

I Revues générales

Maladie de Kawasaki : 1967-2017, 50 ans d'histoire, que faut-il en retenir ?

RÉSUMÉ : Rapportée pour la première fois dans la littérature en 1967, la maladie de Kawasaki vient tout juste de souffler ses 50 bougies. Son tropisme lésionnel électif pour les artères coronaires fait d'elle la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant. L'optimisation et la précocité de la prise en charge initiale grâce à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses ont bouleversé le pronostic de cette vascularite infantile. L'utilisation raisonnée, en fonction du risque coronaire, d'un traitement anticoagulant au long cours devrait aussi contribuer à améliorer le devenir cardiologique des patients les plus sévèrement atteints. Enfin, pour tous, une attention très particulière doit être portée à vie à la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires.

À travers ces quelques pages, nous souhaitons vous présenter les principales étapes qui ont marqué l'histoire de la maladie de Kawasaki du Japon à l'Europe. Nous souhaitons, aussi, vous rappeler les principales formes cliniques qu'elle peut revêtir (classiques ou incomplètes). Enfin, nous voulions vous donner les clés actualisées de sa prise en charge à court comme à long terme.



F. BAJOLLE,

A. MOREAU DE BELLAING

Unité Médico-Chirurgicale de Cardiologie
Congénitale et Pédiatrique,
Centre de référence Malformations
Cardiaques Congénitales Complexes –
M3C,
Hôpital Necker-Enfants malades,
Université Paris Descartes, Sorbonne
Paris Cité.

D'hier à aujourd'hui, ce que l'histoire nous apprend...

Depuis sa première description au Japon par Tomisaku Kawasaki [1], l'incidence de cette **vascularite multisystémique** continue d'augmenter à travers le monde bien qu'elle reste toujours plus élevée en Asie (incidence **30 fois** plus importante au Japon qu'en France) [2]. Elle est désormais décrite dans tous les groupes ethniques et toucherait 9 pour 100 000 enfants français de moins de 5 ans (soit environ **600 nouveaux cas/an en France**). Des **formes de l'adulte** ont été rapportées pour la première fois en 1977. Les symptômes majeurs décrits étant les mêmes que chez l'enfant [3].

La maladie de Kawasaki est une panvascularite qui atteint les artères de moyen calibre et en particulier les artères coro-

Glossaire

AVK : Anti-Vitamine K
CD : Coronaire Droite
ECG : ElectroCardioGramme
FDRCV : Facteurs De Risque CardioVasculaires
INR : International Normalized Ratio
IVA : coronaire InterVentriculaire Antérieure
VS : Vitesse de Sédimentation
BB : Bêta-Bloquant
Ig : Immunoglobuline

naires. Malgré de nombreuses études sur le sujet, son étiologie reste encore très **incertaine** [4]. Elle est probablement due à l'exposition à un agent environnemental ou infectieux combinée à une **prédisposition génétique** [4]. Ainsi, dans la littérature **japonaise**, le taux de **récur-rance** individuelle est de 3 % et le risque relatif de survenue de la maladie est multiplié par 10 dans la fratrie d'un enfant

Revue générale

atteint par rapport à la population générale dans l'année qui suit [2] ! Plusieurs gènes de prédisposition ont d'ores et déjà été identifiés dont FCGR2A, CASP3, HLA classe II, BLK, IPTKC et CD40. En outre, la physiopathologie de la maladie de Kawasaki fait intervenir des perturbations immunologiques majeures et une réaction inflammatoire aberrante [2], raisons pour lesquelles de nouvelles cibles thérapeutiques sont en cours d'évaluation (ciclosporine, abciximab, plasmaphérèse).

Le pronostic de la maladie de Kawasaki est corrélé à la survenue de **lésions coronariennes** qui peuvent apparaître après plusieurs jours d'évolution et être repérées à l'échocardiographie. Le taux de mortalité calculé au Japon est actuellement de 0,015 %. Le pic de mortalité de la maladie se situe entre le 15^e et le 45^e jour suivant le début de la fièvre, période durant laquelle la vascularite coronaire est concomitante de la thrombocytose et de l'état d'hypercoagulabilité.

De **nouveaux outils d'imagerie** se sont développés afin d'aider à l'évaluation à long terme de la maladie de Kawasaki (anatomie et répercussion sur la fonction cardiaque) de manière non invasive (coroscaner, PET-scan) et/ou non irradiante (IRM de stress à l'adénosine) [5]. Enfin, de larges études ont permis d'évaluer les **techniques interventionnelles** (athérectomie rotative) et **chirurgicales** (pontage avec artère mammaire) pour la réparation des coronaropathies les plus sévères [2, 6].

