

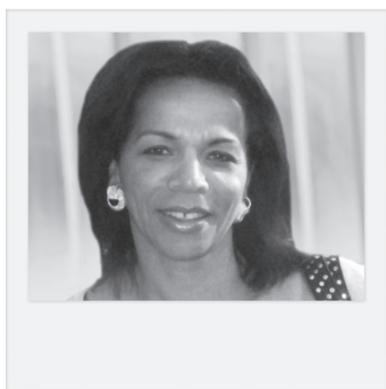
# Maladie de Kawasaki :

## actualités thérapeutiques

**RÉSUMÉ :** La maladie de Kawasaki (MK) est une maladie aiguë et rare, mais qui peut léser les vaisseaux coronaires de façon définitive, représentant alors la première cause de cardiopathie acquise à l'âge pédiatrique dans les pays industrialisés. Elle touche avant tout les enfants de moins de 5 ans, beaucoup plus rarement de jeunes adultes avant l'âge de 40 ans.

L'introduction du traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en 1984, associé à l'aspirine, a permis une réduction significative de la fréquence des lésions coronaires à 3-5 % (20-30 % sans traitement), permettant en parallèle d'améliorer notablement le pronostic global de la MK.

Mais, 10-20 % des patients traités par une cure de 2 g/kg IVIg demeurent fébriles ou redeviennent fébriles dans les 48 heures, et sont à haut risque de développer des lésions coronaires. Ce qui nécessite, d'une part, de trouver un traitement alternatif efficace et, d'autre part, d'identifier des marqueurs cliniques et biologiques de résistance aux IgIV qui pourraient permettre soit une intensification d'emblée du traitement par IgIV en les associant par exemple aux corticoïdes, soit le choix d'un autre traitement qui reste à définir.



→ **I. KONÉ-PAUT**

Pédiatrie générale,  
Rhumatologie pédiatrique,  
CeRéMAI centre de référence des  
Maladies auto-inflammatoires,  
CHU de Bicêtre,  
Université de Paris-Sud, PARIS.

### Les IgIV comme traitement de référence de la maladie de Kawasaki aiguë

Le traitement de référence de la maladie de Kawasaki (MK) (**tableau 1**) repose sur l'administration d'une seule perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (2 g/kg) (niveau d'évidence A), dans les 10 jours après le début de la fièvre, idéalement dans un délai de 7 jours [1, 2]. Pour des enfants non traités après J10 de fièvre, le traitement par IgIV reste indiqué s'ils sont toujours fébriles, s'ils présentent des signes d'inflammation systémique (CRP et/ou VS élevée), ou s'ils présentent des signes de vascularite coronaire (niveau d'évidence C). Si l'association de l'aspirine à doses anti-inflammatoires aux IgIV reste recommandée, son rôle préventif dans le développement des anévrismes coronaires n'a jamais été démontré [3, 4]. Par ailleurs, l'innocuité de l'aspirine à des

doses dépassant 80 mg/kg dans cet orage cytokinique peut exposer à de sérieuses complications comme le syndrome d'activation macrophagique.

Les doses actuelles recommandées sont donc de 30-50 mg/kg/j, à répartir en 3 ou 4 prises, lors de la phase aiguë puis de 3-5 mg/kg/j après la disparition de la fièvre depuis 48 heures et chute de la CRP, pendant au moins 6 semaines. La mise en route de ce traitement dans les délais permet l'obtention d'une apyrexie dans environ 80 % des cas; cependant, 15-20 % des patients restent fébriles au-delà de 48 heures, et nécessitent un retraitement ou un traitement alternatif [5].

### Résistance au traitement par IgIV

La définition d'une résistance aux IgIV est la persistance ou la recrudescence de

**Fièvre ≥ 5 jours****≥ 4 des 5 signes cliniques principaux**

- Modification des extrémités.
- Exanthème polymorphe.
- Conjonctivite bulbaire bilatérale non exsudative.
- Érythème des lèvres ou de la cavité orale.
- Lymphadénopathies cervicales habituellement unilatérales > 1,5 cm de diamètre.

**Si moins de quatre critères cliniques et 5 jours de fièvre, le diagnostic se fait en présence d'anomalies coronaires.**

**Recommandation importante :** en présence de ≥ 4 des critères principaux, le diagnostic de MK peut être porté à J4 de la maladie. Les cliniciens expérimentés ayant traité beaucoup de MK peuvent établir le diagnostic avant J4. Le diagnostic de MK peut être porté avant J5 de fièvre si les autres signes sont présents.

