

Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir

Kawasaki disease: What you need to know

F. Bajolle^{a,b,*}, D. Laux^{a,b}

^a Université Paris-Descartes, centre de référence malformations cardiaques congénitales Complexes – M3C, Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

^b Service de cardiologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, centre de référence M3C-Necker, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Disponible sur Internet le 24 août 2012

Résumé

La maladie de Kawasaki est une vascularite aiguë multisystémique qui touche avec prédilection les enfants de moins de cinq ans. Les jeunes enfants, et spécialement ceux de moins d'un an, ont un risque d'atteinte coronaire plus élevé. Bien que l'étiologie de cette maladie reste inconnue, les progrès thérapeutiques à la phase aiguë ont permis de diminuer l'incidence des atteintes coronaires de 25–30 % à 3–5 %. Dans les formes atypiques, le tableau clinique est dominé par un symptôme inhabituel comme des convulsions, une diarrhée sanglante, des adénopathies cervicales compressives, un syndrome néphrotique ou une hyponatrémie. Dans les formes incomplètes, les signes supplémentaires (cliniques et paracliniques), proposés par l'American Heart Association, peuvent guider la démarche diagnostique. La prise en charge initiale repose sur une perfusion lente d'immunoglobulines humaines (IgIV) associée à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire. Cependant, certains patients restent fébriles ou le redeviennent dans les 36 heures suivant la fin de la perfusion d'immunoglobulines. Cette résistance au traitement semble en augmentation dans certaines régions du globe et peut toucher jusqu'à 20 % des patients. Cette réponse insatisfaisante au traitement initial est associée à un risque plus élevé d'atteinte coronaire. Des critères prédictifs de résistance ont été identifiés et permettent de renforcer le traitement médical par une seconde injection d'IgIV. De plus, les corticoïdes en bolus ou l'anti-TNF α (infliximab) semblent être des options thérapeutiques intéressantes pour l'avenir. Enfin, d'autres traitements, n'ayant pas fait l'objet d'études contrôlées dans les formes réfractaires, pourraient être de bonnes alternatives : agents cytotoxiques (cyclophosphamide, cyclosporine, méthotrexate), plasmaphérèse, l'exsanguino-transfusion mais aussi l'abciximab, spécialement chez les patients avec anévrismes. Des modifications vasculaires sont souvent observées chez les patients suivis pour maladie de Kawasaki, même chez les enfants sans atteinte coronaire initiale. En effet, il existe une moindre capacité de vasodilatation des artères coronaires (dysfonction endothéliale) et des facteurs de risque d'athérosclérose chez les anciens patients tels que la dyslipidémie, la diminution de l'élasticité vasculaire, l'augmentation de la protéine C-réactive, du stress oxydatif et des cytokines inflammatoires. Cependant, il n'est pas clairement établi que les anciens patients ont un risque coronaire plus élevé. Les études épidémiologiques de la prochaine décennie devraient donner des réponses plus claires d'autant que ces patients ont désormais atteint l'âge de l'athérosclérose. En conclusion, le diagnostic de maladie de Kawasaki impose une surveillance initiale stricte par un cardiopédiatre. Le suivi cardiologique est organisé en fonction de l'existence ou non d'une atteinte coronaire. Des complications tardives telles que des sténoses ou des thromboses coronaires peuvent survenir mais restent rares. Ainsi, il faut être rassurant avec les parents, surtout pour ceux dont les enfants n'ont pas eu de lésion coronaire ou qui ont eu des lésions régressives, tout en préconisant une prévention des facteurs de risques cardiovasculaires à l'âge adulte.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fanny.bajolle@nck.aphp.fr (F. Bajolle).

