

I Revues générales

Actualités dans la maladie de Kawasaki

RÉSUMÉ : La maladie de Kawasaki, identifiée il y a plus de 60 ans, reste aujourd'hui une énigme dans tous ses aspects avec d'importants besoins non satisfaits, tels qu'un diagnostic précoce et fiable et un traitement qui permette d'empêcher le développement des complications cardiaques chez tous les patients.

Les récentes recommandations d'experts internationaux et la parution du protocole national de diagnostic et de soins ainsi que de la fiche urgence Orphanet visent à améliorer sa prise en charge globale, particulièrement celle des enfants de moins de 1 an qui ont un risque accru de non-réponse au traitement par immunoglobulines intraveineuses et d'anévrisme coronaire.



I. KONÉ-PAUT

Service de rhumatologie pédiatrique, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA), Université de Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

La maladie de Kawasaki (MK) est une maladie inflammatoire systémique qui touche essentiellement les enfants de moins de 5 ans, avec une médiane d'âge de survenue de 2 ans. C'est une maladie aiguë dont on ne connaît pas le(s) facteur(s) de déclenchement. Toute sa gravité réside dans l'atteinte inflammatoire des vaisseaux, essentiellement de moyen calibre et *a minima* de petit calibre, qui touche précocement et majoritairement les artères coronaires chez 1/4 des patients non traités et jusqu'à 40 % chez ceux atteints avant l'âge de 1 an.

Si le traitement avant le 10^e jour de fièvre par les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à forte dose (2 g/kg) a contribué à réduire significativement la fréquence de l'atteinte coronaire, il reste au moins deux grands défis :

- savoir reconnaître le plus tôt possible les manifestations initiales de la maladie : fièvre associée à des manifestations cutanéomuqueuses à la fois très évocatrices mais très peu spécifiques ;
- savoir identifier les 20 % de patients les plus à risque d'une absence de réponse au traitement par les IgIV en leur proposant une intensification thérapeutique car ils sont particulièrement exposés au développement des complications car-

diaques dont les anévrismes coronaires sont les plus fréquentes.

Il n'est pas encore possible aujourd'hui de relever ces deux défis pour tous les patients si bien que la MK reste la première cause de cardiopathie acquise dans les pays développés. Si on manque encore aujourd'hui de données et d'études cliniques pouvant servir de bases solides, diverses recommandations d'experts sont récemment parues dont le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la MK, afin d'améliorer globalement la prise en charge de cette affection qui reste rare mais dont le profil clinique demeure hétérogène et l'évolution potentiellement sévère, voire exceptionnellement rapidement fatale [1-4].

Enjeu n° 1 : reconnaître la maladie de Kawasaki

Faire un diagnostic précoce est crucial car une prise en charge rapide et adaptée est un élément majeur du pronostic. La MK survient brutalement chez un enfant jusque-là en pleine santé. Elle commence avec une fièvre élevée décrivant des pics, souvent mal supportée (abattement, polypnée, cyanose des extrémités,



Fig. 1 : Rougeur oculaire et labiale (collection du service de rhumatologie pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre).

frissons), qui s'associe à une irritabilité (enfant grognon, inconsolable).

Des signes cutanéomuqueux sont souvent présents dès le début mais ils peuvent apparaître de façon non concomitante et donc avoir disparu au moment où l'enfant est examiné pour la première fois. Ils comportent une éruption cutanée polymorphe (le plus souvent morbilliforme, scarlatiniforme ou urticarienne), une hyperhémie conjonctivale non purulente bilatérale, un énanthème des lèvres et de l'ensemble de la cavité buccale avec des lèvres sèches et fissurées (chéilite) et une langue framboisée (avec desquamation des papilles filiformes, donnant une surface rouge et brillante) avec stomatite et énanthème pharyngé (**fig. 1**).

