

SOMMAIRE

La maladie de Kawasaki 1

Introduction 1
Description clinique 1
L'atteinte coronarienne constitue un critère majeur du syndrome 3
Les formes incomplètes : souvent le tout jeune nourrisson 4
Les morts inattendues des formes incomplètes 6
Les formes inhabituelles de la MK 7
Biologie 9
Étiopathogénie : une énigme non résolue 9
Prise en charge 9

Les biothérapies dans les formes réfractaires : l'actualité de la question 11

Infliximab (IFX, Rémicade®) 11
Ciclosporine 11
La maladie de Kawasaki, une inflammopathie IL1 ? 12
L'enfant devenu adulte 12
Pour la pratique, on retiendra 12
Atlas iconographique des diagnostics différentiels 13

Le coin de l'étudiant, un dossier progressif 14

Bibliographie (en p. 7 de la revue)

Directeur de la publication :
Dr Brigitte Virey

Rédacteur en chef :
Dr Gilbert Danjou

Composition et Impression :
Vassel Graphique
Bd des Droits de l'Homme
BP 58 - 69672 Bron cedex
www.vasselgraphique.com

Édité par
l'Association Française
de Pédiatrie Ambulatoire - AFPA

La maladie de Kawasaki

Introduction

Cette vascularite touche le petit enfant entre 6 mois et 5 ans. De sa séméiologie riche et variée, émerge l'atteinte coronarienne comme chacun sait, et qui domine le pronostic. La maladie de Kawasaki (MK) est en effet la cause la plus fréquente de maladie cardiaque acquise chez l'enfant dans les pays industrialisés. Les zones géographiques à prévalence élevée se situent autour de l'Océan Pacifique. Los Angeles qui comporte une population importante numériquement d'origine asiatique, a la prévalence la plus importante du continent Américain. On estime à 4 000 les nouveaux cas de Kawasaki aux US chaque année (17/100 000) mais l'incidence est bien plus importante au Japon où l'on estime qu'un enfant/150 fera une MK dans la petite enfance. Au Royaume-Uni, c'est 8,1 pour 100 000 enfants de moins de cinq ans.

L'étiologie du syndrome décrit par T. Kawasaki, pédiatre Japonais (ici en photo), reste une énigme malgré une description qui remonte ainsi à 50 ans (1967). Des arguments épidémiologiques tels que la saisonnalité suggèrent

une étiologie infectieuse et une réponse auto inflammatoire inappropriée ; l'hypothèse en vogue actuellement est celle d'un déclenchement par un agent infectieux d'une vascularite multi systémique des vaisseaux de petit et moyen calibre chez des petits enfants présentant un terrain immunogénétique particulier et notamment certains polymorphismes des gènes impliqués dans l'activation du lymphocyte.

Description clinique

Toute fièvre prolongée ≥ 5 jours et élevée qui ne fait pas sa preuve doit faire évoquer ce diagnostic, en particulier chez un nourrisson, en l'absence de test biologique spécifique, et qui exige, sauf s'il existe une atteinte coronarienne à l'échographie (voir discussion plus loin), la présence de **4 des 5 critères énoncés ci-après, après** avoir éliminé les autres causes de fièvre éruptive (scarlatine, rougeole, ou une autre virose), selon les critères AHA (American Heart Association 2004). Les critères 2008 de la Société Japonaise de Médecine Vasculaire (JCS, cf. tableau) n'exigent pas la fièvre > 5j.

Pr Jean-Louis Stephan
Unité d'immuno-hématologie, rhumatologie et oncologie pédiatrique
Centre de compétence AJI et maladies inflammatoires pédiatriques - filière FAI2R
Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne
42055 cedex 02
j.louis.stephan@chu-st-etienne.fr

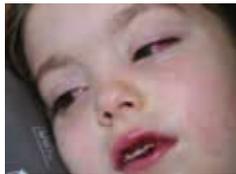


Tomisaku Kawasaki (1925), le pédiatre japonais qui décrit dès 1961 un premier cas de syndrome adéno-cutanéomuqueux et en fit la première description en 1967.

Comparaison des critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki	
AHA 2004	JCS 2008 [1]
Fièvre > 5 jours et quatre des cinq critères suivants :	Cinq des six critères suivants :
<ul style="list-style-type: none"> Hyperhémie conjonctivale sans écoulement purulent Une atteinte muqueuse : rougeur de l'oropharynx, langue framboisée (comme on la voit dans la scarlatine), chéilite : les lèvres sont fissurées, intumescents & sèches. Œdèmes érythémateux des extrémités, tendus parfois douloureux, desquamation péri-unguëale et du périnée en fin d'évolution surtout Éruption de caractère polymorphe Adénopathies cervicales non purulentes > 1,5 cm de diamètre 	<ul style="list-style-type: none"> Id Id Id Id Id Fièvre
<p>• La fièvre > 5 jours est obligatoire pour le diagnostic dans les critères AHA mais pas dans les critères 2008 JCS. Une fièvre < 5 jours abrégée par l'utilisation des immunoglobulines est équivalente à la fièvre « classique » > 5 jours</p>	

[1] Id : idem ; AHA : American Heart Association ; JCS : Société Japonaise de Médecine Vasculaire

La fièvre dure souvent plus de quinze jours si l'enfant n'est pas traité. Elle s'accompagne d'un syndrome algique marqué chez un enfant geignard et très opposant. Cette irritabilité est un élément très important du diagnostic même s'il ne fait pas partie des critères. *L'atteinte oculaire* associe parfois une hyperhémie conjonctivale, épargnant le limbe à une uvéite antérieure objectivée à la lampe à fente. Les œdèmes des extrémités sont caractéristiques avec induration et érythème douloureux.



Hyperhémie conjonctivale



Dyschromie unguéale

Le rash est très variable : tantôt morbilliforme, tantôt scarlatiniforme, urticarien, prenant parfois l'aspect d'un véritable érythème polymorphe avec des lésions élémentaires en cible.



Rash - œdèmes des extrémités



Atteinte périnéale de l'exanthème et desquamation

La desquamation commence typiquement 10 à 20 jours après l'installation de la fièvre, elle est très caractéristique au niveau du périnée et du siège où elle peut faire de grands lambeaux. *Les adénopathies* (plus souvent une seule !) sont moins constantes, l'intumescence ganglionnaire est parfois responsable d'un torticolis.



Adénomégalie.

Remerciements Anne Marie Prieur (Hôpital des Enfants Malades, Paris)



Chéilite : les lèvres sont intumescents, sèches, fissurées

Lorsque les adénopathies cervicales sont prédominantes dans la MK. L'adénomégalie est le moins fréquent des critères AHA : l'adénomégalie, lorsqu'elle est prédominante peut simuler une adénite à pyogène (« Lymph-Node-First Presentation »). Les enfants ayant cette forme clinique sont plus âgés, mais l'atteinte coronarienne n'est pas plus fréquente et la sensibilité aux IgV identiques aux MK sans atteinte ganglionnaire prédominante.