Comment faire le diagnostic ?

La maladie de Kawasaki est devenue exceptionnellement grave depuis qu'elle est traitée de manière **précoce** et efficace par les immunoglobulines (Ig). Il est donc impératif d'en faire le diagnostic le plus tôt possible. Elle survient préférentiellement en hiver et au début du printemps. Elle touche avec prédilection les enfants âgés de 1 à 5 ans (plus

fréquemment les garçons que les filles) mais peut également survenir chez le **nourrisson de moins de 6 mois** pour qui le risque coronarien est majeur [7]. Il faut donc savoir y penser à tous les âges. Son diagnostic est **clinique** [2] !

Le tableau "classique" est aigu, dominé par une fièvre prolongée de plus de 5 jours associée à une **irritabilité constante** apparaissant brutalement, une conjonctivite bilatérale, un exanthème polymorphe, une chéilite, des œdèmes des extrémités et des adénopathies cervicales (**fig. 1**). Des formes "incomplètes" existent également. Leur gravité n'en est pas moindre. Pour ces dernières, un arbre décisionnel proposé par l'*American Academy of Paediatrics* permet de guider le pédiatre à l'aide d'outils cliniques et biologiques simples (**fig. 1**) [8]. L'échographie cardiaque peut aussi orienter le diagnostic. Enfin, certains diagnostics différentiels égarent parfois le clinicien et retardent la prise en charge (**fig. 1**). Une **co-infection virale** ne doit pas suffire à exclure une maladie de Kawasaki !

Les complications coronaires font toute la gravité de la maladie de Kawasaki, notamment la survenue d'**anévrismes géants** susceptibles de provoquer une **ischémie myocardique** par thrombose coronaire. Ces complications sont particulièrement fréquentes en l'absence de traitement (25 % *versus* 4 % en cas de traitement précoce). Les différentes atteintes coronaires sont désormais définies en fonction du Z-score coronaire. 20 % des patients ont une dilatation coronaire et 5 % ont un anévrisme (géant dans 1 % des cas) (**fig. 1**). La réalisation d'une échocardiographie par un cardiopédiatre est donc indispensable mais **ne doit pas retarder** l'initiation du traitement par immunoglobulines. Le bilan cardiologique doit aussi comprendre un **ECG** à la recherche de troubles de conduction, de troubles du rythme (atteinte inflammatoire du système conducteur) ou de tout argument électrique en faveur d'une myocardite ou d'une péricardite.

D'autres lésions peuvent parfois être rencontrées lors de l'échographie initiale (fuite mitrale ou dilatation aortique par exemple) mais sont le plus souvent transitoires. Pour les patients **sans complication coronaire**, l'échographie cardiaque doit être répétée à 1-2 semaines puis 5-6 semaines après le traitement par immunoglobulines. Pour les patients **avec anomalies coronaires importantes** et évolutives, un suivi échographique plus rapproché est nécessaire : au moins 2 échographies par semaine doivent être réalisées jusqu'à ce que les mesures des dimensions luminales arrêtent de progresser, puis au moins une échographie par semaine durant les 45 premiers jours, puis une par mois jusqu'au 3^e mois, afin de déterminer le risque coronarien et de rechercher la présence de thrombi.

Quelle stratégie thérapeutique adopter à court et long terme ?

La prise en charge initiale de la maladie de Kawasaki est **urgente** et repose sur l'association d'immunoglobulines intraveineuses (2 g/kg) [9] et d'aspirine à dose anti-inflammatoire (**fig. 2**). Les autres anti-inflammatoires doivent être proscrits en raison du risque de syndrome de Reye. On parle de Kawasaki "**réfractaire**" lorsque la fièvre persiste au-delà de 36 heures de traitement bien conduit. Cette réponse insatisfaisante au traitement est associée à un risque plus élevé d'atteinte coronaire. Une **deuxième dose** d'immunoglobulines (Ig) doit alors être entreprise (2 g/kg) [10]. On rappelle qu'il est préférable de différer la vaccination ROR et varicelle de 11 mois après une perfusion d'immunoglobulines [11].

