

La maladie de Kawasaki

Auteurs : R. Cimaz*, J.-C. Lega

Hospice civils de Lyon, université Claude-Bernard, Lyon-1, 69437 Lyon Cedex 03.

***Correspondance : roland.cimaz@chu-lyon.fr**

Editeur scientifique : Professeur Guillevin

Date de création : Décembre 2007

Résumé
Définition
Épidémiologie
Description clinique
Diagnostic
Étiologie et physiopathologie
Évolution
Traitement
Références

Résumé

La maladie de Kawasaki est une vascularite systémique fébrile qui, en l'absence de traitement, se complique d'anévrismes coronaires dans 25 à 30 % des cas. Elle est la cause la plus fréquente de cardiopathies acquises chez les enfants dans les pays industrialisés, et peut constituer un risque de cardiopathie ischémique de l'adulte. Elle a été rapportée dans le monde entier, mais elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques, et spécialement au Japon. L'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 5 ans est estimée à 8,1/100 000 au Royaume-Uni, 17,1/100 000 aux États-Unis, et 112/100 000 au Japon. Le tableau associe à une fièvre constante des signes cutanéomuqueux (conjonctivite, pharyngite, langue framboisée, chéillite, éruption cutanée polymorphe, desquamation des extrémités) et des adénopathies cervicales. Sa pathogénie est encore inconnue, et plusieurs théories ont été proposées, incluant la possibilité d'une infection par micro-organisme sécrétant des toxines et d'un processus lié aux superantigènes. Malgré de nombreuses recherches, il n'y a pas encore de test diagnostique disponible, et son diagnostic repose sur des critères cliniques après exclusion d'autres maladies comportant une fièvre élevée et persistante. Un diagnostic rapide est fondamental, car l'administration précoce d'immunoglobulines par voie intraveineuse associée à l'acide acétylsalicylique diminue la fréquence d'anomalies des artères coronaires à moins de 5 %.

Définition

La maladie de Kawasaki est une vascularite fébrile aiguë systémique du jeune enfant et du nourrisson qui affecte les vaisseaux de moyen et petit calibre¹. Sa gravité est liée au fait qu'un pourcentage non négligeable des patients non traités (25 à 30 %) ont des séquelles cardiovasculaires, notamment des anévrismes coronaires qui peuvent être mortels.

Épidémiologie

La maladie de Kawasaki est la première cause de maladie cardiaque acquise dans l'enfance dans les pays industrialisés (dans les pays en voie de développement, la première cause reste le rhumatisme articulaire aigu). C'est la vascularite la plus fréquente en pédiatrie, après le purpura rhumatoïde.

Même si cette maladie a été rapportée dans le monde entier^{2,4}, elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques, en particulier au Japon. Ainsi, depuis sa description par Tomisaku Kawasaki en 1967, plus de 170 000 cas ont été diagnostiqués au Japon. L'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 5 ans est estimée à 8,1/100000 au Royaume-Uni⁴, 17,1/100000 aux États-Unis⁵, et 112/100000 au Japon⁶. La majorité (80 %) des patients ont moins de 5 ans, avec un pic d'incidence vers l'âge de 12 mois. La maladie est rare avant l'âge de 3 mois, probablement du fait de l'existence d'anticorps d'origine maternelle pendant les premiers mois, et elle est également très rare chez les adolescents et les adultes⁷. Elle est plus fréquente chez les garçons, avec un rapport garçon/fille de 1,5. On observe une périodicité saisonnière, et des épidémies ont été rapportées.

Description clinique

La maladie de Kawasaki débute de manière aiguë avec une fièvre prolongée inexpliquée, supérieure à 38 °C, qui persiste au moins 5 jours et ne répond pas aux antipyrétiques ni aux antibiotiques. Elle dure 1 à 2 semaines chez les patients non traités, mais se résout généralement rapidement, avec l'administration d'acide acétylsalicylique par voie orale et d'immunoglobulines par voie intraveineuse.

Parallèlement à la fièvre, il existe 5 autres critères (*tableau 1*), le diagnostic de maladie de Kawasaki pouvant être retenu si la fièvre est associée à au moins 4 de ces 5 critères.