Ici : enfant de 4 ans prise en charge initialement en soins intensifs pour une déshydratation, des urines rares et foncées, une « angine », un torticolis avec un diagnostic initial d'adénophlegmon et une prescription d'amoxicilline non efficace. Les données biologiques : Na 135 ; K 5 ; créat 220 - Protidémie 83 CRP 276 ALAT 109, ASAT 122, GGT 94, PAL 257, LDH 577, Bili T 80 et C 75. PNN 12 G/L ; BU = protéinurie 1g/L, leucocyturie aseptique. Le diagnostic est redressé et les immunoglobulines seront remarquablement efficaces en quelques heures.

L'atteinte coronarienne constitue un critère majeur du syndrome

Les anévrysmes peuvent apparaître dans la phase aiguë entre le 3^e et 7^e jour, mais ils sont surtout mis en évidence dans la phase subaiguë lorsque la fièvre s'amende, au 10^e jour en moyenne. Ils vont déterminer largement le pronostic et concernent jusqu'à 20 à 30 % des enfants non traités, qui développent des dommages permanents des artères coronaires avec une infiltration inflammatoire de la paroi, une destruction de la limitante élastique interne, une nécrose des cellules musculaires de la media, une prolifération myointimale, et la formation d'anévrysmes. La fièvre qui persiste malgré l'administration des immunoglobulines polyvalentes à haute dose, une anémie majeure, une albuminémie très basse, un compte de leucocytes à polynucléaires très élevé, le sexe masculin, l'âge inférieur à un an et le retard à la mise en route des IgIV sont autant de facteurs de risque reconnus pour développer une atteinte coronarienne.

L'aspect de coronaires « trop bien vues » à l'échographie est un critère subjectif qui n'a pas été validé dans une population contrôle d'enfants fébriles mais c'est un paramètre à prendre en compte pour établir le diagnostic de forme atypique, voir plus loin. Il faut savoir cependant qu'une demande myocardique en oxygène telle qu'elle est observée au cours d'une maladie fébrile de l'enfant, ou pendant l'exercice entraîne une augmentation importante du flux coronaire et une dilatation de la partie distale des artères coronaires : elle est observée par exemple dans les formes systémiques d'arthrites idiopathiques juvéniles.

La définition des anomalies coronariennes reposait sur les critères du ministère de la Santé japonais : le diamètre interne **supérieur à 3 mm** avant l'âge de 5 ans et supérieur à 4 mm après l'âge de 5 ans et/ou une irrégularité de calibre (avec notamment un diamètre interne d'un segment coronaire au moins 1,5 fois plus large que le diamètre d'un segment adjacent) ou la présence d'anévrysmes.

Il existe aujourd'hui des normes de référence de diamètre des vaisseaux coronaires en fonction de la surface corporelle. Et l'on parle de dilatation coronaire, lorsque que le **Z Score** du diamètre interne de la coronaire droite ou de l'interventriculaire antérieure corrigé par la surface corporelle est $> 2,5$ [Z score = $(\emptyset \text{ observé} - \emptyset \text{ normal})$ que divise la déviation standard de la valeur normale du \emptyset].

Pour le calcul en ligne, on consultera : <http://parametrez.blogspot.fr/2008/09/coronary-artery-z-scores.html>

Trois items retrouvés parmi : l'hyperéchogénéicité coronaire, un Z score entre 2 et 2,5, un épanchement péricardique, une régurgitation mitrale, une altération de la fonction VG, l'absence de diminution progressive de la taille du vaisseau en s'éloignant de l'ostium coronaire constituent un critère de diagnostic échographique de la MK.

Les anévrysmes dits « géants », de plus de 8 mm de diamètre ont le risque le plus élevé de thrombose, de sténoses artérielles ou d'infarctus du myocarde. Les modifications hémodynamiques locales, les lésions endothéliales, le ralentissement circulatoire favorisent les thromboses. Les premiers accidents ischémiques du myocarde sont parfois asymptomatiques mais les accidents subséquents peuvent être fatals ou endommagent le myocarde en altérant la fonction ventriculaire gauche.

Les anévrysmes régressent totalement dans près de la moitié des cas, essentiellement pendant les deux premières années d'évolution. Mais au-delà de deux ans le potentiel de régression devient très faible. La régression des anévrysmes est observée surtout pour des lésions de petite taille, la morphologie fusiforme de l'anévrysmes et la localisation distale. Parallèlement près de la moitié des sténoses coronariennes secondaires se constituent au cours des deux premières années, mais la moitié peut apparaître au-delà avec une courbe de risque constamment ascendante qui justifiera une surveillance cardiologique systématique prolongée. **Les enfants présentant une maladie de Kawasaki qui a évolué simplement sans complication cardiaque doivent bénéficier d'une surveillance**

échographique au diagnostic, au 15^e jour, et 6 à 8 semaines après le début de la maladie. La surveillance doit être plus fréquente en cas d'atteinte coronarienne.

Les 3 « tuniques » du cœur sont aussi concernées par l'atteinte inflammatoire. **La péricardite**, lorsque l'épanchement est abondant est mise aisément en évidence par échographie et annonce l'atteinte coronarienne. Il est exceptionnel de percevoir un frottement péricardique. L'atteinte valvulaire est d'origine inflammatoire ou secondaire à l'ischémie des piliers. *L'altération de la fonction myocardique* (« myocardite ») est fréquente durant la phase aiguë, elle peut être responsable d'un état de choc avec polypnée, tachycardie extrême, bruit de galop, mauvaise perfusion périphérique, pouls mal perçus et hypotension (*Kawasaki shock*). Mais la destruction des myofilaments ne semble pas être le mécanisme majeur car la troponine 1 n'est pas toujours élevée. Il s'agit plutôt d'une dysfonction liée à l'infiltration cellulaire et l'œdème, et la circulation des cytokines pro inflammatoires qui sont des facteurs dépresseurs myocardiques. L'électrocardiogramme est le plus souvent normal mais dans les formes graves, il peut révéler un élargissement de l'espace PR, un trouble du rythme, des troubles de la repolarisation.

Les formes incomplètes : souvent le tout jeune nourrisson

Elles sont rares mais particulièrement trompeuses car les critères exigés ne sont pas tous au complet (syndrome de Kawasaki « atypique » ou, mieux dit : « incomplet ») et d'autres manifestations égarent (arthralgies, hydro cholécystite, protéinurie, leucocyturie « sans germe »). Dans l'étude japonaise rétrospective de 242 enfants d'un seul centre, 10 % avaient une forme incomplète. L'atteinte coronarienne est à rechercher de principe par échographie, **plus fréquente que dans les formes complètes**, (43 % vs. 11 % dans l'étude nationale publiée par les Allemands en début d'année. Elle aura, de plus, valeur de critère majeur. La mortalité est élevée du fait de la méconnaissance du diagnostic ou de l'évolution péjorative de l'atteinte cardiaque (mycardiopathie ischémique). C'est dans ce groupe que le risque coronarien est le plus élevé et **donc forme incomplète ne signifie pas forme atténuée !**

L'irritabilité du nourrisson est un caractère constant. L'érythème, l'induration, ou l'ulcération au point d'inoculation du BCG est caractéristique et spécifique (un tiers des enfants au Japon et à Taiwan). Il est supposé lié à la réactivité croisée des lymphocytes activés pour des protéines des mycobactéries. Il est désormais retenu par la JCS comme un nouveau « critère » de la maladie.