L'atteinte des mains et des pieds, plus fréquente dans les formes avec complications cardiaques, comporte un érythème, un œdème et une desquamation (signe tardif) (**fig. 2**).

L'adénopathie cervicale est souvent unique et volumineuse (plus de 1,5 cm) réalisant un "pseudo-adénophlegmon" qui peut faire errer le diagnostic vers une cause infectieuse.

Quatre des atteintes précédemment citées associées à une fièvre de plus de



Fig. 2 : Érythème palmaire (collection du service de rhumatologie pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre).

5 jours (ou 3 jours si tous les signes sont présents) constituent, selon la définition de l'American Heart association (AHA), un tableau de MK complète [2]. En l'absence de ces critères, la présence de dilata-tions ou anévrysmes coronaires permet de poser le diagnostic.

En pratique courante, le diagnostic de MK reste difficile à poser en raison du manque de spécificité des atteintes cliniques mimant aisément une infection virale, de survenue beaucoup plus courante. De plus, leur caractère fréquemment incomplet, notamment chez les patients les plus jeunes (> 1 an) identifiés pourtant comme les plus à risque de complications cardiaques, ou atypique (choc initial par myocardite, infarctus du myocarde ou hémopéricarde après rupture d'anévrysme coronaire par exemple) constitue un risque supplémentaire de retard du diagnostic.

La présence d'autres signes considérés comme non majeurs peut être une aide précieuse pour le diagnostic comme l'érythème sur la cicatrice du BCG, la chromonychie, l'érythème et la desquamation du périnée, et la présence d'un hydrocholécyste (**fig. 3**). L'inflammation biologique est en général très marquée avec une hyperleucocytose à PNN, une thrombocytose (à partir du 10^e jour de fièvre) ou une thrombopénie (dans les formes les plus inflammatoires), une hypoalbuminémie et une élévation de la CRP. L'absence d'inflammation biologique exclut la MK.



Fig. 3 : Érythème et ulcération sur la cicatrice du BCG (collection du service de rhumatologie pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre).

Certaines formes sont particulièrement trompeuses ou atypiques et rappelées dans les recommandations de l'AHA [2]:

- nourrissons présentant une fièvre prolongée et une méningite aseptique inexpliquée;

- nourrissons de moins de 6 mois avec fièvre et irritabilité inexpliquées;
- nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée ou un choc inexpliqué avec des cultures bactériennes négatives;
- nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée et une lymphadénite cervicale ne répondant pas aux traitements antibiotiques;
- nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée et un phlegmon rétro-pharyngé ou paratrachéal sans réponse aux antibiotiques.

Il existe également des formes digestives (diarrhée, angiocholite) et des formes neurologiques avec méningite aseptique.

Dépister les atteintes cardiaques et classer les lésions des coronaires

Tous les tissus cardiaques sont atteints par le processus inflammatoire: péricarde, myocarde, endocarde dont les valves. La vascularite est diffuse mais elle atteint plus particulièrement les artères coronaires.

L'atteinte myocardique survient avant l'atteinte coronaire et résulte de l'intensité de l'inflammation systémique; elle est fréquente au début de la MK mais elle est généralement asymptomatique

Revue générale

1. Aucune atteinte à aucun moment (score Z toujours < 2)
2. Dilatation uniquement (score Z 2 à < 2,5)
3. Petit anévrisme (score Z ≥ 2,5 à < 5)
4. Anévrisme moyen (score Z ≥ 5 à < 10 et dimension absolue < 8 mm)
5. Anévrisme large et géant (score Z ≥ 10 ou dimension absolue ≥ 8 mm)

Tableau 1: Classification des atteintes des coronaires [2].

ou réduite à une tachycardie isolée. Elle peut être rarement très bruyante (2-7 % des cas) et révéler la MK, avec dans ce cas plus de formes incomplètes. La péricardite est généralement asymptomatique ; elle peut aussi accompagner les autres atteintes cardiaques. Sa présence à la phase initiale de la maladie peut être une aide pour le diagnostic. L'atteinte valvulaire mitrale est présente dans ¼ des cas et asymptomatique. L'insuffisance aortique est plus rare et s'associe aux atteintes des coronaires [1].