Après obtention de l'apyrexie et selon la sévérité de la maladie, une anti-aggrégation plaquettaire par **aspirine** doit être maintenue 6-8 semaines ou à vie notamment en cas de lésions coronariennes persistantes (50 mg/jour avant l'âge d'un an et 100 mg/jour après l'âge d'un an). En cas d'anévrismes géants, une **anti-coagulation** par héparine relayée par

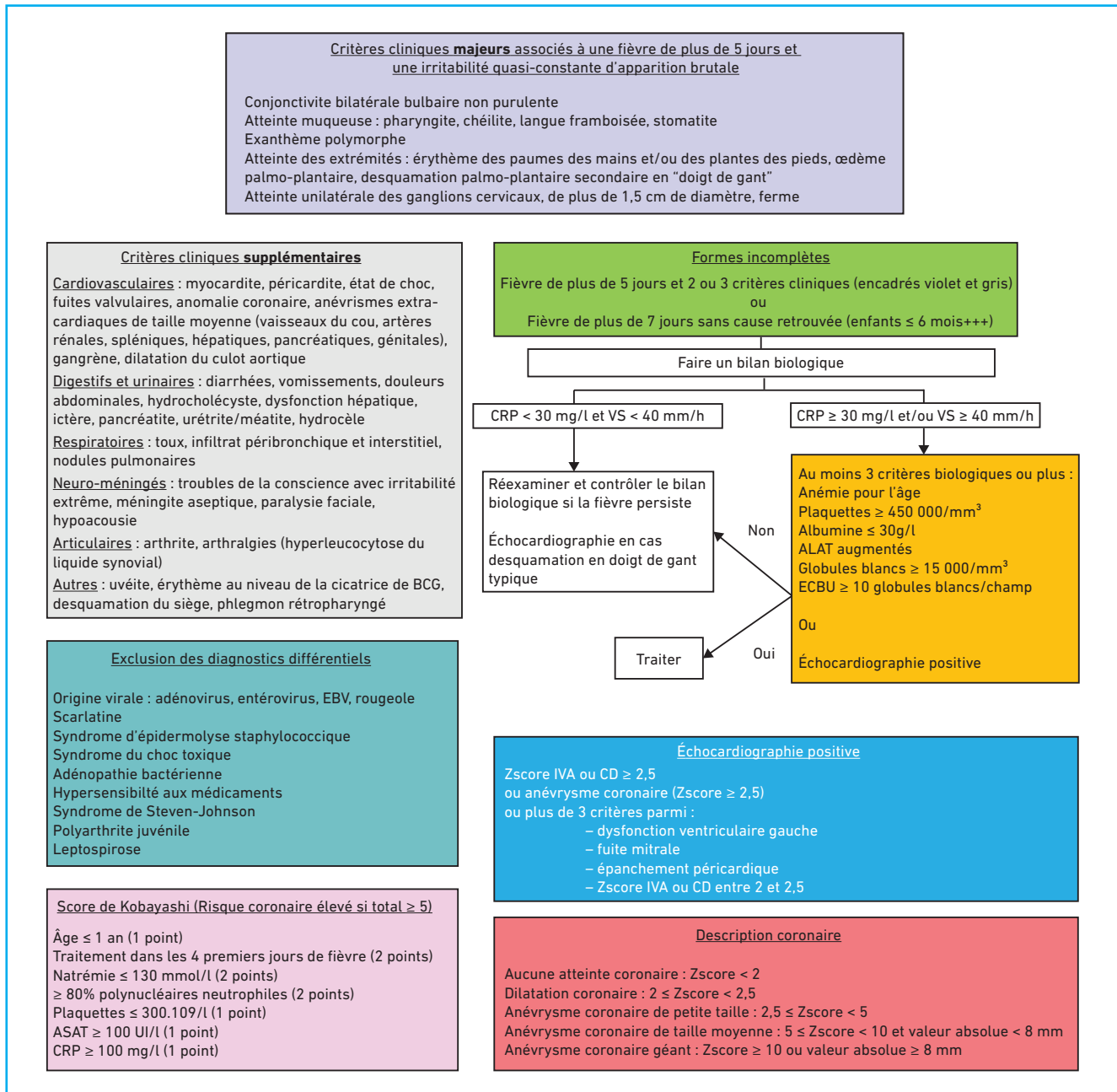


Fig. 1 : Diagnostic de la maladie de Kawasaki : arbre décisionnel conduisant au diagnostic (d'après Maladie de Kawasaki. EMC – Angéiologie 2017).

anti-vitamine K (AVK) doit être débutée au plus vite (fig. 2). L'INR cible est de 2,5 et une éducation aux AVK avant le retour à domicile doit toujours être entreprise.

En cas de formes coronariennes sévères ou de fièvre rebelle, des traitements complémentaires peuvent être discutés

au cas par cas avec le cardiopédiatre tels que : bolus de corticoïdes [12], anti-TNF α (infliximab) [13], cyclosporine, double anti-aggrégation plaquettaire (clopidogrel).