Réactivation de la cicatrice de BCG
(remerciement Dr Sylvie Lacroix, CH de Cholay)



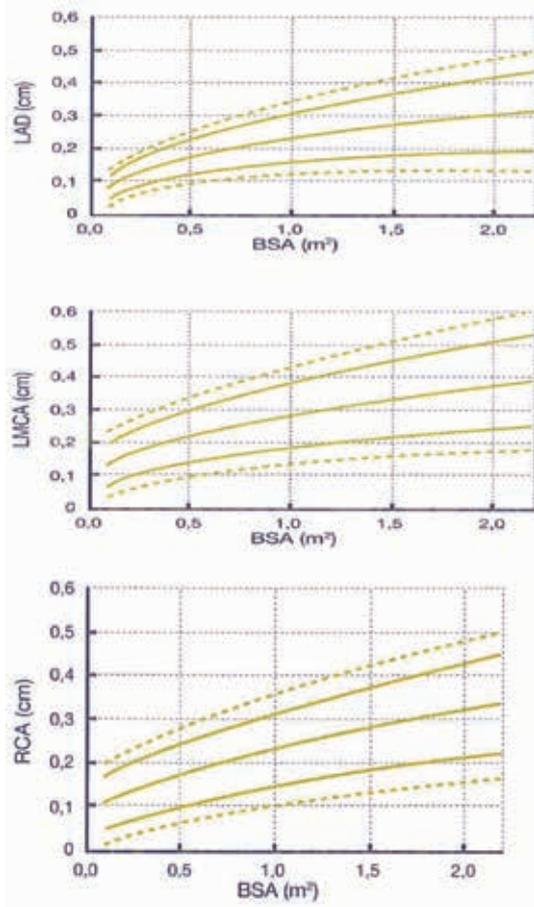
Observation personnelle : réactivation BCG.
La chéilite et l'adénomégalie sont bien visibles



Nourrisson de 2 mois 1/2- Tableau de gastroentérite très fébrile, avec entérite à l'échographie et épanchement abdominal. 54,8 GB dont 70% PN, Pla 700 G/L, CRP 180. L'aparotomie (appendicite ?) blanche à +8 jours. Perfusion d'immunoglobulines. Puis vers J+10, troubles cyaniques des extrémités, Foie et pointe de rate. Echo : coronaire Gauche un peu hyperéchogène. Puis desquamation extrémités. Défaillance, dilatation coronaire et épanchement péricardique. Ischémie aiguë du MSD, nécrose des doigts (voir figures). Anévrysme du tronc coeliaque.



Cathétérisme à 7 mois de la phase aiguë. Anévrysme géant à l'origine des 2 coronaires. Aspect du coronaroscanner (2 illustrations ci-après)



Abaques du diamètre normal des vaisseaux coronaires

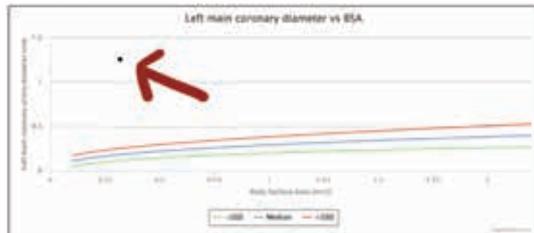
LAD = CG = coronaire gauche
 RCA = CD = coronaire droite
 LMCA = IVA = inter-ventriculaire antérieure
 BSA = surface corporelle en m²

L'algorithme de l'AHA (2004) est très utile pour faire le diagnostic de forme incomplète. (Tableau 2 ci-dessous).

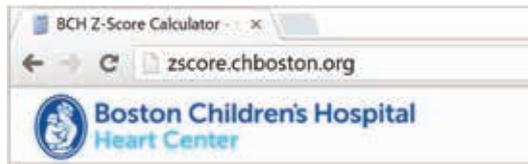
Forme incomplète (< 4 critères) de MK

- Fièvre >5 jours,
 - CRP > 30 mg/L et/ou VS > 40 plus 3 des paramètres suivants :
 - 1- albumine < 30 g par décilitre
 - 2- anémie
 - 3- élévation des ASAT
 - 4- plaquettes après sept jours > 450 000/µL
 - 5- Leucocytes supérieurs à 15 000/µL
 - 6- leucocyturie supérieure à 10 / champ
- = indication immédiate aux immunoglobulines intraveineuses !

D'après Newburger et al. [2004]



La CG était mesurée ici à 1,26 cm, le calculateur que l'on peut obtenir sur : [@zscore.chboston.org](http://zscore.chboston.org) montre une valeur très largement supérieure à 2DS



Les dilatations coronaires sont-elles pathognomoniques de la MK ?

On peut observer des ectasies coronaires dans un contexte malformatif : fistules coronaro-camérales, association à une sténose supra-aortique, ou à un syndrome de Noonan. Les dilatations coronariennes peuvent compliquer l'évolution d'autres vascularites, à vrai dire très exceptionnelle chez l'enfant, la maladie de Takayasu et la périartérite noueuse. Une augmentation du diamètre coronaire s'observe dans un certain nombre de maladies fébriles, et notamment infectieuses, et dans la maladie de Still qui reste un diagnostic différentiel important dans une première poussée de la MK, les mesures restent dans tous les cas < 2DS. Ainsi les données échographiques ne sont qu'une aide diagnostique au clinicien qui doit exiger de son cardiologue **une évaluation en déviation standard.**

