Le dossier
Dermatologie infectieuse pédiatrique

Maladie de Kawasaki : une pathologie infectieuse ?

RÉSUMÉ : La maladie de Kawasaki est la vascularite la plus fréquente du jeune enfant dont le risque est la survenue d'une atteinte cardiaque. Son incidence est en augmentation dans de nombreux pays. Sa physiopathologie implique l'activation du système immunitaire et des mécanismes inflammatoires chez des patients ayant une susceptibilité génétique.

Le facteur déclenchant la maladie reste inconnu mais bons nombres d'arguments plaident pour un agent infectieux. Il pourrait s'agir d'un agent infectieux encore méconnu ou la concomitance de plusieurs facteurs infectieux ou environnementaux. Toutefois, un agent universel non spécifique qui serait responsable de la cascade inflammatoire n'est pas exclu.

→ **M. PIRAM, I. KONÉ-PAUT**
Service de Pédiatrie générale et Rhumatologie pédiatrique, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant (CeRéMAI), CHU de Bicêtre, APHP, Université Paris Sud, LE KREMLIN-BICETRE.

La maladie de Kawasaki (MK) est la vascularite la plus fréquente de l'enfant de moins de 5 ans. Elle se complique d'anomalies cardiaques, en particulier d'anévrismes coronaires chez 15 à 25 % des patients non traités [1], et peut être responsable d'infarctus et de décès. Elle est la principale cause de cardiopathie acquise de l'enfant dans les pays développés, et risque de compromettre le devenir cardiovasculaire à long terme des patients atteints en accélérant le processus athéromateux.

La perfusion de 2 g/kg d'immunoglobulines intraveineuses associées à l'aspirine à dose anti-inflammatoire (80 à 100 mg/kg/j) dans les 10 premiers jours de la maladie diminue à 5 % le risque d'atteinte coronaire [2]. D'où l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces de la maladie, rendus parfois difficile par la fréquence non négligeable des formes frustes et l'absence de test diagnostique discriminant.

Son diagnostic est actuellement évoqué devant une constellation de signes cliniques où l'atteinte cutanéomuqueuse est au premier plan : fièvre d'au moins 5 jours, exanthème polymorphe, anomalies des extrémités (œdème, érythème, desquamation) (***fig. 1A***), anomalies des lèvres et de la cavité buccale (***fig. 1B***), rougeur conjonctivale bilatérale non exsudative, adénopathie cervicale > 1,5 cm (***fig. 1C***) [1].

Son incidence augmente dans de nombreux pays, d'une part artificiellement grâce à une meilleure reconnaissance de la maladie et, d'autre part, réellement dans des pays comme le Japon ou la Corée où la MK est connue et reconnue depuis longtemps [3]. Malgré de nombreuses recherches menées depuis la description de la maladie en 1967, son étiologie reste mal connue. Il est communément admis qu'un ou plusieurs facteurs externes déclenchent une réponse pro-inflammatoire anormale responsable de la symptomatologie [3].

>>> Une prédisposition génétique de la maladie est fort probable au regard de l'incidence 10 à 20 fois plus élevée en Extrême-Orient (240/100 000 enfants < 5 ans au Japon et 113/100 000 enfants

Le dossier
Dermatologie infectieuse pédiatrique

Fig. 1 : Maladie de Kawasaki avec dilatations coronaires chez un garçon de 3 ans présentant une fièvre depuis 6 jours, un œdème et une desquamation des pieds (**A**), une chéilite avec langue framboisée (**B**), une adénomégalie cervicale gauche (**C**) et un rash fugace des membres inférieurs.

< 5 ans en Corée) qu'en Europe (5 à 10/100 000 enfants < 5ans), ou en Amérique du Nord (15 à 25/100 000 enfants < 5 ans) [4]. Ce risque élevé est également retrouvé chez les populations asiatiques migrantes dans des pays à faible incidence [5] ainsi que dans la fratrie ou chez les parents d'enfants atteints de MK [6]. D'ailleurs, plusieurs loci de susceptibilité ont été décrits dans des études pangénomiques [7] dont certains dans les gènes ITPKC (chromosome 19), CASP3 (chromosome 4), FC gamma IIIB ont été identifiés dans plusieurs populations [6]. Toutefois, la génétique ne peut à elle seule expliquer la survenue de cette maladie ubiquitaire.

>>> L'hypothèse la plus vraisemblable est qu'un agent environnemental, possiblement infectieux, déclenche la maladie chez des personnes génétiquement prédisposées. Cette hypothèse émane des caractéristiques épidémiologiques de la maladie. Tout d'abord, il s'agit d'une maladie qui touche principalement les enfants entre 6 mois et 4 ans. Les faibles taux d'incidence rapportés lors du premier trimestre de vie et chez les enfants d'âge scolaire suggèrent une protection partielle par les anticorps maternels transmis à l'enfant d'une part et une immunité acquise contre le pathogène incriminé sans développement de MK d'autre part [3]. De plus, la maladie de Kawasaki est une pathologie aiguë qui a de nombreuses similarités cliniques avec des infections comme la scarlatine (fièvre, angine, langue framboisée, adénopathies, rash, desquamation) ou les infections à adénovirus (fièvre, pharyngite, adénopathie, conjonctivite, rash).