Abstract

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis syndrome occurring mostly in children younger than 5 years of age. Especially young infants (< 1 year) have an increased risk of coronary artery lesions (CAL). Whereas the etiology of KD is still unknown, progress in treatment during its acute phase has decreased the incidence of CAL from 25–30% to 3–5%. In “atypical KD”, the clinical picture is dominated by an unusual symptom as seizure, bloody diarrhea, compressive cervical adenopathy, nephrotic syndrome or hyponatremia. To make a diagnosis in case of “incomplete KD”, the supplementary criteria (clinical and biological) suggested by the American Heart Association can be helpful. Once the diagnosis established, the treatment of choice is the intravenous administration of immunoglobulin associated to aspirin at anti-inflammatory dose. However, some patients remain feverish within 36 hours following the end of immunoglobulin administration. This treatment resistance seems increasing in some regions of the globe and can touch up to 20% of patients. The unsatisfactory answer to the initial treatment is associated to a higher risk of CAL. Predictive criteria of resistance have been identified and allow to strengthen the medical treatment with a second administration of immunoglobulins. Moreover, methylprednisolone pulse therapy and tumor necrosis factor- α blockade (infliximab) appear to be interesting therapeutic options in the future. At last, other treatments have not been the object of controlled studies yet but are alternatives in refractory forms e.g. cytotoxic agents (cyclosporine A, cyclophosphamide, methotrexate), plasmapheresis, plasma exchange or abatacept, especially in patients with aneurysms. Sclerotic vascular changes are often observed in post-Kawasaki disease patients, including those without coronary lesions during the acute phase. Indeed, endothelial dysfunction and risk factors for the development of atherosclerosis, such as dyslipidemia, decreased vascular elasticity, increased C-reactive protein, oxidative stress, and inflammatory cytokines, are known to be present in the late phase of KD. However, it is not clearly established that the survivors of KD carry a higher risk of coronary disease. The epidemiological studies of the next decade should give clearer answers as far as these patients henceforth achieved the age of the atherosclerosis. In conclusion, the diagnosis of KD imposes a strict supervision by a pediatric cardiologist initially. The follow-up is organized according to the existence or non-existence of coronary artery lesions. Late complications as stenosis or coronary thrombosis can occur but remain rare. Thus, it is necessary to be reassuring with the parents, especially for those whose children had no or regressive CAL, while recommending a prevention of the cardiovascular risk factors in the adulthood.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. INTRODUCTION

La maladie de Kawasaki a été décrite par Tomisaku Kawasaki au Japon en 1961. Le diagnostic clinique fait poser l'indication d'un traitement intraveineux par immunoglobulines humaines (IgIV), associé à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire [1]. Il s'agit d'une vascularite multisystémique atteignant, avec prédilection, les enfants de moins de cinq ans. La maladie de Kawasaki est la seconde vascularite la plus fréquente de l'enfant après le purpura rhumatoïde. Son incidence augmente à travers le monde et reste toujours plus élevée en Asie [2]. Elle est évaluée à 216 cas pour 100 000 enfants de moins de cinq ans par an au Japon [2]. Elle résulte probablement de l'exposition à un agent étiologique ou environnemental, couplée à une prédisposition génétique [3]. Certains groupes HLA prédominent (HLA-BW22, HLA-BW51) [4] et un polymorphisme des gènes régulant la réponse immune et prédisposant à la maladie est hautement probable. Des perturbations immunologiques majeures sont en cause [5]. Cette panvascularite touche essentiellement les artères de moyen calibre, avec un tropisme électif pour les artères coronaires et un risque de lésions coronaires de 30 % en cas de traitement par aspirine seul. Les patients de moins d'un an ou de plus de huit ans ont un risque plus élevé d'anévrisme coronaire. À long terme, le suivi sera organisé en fonction de l'existence ou non d'une atteinte coronaire [1].

2. DIAGNOSTIC

La fièvre fait toujours partie du tableau clinique. Elle doit être associée à quatre des cinq critères majeurs pour que le diagnostic soit posé avec certitude. Les critères majeurs sont définis par l'American Heart Association Committee On Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease [1]. Dans les formes atypiques, le tableau clinique est dominé par un symptôme inhabituel : convulsions, œdème pulmonaire, diarrhée sanglante secondaire à une entérocolite, ascite, obstruction des voies aériennes supérieures, épiglottite, adénopathies cervicales compressives, hémolyse, syndrome néphrotique ou hyponatrémie. Des syndromes de défaillance multiviscérale, ou forme grave d'emblée, ont été rapportés. Ces formes se différencient des formes incomplètes où la fièvre de plus de cinq jours et associée à seulement deux ou trois critères cliniques ou biologiques classiques. Alors, les signes supplémentaires doivent être recherchés et le cardiologue peut aider le pédiatre à décider ou non d'un traitement par immunoglobulines. En effet, une échographie cardiaque anormale peut signer le diagnostic et faire débiter le traitement [1]. Enfin, un des signes cliniques supplémentaires peu connu en France est l'érythème induré ou l'ulcération de la cicatrice du BCG. Il est présent chez un tiers des patients asiatiques vaccinés par le BCG, donc plus fréquent que les adénopathies [6]. Une étude japonaise rapporte qu'un érythème ou la formation d'une croûte au niveau de la cicatrice de BCG était