L'éruption cutanée est dans la majorité des cas polymorphe, non spécifique, diffuse et maculopapulaire (*fig. 1*). Le siège constitue une localisation caractéristique.

La conjonctivite apparaît avec la fièvre ; l'atteinte de la conjonctive bulbaire y est plus importante que l'atteinte palpébrale, et il n'y a pas d'exsudat. L'examen à la lampe à fente montre parfois une uvéite antérieure.

Les atteintes oropharyngées comprennent un érythème des lèvres, une sécheresse, des fissures et parfois des saignements. La langue est framboisée, avec des papilles saillantes et un énanthème.

Les adénopathies cervicales sont souvent antérieures, avec un diamètre supérieur à 1,5 cm, avec ou sans érythème.

Les atteintes des pieds et des mains comportent un érythème des paumes ou des plantes ainsi qu'un œdème. En phase subaiguë, on observe une desquamation périunguëale et des lignes transversales de Beau.

Il est caractéristique, même si cela ne fait pas partie des critères diagnostiques, que les enfants atteints de la maladie de Kawasaki soient extrêmement irritables, et aient un mauvais état général ; cela peut être lié à une méningite aseptique.

D'autres manifestations cliniques peuvent être attribuées à la maladie de Kawasaki, mais ne sont pas incluses dans les critères classiques : arthrite et arthralgies, douleurs abdominales, cholécystite alithiasique, urétrite abactérienne.

Les complications cardiaques surviennent chez 25 à 30 % des patients non traités. La complication la plus importante est représentée par des anévrismes coronaires, qui surviennent habituellement entre 10 et 30 jours après le début de la maladie. Il existe des critères échographiques qui en permettent le diagnostic et la surveillance. Les patients ayant eu une maladie de Kawasaki à l'âge pédiatrique peuvent être atteints d'une artériot/ou athérosclérose précoce et de calcifications des artères co-

Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki

1	Conjonctivite bilatérale
2	Adénopathie cervicale
3	Éruption cutanée
4	Atteinte oropharyngée
5	Atteinte des pieds et des mains

Tableau 1 Pour confirmer le diagnostic, il faut la présence de :

- fièvre + 4 critères au moins
- ou ► fièvre + anévrismes coronaires et moins de 4 critères.

ronaires à l'âge adulte^{8,9}. Il est aussi possible que certains infarctus du myocarde soient liés à une histoire ancienne de maladie de Kawasaki.

On peut distinguer 3 phases cliniques de la maladie:

- la phase aiguë, fébrile, d'une durée de 1 à 2 semaines, caractérisée par la fièvre et les critères classiques (*tableau 1*) ;
- la phase subaiguë, où la fièvre, l'éruption cutanée et les adénopathies cervicales disparaissent alors qu'une irritabilité et une conjonctivite peuvent persister;
- la phase tardive, après disparition des signes cliniques, qui dure jusqu'à la normalisation des paramètres biologiques de l'inflammation (parfois jusqu'à plus de 6 à 8 semaines après le début de la maladie).



Figure 1 Aspect clinique d'un enfant atteint de maladie de Kawasaki.

Diagnostic

Le diagnostic de maladie de Kawasaki est clinique, car il n'existe pas de marqueur biologique spécifique. Les données de laboratoire montrent une inflammation non spécifique. Pendant la phase aiguë, le nombre de plaquettes est normal et on peut même noter parfois une thrombopénie ; ce nombre augmente significativement à la fin de la deuxième semaine. Les urines peuvent montrer la présence de leucocytes et d'hématies sans bactéries. Le liquide céphalorachidien peut contenir un nombre augmenté d'éléments cellulaires. L'interrogatoire et l'examen physique sont essentiels pour l'exclusion d'autres maladies qui entrent dans le diagnostic différentiel, comme des infections virales et bactériennes ou des réactions médicamenteuses (*tableau 2*). L'absence de syndrome inflammatoire (protéine C-réactive, vitesse de sédimentation), une fièvre au long cours ou l'absence de la fièvre, la présence d'atypies cliniques doivent faire remettre en cause le diagnostic de maladie de Kawasaki.