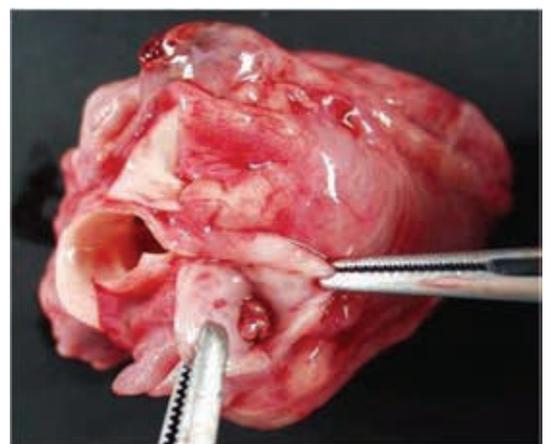
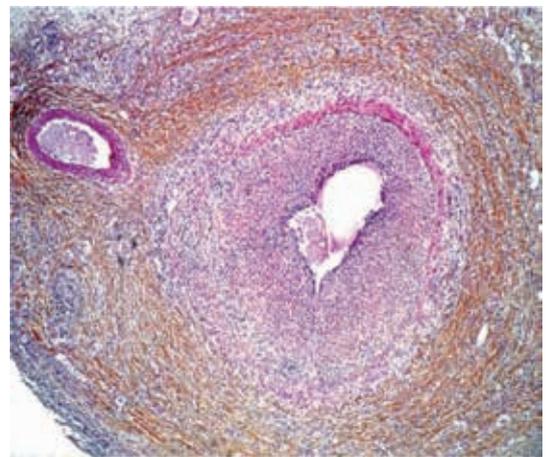
Les morts inattendues des formes incomplètes

Treize observations seulement à notre connaissance ont été rapportées et le diagnostic n'avait été porté qu'une seule fois en *ante mortem*. Voici deux observations caractéristiques.



Une enfant, âgée de six mois est retrouvée inanimée dans son berceau pâle, marbrée, hypothermique, aréactive.

Les premiers soins délivrés n'ont pu éviter l'arrêt cardiorespiratoire irréversible. À l'autopsie, on trouve un hémopéricarde très important, engainant le cœur. Les artères coronaires étaient extrêmement flexueuses et dilatées. À la naissance de la coronaire gauche, à 3 ou 4 mm de l'ostium, juste en aval de l'aboutissement de la circonflexe, existait un anévrisme très volumineux (diamètre de 5 mm), thrombosé et rompu sur 3 à 4 mm. Le décès était donc consécutif à une tamponnade aiguë, elle-même secondaire à une rupture de l'anévrisme coronarien gauche thrombosé. À l'interrogatoire il s'avérait que 24 jours auparavant l'enfant avait débuté une fièvre à 38,5 C, tout d'abord rapportée à une rhinopharyngite avec otite catarrhale bilatérale, traitée par antibiothérapie et paracétamol. Au 5^e jour d'évolution, l'antibiothérapie avait été modifiée en raison de la persistance de la fièvre et d'une éruption cutanée généralisée attribuée à une allergie médicamenteuse. Au 12^e jour d'évolution l'enfant restait geignarde mais n'était plus fébrile. La situation semblait s'être normalisée depuis quelques jours quand le malaise fatal est survenu.

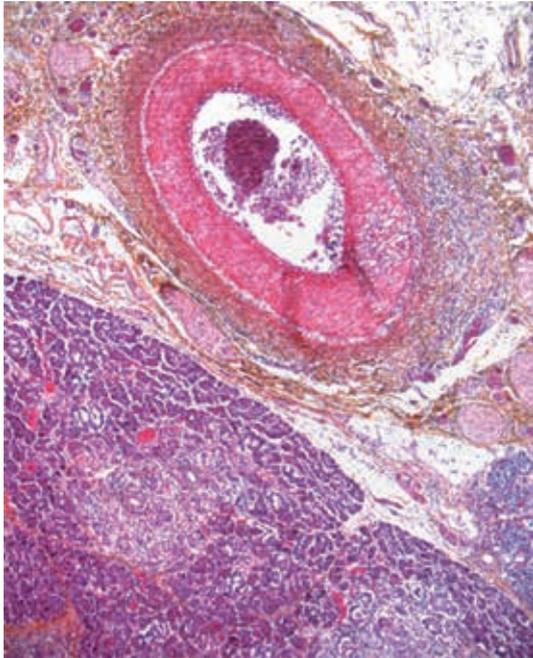


Remerciements, Pierre Dechelotte, Service de Pathologie, CHU Clermont



Nourrisson de 7 mois trouvé en arrêt cardio-respiratoire chez sa nourrice. Échec de la réanimation.

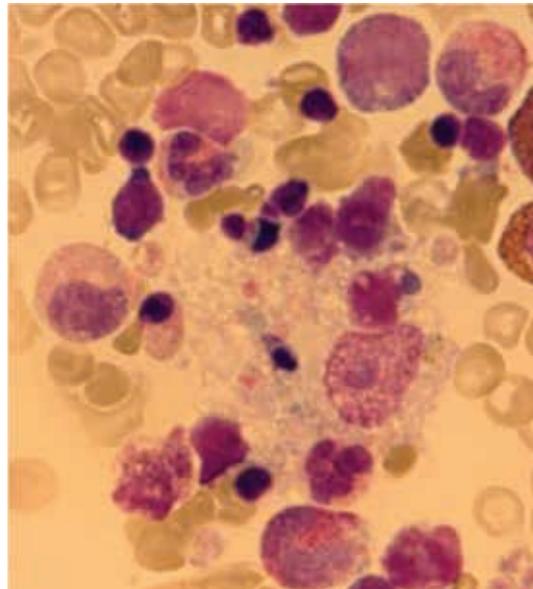
Épisode étiqueté « syndrome grippal »: diarrhées, toux et conjonctivite 3 semaines auparavant Fatigue intense et pâleur ces derniers jours.



Le diagnostic différentiel comporte la maladie de Still, les autres formes d'activation déclenchées par une infection et notamment le virus d'Epstein Barr et les formes génétiques (lymphohistiocytose notamment). Les investigations vont porter sur le dosage du fibrinogène, la ferritine (élevée), les triglycérides, les enzymes hépatiques et la bilirubine, et surtout le frottis de moelle. Une trentaine d'observations ont été rapportées à ce jour. Les patients qui présentent une activation macrophagique doivent être traités rapidement par corticothérapie par voie générale. L'inefficacité d'une telle approche en quelques jours doit faire considérer la ciclosporine, l'infliximab ou l'anakinra avec l'aide d'un expert.



Atteinte diffuse : rein, poumons, et ici pancréas.
Remerciements, V. Yvorel, Service de Pathologie, CHU St-Étienne



Hémophagocytose médullaire dans une MK

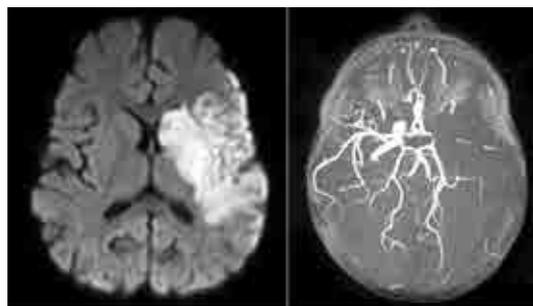
Les formes inhabituelles de la Mk

Syndromes d'activation macrophagique et MK

Les syndromes d'activation macrophagique et la MK ont des caractéristiques immunologiques et pathologiques communes et notamment l'activation massive des lymphocytes T, impliquée dans le recrutement et l'activation d'autres types cellulaires en particulier les macrophages. Ce tableau immuno-hématologique doit être évoqué dans une MK qui présente une fièvre récalcitrante aux immunoglobulines, **la persistance d'un syndrome inflammatoire marqué et des cytopénies inhabituelles (et notamment une thrombopénie).**

Les formes neurologiques

Des accidents vasculaires cérébraux artériels ont été rapportés dans la MK, d'origine cardio embolique, par occlusion artérielle favorisée par l'hyper viscosité sanguine et le syndrome inflammatoire, voire l'injection d'immunoglobulines intraveineuses. Ces formes sont souvent associées à des maladies de Kawasaki graves, compliquées, très systémiques. Ces accidents surviennent entre 10 et 59 jours.





