



Reçu le :
19 mars 2012
Accepté le :
7 juillet 2012
Disponible en ligne
28 août 2012

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Maladie de Kawasaki : quoi de neuf en 2012 ?

Kawasaki disease: What's new in 2012?

M. Piram*, I. Koné-Paut

Service de pédiatrie générale et rhumatologie pédiatrique, centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant (CeRèMAI), CHU de Bicêtre, AP-HP, université Paris Sud, 78, avenue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Les plus grands experts internationaux de la maladie de Kawasaki (MK) se sont réunis du 7 au 10 février dernier à Kyoto lors du 10^e symposium international sur cette maladie. Ce symposium, riche en échanges entre chercheurs et cliniciens de spécialités et d'horizons différents, a été marqué par la participation exceptionnelle du professeur Tomisaku Kawasaki qui fêtait ses 87 ans. La première journée fut consacrée à l'épidémiologie. Connue comme très fréquente dans les populations asiatiques, la MK semble ubiquitaire. Son incidence augmente en Asie et en Australie, atteignant 240 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans en 2010 au Japon tandis qu'elle reste stable entre 15 et 25 enfants sur 100 000 de moins de 5 ans aux États-Unis et au Canada [1]. En Europe, son incidence encore évaluée dans peu de pays, varie entre 5 et 10 enfants sur 100 000 de moins de 5 ans. Au Japon, le nombre de formes incomplètes augmente, atteignant près d'un tiers des cas, alors même que les complications cardiaques diminuent. Ce phénomène peut être expliqué par l'efficacité du traitement précoce ou par un possible sur-diagnostic de la maladie. À l'inverse, les données épidémiologiques sont pauvres ou inexistantes en Amérique du Sud, en Afrique, en Europe de l'Est, au Proche- et Moyen-Orient et dans le sous-continent Indien où la MK semble encore très mal connue.

Certains pays rapportent une saisonnalité avec des pics d'incidence en hiver (Canada, Corée, Japon), en été (Corée), ou encore au printemps (Taiwan) ou en automne (Inde, Costa Rica). D'autres pays trouvent un lien avec la pluviométrie : saison des pluies au Costa Rica et au Japon pendant les mois les plus secs en Inde. Des chercheurs de l'institut océanographique de l'université de Californie et de l'institut climatologique de Barcelone ont montré un lien entre les

variations des vents dans la couche troposphérique et les pics d'incidence au Japon et sur la côte ouest des États-Unis [2]. Si ce lien entre vents et MK se confirme dans d'autres régions du monde, il sera licite de penser que la MK peut être déclenchée par un agent aéroporté. La découverte d'inclusions cytoplasmiques dans le poumon de trois patients laisse supposer l'existence d'une famille virale inconnue comme facteur étiologique de la MK [3]. Toutefois aucun agent, conventionnel ou non, n'a pu être identifié à ce jour. La deuxième journée était axée sur la recherche fondamentale. L'étiologie de la MK reste inconnue, probablement multifactorielle, impliquant des facteurs extrinsèques (infections, facteurs environnementaux) et intrinsèques (facteurs génétiques). Les années 2000 ont vu une nette progression du nombre de publications concernant la génétique de la MK due à l'amélioration des technologies et aux collaborations internationales (test de déséquilibre de liaison, analyse de liaisons familiales, séquençage pan-génomique), le but étant de mieux cerner l'étiologie et de comprendre sa surreprésentation dans les populations asiatiques. Des études préalables [4,5] avaient décrit des loci de susceptibilité dans les gènes *ITPKC* (chromosome 19) et *CASP3* (chromosome 4) dans des populations japonaises et caucasiennes. De nouvelles études pan-génomiques (*Genome wide association study* [GWAS]) ont permis de trouver de nouveaux loci de susceptibilité associés à la MK, notamment le gène *FCGR2A* qui code pour le Fc récepteur FcγRIIA (CD32a), membre d'une famille de récepteurs pour les IgG présents sur de nombreux types cellulaires (cellules NK, monocytes et macrophages) et responsables de leur activation [6]. L'augmentation plasmatique du TNFR-1 (récepteur de type 1 du *tumor necrosis factor*) et du taux de la protéine PRV-1 (*polycythemia rubra vera 1*), intervenant dans la différenciation des granulocytes, suggère une dérégulation immunitaire chez les patients atteints de MK résistants aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Ces marqueurs, actuellement non utilisables en

