

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

La maladie de Kawasaki

RÉSUMÉ : La maladie de Kawasaki est une vascularite systémique aiguë d'étiologie indéterminée, associée à une atteinte des artères coronaires chez 25 à 30 % des patients non traités. Cette maladie touche presque exclusivement les enfants de moins de 5 ans.

La forme complète de Kawasaki est définie par l'association d'une fièvre d'au moins 5 jours, accompagnée de 4 ou 5 des critères suivants qui sont, pour la plupart, cutanéomuqueux : un exanthème polymorphe, un changement des extrémités, un changement de la cavité orale et des lèvres, une conjonctivite non exsudative et une adénopathie cervicale d'au moins 1,5 cm. Les patients avec une fièvre prolongée et moins de 4 critères peuvent être diagnostiqués Kawasaki incomplet si une atteinte coronarienne est détectée à l'échographie.

La prise en charge initiale repose sur la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) associée à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire. Néanmoins, 10 à 20 % des patients ont une résistance aux IgIV et présentent un risque élevé d'anévrysmes coronariens.

Le traitement en cas de résistance aux IgIV n'est pas standardisé : les options thérapeutiques sont une seconde perfusion d'IgIV, les corticoïdes, les inhibiteurs de la calcineurine, les anti-TNF et les anti-IL1.



→ **C. GALEOTTI**

Service de rhumatologie pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires, CEREMAI, CHU de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 1138; Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1138; Centre de Recherche des Cordeliers, équipe "Immunopathologie et immuno-intervention thérapeutique", PARIS.

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite systémique aiguë d'étiologie indéterminée qui touche presque exclusivement les enfants de moins de 5 ans. Son incidence augmente à travers le monde et est plus élevée en Asie, notamment au Japon. Cette vascularite touche les artères de moyen calibre et est associée à une atteinte des artères coronaires chez 25 à 30 % des patients non traités [1]. Le traitement de référence est constitué par les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) associées à l'aspirine à dose anti-inflammatoire. Des essais cliniques évaluant l'efficacité de certaines biothérapies (anti-IL1 et anti-TNF) sont en cours chez les patients présentant une résistance aux IgIV.

Étiologie et physiopathologie

L'étiologie de la MK est inconnue, bien qu'on soupçonne qu'une maladie infectieuse en soit à l'origine. Une réponse

anormale du système immunitaire, probablement due à un agent infectieux (virus ou bactérie), peut déclencher un processus inflammatoire, provoquant une inflammation et des lésions des vaisseaux sanguins chez des personnes prédisposées génétiquement [2, 3]. Beaucoup d'études ont échoué à identifier un unique agent infectieux. Une infiltration de cellules plasmatiques avec IgA oligoclonales a été mise en évidence dans les parois des artères et le tractus des voies respiratoires de patients atteints de MK. Cela suggère une réponse à un agent avec une porte d'entrée respiratoire [4].

L'incidence élevée en Asie et le risque augmenté chez les jumeaux suggère qu'il existe une prédisposition génétique [5].

Grâce à des tests de déséquilibre de liaison et des études d'association génétique pangénomique dans la MK, un certain nombre de gènes de susceptibilité codant pour des molécules impliquées

dans la réponse immunitaire ont été mis en évidence, comme par exemple *FCGR2A* (récepteur Fc gamma 2A), *ITPKC* (*Inositol trisphosphate kinase-C*), *BLK* (*B-lymphoid kinase*), *CASP3* (caspase 3), *HLA* (*Human leucocyte antigen*) et *CD40*. *ITPKC* régule l'activation de *NLRP3* (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*) et augmente la production d'IL1 β par le contrôle de la mobilisation de Ca²⁺ [6].