Hémiplégie droite, au réveil, le lendemain de la perfusion d'immunoglobulines chez une enfant de 18 mois qui présente une maladie de Kawasaki, très sévère, avec une atteinte neuroméningée et une thrombopénie. Les séquences objectivent un infarctus cérébral moyen gauche superficiel et profond, étendu, secondaire à une occlusion complète de l'artère carotide interne gauche depuis la bifurcation interne-externe. L'échographie cardiaque était normale, la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle négative. À un an l'enfant garde une hémiplégie droite sévère et une hémianopsie latérale homonyme. La cause de l'occlusion artérielle reste indéterminée. On conclut plutôt à une thrombose sur artérite locale de maladie de Kawasaki éventuellement favorisée par l'hyper viscosité sanguine. (Remerciements : St Chabrier, Centre de référence des AVC de l'enfant. CHU St-Étienne).



Paralysie des paires crâniennes. Ici, à gauche : une paralysie faciale G avec signe de Ch Bell et à droite un syndrome de Parinaud avec ptosis et paralysie de l'élévation du regard (Observations publiées dans Arch Pédiatrie 2015, Delafaye, Stéphan et al.)

L'atteinte rénale

L'atteinte rénale est très classique dans la maladie de Kawasaki et traduit l'inflammation du parenchyme et notamment du tube rénal : pyurie sans germe, protéinurie. On observe également des nécroses tubulaires aiguës dans un contexte de myocardite et de choc cardiogénique, de façon plus exceptionnelle un syndrome néphrotique : l'hypothèse habituellement retenue est celle d'une agression du podocyte glomérulaire, résultant d'un facteur circulant produit par les cellules T activées.



La Leucocyturie sans germe et la protéinurie sont très classiques, témoignent de l'inflammation du parenchyme rénal. Ici hématurie macroscopique, avec urétrite – caillot de sang visible – (et dyschromie unguéale). La chéilite et la glossite sont bien visibles.

La MK chez le grand enfant

Elle réalise une maladie inflammatoire multiviscérale avec atteinte pulmonaire et incompetence myocardique. C'est une forme sévère qui nécessite l'administration d'amines vasopressives, et une hospitalisation en soins intensifs. Le terme retenu pour ces formes inhabituelles est celui de «Kawasaki Choc» ou encore de «KD shock syndrome». Le choc toxique streptococcique ou staphylococcique en est très proche sur le plan de la présentation clinique.

L'histoire est ici très typique.



13 ans, myocardite, péricardite et syndrome inflammatoire biologique. Choc cardiogénique et vasoplégique initial ayant nécessité 12 jours de réanimation. Réfractaire aux Ig, succès spectaculaire des bolus de solumédrol. L'enfant présentait une pan colite très marquée qui avait conduit initialement à une laparotomie blanche à la recherche d'un foyer appendiculaire. L'atteinte digestive est parfois très marquée dans la MK donnant le change pour d'autres pathologies.



L'enfant a desquamé aux extrémités vers J+18 et ne garde, avec un recul important, aucune séquelle de cette affection.

Ainsi, ces quelques lignes illustrent le polymorphisme et la séméiologie très variée de la MK au-delà des signes cardinaux classiques, qui font de cette affection **un diagnostic parfois redoutablement difficile pour le praticien.**

Biologie

Aucune anomalie n'est réellement spécifique. Sont tout de même assez fréquents, voire constants : le syndrome inflammatoire, l'hyperleucocytose, la monocytose et la thrombocytose, la pyurie stérile, l'élévation des transaminases ou l'hypercellularité dans le LCR. Une hypoalbuminémie est associée aux formes sévères.

Il a été montré récemment que **le bio marqueur de stress du cardiomyocyte, le NT-Pro BNP** puisse constituer un marqueur diagnostique dans les formes incomplètes avec une sensibilité et une spécificité pour des valeurs > 209,5 pg/ml, de 87,9 % et 80,3 %, un taux > 387,0 ng/dl atteignant une spécificité de 90,8. Il constitue alors un marqueur de prédiction et de surveillance de l'efficacité des immunoglobulines. Une étude a montré que ce marqueur était augmenté chez les maladies de Kawasaki qui ont développé un anévrisme coronarien et ont suggéré qu'il puisse jouer un rôle dans le pronostic.

Étiopathogénie : une énigme non résolue

La MK ressemble par de nombreux aspects à une maladie infectieuse et son incidence est parfois saisonnière et épidémique. La rareté chez le nouveau-né suggère une protection par les anticorps maternels transmis. La responsabilité de nombreux agents pathogènes a été suggérée, sans jamais être prouvée par des études concordantes. Des observations très controversées ont impliqué des toxines staphylococciques dans la physiopathogénie de la MK : il existe une certaine similitude clinique entre les scarlatines staphylococciques ou streptococciques et la MK et certains enfants développent des IgM contre un certain nombre de super-antigènes bactériens.

Prise en charge

L'administration d'une seule dose d'immunoglobuline polyvalente IV associée à l'aspirine dans les 10 jours qui suivent l'installation du syndrome fébrile, réduit l'incidence des anévrismes de 25 % à 3-5 %.

Les immunoglobulines polyvalentes contiennent des anticorps contre des molécules fonctionnelles du système immunitaire et c'est cette propriété qui rend compte probablement de leur mécanisme anti-inflammatoire dans la MK.

L'AHA recommande actuellement une dose unique de 2 grammes par kilo de poids d'immunoglobulines intraveineuses, protocole qui paraît plus efficace que l'administration historique de 400 mg/kg et par jour, 5 jours de suite, pour la prévention des anomalies coronariennes, et sur la durée du syndrome inflammatoire. La supériorité de ce schéma est peut-être liée au taux d'immunoglobulines atteint dans le sérum. Cet effet-dose est rapide (< 12 heures) sur la fièvre et les signes généraux.

À ce traitement se rajoute la prescription d'aspirine à la dose de 80 à 100 mg/kg, pour réduire le syndrome inflammatoire. Une posologie plus faible et moins toxique d'aspirine de 30-50 mg/kilo/jour est actuellement recommandée (Taiwan). L'utilisation des salicylés ne semble pas modifier le risque d'anomalies coronariennes.