présente chez 50 % des patients. La fréquence augmentait à plus de 70 % lorsque les enfants étaient âgés de trois à 20 mois [6].

3. TRAITEMENT

La prise en charge initiale et à moyen terme est synthétisée sur la Fig. 1. Elle repose sur une perfusion lente d'IgIV associée à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire [1]. Le traitement par l'aspirine à dose anti-inflammatoire ne diminue pas la fréquence des lésions coronaires, raison pour laquelle son utilisation à cette dose est très discutée actuellement [6]. Cependant, les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) maintiennent l'indication de la dose anti-inflammatoire suivie d'une dose antiplaquettaire [7]. Le traitement de choix et de première intention reste la perfusion d'IgIV. Elle doit être faite le plus précocement possible et idéalement dans les sept premiers jours de fièvre. Elle reste efficace après dix jours de fièvre et permet la résolution de l'inflammation mais elle est trop tardive pour prévenir la survenue de lésions coronaires [8]. Enfin, certains patients restent fébriles ou le redeviennent dans les 36 heures suivant la fin de la perfusion d'immunoglobulines [1]. On parle de formes résistantes ou réfractaires. Cette résistance est évaluée à 20 % des cas mais semble en augmentation dans certaines régions du

Tableau 1

Critères prédictifs de résistance dans la maladie de Kawasaki.

Facteurs prédictifs de résistance aux IgIV
Enfant de moins de 6 mois
Diagnostic précoce avant 4 jours de fièvre
Anomalies biologiques initiales : plaquettes $\leq 300,109/L$, CRP ≥ 80 mg/L, ALAT ≥ 80 UI/L
Polynucléaires hyperfragmentés
Albumine basse
Anomalies échographiques initiales

CRP : protéine C-réactive ; ALAT : alanine amino-transférase ; UI : unité internationale.

globe (États-Unis) où elle peut atteindre 38 % [6]. Cette réponse insatisfaisante au traitement initial est associée à un risque plus élevé d'atteinte coronaire. Des critères prédictifs de résistance ont été identifiés (Tableau 1). Ces non-répondeurs doivent donc être traités par une seconde dose d'immunoglobulines de 2 g/kg [8]. Récemment, le score d'Egami, qui aide à prédire le caractère résistant de la maladie, a été utilisé dans une étude randomisée pour évaluer le bénéfice d'un bolus de corticoïdes associé aux IgIV [9,10]. Ce score est calculé grâce à différents données en comptant un point par item : enfant âgé de moins de six mois, traitement par IgIV avant quatre jours de fièvre, nombre de plaquettes inférieur ou égal à $300 \times 10^9/L$, CRP supérieure ou égale à 80 mg/L et deux points pour l'item ALAT supérieur ou égale à 80 IU/L [9]. Lorsque le score d'Egami est supérieur ou égal à 3, il permet d'identifier les patients résistants avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 76 %. Dans l'étude japonaise d'Ogata et al., les patients résistants, selon le score d'Egami, qui reçoivent un bolus de corticoïdes (30 mg/kg) et une perfusion d'héparine associés à la seconde injection d'IgIV sont plus améliorés que les patients résistants recevant seulement une seconde injection d'IgIV [10]. D'autres traitements pourraient s'avérer utiles dans ces formes particulièrement sévères où le taux de facteurs inflammatoires tels que le *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) est très élevé en phase aiguë et corrélé au risque d'atteinte coronaire et d'anévrismes. Cette cytokine agit en synergie avec l'interleukine 1 (IL1), l'interféron γ (IFN- γ) et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [6]. Ainsi, les anticorps anti-TNF α (infliximab) pourraient être une alternative thérapeutique intéressante dans l'avenir [6]. D'autres traitements, n'ayant pas fait l'objet d'études contrôlées dans les formes réfractaires, pourraient être des bonnes alternatives : agents cytotoxiques (cyclophosphamide, ciclosporine, méthotrexate), mais aussi la plasmaphérèse ou l'exsanguino-transfusion. L'utilisation de statines pourrait améliorer l'inflammation vasculaire chronique et la dysfonction endothéliale [6]. Enfin l'abciximab, inhibiteur des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa pourrait s'avérer utile chez les patients avec anévrismes grâce à un effet positif sur le remodelage vasculaire [6]. Cependant, la majorité de ces traitements n'ont fait l'objet d'aucune étude randomisée et leur utilisation doit rester exceptionnelle et argumentée par des experts. Enfin, on conseille d'attendre au minimum six semaines (de préférence trois mois) après une perfusion d'IgIV pour administrer des