La MK est associée à une activation du système immunitaire associée à des lésions de l'endothélium qui pourraient être liées à une production anormale de cytokines (en particulier le TNF α) et à la génération d'anticorps cytotoxiques contre les cellules endothéliales. Des études expérimentales chez la souris ont indiqué un rôle possible de l'IL1 β dans la physiopathologie de la MK [7]. Des taux sériques élevés de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL1 β et l'IL6 ont été détectés chez les patients ayant une MK [8]. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le taux élevé d'IL1 β et les lésions vasculaires [9]. L'IL1 β est impliquée dans l'artérite coronarienne induite par des extraits de paroi de *Lactobacillus casei*, qui est un modèle murin de MK. Ces lésions peuvent être prévenues par de l'anakinra, un analogue du récepteur antagoniste de l'IL1 [10]. Une des hypothèses actuelles est qu'un agent infectieux active les cellules de l'immunité innée, ce qui aboutit à la mobilisation de Ca²⁺ et à l'activation de *NLRP3*, et donc à la sécrétion d'IL1 β . L'IL1 β augmente la survie et la prolifération des cellules T naïves, et stimule les lymphocytes Th1 et Th17.

Signes cliniques et biologiques

1. Signes cliniques

La MK est la vascularite la plus fréquente de l'enfance et les complications de cette vascularite aiguë sont les conséquences

- Fièvre d'au moins 5 jours.
- Exanthème polymorphe.
- Conjonctive non exsudative bilatérale.
- Changement dans la cavité orale, incluant une langue rouge framboisée, une chéilite et une pharyngite.
- Changement des extrémités, incluant un érythème ou un œdème et une desquamation tardive.
- Lymphadénopathie cervicale de plus de 1,5 cm.

TABLEAU 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki.

cardiaques à long terme. Des critères diagnostiques ont été établis par le ministère japonais de la Santé et adoptés par l'AHA (*American Heart Association*) (**tableau 1**) [11]. La maladie se manifeste par une fièvre d'au moins 5 jours. Elle peut être accompagnée ou suivie d'une conjonctivite non exsudative. Environ 90 % des patients présentent un *rash* diffus polymorphe (**fig. 1**) : maculopapuleux [12], urticarien [13], vésiculeux [14], psoriasiforme ou pustuleux [15], annulaire [16], purpurique [17] ou nécrotique [18]. Une éruption psoriasiforme peut se produire durant la phase aiguë, subaiguë ou convalescente de la maladie [19]. Il n'y a pas d'association entre les manifestations cutanées de la MK et la résistance aux IgIV et aux anévrismes coronariens [19].

Il existe un énanthème, avec une chéilite (**fig. 2**), une langue rouge et framboisée ou des rougeurs pharyngées. Les mains et les pieds peuvent également être atteints, avec un gonflement et une rougeur au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds (**fig. 3**). Ces symptômes sont suivis par une desquamation caractéristique au niveau du bout des doigts et des orteils (entre la 2^e et la 3^e semaine). Plus de la moitié des patients présenteront une hypertrophie des ganglions lymphatiques du cou, un seul ganglion lymphatique pouvant souvent atteindre un diamètre de 1,5 cm au minimum.

Il existe d'autres signes cutanés non inclus dans les critères diagnostiques : un érythème et une induration au site du



FIG. 1 : Éruption maculo-papuleuse chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki.



FIG. 2 : Chéilite chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki.



FIG. 3 : Gonflement du pied chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki.

LE DOSSIER

Vascularites systémiques de l'enfant

BCG [20], un érythème périnéal et une desquamation [14]. On observe parfois d'autres symptômes tels que des arthralgies ou des arthrites, des douleurs abdominales, des diarrhées, une irritabilité ou des céphalées.

Les patients avec au moins 5 jours de fièvre et présentant moins des 4 principaux critères diagnostiques peuvent avoir un diagnostic de forme incomplète de MK si des anomalies des artères coronaires sont détectées à l'échographie cardiaque. La forme incomplète est plus fréquente chez les nourrissons de moins de 6 mois [21].

Au niveau cardiaque, on peut retrouver des anomalies des valves cardiaques, des troubles du rythme cardiaque, une myocardite, une péricardite et, surtout, on recherche une dilatation des artères coronaires. En cas d'absence d'anévrisme, une échographie cardiaque est réalisée 2 semaines après le diagnostic, puis 6 à 8 semaines après [11].