Les atteintes des coronaires touchent 15-25 % des patients et peuvent atteindre 40 % chez les patients < 1 an [5]. Elles intéressent surtout la partie proximale des coronaires, ce qui facilite leur détection en échographie. Leur taille étant déterminante pour le pronostic, il convient d'utiliser la classification internationale qui prend en compte le score Z dont le calcul utilise les équations de Dallaire pour les coronaires et celle de Petersen pour l'aorte ascendante (**tableau 1**) [6]. Un compte rendu type d'échographie est proposé dans le PNDS 2022 [1].

Enjeu n° 2 : reconnaître les patients les plus à risque d'atteinte coronaire, un enjeu crucial pour limiter les séquelles à long terme

Le risque individuel de développer des complications cardiaques est difficile à déterminer. Il est très lié à une non-réponse au traitement initial par les IgIV. Des scores ont été établis dans les populations asiatiques (notamment

le score de Kobayashi, le plus utilisé) mais leur validité en dehors des populations asiatiques reste limitée [7]. Le score Kawanet a récemment été établi à partir d'une cohorte française [8]. Le score de Kobayashi reste très spécifique et garde donc une grande valeur s'il est positif. Le score Kawanet est lui beaucoup plus sensible (**tableau II**).

En l'absence, pour l'instant, de démonstration par les preuves, les avis d'experts ont identifié un risque d'anévrisme coronaire particulièrement élevé chez des sous-groupes de patients atteints de MK. Ces sous-groupes sont ceux âgés de moins de 1 an, ceux qui présentent des anomalies coronaires dès le début de la maladie, ceux ayant un choc cardiogénique et ceux chez qui l'inflammation biologique est particulièrement prononcée avec une hypoalbuminémie, une thrombopénie, voire des stigmates de syndrome d'activation macrophagique (hyponatrémie, cytopénie, cytolyse, fibrinopénie, hyperferritinémie) [1, 3, 4].

Nom	Variables	Valeur	Seuil	Ss	Sp
Kobayashi (2006)	Natrémie ≤ 133 mmol/L ASAT ≥ 100 IU/L Plaquettes ≤ 300 000 G/L CRP ≥ 100 mg/L Neutrophiles ≥ 80 % Début depuis ≤ 4 jours Âge ≤ 12 mois	(2 points) (2 points) (1 point) (1 point) (2 points) (2 points) (1 point)	≥ 5 points sur 11	43 %	83 %
Kawanet (2020)	ALAT ≥ 30 UI/L Hépatomégalie Lymphopénie < 2 400/mm ³ Délai de traitement < 5 jours	(1 point) (1 point) (1 point) (1 point)	≥ 2 points sur 4	77 %	60 %

Tableau II: Scores prédictifs de résistance aux IgIV. Ss: sensibilité chez les non-Asiatiques; Sp: spécificité chez les non-Asiatiques.

Sur la base de preuves apportées dans la population asiatique, l'adjonction de corticoïdes aux IgIV est aujourd'hui recommandée par les experts européens chez les patients appartenant à ces catégories à risque [1, 3, 4]. Cependant, des études sont encore nécessaires pour évaluer la reproductibilité de cette stratégie, particulièrement dans les populations non asiatiques.

Enjeu n° 3 : traiter le plus tôt possible

Le traitement de la MK vise à abattre l'inflammation systémique le plus rapidement possible, de préférence avant qu'elle atteigne les vaisseaux coronaires. Dans cette optique, l'ancienne définition de l'AHA, qui faisait considérer une fièvre de plus de 5 jours pour faire le diagnostic, a été diminuée à plus de 3 jours si tous les signes sont présents (au moins 4 critères de l'AHA), ce qui permet de gagner du temps [2]. Récemment, une fiche d'urgence et de régulation Samu a été publiée pour optimiser le parcours patient où qu'il se trouve [9].