Le bénéfice des immunoglobulines à forte dose débutées au-delà du 10^e jour est incertain mais celui d'une administration très précoce avant le 5^e jour vs entre le 5^e et le 9^e jour n'est pas démontré. En pratique, les enfants doivent rester à l'hôpital avec une surveillance échographique précoce tant que l'apyrexie n'est pas obtenue.

Une fois la phase aiguë passée, après 72 h d'apyrexie et normalisation des paramètres inflammatoires, les enfants doivent être traités par de l'aspirine à faible dose : 3 à 5 mg/ kilo de poids/ jour, **jusqu'à ce que l'échographie à + 15 jours et celle réalisée 6 à 8 semaines confirme la normalité de l'anatomie des coronaires.**

Certains préconisent de réaliser une échographie systématique entre 6 et 12 mois. Pour réduire le risque théorique de syndrome de Reye, sans doute très faible à cette faible dose d'AAS, on peut avoir recours au Plavix® clopidogrel en cas de varicelle ou de grippe. Il est prudent de vacciner les enfants contre la grippe lorsque ceux-ci doivent bénéficier de l'aspirine sur un

KOBAYASHI	
	<ul style="list-style-type: none"> • Na \leq133 (2points) \leq 4 jours (2points) ALAT \geq100U/L(1point) • Pla \leq300\times109/L (1point) CRP \geq10mg/dL(1point) • Age \leq12mois (1point) • \geq80% neutrophiles (2points)
"High risk" performance - Japon	\geq 5points
Sensibilité(%)	86
Spécificité(%) Hors Japon	67
Sensibilité (%)	33
Spécificité (%)	87

Score de K de prédiction de la résistance aux IV

temps prolongé. C'est le cas en particulier des enfants qui développent des anomalies coronariennes et l'aspirine (à faible dose) doit être prolongée jusqu'à la normalisation complète des données échographiques et des paramètres biologiques.

Des scores ont été développés (score de Kobayashi, notamment) pour identifier les enfants à très haut risque de résistance à la première dose d'immunoglobulines, corrélé à un risque élevé de lésions coronariennes. Si ces scores ont une spécificité élevée, **la sensibilité pour les patients non japonais est insuffisante** ce qui revient à dire que un score négatif ne permet pas de prédire réellement le risque de résistance aux immunoglobulines et pour l'instant aucun score n'est disponible hors Japon.

L'échec primaire du traitement

L'échec primaire du traitement, c'est-à-dire la persistance ou la recrudescence du syndrome fébrile malgré un traitement bien conduit varie selon les centres mais a atteint 38 % dans une cohorte américaine. Ceux-ci sont alors à très haut risque de développer des anévrysmes coronariens.

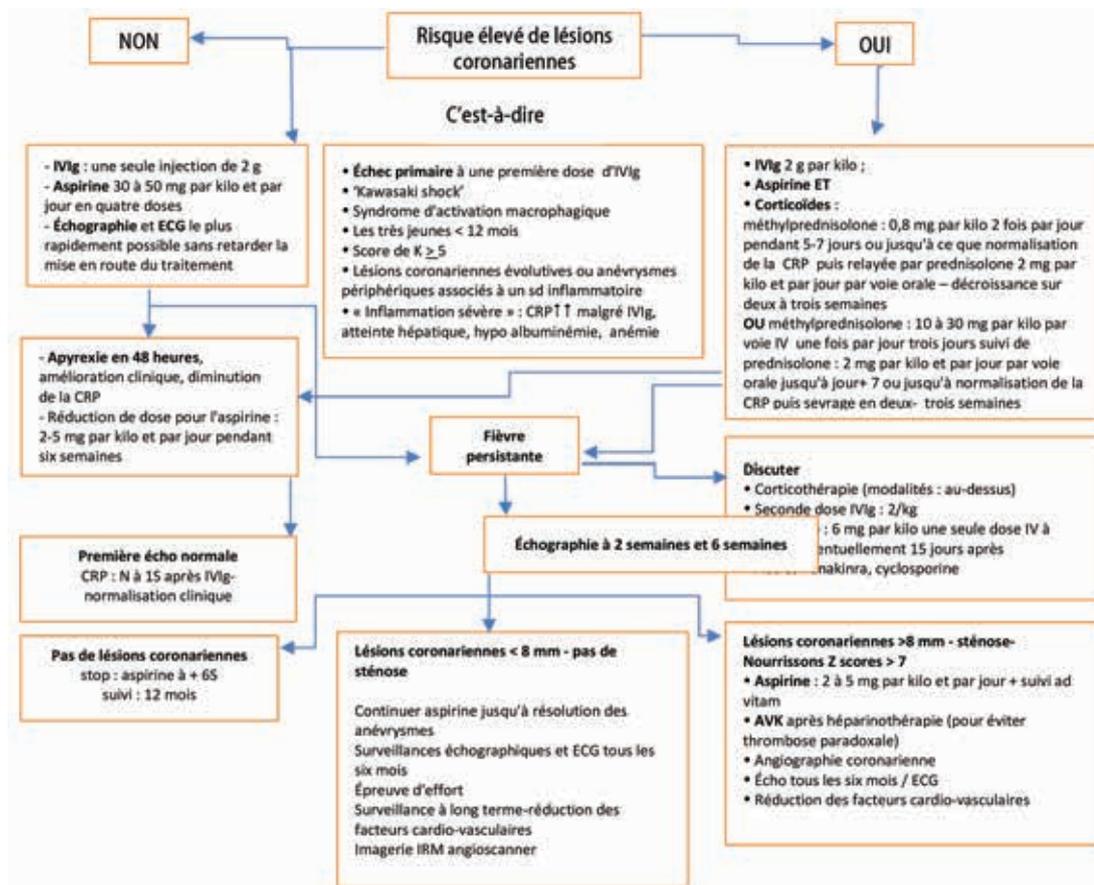
Faut-il avoir recours aux corticoïdes au diagnostic ?

Malgré l'efficacité habituelle des immunoglobulines à forte dose précocement introduites, 5 % environ vont constituer des anévrysmes coronariens. Ces constatations ont fait envisager un traitement plus agressif

au diagnostic et en particulier l'introduction des corticostéroïdes dans la première ligne de traitement. La très belle étude japonaise RAISE du Lancet comparant immunoglobulines plus stéroïdes (2 mg par kilo de prednisolone IV 5 jours, chez les patients à score élevé) vs immunoglobulines seules a montré moins d'anévrysmes coronariens dans le groupe traité par l'association CS/Ig. Un essai similaire a été conduit en Amérique du Nord mais il n'y a pas eu de différence concernant les complications coronariennes, le nombre de jours d'hyperthermie, le nombre de jours d'hospitalisation, et la nécessité de retraiter (méthylprednisolone par voie IV, à la dose de 30 mg par kilo une seule dose)...