Actuellement, beaucoup d'équipes françaises débutent une **corticothérapie** dès

la phase initiale de la maladie, en association à la première dose d'Ig. Toutefois, son intérêt reste encore discuté et n'a pour l'instant été démontré que dans des populations japonaises pour lesquelles le background génétique est différent des populations caucasiennes [12]. Son utilisation doit donc **rester mesurée** et discu-

Revue générale

tée au cas par cas en fonction des facteurs de risque de complications coronaires.

Si le tableau initial de la maladie de Kawasaki est aigu et mime une maladie infectieuse, son évolution est, elle, **chronique** en particulier en cas de lésions coronaires non régressives. Des complications tardives telles que des sténoses ou des **thromboses coronaires** peuvent apparaître tout au long de la vie. En cas d'anévrismes géants, les patients ont un risque majoré d'infarctus et de mort subite dans les 2 premières années qui suivent le diagnostic mais ils sont également plus à risque de **syndrome coronarien aigu** à l'âge adulte [14]. Ils ne doivent donc pas être perdus de vue et un suivi à long

terme par un cardiopédiatre doit être organisé à l'image de celui proposé par le "Committee On Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease" et adapté par le Centre de Référence M3C-Necker (**fig. 2**). Ce dernier est stratifié en fonction de la gravité des lésions coronariennes initiales selon un arbre décisionnel précis [2].

Enfin, la **transition vers l'âge adulte** est indispensable et peut faire l'objet d'un programme d'éducation thérapeutique [15]. La contraception devra être évoquée (éviter pilule augmentant le risque de thrombose) ainsi que le projet conceptionnel en cas d'anévrismes résiduels (prophylaxie thrombo-embolique *per-partum*).

En cas de lésions coronaires résolues ou persistantes (anévrismes ou sténoses), les patients sont considérés à **haut risque cardiovasculaire** [16]. Ils doivent donc être éduqués à la prévention des principaux autres classiques facteurs de risque tels que le tabac et la dyslipidémie. La consommation de cocaïne doit aussi être redoutée. **L'activité sportive** doit être encouragée.

Conclusion

La maladie de Kawasaki est une **vascularite fréquente** désormais bien connue des pédiatres. L'existence d'arbres décisionnels stratifiés en permet une **prise en charge uniformisée** et optimisée, notam-