**TABLEAU I :** Critères de diagnostic de la maladie de Kawasaki (d'après [5]).

la fièvre dans les heures suivant la perfusion d'IgIV. Deux questions importantes émergent de ces éléments. La première est quel traitement appliquer après échec d'une perfusion d'IgIV? La seconde est quel schéma thérapeutique pourrait-on proposer de plus efficace pour augmenter le taux de réponse aux IgIV? Avec intérêt particulier pour l'emploi des corticoïdes.

La résistance au traitement par IgIV pose problème car elle est fortement associée à la présence d'une vascularite et notamment d'une atteinte coronaire. D'autres facteurs prédictifs de non réponse aux IgIV ont été identifiés, et différents scores ont été proposés. Le score de prédiction d'Egami compte pour 1 point, nourrisson de moins de 6 mois, traitement institué avant J4 de fièvre, plaquettes < ou =  $30 \times 10^9$ /L, CRP ≥ 8 mg/dL, et 2 points pour ALAT ≥ 80 IU/L. En utilisant un *cut-off* de 3 ou plus, on peut déterminer le risque de résistance aux IgIV avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 76 % [6]. Le score de Kobayashi compte pour 2 points respectivement: natrémie ≤ 133, traitement ≤ J4 et pour 1 point: nourrisson < 12 mois, CRP ≥ 10 mg/L, ALAT ≥ 100 UI/L, plaquettes ≤  $300\,000 \times 10^9$ /L. Pour un score ≥ 5, la spécificité est de 87 % dans la population

non japonaise et sa sensibilité de 33 % [7]. Ces scores peu sensibles peuvent donc éventuellement ne pas prendre en compte des patients à risque de résistance aux IgIV, et ne doivent pas être pris en compte en exclusivité lors de la décision thérapeutique pour un patient donné.

### Reconnaître et intensifier le traitement des patients à "haut risque" de MK sévère

Les dernières recommandations anglaises, éditées après revue de la littérature, considèrent comme facteur de risque de MK sévère: un âge < 1 an, la résistance à une première perfusion d'IgIV (incluant la persistance d'une CRP élevée), des anomalies hépatiques, une hypoalbuminémie et une anémie, la présence d'un syndrome d'activation macrophagique ou d'un choc, la présence d'anévrismes coronaires et/ou périphériques avec inflammation persistante coronaires, un score de Kobayashi ≥ 5 [8].

Dans une étude publiée dans le *Lancet* en 2013 (dans laquelle 125 patients ont été randomisés pour recevoir des IgIV associées à de la prednisolone et 123 pour recevoir des IgIV seules, 4 (3 %) patients ayant reçu des corticoïdes contre

28 patients (23 %) ( $p < 0,0001$ ) ayant reçu des IgIV seules ont fait des anévrismes coronaires. Il est recommandé, en Angleterre, une intensification thérapeutique d'emblée avec les corticoïdes *per os* à 2 mg/kg en décroissance progressive pour arrêter au bout de 3 semaines, ou sous forme de méthylprednisolone IV à 0,8 mg/kg IV pendant 5-7 jours [9].

### Quel traitement après échec des IgIV?

Devant une résistance à une première cure d'IgIV, fièvre persistante ou réapparaissant dans les 48 heures, il semble logique de proposer une deuxième perfusion d'IgIV, même si actuellement aucune étude ne permet de conclure que cette attitude est plus efficace (et moins délétère) qu'un autre traitement alternatif. Cette attitude a concerné 23 % des patients traités dans le registre français de la MK: Kawanet (données non publiées).

Quelques études essentiellement ouvertes ont suggéré un effet thérapeutique des anti-TNF, particulièrement l'infliximab, chez des patients en échec du traitement par IgIV. Pour autant, aucune étude n'avait jusqu'ici analysé l'intérêt de l'infliximab en renforcement thérapeutique des IgIV, en première intention.