- Ces données ont motivé les Anglais [Eleftheriou D, et al. 2014] à proposer un schéma pragmatique sur l'utilisation des stéroïdes en première intention **en rappelant que le score de Kobayashi < 5 n'est pas prédictif d'une résistance aux immunoglobulines chez les patients caucasiens** et qu'il n'y a pas de schéma de corticothérapie qui repose sur de l'evidence based medicine. Il est recommandé de traiter avant cinq jours en cas de forte suspicion diagnostique et au-delà de 10 jours s'il y a persistance d'une inflammation.

La surveillance de l'hémoglobine doit être prescrite en raison du risque d'hémolyse observée après immunoglobulines à forte dose surtout en cas de retraitement. Les immunoglobulines à forte dose perturbent la réponse immunitaire et rendent la vaccination varicelle & rougeole inefficace : ces vaccinations doivent être retardées de plus de 11 mois après l'utilisation des immunoglobulines.



Les biothérapies dans les formes réfractaires : l'actualité de la question

Infliximab (IFX, Rémicade®)

Il existe de nombreux arguments pour bloquer la voie du TNF dans la maladie de Kawasaki : les taux de TNF alpha sont particulièrement élevés dans la phase aiguë, les taux sont corrélés avec l'existence de lésions coronariennes, des polymorphismes du gène sont associés à une susceptibilité génétique et enfin dans un modèle expérimental de MK induite chez la souris par injection intrapéritonéale de Lactobacillus, les animaux invalidés pour le récepteur du TNF alpha ne présentent pas de lésions coronariennes observées chez les animaux sauvages. L'efficacité de l'IFX a été rapportée dans des études ouvertes nombreuses et des observations isolées.

Une étude contrôlée randomisée en double insu contre placebo n'a cependant pas montré de différence en matière de résistance aux IgIV avec l'utilisation de l'IFX

sans doute par manque de puissance : tout le problème de ces études interventionnelles dans les maladies rares pédiatriques. Cependant des différences significatives en faveur de l'IFX ont été observées pour les critères de jugements secondaires tels que la durée de la fièvre et la réduction des paramètres inflammatoires. L'observation la plus remarquable était une réduction significative de la dilatation de la coronaire gauche dans sa partie antérieure (interventriculaire antérieure) et descendante, qui est le siège le plus fréquent des anévrysmes coronariens, mesurée en Z score.

Ciclosporine

Plusieurs études pilotes suggèrent de même l'efficacité de la ciclosporine pour le traitement des formes réfractaires. Un essai est en cours à cet égard au Japon.

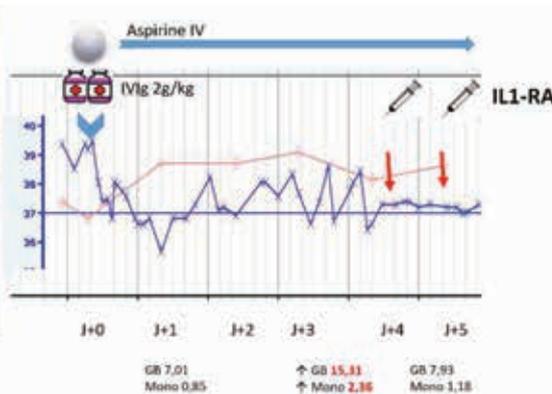
La maladie de Kawasaki, une inflammopathie IL1 ?

Des données expérimentales chez l'animal, des observations anecdotiques suggèrent enfin le rôle 'vedette' de l'interleukine 1 et une phase I/II est en cours avec l'anakinra sur la côte Ouest aux USA (ANAKID trial @ Clinical Trials.gov # NCT02179853) dont les résultats initiaux sont très prometteurs. L'efficacité de cette approche est illustrée dans l'observation qui suit.

5 mois, MK, réfractaire à une 1^{re} perfusion d'Ig.
Coronaires à parois échogènes, CG 2.47mm, CD 1,8 mm
Défervescence initiale après IVIG + AAS. Ré-évolutivité de la fièvre d'allure inflammatoire, ↑ hyperleucocytose avec monocytose. Blocage de la voie IL1 (IL1-RA, anakinra, Kineret®) : efficacité immédiate et durable, clinique et biologique.



M.M. 5M, Chéilite, éruption



L'enfant devenu adulte

La surveillance d'une très grande cohorte japonaise de plus de 5 000 patients atteints de MK entre les années 1982 et 2004 a montré que le taux de mortalité chez les enfants ne présentant aucune séquelle cardiaque dans la phase aiguë et pour la population féminine présentant des séquelles ne différait pas de celle de la population normale contrôlée. Le taux de **mortalité chez les garçons** présentant une atteinte cardiaque était au contraire **2,4 fois plus important**.

Les enfants d'âge scolaire ayant fait une MK ont un profil lipidique perturbé, une altération de l'élasticité de la paroi artérielle, et un risque athéromateux. Les données de la Littérature suggèrent que, malgré une guérison apparente, **des lésions cardio-vasculaires peuvent persister jusqu'à la vie adulte** avec notamment une anomalie de la fonction endothéliale dans les artères périphériques et dans les artères coronaires, avec un épaississement de la média de la carotide et une perte de l'élasticité artérielle, cicatrices de l'agression inflammatoire passée. Une étude de 20 adolescents présentant des anévrismes coronariens dans les suites d'une MK, a bien montré une altération

de l'épaisseur et de la distensibilité des artères carotides par rapport à un groupe contrôlé. Ces anomalies pourraient constituer un facteur de risque pour une athérosclérose accélérée secondaire.

La recommandation actuelle est une surveillance cardio-vasculaire par le médecin traitant, tous les cinq ans. La surveillance est plus fréquente, tous les trois environ en cas d'anévrismes coronariens transitoires. Tous les facteurs de risque cardio-vasculaire d'athérome doivent être surveillés : cigarettes, obésité diabète, hypertension artérielle et anomalies lipidiques. Les enfants qui ont un anévrisme séquellaire >ou = à 6 mm sont placés sous aspirine à dose antiagrégante et sous AVK à vie. Avec suivi cardiologique 2 fois par an.

Une histoire de syndrome infectieux compatible avec un diagnostic de maladie de Kawasaki doit être recherchée chez les jeunes adultes présentant un infarctus du myocarde ou une mort subite sans facteur de risque. Les anévrismes peuvent rester silencieux ainsi pendant de longues années, et se compliquer alors par un accident aigu d'infarctus du myocarde à la troisième ou quatrième décade.

La MK est rarement observée chez l'adulte : une série française récente suggère que les critères diagnostiques de l'enfant notamment dans les formes atypiques puissent s'appliquer à l'adulte. Les immunoglobulines à forte dose paraissent efficaces.

Pour la pratique, on retiendra ...