Tous les patients atteints d'une maladie de Kawasaki, typique ou suspectée, doivent faire l'objet d'une surveillance régulière par électrocardiogramme (ECG) et échocardiographie (*fig. 2*). Les ECG peuvent révéler des troubles du rythme, des signes de dysfonctionnement ventriculaire et des ischémies myocardiques. En phase aiguë, on peut aussi observer une myocardite et une péricardite. L'échographie bidimensionnelle est utile pour détecter des dilatations et des anévrysmes coronaires.

Diagnostiques différentiels de la maladie de Kawasaki

Infections virales	Rubéole, adénovirus, entérovirus, primo-infection à EBV, primo-infection à CMV
Infections parasitaires	Toxoplasmose
Infections bactériennes	Scarlatine, syndrome de choc toxique staphylococcique, syndrome d'exfoliation généralisée, adénite cervicale suppurée, maladie des griffes du chat, leptospirose
Intoxication	Acrodynie au mercure ou maladie rose
Réactions médicamenteuses	Réaction d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson
Maladies auto-immunes	Arthrite idiopathique juvénile systémique (maladie de Still), périartérite noueuse, sarcoïdose, syndrome PFAPA

Tableau 2 EBV : virus d'Epstein-Barr ; CMV : cytomégalovirus ; syndrome PFAPA : *periodic fever aphthous ulcerations pharyngitis adenopathy* (fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite, adénite cervicale).

Des anévrismes peuvent être aussi visualisés dans des artères périphériques. Chez les enfants ayant des anévrismes coronaires géants (de diamètre supérieur à 8 mm), une épreuve d'effort peut permettre d'évaluer la fonction myocardique. La tomo-densitométrie coronarienne et l'imagerie par résonance magnétique sont des techniques d'avenir du point de vue diagnostique, et probablement aussi pronostique¹⁰. Dans certains cas, l'angiographie coronarienne sélective peut être aussi utile.

Étiologie et physiopathologie

La cause de la maladie de Kawasaki est inconnue. Il y a de bonnes raisons de penser toutefois qu'infection et maladie de Kawasaki sont étroitement liées. Les arguments reposent, d'une part, sur l'épidémiologie, compte tenu des pics saisonniers et des formes épidémiques de la maladie, et, d'autre part, sur le fait que très souvent la résolution de la maladie est spontanée. L'âge d'apparition plaide aussi pour une cause infectieuse, car il existe peu de cas après la petite enfance, ce qui laisse supposer que l'agent infectieux est immunisant.

Un mécanisme immunitaire est sûrement impliqué dans la pathogénie, notamment dans l'atteinte de l'endothélium vasculaire. On note ainsi une activation des lymphocytes T et des monocytes, des taux élevés de cytokines comme l'interleukine⁶, ainsi que des anticorps anticellules endothéliales. La maladie de Kawasaki, par ses manifestations cliniques et immunologiques, évoque les pathologies médiées par des toxines ; ainsi, le rôle des superantigènes a été évoqué dans sa pathogénie¹¹. Les superantigènes se lient directement aux récepteurs de la cellule T sans restriction HLA. Ils interagissent de façon restreinte avec les V β du récepteur de la cellule T, entraînant un possible biais des répertoires V β 2 et V β 8. Enfin, les superantigènes entraînent une large activation T lymphocytaire. Toutefois, il n'existe pas, à ce jour, de preuve absolue de la responsabilité des superantigènes, et les données des publications sur ce point sont contradictoires. Des études récentes ont montré une réponse oligoclonale à immunoglobuline A dans les parois vasculaires lors de la phase aiguë de la maladie, suggérant aussi une possible réponse médiée par antigène conventionnel.¹²

Parmi les facteurs infectieux incriminés, figurent aussi *Yersinia enterocolitica*, les coronavirus,¹³ les adénovirus, le virus d'Epstein-Barr, et *Herpes virus*.

Évolution

L'évolution de la maladie de Kawasaki est le plus souvent favorable en l'absence de complication coronarienne. Des rechutes sont possibles mais rares. Les dimensions de l'anévrisme coronaire semblent être un facteur pronostique important¹⁴, puisqu'une dilatation supérieure à 4 mm permet de prédire une forte probabilité d'épaississement tardif de l'*intima* et de la *média*. La régression des anévrismes survient dans 60 % des cas dans les 2 ans. Le groupe à haut risque de maladie coronarienne est représenté par les nourrissons d'âge inférieur à 6 mois et par les patients dont la fièvre dure plus de 2 semaines. Parmi les séquelles à long terme, des données récentes suggèrent un risque d'artériosclérose coronaire à l'âge adulte, ainsi que des anomalies morphologiques (épaississement de l'*intima*) et fonctionnelles (contractilité réduite) des artères coronaires¹⁵.