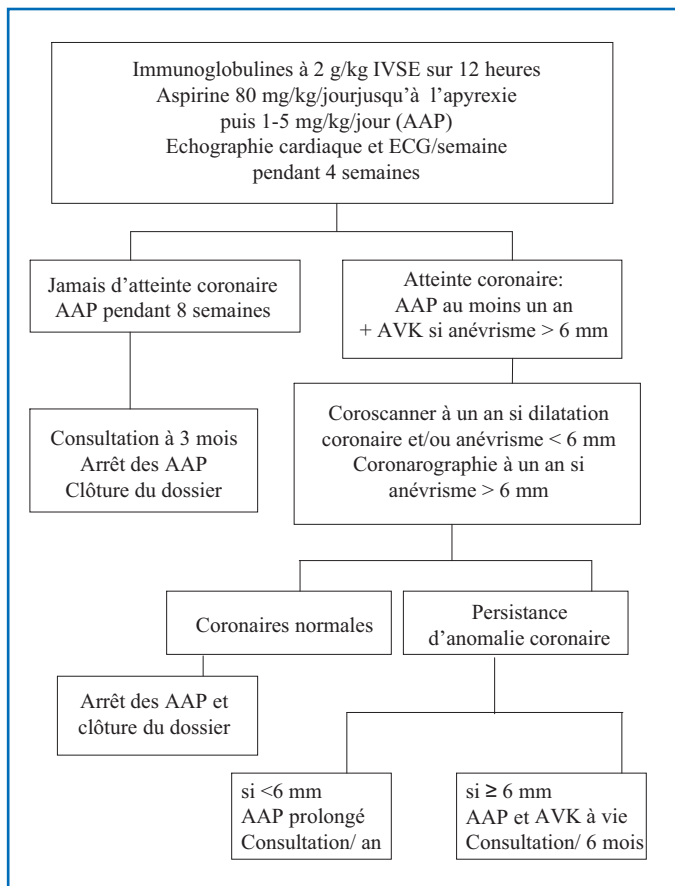


Fig. 1. Prise en charge de la maladie de Kawasaki. AAP : antiagrégant plaquettaire ; AVK : antivitamine K ; ECG : électrocardiogramme ; IVSE ; intraveineux à la seringue électrique.

vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle pour éviter d'entraver leur efficacité.

4. EXPLORATIONS CARDIAQUES

Elles comportent un électrocardiogramme (ECG) et une échographie cardiaque (Fig. 2). Les anévrismes coronaires surviennent le plus souvent **entre le dixième et le 25^e jour** d'évolution. Différentes institutions définissent les anomalies coronaires (Tableau 2) [1]. Les facteurs de risque d'anévrismes ainsi que leur évolutivité sont décrites dans le Tableau 3 [1]. Enfin, la maladie évolue en trois phases : la phase aiguë (j0–j10) où l'atteinte cardiaque est rare, la phase subaiguë (j10–j20) où le diagnostic de complication coronaire est le plus fréquent et la phase de convalescence (j20–j70) où l'on peut voir des anévrismes et/ou des sténoses cicatricielles surtout lorsqu'il y a eu des complications coronaires à la seconde phase.

Tableau 2

Définition des anomalies coronaires.

