (irritabilité ; agitation ; pleurs incessants) ; méningite lymphocytaire ou méningo-encéphalite avec convulsions ; troubles de la conscience voire coma ;
 - exceptionnellement atteintes vasculaires cérébrales (hémiplégie) ; paralysie faciale unilatérale périphérique transitoire mais aussi pertes auditives sur les hautes fréquences (20-35 db).
- Ces atteintes, parfois au premier plan, peuvent être intégrées au sein des formes atypiques de la maladie.

À l'inverse les formes incomplètes du Kawasaki associent à une fièvre inexplicite et constante de durée ≥ 5 jours, 2 ou 3 des critères majeurs de la maladie.

Ce tableau concerne surtout les jeunes nourrissons (< 6 mois) ayant une fièvre durable (volontiers supérieure à 8 jours) qui sont aussi à haut risque de développer une atteinte coronarienne. Un schéma a été proposé par l'AHA pour préciser le diagnostic des formes incomplètes et atypiques de la maladie [11] (fig. 1).

Éléments complémentaires pour le diagnostic

Deux arguments permettront souvent de réintégrer ces formes atypiques et incomplètes dans les contours de la maladie de Kawasaki :

- dans l'immédiat des arguments biologiques ;
- dans l'immédiat et surtout en cours d'évolution, les complications cardiovasculaires (anévrismes coronariens).

Diagnostic biologique

Il n'existe aucun marqueur biologique spécifique de la maladie [11].

Le syndrome inflammatoire (augmentation de la VS et de la CRP) est constant.

Il existe aussi d'autres anomalies décrites selon les résultats des numérations formules sanguines : hyperleucocytose initiale $> 15\ 000/\text{mm}^3$; anémie de type inflammatoire ; hyperplaquettose volontiers tardive (chiffre moyen de $700\ 000/\text{mm}^3$).

On peut observer aussi une pyurie amicrobienne au stade initial de même qu'une protéinurie modérée.

Les complications cardiovasculaires seront développées dans une autre intervention

Pour mémoire, elles sont initialement constituées de myocardites (plus rarement de péricardites ou d'endocardites) ; secondairement, elles sont essentiellement constituées par les anévrismes coronariens dont les risques de survenue ont pu être précisés par le score d'Harada [12], utilisé au Japon. Ce score évalue un risque élevé d'atteintes coronariennes, sur la coexistence de 4 des 7 critères suivants :

- sexe masculin ;
- âge inférieur à 1 an ;
- CRP $> 200\ \text{mg/l}$;
- plaquettes $> 350\ 000/\text{mm}^3$;
- globules blancs $> 12\ 000/\text{mm}^3$; hémocrite $< 30\ %$; albumine $< 3,5\ \text{g/dl}$;

Le score d'Asai plus ancien ajoutait à ces critères : une fièvre prolongée > 15 jours.

Face à tous ces tableaux cliniques évoquant le diagnostic de maladie de Kawasaki, les échographies bidimensionnelles seront systématiques à la recherche la plus habituelle d'une dilatation de la partie proximale des artères coronaires ; cet aspect d'imagerie est beaucoup plus fréquent que les anévrismes véritables uniques ou multiples, susceptibles de régression si traités mais aussi de thromboses, d'infarctus, de rupture, de myocardiopathie ischémique, ou de mort subite, et à plus long terme de certaines pathologies cardiovasculaires du sujet jeune.

Diagnostic différentiel... ou « les facettes variables »

La frontière est souvent ambiguë entre diagnostic différentiel et diagnostic étiologique de certaines pathologies parfois causales ou associées à la maladie :

- infections bactériennes : scarlatine ou infection sévère à streptocoque A bêta-hémolytique ; syndrome du choc toxique staphylococcique ; infections virales telles que primo-infection à EBV, à entérovirus ou adénovirus ;
- réactions d'hyper-sensibilités médicamenteuses (carbamazé-pines) ;
- voire frontière nosologique incertaine avec la périartérite noueuse du nourrisson dont la forme sévère induit également des atteintes coronariennes.

Traitement

Il a deux buts :

- prévenir les atteintes cardiaques par les immunoglobulines humaines par voie intraveineuse ;
- réduire l'inflammation.

Les chapitres thérapeutiques seront développés dans d'autres interventions de cette table ronde. Pour rappel le schéma thérapeutique classique conduit à l'administration d'une première cure d'immunoglobulines ($2\ \text{g/kg}$ en 1 ou 2 jours) [13] associées

à un traitement par l'aspirine à doses anti-inflammatoires (80-100 mg/kg/j en 4 prises pendant 14 jours) avec au moins 48 heures d'apyrexie au décours de ce traitement.

En cas d'échec du traitement par les immunoglobulines (persistance ou récurrence de la fièvre 36 heures après le terme de la perfusion), un deuxième voire un troisième cycle thérapeutique sont possibles [7].

L'indication de la corticothérapie sera discutée dans une autre intervention de cette table ronde.

L'aspirine sera prescrite au cours de la phase subaiguë d'apyrexie aux doses anti-plaquettaires (3 à 5 mg/kg/j) pendant une durée minimale de 6 à 8 semaines en l'absence de complications cardiaques.

Chez l'enfant atteint d'anomalies des artères coronaires, le traitement est poursuivi jusqu'à la régression complète des anévrismes et à vie, en l'absence de régressions de ceux-ci [7].

En conclusion

La maladie de Kawasaki doit être considérée sous toutes les « facettes » de critères diagnostiques variés, souvent atypiques ou incomplets voire parfois mono-symptomatiques [13]. Elle est une pathologie vasculaire inflammatoire dont la complexité étiopathogénique et diagnostique demeure riche de voies de recherches pour le futur.

Références

1. Kawasaki T. Acute febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome: clinical observations of 50 cases. *Jpn J Allergol* 1967;16:178.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, et al. A new infantile acute febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS). Prevaling in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
3. American Heart Association Committee on Rheumatic fever endocarditis and Kawasaki disease. Diagnostic guidelines for Kawasaki's disease. *Am J Dis Child* 1990;144:1218.
4. Yanagawa H, Nakamura Y. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107:E33.
5. Gaudelus J, Guillois B, Paries J, et al. Le syndrome de Kawasaki en France. Enquête rétrospective sur 5 ans. *Med Mal Infect* 1998;28:542-9.
6. Leung DYM, Meissner HC, Schulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-6.
7. Cimaz R, Lega JC. La Maladie de Kawasaki. *La revue du Praticien* 2007;57:1985-8.
8. Rowley AH, Stanford T, Schulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:405-14.
9. Caquard M, Parlier G, Siret D. Forme familiale de la maladie de Kawasaki. A propos de 2 cas dans une fratrie. *Arch Pédiatr* 2006;13:453-5.
10. Burns JC, Glode M. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
11. 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 in the Young American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
12. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease actor. *Paediatr Jpn* 1991;33:805-10
13. Bourrillon A, Seban E, Vitoux Brot C. Le syndrome de Kawasaki.