* Auteur correspondant.
e-mail : maryam.piram@bct.aphp.fr

pratique courante, pourraient dans le futur aider à identifier les patients non répondeurs aux IgIV et à risque de développer des anomalies coronaires. L'analyse des gènes exprimés dans les thrombocytes des patients lors des premiers jours de la maladie (en moyenne 5 jours) montre une activation de la voie du complément et de la voie de l'immunité innée, suggérant que l'activation concomitante de ces deux voies peut être un facteur déclenchant la MK. Des études sur des modèles murins suggèrent que la survenue d'anomalies coronaires serait liée à une suractivité des métalloprotéases matricielles (MMP-9) suite à une sécrétion de TNF α par les cellules T activées [7]. La survenue d'anomalies coronaires serait différente selon le terrain génétique et le taux de production de cytokines (IL6, IFN δ , TNF α , IL10) [8]. L'IL1 β et la caspase-1 semblent jouer un rôle important dans le développement des anomalies coronaires. Un modèle murin de MK (caspase1 $^{-/-}$ et IL1R $^{-/-}$) naturellement résistant au déclenchement d'une MK expérimentale par extrait de *Lactobacillus casei* a développé des anomalies coronaires après injection d'IL1 β . Ces lésions ont pu être traitées par des injections d'un antagoniste du récepteur de l'IL1 (Anakinra[®]) pendant 3 à 5 jours [9]. Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles thérapeutiques pour les patients résistants aux IgIV. L'examen anatomopathologique cardiaque réalisé chez 42 patients (32 autopsies, 8 transplantations cardiaques et 1 anévrisme coronaire excisé) retrouvait trois types d'anomalies : une artérite nécrosante aiguë responsable de la morbi-mortalité précoce, une vasculite subaiguë à chronique et une prolifération myofibroblastique endoluminale. Seules les deux dernières formes étaient retrouvées au niveau des artères pulmonaires, des veines et de l'aorte. Les deux dernières journées du congrès étaient consacrées à la thérapeutique et à l'imagerie. La MK est la première cause de cardiopathie ischémique acquise de l'enfant. Elle se complique dans 15 à 20 % des cas d'anomalie des artères coronaires (dilatation, anévrismes, sténoses, obstructions, calcifications, réseaux collatéraux), mais aussi de myocardite et d'anomalies valvulaires. Une évaluation précoce puis à long terme des altérations anatomiques et fonctionnelles est indispensable afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. L'échocardiographie recherche des anévrismes coronaires ou des anomalies de la fonction cardiaque. Il s'agit d'un bon examen diagnostique des dilatations et sténoses, mais qui n'est pas performant pour l'ischémie ou la fibrose. En l'absence de dilatation ou en présence d'une dilatation transitoire en phase aiguë, elle doit être renouvelée à 1 mois, 2 mois, 6 mois, 1 an puis à 5 ans. En cas d'anomalies coronaires, il est nécessaire d'identifier leur progression, de prédire celles qui sont à risque d'ischémie myocardique et d'évaluer les lésions tardives. La méthode de référence est actuellement l'angiographie coronaire. Elle permet de bien visualiser les détails des artères coronaires et d'étudier leur paroi lorsqu'elle est couplée à l'échographie endocoronaire. Cependant, ces méthodes ont l'inconvénient d'être invasives. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque pourrait être une alternative intéressante,

permettant de visualiser les anomalies anatomiques, fonctionnelles, ainsi que des signes minimes d'ischémie [10]. Sa sensibilité et sa spécificité restent toutefois à préciser. D'autres examens peuvent être utiles selon le contexte : radiographie du thorax (taille du cœur, calcifications), échographie de stress, scintigraphie de perfusion, PET-scan, etc.

La première ligne thérapeutique dans la MK est la perfusion d'IgIV à la dose de 2 g/kg associée à l'aspirine. Ce traitement a permis une nette diminution de l'incidence des anomalies cardiovasculaires, en particulier des anévrismes coronaires [11]. Toutefois, la réduction du nombre d'anévrismes coronaires géants reste insuffisante. De plus, 15 à 20 % des patients ne répondent pas aux IgIV et sont à haut risque de complications cardiaques. Des alternatives thérapeutiques sont nécessaires. Des Ig synthétiques, plus efficaces chez la souris que les Ig humaines, sont en cours d'élaboration, mais ne seront pas utilisables dans un futur proche. Actuellement, l'attitude la plus communément admise, en cas d'échec de la première perfusion d'IgIV, est de réaliser une seconde perfusion à la même dose. En cas d'échec, la réalisation de bolus de méthylprednisolone (30 mg/kg/j) pendant 3j puis relais per os peut être une alternative thérapeutique. L'association prednisolone (2 mg/kg/j) + IgIV (2 g/kg) d'emblée chez les patients à haut risque de développement d'anomalies coronaires (score de Kobayashi ≥ 5) [12,13] permet une diminution de l'incidence des anomalies coronaires à quatre semaines, en comparaison avec les IgIV seules (3 % versus 13 %, $p = 0,01$). Cependant, les scores de risque existants n'ont été validés que dans les populations asiatiques. Une alternative est l'utilisation d'infliximab (5 mg/kg) en cas d'échec des IgIV. Ce traitement, bien toléré, est de plus en plus utilisé. Toutefois un syndrome inflammatoire important avec des taux élevés de protéine C-réactive et de cytokines pro-inflammatoires serait un facteur limitant l'efficacité de ce traitement. Une étude de phase III randomisée, contrôlée, en double insu comparant l'association IgIV + infliximab en première intention versus IgIV + placebo est en cours aux États-Unis. Les inclusions ne sont pas terminées, mais l'analyse intermédiaire ne semble pas montrer de différence significative sur le taux de non-réponse et sur la survenue d'événements coronaires. De par son action anti-neutrophilique, l'ulinastatin administré avec les IgIV et l'aspirine pourrait diminuer le nombre de patients résistants aux IgIV (13 % versus 22 %, $p < 0,001$) [14]. D'autres traitements comme la ciclosporine (4 à 8 mg/kg/j per os) ou le méthotrexate (0,3 mg/kg par semaine) ont été utilisés en cas d'échec des 2 perfusions d'IgIV, mais leur efficacité reste à démontrer. Le risque d'anomalies irréversibles de la paroi artérielle avec sténose et occlusion est important lorsque la dilatation coronaire dépasse 6 mm. Les infarctus du myocarde peuvent causer une insuffisance ventriculaire gauche voire le décès. Le taux de survie à long terme dépend en partie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les opérations de revascularisation coronaire visent à prévenir les infarctus du myocarde. Les méthodes utilisées sont l'angioplastie coronaire percutanée ou