Selon le ministère de la Santé japonaise	Selon l'American Heart Association
Coronaire anormale si la lumière est > 3 mm chez les enfants de moins de 5 ans	Anévrismes de petite taille < 5 mm
Coronaire anormale si la lumière est > 4 mm chez les enfants de plus de 5 ans	Anévrismes de taille moyenne entre 5 à 8 mm
Coronaire anormale si coronaire irrégulière ou coronaire dont un segment fait plus de 1,5 fois le segment adjacent	Anévrisme géant > 8 mm

5. SUIVI À LONG TERME

Le risque de lésion coronaire est de moins de 5 % chez les enfants traités précocement et comporte différents types de lésions : dilatation coronaire (2,3 %), anévrisme (1 %), anomalie valvulaire (0,49 %), d'anévrisme géant (0,35 %), sténose

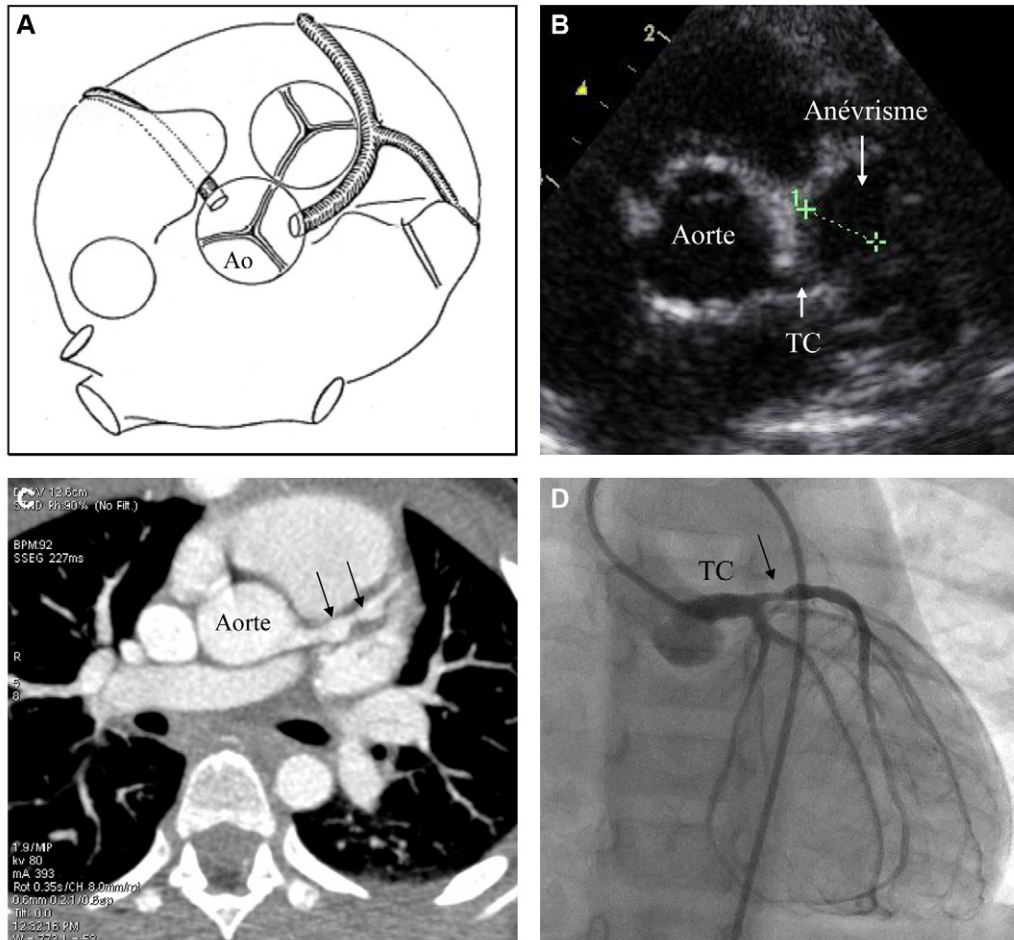


Fig. 2. Explorations cardiovasculaires. A. Schéma des coronaires normales se jetant dans l'aorte (Ao) au centre du cœur. B. Échographie cardiaque avec un tronc commun (TC) normal et régulier puis un anévrisme avec une perte de parallélisme des parois. C. Scanner cardiaque montrant des anévrismes en chapelet (flèches) de la coronaire gauche. D. Coronarographie montrant une sténose de la coronaire gauche (flèche) à un an du diagnostic.