2. Signes biologiques

Les signes biologiques retrouvés dans la MK et qui ne sont pas spécifiques sont :

- une augmentation de la vitesse de sédimentation et du taux de protéine C réactive (CRP) ;

- une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles ;

- une anémie ;

- un faible taux d'albuminémie ;

- souvent, une concentration élevée en enzymes hépatiques ;

- le taux de plaquettes commence à augmenter à partir de la 2^e semaine.

Traitement

1. Traitement initial

● IgIV

Les immunoglobulines intraveineuses thérapeutiques sont des IgG normales

humaines extraites d'un *pool* de plasma d'individus sains qui, utilisées à forte dose, ont un effet immunomodulateur. L'AHA recommande l'administration d'une seule dose d'IgIV à 2 g/kg dans les 5 à 10 jours après le début de la fièvre [11]. Ce traitement réduit non seulement l'inflammation (fièvre, signes cliniques, protéines de l'inflammation), mais il permet aussi de prévenir le développement d'anévrismes des artères coronaires (ce risque passe de 20-25 % à 2-4 % après traitement) [22].

Malgré un traitement avec de fortes doses d'IgIV dans les 10 premiers jours de fièvre, 5 % des enfants vont développer des dilatations des artères coronaires et 1 % des anévrismes géants. Il a été montré que l'addition de prednisolone au traitement par IgIV améliorerait le pronostic de patients qui présentaient une maladie de Kawasaki sévère au Japon [23].

Afin de prédire la résistance aux IgIV chez les patients ayant une maladie de Kawasaki, un système de calcul de risque a été développé en prenant en compte l'âge, la durée de la maladie lors du traitement initial, et différents paramètres biologiques incluant le taux de plaquettes, de neutrophiles, d'ALAT (alanine aminotransférase), de sodium et de protéine C réactive. Mais ces scores ont une faible sensibilité à prédire la résistance aux IgIV dans d'autres cohortes, en particulier aux États-Unis [24].

● Aspirine

Malgré l'absence d'étude montrant son utilité thérapeutique, l'utilisation de l'aspirine dans la maladie de Kawasaki est toujours recommandée [25]. Des doses anti-inflammatoires modérées (30-50 mg/kg/jour) sont utilisées durant la phase aiguë. Une dose antiplaquettaire (3-5 mg/kg/jour) est utilisée après la décroissance de la fièvre pendant au moins 8 semaines.

2. Traitement en cas de résistance aux IgIV

Comme des essais cliniques contrôlés manquent, le rôle relatif d'une deuxième perfusion d'IgIV, des corticoïdes, des anti-TNF, des inhibiteurs de la calcineurine, des statines et des anti-IL1 n'est pas déterminé. De nouvelles recommandations ont été récemment proposées concernant la prise en charge de la MK en Grande-Bretagne, en prenant en considération la sévérité de la maladie, les antécédents de résistance aux IgIV et l'atteinte des coronaires ou l'existence d'anévrismes périphériques [26]. Chez tous ces patients, il est recommandé de traiter avec des corticoïdes et des IgIV. S'il n'y a pas de réponse au traitement, alors les anti-TNF doivent être considérés. Des études rétrospective et prospective ont montré l'efficacité de l'infliximab (un anticorps monoclonal anti-TNF α) dans la MK [27]. De plus, un essai clinique randomisé est en cours pour évaluer l'efficacité d'un autre anti-TNF α , l'étanercept, administré 3 fois à une semaine d'intervalle sur la fièvre persistante [28].

Il n'existe que 3 cas rapportés dans la littérature sur l'efficacité des anti-IL1 dans la MK [29-31]. Il y a actuellement un essai clinique de phase IIA évaluant l'efficacité et la sûreté de l'anakinra chez les patients résistants à une cure d'IgIV [32] et un essai de phase II évaluant l'efficacité et la sûreté de l'anakinra chez des nourrissons de moins de 2 ans avec des anévrismes des coronaires [33].

Conclusion

La MK est une cause importante de fièvre chez le jeune enfant. Elle est caractérisée par une activation immunitaire et une augmentation de la production de cytokines. Les signes dermatologiques peuvent être une aide pour diagnostiquer et traiter plus rapidement les patients atteints de MK afin d'éviter les

complications cardiaques. Environ 10 à 20 % des patients sont réfractaires aux IgIV. Les résultats des essais cliniques avec les anti-IL1 et les anti-TNF sont très attendus, car ce sont des traitements qui pourront être utilisés chez les patients résistants aux IgIV.