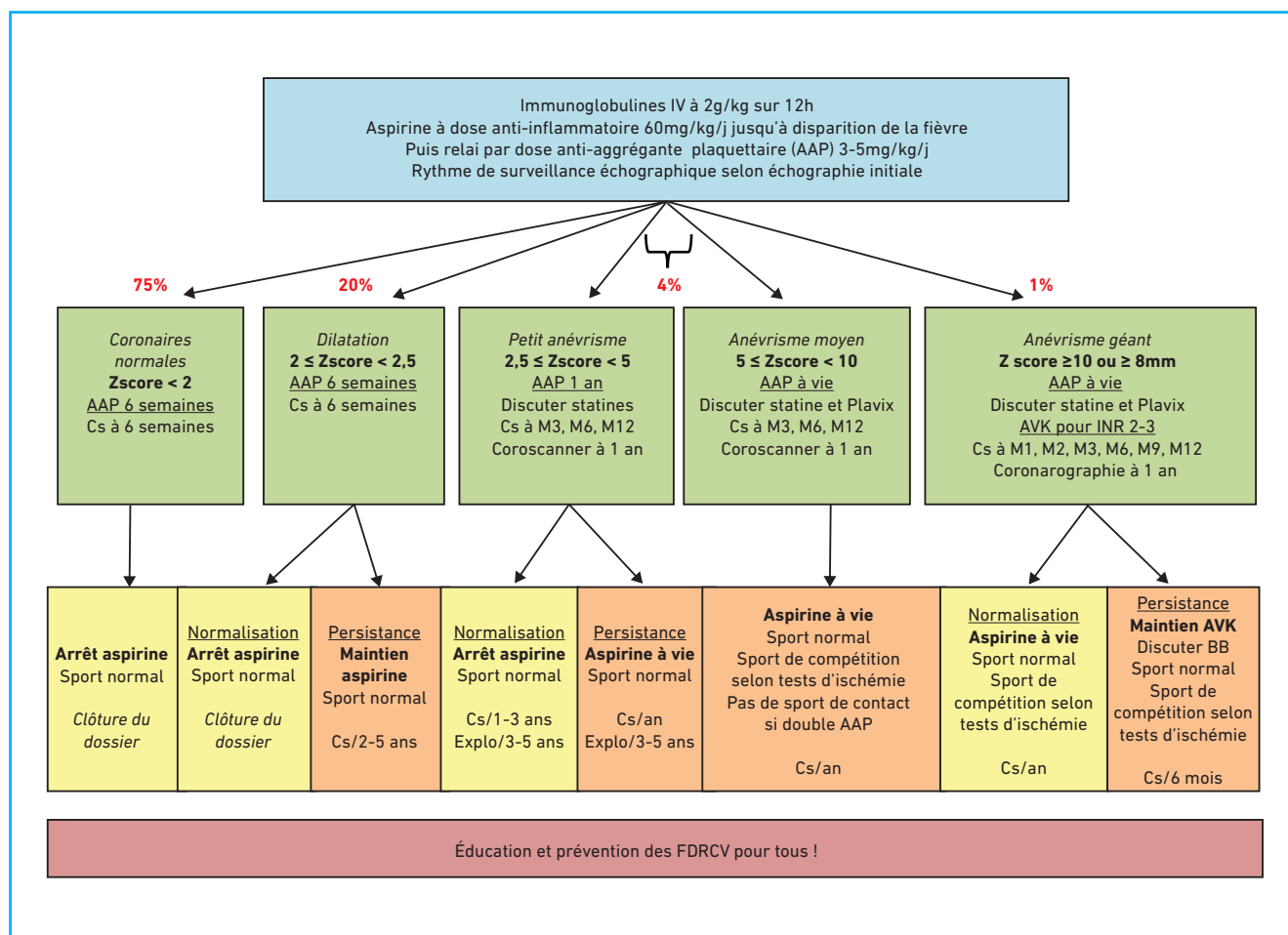


Fig. 2 : Prise en charge initiale et à long terme : recommandations M3C-Necker (d'après Maladie de Kawasaki. EMC – Angéiologie 2017).

ment pour éviter la survenue de graves complications coronaires. Pour autant, la vigilance diagnostique doit continuer d'être maximale pour les formes les plus atypiques telles que celles du jeune nourrisson dont l'expression clinique est souvent limitée à une **fièvre nue prolongée** sans cause retrouvée. La prise en charge des patients doit **se poursuivre à long terme** et inclure, au moins pour tous, la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. KAWASAKI T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi Allergy*, 1967;16:178-222.
2. MCCRINDLE BW, ROWLEY AH, NEWBURGER JW *et al.* Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2017;135:927-999.
3. BUTLER DF, HOUGH DR, FRIEDMAN SJ *et al.* Adult Kawasaki syndrome. *Arch Dermatol*, 1987;123:1356-1361.
4. GALEOTTI C, KAVERI SV, CIMAZ R *et al.* Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today*, 2016;21:1850-1857.
5. VIJARNSORN C, NOGA M, SCHANTZ D *et al.* Stress perfusion magnetic resonance imaging to detect coronary artery lesions in children. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017;33:699-709.
6. OCHI M. Review: surgical treatment of giant coronary aneurysms in pediatric patients with Kawasaki disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2017;66: 121-129.
7. SALGADO AP, ASHOURI N, BERRY EK *et al.* High Risk of Coronary Artery Aneurysms in Infants Younger than 6 Months of Age with Kawasaki Disease. *J Pediatr*, 2017;185:112-116.
8. 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. *Pediatrics*, 2004;114:1708-1733.
9. LO MS, NEWBURGER JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*, 2017.
10. DURONGPISITKUL K, SOONGSWANG J, LAOHAPRASITIPORN D *et al.* Immuno-globulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2003;24:145-148.
11. American Academy of Pediatrics. Kawasaki Disease. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book®*. 2015.
12. CHEN S, DONG Y, YIN Y *et al.* Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart Br Card Soc*, 2013;99:76-82.
13. MASUDA H, KOBAYASHI T, HACHIYA A *et al.* Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *J Pediatr*, 2017.
14. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BURNS JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1738-1749.
15. KAMIYAMA H, AYUSAWA M, OGAWA S *et al.* Transition in Patients With Coronary Artery Lesions After Kawasaki Disease. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*, 2017.
16. Adolescents EP on IG for CH and RR in CA. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*;128:213-256.

POINTS FORTS

- Il s'agit de la vascularite la plus fréquente chez l'enfant (600 nouveaux cas/an en France). Sa cause reste inconnue (probable prédisposition génétique et *trigger* infectieux).
- Elle peut concerner tous les âges pédiatriques et en particulier le petit nourrisson avec une particulière gravité coronarienne.
- Les complications coronaires surviennent dans 25 % des cas non traités. Leur cicatrisation est responsable de sténoses et thromboses tout au long de la vie.
- Son traitement à long terme est stratifié selon le risque coronaire initial.
- La survenue de la maladie de Kawasaki avec une atteinte coronaire impose une surveillance cardiologique à vie associée à la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.