Tableau 3

Facteurs de risque et évolutivité des anévrismes coronaires.

Facteurs prédictifs de développement des anévrismes

Sexe masculin

Âge inférieur à 1 an et supérieur à 8 ans

Fièvre et une éruption prolongées (retard diagnostic)

Formes réfractaires ou résistantes (nécessitant une deuxième dose d'IgIV)

Intensité et persistance du syndrome inflammatoire, de la thrombocytose, de l'anémie, de l'hyperleucocytose et de l'élévation de la CRP

Persistance d'une albuminémie basse

Facteurs prédictifs de régression des anévrismes

Enfant âgé de moins de un an

Caractéristiques des anévrismes

Petite taille

Morphologie fusiforme

Localisation distale

Facteurs prédictifs de persistance des anévrismes et risques encourus

Anévrismes géants (> 8 mm)

Morphologie sacculaire

Risques

Thrombose

Infarctus

Cicatrisation avec sténoses au bout proximal et distal de l'anévrisme

IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; CRP : protéine C-réactive

coronaire (0,06 %) et infarctus (0,01 %) [11]. Le suivi à long terme est établi selon une stratification du risque [1]. On peut être amené à faire un scanner cardiaque ou une coronarographie en cas d'atteinte coronaire. L'IRM cardiaque pourrait également trouver une place dans la surveillance des patients avec atteinte coronaire. Finalement, la question d'un risque augmenté de maladie coronaire à l'âge adulte reste discutée. Le fait que la maladie touche essentiellement les enfants et que les premières séries datent des années 1970, fait que le nombre de malades ayant des investigations cardiovasculaires complexes à long terme est faible. Les anomalies histologiques vasculaires dans la maladie de Kawasaki sont différentes de celles de l'athérosclérose. Cependant, il existe une moindre capacité de vasodilatation des artères coronaires (dysfonction endothéliale), même chez les enfants sans atteinte coronaire initiale. De plus, il a été montré qu'il existe d'autres facteurs de risque d'athérosclérose chez les anciens patients tels que la dyslipidémie, la diminution de l'élasticité vasculaire, l'augmentation de la protéine C réactive, du stress oxydatif, des cytokines inflammatoires... [11]. Les études de la prochaine décennie devraient donner des réponses plus claires d'autant que les premiers patients ont désormais atteints l'âge de l'athérosclérose. Actuellement, il faut être rassurant avec les parents surtout pour ceux dont les enfants n'ont pas eu de lésion coronaire ou qui ont eu des lésions régressives, tout en

préconisant une prévention des facteurs de risques cardio-vasculaires à l'âge adulte.

6. CONCLUSION

La maladie de Kawasaki est le plus souvent bénigne mais elle peut être grave lorsqu'il y a une atteinte coronaire irréversible. Heureusement, cela est devenu exceptionnel depuis qu'elle est traitée de manière précoce et efficace par les immunoglobulines. La prise en charge est très standardisée. Les complications cardio-vasculaires doivent être recherchées systématiquement. L'information des parents sur la maladie de Kawasaki est spécifique. Elle permet d'éviter une angoisse parentale prolongée surtout lorsque les artères coronaires sont normales après le premier mois d'évolution.

DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

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] Uehara R, Belay E. Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79–85.
- [3] Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005;9:185–94 [Review].
- [4] Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al. Kawasaki disease: infection, immunity and genetics. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:998–1004 [Review].
- [5] Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E, et al. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989;2:1298–302.
- [6] Kuo HC, Yang KD, Chang WC, et al. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol* 2012;53:4–11.
- [7] Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl. 2):e737S–801S.
- [8] Muta H, Ishii M, Yashiro M, et al. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics* 2012;129:e291–7.
- [9] Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237–40.
- [10] Ogata S, Ogihara Y, Honda T, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129:e17–23.
- [11] Fukazawa R. Long-term prognosis of Kawasaki disease: increased cardiovascular risk? *Curr Opin Pediatr* 2010;22:587–92 [Review].