Bibliographie

1. KAWASAKI T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*, 1967;16:178-222.
2. ONOUCHI Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J*, 2012;76:1581-1586.
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;203:1021-1030.
4. ROWLEY AH, SHULMAN ST, MASK CA *et al*. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*, 2000;182:1183-1191.
5. MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M *et al*. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*, 2015;25:239-245.
6. ALPHONSE MP, DUONG TT, SHIMIZU C *et al*. Abstract 0.21: Inositol 1,4,5 triphosphate 3-kinase C regulates NLRP3 Inflammasome activation in Kawasaki disease. *Circulation*, 2015;131(suppl 2):A021.
7. LEE Y, WAKITA D, DAGVADORJ J *et al*. IL-1 Signaling Is Critically Required in Stromal Cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model: Role of Both IL-1 α and IL-1 β . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015;35:2605-2616.
8. LIN CY, LIN CC, HWANG B *et al*. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 1992;121:924-926.
9. 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;2:1298-1302.
10. LEE Y, SCHULTE DJ, SHIMADA K *et al*. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation*, 2012;125:1542-1550.
11. 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.
12. TAKEUCHI M, ODA Y, SUZUKI I. Maculopapular rash in the convalescent phase of Kawasaki disease: case series and literature review. *Eur J Pediatr*, 2013;172:405-407.
13. BRODERICK L, TREMOULET AH, BURNS JC *et al*. Prolonged urticaria and fever in a toddler. *Allergy Asthma Proc*, 2012;33:297-301.
14. DUCOS MH, TAIEB A, SARLANGUE J *et al*. [Cutaneous manifestations of Kawasaki disease. Apropos of 30 cases]. *Ann Dermatol Venerol*, 1993;120:589-597.
15. MIZUNO Y, SUGA Y, MURAMATSU S *et al*. Psoriasiform and palmoplantar pustular lesions induced after Kawasaki disease. *Int J Dermatol*, 2006;45:1080-1082.
16. MING A, WARGON O. Annular lesions in Kawasaki disease: a cause of confusion. *Australas J Dermatol*, 2008;49:207-212.
17. GOMEZ-MOYANO E, VERA CASAÑO A, CAMACHO J *et al*. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:e74-75.
18. KOURDA M, BOUAZIZ A, TOUGOURTI MN. [Necrotic lesions of the face in Kawasaki disease]. *Arch Pediatr*, 2010;17:1667-1669.
19. TAJIMA M, SHIOZAWA Y, KAGAWA J. Early Appearance of Principal Symptoms of Kawasaki Disease is a Risk Factor for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *Pediatr Cardiol*, 2015;36:1159-1165.
20. REZAI MS, SHAHMOHAMMADI S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Sociomed*, 2014;26:256-260.
21. ROWLEY AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis*, 2002;21:563-565.
22. 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.
23. 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 randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2012;379:1613-1620.
24. SLEEPER LA, MINICH LL, MCCRINDLE BM *et al*. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*, 2011;158:831-835 e3.
25. BAUMER JH, LOVE SJ, GUPTA A *et al*. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;CD004175.
26. ELEFTHERIOU D, LEVIN M, SHINGADIA D *et al*. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*, 2014;99:74-83.
27. SON MB, GAUVREAU K, BURNS JC *et al*. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*, 2011;158:644-649 e1.
28. clinicaltrials.gov NCT02298062.
29. COHEN S, TACKE CE, STRAVER B *et al*. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:2059-2061.
30. MIETTUNEN PM, NARENDRA A, JAYANTHAN A *et al*. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology* (Oxford), 2011;50:417-419.
31. SHAFFERMAN A, BIRMINGHAM JD, CRON RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online*, 2014;12:26.
32. clinicaltrials.gov NCT02390596.
33. clinicaltrials.gov NCT02179853.

Remerciements

Ce travail a été réalisé avec le soutien financier de la Fondation pour la recherche médicale (boursede la FRMFDM20150633674 attribuée à C. Galeotti).

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