1. Patients non identifiés comme "à risque" et sans trouble hémodynamique

Le traitement initial comporte une perfusion unique d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuse à la dose de 2 g/kg associée à de l'aspirine à une

POINTS FORTS

- Les indicateurs d'une forme sévère d'emblée sont : l'âge > 1 an, la présence d'un choc, d'un syndrome inflammatoire majeur et/ou d'un syndrome d'activation macrophagique, la présence de dilatations/anévrismes coronaires précoces.
- La positivité du score de Kobayashi peut être prise en compte comme un risque de résistance dans des populations de toutes origines. Le score Kawanet de prédiction de résistance aux IgIV peut être utilisé pour toutes les populations non asiatiques.
- Une intensification thérapeutique est indiquée d'emblée chez les patients à risque (adjonction de corticoïdes aux IgIV).

dose anti-inflammatoire modérée de 30-50 mg/kg. Sur ce dernier point et du fait des résultats d'une méta-analyse remettant en question l'intérêt de l'aspirine à ces doses en phase aiguë, l'avis d'experts a admis l'utilisation de l'aspirine à la dose de 3-5 mg/kg (antiagrégante) d'emblée [10].

La réponse au traitement initial s'évalue par la survenue de l'apyrexie, la diminution rapide des signes de MK (notamment l'irritabilité) et la décroissance de la CRP. La VS est modifiée par l'emploi des IgIV et ne doit donc pas servir de marqueur de suivi. L'apyrexie survient entre 12 et 48 heures après le début des IgIV. L'absence de défervescence thermique ou une réascension de la fièvre après 48 heures (72 heures pour l'AHA) constitue une résistance au traitement, une situation à haut risque d'anévrismes coronaires et doit faire considérer une intensification thérapeutique.

2. Patients identifiés comme "à risque"

Pour ces patients, les comités d'experts européens recommandent l'adjonction aux IgIV d'un traitement par les corticoïdes sur la base des résultats de l'étude japonaise RAISE [1, 3, 4, 11, 12]. En l'absence de preuve, divers schémas sont proposés : *per os* à la dose de 2 mg/kg,

par voie intraveineuse à des doses de 0,8 mg/kg toutes les 12 heures ou encore sous forme de bolus de 20-30 mg/kg. La durée de ce traitement n'est pas déterminée mais tient compte de l'obtention d'une apyrexie et d'une normalisation des paramètres inflammatoires. La présence de troubles hémodynamiques (abattement, dyspnée, instabilité tensionnelle, hépatomégalie, tachycardie) nécessite une orientation en soins intensifs avec administration d'inotrope en sus des immunomodulateurs [9].

3. Traitements de deuxième ligne

Les traitements de deuxième ligne sont administrés après un échec des immunoglobulines intraveineuses dont la fréquence est d'environ 20 %. La nécessité de recourir à ces traitements constitue de fait un critère de gravité et nécessite de prendre contact avec un service expert de la MK pour ne faire perdre aucune chance au patient.

● Deuxième perfusion d'IgIV

C'est l'option qui reste la plus fréquemment choisie et encore recommandée par l'AHA, même si le niveau de preuve est inexistant avec une seule petite étude ouverte faisait état d'une fréquence de réponse de 50 % [1-3].

● Corticoïdes

L'utilisation des corticoïdes en deuxième intention peut être choisie seule ou en association avec des IgIV dans le cas où des anévrismes coronaires sont déjà présents pour se donner plus de chances d'obtenir rapidement l'abattement de l'inflammation. Toutefois, les bénéfices directs de cette stratégie sur le développement ou la régression de lésions existante ne sont pas démontrés.