le pontage coronarien. Dans le cas de lésions calcifiées, l'association d'une athérectomie rotative avec pose de stent augmente les chances de réussite de l'angioplastie. Le risque de réintervention pour sténoses répétées serait moins important à long terme chez les patients traités par pontage coronarien [15]. La survie à 25 ans chez les enfants traités par pontage coronarien est excellente (95 %) avec une meilleure perméabilité en cas de greffe artérielle. Près de deux tiers des enfants sont indemnes d'événement cardiovasculaire dans les 25 ans qui suivent l'opération. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont la sténose (précoce), l'obstruction (tardive), l'athérosclérose (tardive). Les enfants ayant eu une MK sans dilatation coronaire semblent garder des coronaires anatomiquement normales à l'âge adulte. Des anomalies du métabolisme lipidique avaient été rapportées chez ces patients, mais sans manifestations cliniques ni augmentation de la mortalité. En résumé, de nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans la prise en charge de la MK, en particulier une reconnaissance plus précoce de la maladie permettant un traitement rapide, facteur déterminant pour limiter le risque d'anomalies coronaires. Les découvertes récentes semblent prometteuses et ouvriront probablement la voie à de nouvelles thérapeutiques comme les anti-IL1. D'ici-là, une intensification thérapeutique dès le début de la maladie pourrait être une option intéressante chez les patients à haut risque d'anomalies coronaires. Avec les avancées technologiques, l'IRM cardiaque a de bonnes chances de remplacer progressivement le cathétérisme cardiaque. L'augmentation constante du nombre de MK en Asie rend la recherche étiologique primordiale et un immense effort international est mené afin de mieux décrire l'épidémiologie de la maladie, de mener des études génétiques de grande envergure, et de tester des hypothèses immunologiques. En France, un registre national a été mis en place depuis 2011 ainsi qu'un site Internet dédié (www.kawanet.fr). Toutes les informations concernant l'inclusion des patients sont disponibles auprès de Martha Darce, attachée de recherche clinique au +33 1 45 21 63 08 ou martha.darce@bct.aphp.fr ou auprès des auteurs de cet éditorial.

Déclaration d'intérêts

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

Financement : Ministère de la santé (PHRC national).

Références

- [1] Uehara R, Belay E. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79–85.
- [2] Rodó X, Ballester J, Cayán D, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep* 2011;1:152.
- [3] Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a “new” virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2011;203:1021–30.
- [4] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008;40:35–42.
- [5] Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 2010;15:2898–906.
- [6] Khor CC, Davila S, Breunis WB. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011;43:1241–6.
- [7] Lau AC, Duong TT, Ito S, et al. Matrix metalloproteinase 9 activity leads to elastin breakdown in an animal model of Kawasaki disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:854–63.
- [8] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, et al. Administration of human immunoglobulin suppresses development of murine systemic vasculitis induced with *Candida albicans* water-soluble fraction: an animal model of Kawasaki disease. *Mod Rheumatol* 2010;20:160–7.
- [9] Lee YH, Schulte DJ, Shimada K, et al. IL-1 β is Crucial for Induction of Coronary Artery Inflammation in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Circulation* 2012;125:1542–50.
- [10] Tacke CE, Kuipers IM, Groenink M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for noninvasive assessment of cardiovascular disease during the follow-up of patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:712–20.
- [11] Miura M, Matsuoka M, Kohno K, et al. Methylprednisolone pulse therapy in Kawasaki disease. *Nihon Rinsho* 2008;66:338–42.
- [12] Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomized, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613–20.
- [13] Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki F disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:145–7.
- [14] Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation* 2011;124:2822–8.
- [15] Muta H, Ishii M. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for stenotic lesions after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010;157:120–6.