Traitement

Le traitement doit être le plus précoce possible. Il repose sur la prescription d'acide acétylsalicylique (50-80 mg/kg/j lors de la phase aiguë, puis 3-5 mg/kg/j) et sur l'administration d'immunoglobulines par



Figure 2 Échocardiographie d'un enfant avec maladie de Kawasaki et anévrismes coronaires (flèches).
Ao: aorte; C, Cs: coronaires.

voie intraveineuse (2 g/kg en une seule dose)¹⁶. La réponse à ce traitement est généralement très bonne, l'apyrexie étant obtenue en quelques heures. Il a été démontré que la prévalence d'anomalies coronariennes dépend de la dose d'immunoglobulines et non pas de la dose d'aspirine, le traitement par immunoglobulines par voie intraveineuse permettant de réduire la fréquence des anévrismes coronaires à moins de 5 %. L'administration des immunoglobulines doit être précoce, dans la mesure du possible au cours de la première semaine de la maladie; toutefois, en présence de signes d'inflammation persistants, on peut procéder au traitement même après la première semaine. Les mécanismes possibles d'action des immunoglobulines incluent l'effet d'anticorps spécifiques contre des toxines ou agents infectieux, la présence d'anticorps anti-idiotype, ou des effets non spécifiques comme le blocage des récepteurs Fc ou une accélération de la clairance des fractions du complément.

En cas d'échec après perfusion d'immunoglobulines, défini comme la persistance ou la récurrence de la fièvre 36 heures après la fin de la perfusion, on peut procéder à un deuxième et même à un troisième cycle thérapeutique¹.

Les corticoïdes ont longtemps été contre-indiqués dans la maladie de Kawasaki, mais des preuves récentes montrent que la corticothérapie peut être aujourd'hui conseillée en cas d'échec initial des immunoglobulines¹⁷.

L'acide acétylsalicylique est administré à dose anti-inflammatoire pendant la phase aiguë et à dose antiplaquettaire en phase subaiguë. En l'absence de complications cardiaques, une faible dose est maintenue jusqu'à la normalisation de la vitesse de sédimentation et de la numération plaquettaire. Chez les enfants ayant des anomalies des artères coronaires, le traitement est continué jusqu'à la régression complète des anévrismes, et pour toute la vie si ces anévrismes persistent. En cas d'anévrisme géant, il y a parfois nécessité d'une anticoagulation par une antivitamine K ou par héparine et, dans des cas sélectionnés, d'une intervention chirurgicale (pontage, transplantation).

Références

1. 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. *Circulation* 2004;110:2747-71.
2. Falcini F, Cimaz R, Calabri GB, *et al.* Kawasaki disease in northern Italy: a multicenter data collection of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:421-6.
3. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-202.
4. Harnden A, Alves B. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002;324:1424-5.
5. Holman RC, Curns AT. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003;112:495-501.
6. Yanagawa H, Nakamura Y. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107:E33.
7. Pannaraj PS, Turner CL, Bastian JF, Burns JC. Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:789-91.
8. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, *et al.* Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:120-4.
9. Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, Smallhorn JF, Silverman ED, McCrindle B. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. *J Pediatr* 2001;138:400-5.
10. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Douskou M, *et al.* Magnetic resonance angiography is equivalent

to X-Ray coronary angiography for the evaluation of coronary arteries in Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:649-52.

11. Leung DYM, Meissner HC, Shulman ST, *et al.* Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-6.

12. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-43.

13. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, *et al.* Association between a novel human Coronavirus and Kawasaki Disease. *J Infect Dis* 2005;191:499-502.

14. Levy DM, Silverman D, Massicotte P, *et al.* Longterm outcomes in patients with giant aneurysms secondary to Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2005;32:928-34.

15. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000;83:307-11.

16. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gammaglobulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.

17. Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics* 2005;116:989-95.

Rev Prat 2007 ; 57 : 1985-1988