>>> L'existence d'une saisonnalité de la maladie et la description de trois pics épidémiques en 1979, 1982 et 1986 au Japon renforcent l'idée d'une origine infectieuse à la MK [8]. La maladie est décrite comme plus fréquente en hiver dans de nombreux pays comme aux États-Unis, au Canada, au Japon et en Corée [8] ; mais la saisonnalité peut être différente comme au printemps à Taiwan et en automne en Inde et au Costa Rica [7]. Une relation positive avec le taux de précipitations a été décrite en Californie [9] ainsi qu'au Japon et au Costa Rica, alors que la maladie survient pendant les mois les plus secs en Inde [7]. Des chercheurs de l'institut climatologique de Barcelone et de l'institut océanographique de Californie ont étudié les variations saisonnières de la maladie au Japon, à Hawaï et à San Diego en Californie, les fluctuations annuelles de la maladie au Japon et à San Diego et les épidémies de MK au Japon. Ils ont trouvé un lien entre la variation des vents dans la couche troposphérique et les fluctuations de nombre de MK dans ces régions, plaidant pour un agent causal aéroporté [8]. La découverte et l'étude d'inclusions cytoplasmiques dans les poumons de patients décédés de MK oriente vers un ARN virus, encore inconnu, comme facteur étiologique de la MK [10] et soutient l'hypothèse d'un agent étiologique aéroporté. De plus, la surexpression dans le poumon des gènes impliqués dans la voie de l'interféron – cytokine importante dans la réponse antivirale – oriente également vers un virus respiratoire [10].

Si de nombreux agents infectieux comme le virus d'Epstein-Barr, le virus varicelle-zona, le coronavirus, l'adénovirus ou le *Mycoplasma pneumoniæ* ont été incriminés, aucun n'est constant et aucune relation causale n'a pu être confirmée [6]. La récurrence de la maladie rapportée chez 3 à 5 % des enfants au Japon suggère soit une absence d'immunité protectrice chez ces patients, soit un déclenchement possible de la maladie par différents agents infectieux n'induisant pas d'immunité croisée [3]. Le rôle de superantigènes bactériens a été évoqué devant des similarités constatées entre la MK et les syndromes de choc toxique streptococciques et staphylococciques [11]. Il semblerait que l'activation immunitaire et l'inflammation de la MK puissent être

déclenchées par des antigènes conventionnels et des superantigènes, voire une costimulation [3].

Des agents environnementaux autres qu'infectieux (toxiques, alimentaires) ou le microbiote intestinal ont été incriminés dans la genèse de la MK mais n'ont pas été confirmés dans différentes populations [12]. On est alors en droit de se demander si l'agent qui déclenche toute cette cascade inflammatoire peut être universel (non spécifique) comme observé dans les maladies auto-inflammatoires. En effet, de nombreux agents déclencheurs ont été invoqués à travers le monde sans qu'aucun ne soit constant, alors que le phénotype clinique est relativement stéréotypé. D'ailleurs la MK a de nombreuses similitudes avec les maladies auto-inflammatoires comme le caractère aigu de la maladie qui peut guérir spontanément sans traitement, l'âge de début précoce, la symptomatologie clinique proche de la maladie de Still de l'enfant, le syndrome inflammatoire biologique important et le rôle des cytokines pro-inflammatoires comme le *tumor necrosis factor alpha* (TNFα), l'interleukine 1 (IL1) et l'interleukine 6 (IL6) [6]. Ces cytokines pro-inflammatoires sont significativement élevées chez les patients développant des anomalies coronaires [6, 13].

Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles thérapeutiques comme les anti-TNF (infliximab, etanercept) [14] ou anti-IL1 (anakinra) [15] dans le traitement de seconde ou troisième ligne des patients résistants aux immunoglobulines intraveineuses qui sont à haut risque d'atteinte coronaire.

Au total, malgré une recherche très active, l'étiologie de la MK reste une énigme. Une meilleure compréhension des facteurs génétiques et immunopathologiques impliqués dans la MK est primordiale pour proposer le traitement le plus adapté et prévenir la morbimortalité, à court et à long termes, associée à la MK.

Bibliographie

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. Pediatrics*, 2004;114:1708-1733.
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. Yim D, Curtis N, Cheung M *et al.* Update on Kawasaki disease: epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health*, 2013;49:704-708.
4. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*, 2012;24:193-200.
5. Holman RC, Christensen KY, Belay ED *et al.* Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J*, 2010;69:194-197.
6. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:501.e1-11.
7. Piram M, Koné-Paut I. Kawasaki disease: what's new in 2012?]. *Arch Pediatr*, 2012;19:1012-1014.
8. Rodó X, Ballester J, Cayan D *et al.* Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep*, 2011;1:152.
9. Bronstein DE, Dille AN, Austin JP *et al.* Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:1087-1091.
10. 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.
11. Curtis N, Zheng R, Lamb JR *et al.* Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*, 1995;72:308-311.
12. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*, 2005;9:185-194.
13. Lee YH, Schulte DJ, Shimada K *et al.* IL-1b is Crucial for Induction of Coronary Artery Inflammation in a Mouse Model of Kawasaki Disease. *Circulation*, 2012;125:1542-1550.
14. Dominguez SR, Anderson MS. Advances in the treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr*, 2013;25:103-109.
15. 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.

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