Une étude contrôlée randomisée, récemment publiée dans le *Lancet* par A.H. Tremoulet *et al.*, a étudié l'effet de l'infliximab (*versus* placebo), administré en première intention avant la première perfusion d'IgIV, chez 196 patients traités dans deux centres aux États-Unis, l'objectif premier ayant été de constater une différence significative en termes de résistance aux IgIV [10]. L'objectif primaire n'a pas été atteint puisqu'aucune différence n'était constatée entre les deux groupes, mais certaines différences ont été constatées sur certains objectifs secondaires dans le groupe prétraité par infliximab: une durée de la fièvre réduite de 1 jour, une diminution plus

## REVUES GÉNÉRALES

### Cardiopédiatrie

rapide des paramètres inflammatoires biologiques (CRP, VS) à 2 semaines et une amélioration significative de la tolérance aux IgIV. De plus, l'infliximab semblait favoriser une amélioration plus rapide des lésions coronaires initialement, mais sans différence, après le 15<sup>e</sup> jour. Un des biais importants dans cette étude était le faible taux de résistance aux IgIV observé dans le groupe placebo (11 %), qui peut être responsable du manque de puissance des résultats n'ayant pas permis de satisfaire l'objectif premier de l'étude.

Des études ultérieures sont donc nécessaires : il faudra améliorer le format, adapté à un événement rare dans une maladie rare et agrémenté d'études permettant d'évaluer indirectement par des marqueurs biologique, un effet précis sur l'inflammation et sur les lésions vasculaires.

#### Quelle surveillance après une MK ?

Au diagnostic d'une MK, tout patient doit avoir une échographie cardiaque initiale qui sera suivie, dans tous les cas, d'un contrôle à 2 semaines et à 6 semaines d'évolution.

>>> S'il n'y a aucune lésion à 6 semaines, arrêt de l'aspirine à dose anti-agrégante.

>>> Si anévrisme coronaire < 8 mm sans sténose, continuer l'aspirine jusqu'à résolution des anomalies avec surveillance échographique toutes les 6 semaines, surveillance à vie (prévention des facteurs de risque cardiovasculaires, test d'effort, IRM/scanner cardiaque).

>>> Si anévrismes > 8 mm (chez un nourrisson Z score > 7) et/ou sténose, aspirine plus anti-vitamine K à vie, échographie toutes les 6 semaines, indication à une angiographie, surveillance à vie (prévention des facteurs de risque

#### POINTS FORTS

- ➔ Diagnostiquer tôt la MK reste le meilleur moyen de prévenir les complications cardiaques en initiant un traitement par IgIV avant le 10<sup>e</sup> jour de fièvre.
- ➔ Reconnaître les patients les plus sévères et/ou le plus à risque est un point critique pour la décision d'un renforcement thérapeutique initial ou un traitement alternatif qui reste à définir (corticoïdes, biothérapie).

cardiovasculaires, test d'effort, IRM/scanner cardiaque) [8].

#### Conclusion

Malgré les bénéfices très importants apportés par les IgIV, le traitement de la MK reste très complexe et devra, autant que possible, s'adapter au mieux à la situation de chaque patient après une évaluation soigneuse des formes les plus sévères et les plus à risque de résistance au traitement par IgIV. Le renforcement thérapeutique par les corticoïdes paraît justifié chez les patients les plus sévères. Toutefois, la décision et les modalités d'administration nécessitent d'être discutées avec un centre expert, au vu de leur enjeu critique sur le devenir cardiovasculaire de ces patients. Le traitement de seconde ligne après un premier échec par les IgIV ne peut être standardisé en raison du manque d'études cliniques concluantes. L'avis d'un centre expert pour discussion de chaque situation est vivement recommandé.

#### Bibliographie

1. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BURNS JC *et al.* The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*, 1986;315:341-347.
2. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BEISER AS *et al.* A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*, 1991;324:1633-1639.
3. DURONGPISITKUL K, GURURAJ VJ, PARK JM *et al.* The prevention of coronary artery

aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*, 1995;96:1057-1061.

4. TERAI M, SHULMAN ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*, 1997;131:888-893.
5. 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;110:2747-2771.
6. EGAMI K, MUTA H, ISHII M *et al.* Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2006;149:237-240.
7. KOBAYASHI T, INOUE Y, TAKEUCHI K *et al.* Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*, 2006;113:2606-2612.
8. ELEFThERIOU D, LEVIN M, SHINGADIA D *et al.* Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Childhood*, 2014, March 4.
9. KOBAYASHI T, SAJI T, OTANI T *et al.* RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2012;379:1613-1620.
10. TREMOULET AH, JAIN S, JAGGI P *et al.* Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, Feb 24.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.