● Biothérapies

Les biothérapies anti-TNF (essentiellement l'infliximab) ont été les mieux évaluées, surtout en association avec les IgIV chez des patients ayant résisté à la première dose d'IgIV. Elles permettraient dans cette situation d'obtenir plus rapidement l'apyrexie et de diminuer la durée du séjour hospitalier [13]. Le faible effectif de patients inclus dans les différents groupes d'étude n'a pas permis de faire ressortir un effet supérieur sur les anévrismes coronaires. Les traitements anti-interleukine 1, essentiellement l'anakinra (analogue synthétique du récepteur antagoniste de l'IL1, IL1RA), peuvent être efficaces mais pour l'instant seule une étude expérimentale et quelques cas et séries de cas reportés suggèrent son efficacité et l'intérêt de poursuivre avec des études comparatives [14].

4. Suivi des patients avec une MK durant les 45 premiers jours

La surveillance clinique est essentielle avec des évaluations pluriquotidiennes de la température, des paramètres hémodynamiques et des signes de MK tant que le patient est hospitalisé. La sortie est envisageable dès que l'apyrexie est confirmée (au moins 48 heures consécutives) et que la CRP a chuté d'au moins 50 %.

La surveillance de l'échographie cardiaque est cruciale. L'échographie initiale sera faite le plus tôt possible lors de la phase initiale. Chez les patients avec

Revue générale

une échographie normale rapidement apyrétique, elle sera répétée au moins 2 fois durant les premiers 45 jours, période au cours de laquelle peuvent survenir de nouveaux anévrysmes coronaires. Dans les autres situations, elle sera répétée autant que nécessaire afin d'adapter au mieux la prise en charge. En l'absence de complication cardiaque, le traitement par aspirine pourra être arrêté après 6 semaines de suivi [1].

5. Prise en charge et évolution des anévrysmes coronaires

La taille des anévrysmes est un élément critique du pronostic et de l'évolution. Leur évaluation et leur suivi doit être géré par des cardiologues pédiatres experts. Les anévrysmes non géants régressent habituellement en taille mais les anévrysmes géants ne régressent pas complètement et ont tendance à se sténoser. Ces derniers sont aussi associés au risque de survenue d'événements cardiaques.

Les anévrysmes peuvent être multiples et toucher d'autres artères de taille moyenne : axillaires, brachiales, fémorales, pour citer les plus visibles cliniquement. Les patients ayant des anévrysmes de taille moyenne (ou plus) doivent continuer l'aspirine antiagrégante à vie. Ceux qui ont des anévrysmes géants (ou rapidement expansifs) doivent prendre des anticoagulants en plus de l'aspirine ;

les anticoagulants seront poursuivis tant que la taille de l'anévrysme n'atteint pas le stade moyen [1-4].

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/pndskawasaki_version_finale_1.pdf
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:e927-e999.
3. De Graeff N, Groot N, Ozen S *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology* (Oxford), 2019; 58:672-682.
4. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D *et al.* Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*, 2014;99:74-83.
5. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A *et al.* Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Arch Dis Child*, 2019;104:640-646.
6. Manlhiot C, Millar K, Golding F *et al.* Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2010;31:242-249.
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. Píram M, Darce Bello M, Tellier S *et al.* Defining the risk of first intravenous immunoglobulin unresponsiveness in non-Asian patients with Kawasaki disease. *Sci Rep*, 2020;10:3125.
9. https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Kawasaki_FR_fr_EMG_ORPHA2331.pdf
10. Huang YH, Hsin YC, Wang LJ *et al.* Treatment of Kawasaki Disease: A Network Meta-Analysis of Four Dosage Regimens of Aspirin Combined With Recommended Intravenous Immunoglobulin. *Front Pharmacol*, 2021;12:725126.
11. 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.
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*, 2013;99:76-82.
13. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH *et al.* Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021;5:852-861.
14. Koné-Paut I, Tellier S, Belot A *et al.* Phase II Open Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:151-161.

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