Rechercher les signes très caractéristiques

- Conjonctivite épargnant le limbe
- Atteinte unguéale
- Réactivation du BCG
- Réaction méningée
- Atteinte du siège
- Pyurie, protéinurie, cytologie urinaire

À confronter à

- CRP élevée
- Polynucléose, et monocytose absolue
- Cytolyse/cholestase
- Thrombocytose parfois remplacée par thrombopénie
- Chercher un syndrome d'activation

Traiter rapidement par

IV Ig + AAS + corticoïdes si formes à haut risque

Atlas iconographique des diagnostics différentiels



Infection à parvovirus B19 : signe du soufflet caractéristique, et éruption de topographie descendante



Ici Scarlatine staphylococcique : le décollement (signe de Nikolski) est bien visible ainsi que l'impétigo avec croûtes jaunâtres mélicériques.



Érythrodermie, état de choc 'chaud' et sepsis à staphylocoque : endocardite à staphylocoque du cœur droit



Rougeole : faciès catarrhal, éruption avec intervalle de peau sain en contexte épidémique, et chez un nourrisson non vacciné.



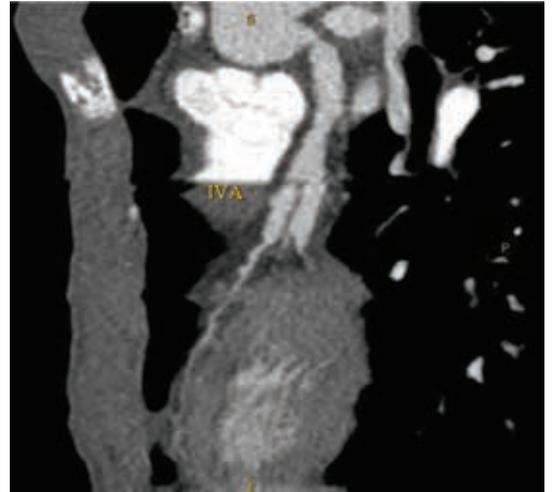
Syndrome main-pied-bouche



DRESS syndrome : 'drug' rash with eosinophilia and systemic symptoms

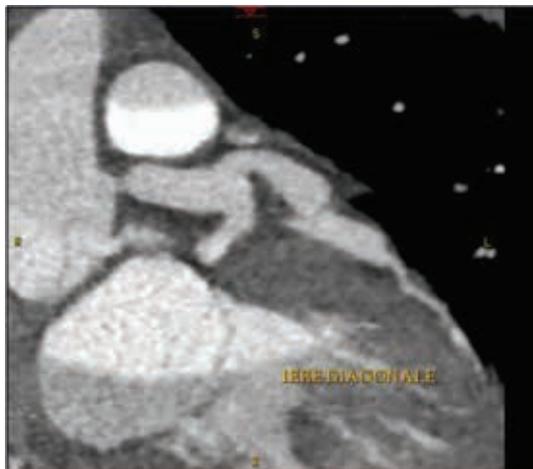


Épanchement péricardique (MK chez un nourrisson)



MK chez un adolescent de 16 ans. Dilatation anévrysmale de la portion initiale des coronaires.

Remerciement : A. Neel, CHU Nantes



Le coin de l'étudiant, un dossier progressif

Anna, 5 mois 20 jours, présente une fièvre à 39-40 °C évoluant depuis 10 jours. L'histoire actuelle a débuté, il y a 10 jours par une hyperthermie à 39° associée dès le lendemain à une éruption cutanée et à une conjonctivite non purulente. La fièvre persistant le quatrième jour, un bilan urinaire et une radiographie pulmonaire sont réalisés : ils s'avèrent normaux. A l'arrivée aux urgences, la température est à 39°, l'enfant est asthénique, grognon, algique. L'examen clinique met en évidence : une conjonctivite bulbaire bilatérale une éruption érythémato-maculo-papuleuse diffuse plus marquée au niveau des plis de flexion avec intervalle de peau saine, sans desquamation une pharyngite une chéilite et une langue framboisée, de discrets œdèmes du coup de pied ; il n'y a pas d'augmentation des organes lymphoïdes ; un examen neurologique normal.

1 QRU - L'interne de garde a cru voir des petits points blancs entourés d'un halo inflammatoire en regard des

prémolaires. Quel est le nom propre de ce signe, spécifique alors d'une maladie éruptive de la petite enfance ?

1/ Köplick ? 2/ Forchheimer ? 3/ Rovsing ? 4/ Romberg ? 5/ Kernig ?

2 QRU - C'est le signe de Köplick. Quel diagnostic alors a-t-il discuté initialement sur la présentation clinique ?

1/ Exanthème subit ? 2/ Varicelle ? 3/ Mégalérythème ? 4/ Rougeole ? 5/ Pied-main-bouche ?

3 QRM - La sœur aînée de cette enfant est traitée actuellement par corticoïdes pour un syndrome néphrotique idiopathique. Quelle est la conduite à tenir s'il s'avérait que l'hypothèse de rougeole soit la bonne ?

1/ Vaccination rougeole post-exposition ? 2/ Immunoglobulines polyvalentes ? 3/ Acyclovir IV ? 4/ Arrêt de la corticothérapie ? 5/ Antibiothérapie dissuasive ?

4 QRU - La première dose de vaccination rougeole est recommandée à l'âge de :

1/ 12 mois ? 2/ 3 mois ? 3/ 9 mois ? 4/ 24 mois ? 5/ 18 mois ?

5 QRM - complications de la rougeole ?

- 1/ Encéphalite précoce ? 2/ Pan encéphalite subaiguë ? 3/ Otites ?
- 4/ Pneumonie ? 5/ Laryngite striduleuse ?

6 QRM - Dans la liste des diagnostics différentiels, le médecin de garde évoque aussi une scarlatine.



- 1/ L'agent de la scarlatine est le *streptococcus pyogenes*
- 2/ La scarlatine donne une angine avec des troubles digestifs
- 3/ L'éruption est sans intervalle de peau sa
- 4/ Une des complications est la GNA post infectieuse
- 5/ Le streptatest est utile pour le diagnostic



Les IgM anti rougeole (évoquée par l'interne) étaient **négatifs**. Le reste du bilan complémentaire donne les éléments suivants :

NFP : GB = 23,33 x 10,9/l, dont PN = 15,70 x 10,9/l et L = 5,48 x 10,9/l ; Hb = 9,6 g/dl ; P = 600 x 10,9/l ; bilan de coagulation : les temps globaux de coagulation sont normaux, fibrinogène = 7,7 g/l
 Ionogramme sanguin : normal
 ASAT=97, ALAT=67, gGT=193; CRP=69mg/l; VS=109mm
 Radiographie pulmonaire : normale
 ECBU : stérile ; Hémocultures : stériles
 LCR : 25 éléments lymphoïdes, protéinorachie 0,75g/l, glycorachie 3 mmol/l (glycémie 6 mmol/l). PCR entérovirus (-). Recherche d'entérovirus dans les selles (-)

7 Quel diagnostic final faut-il évoquer ici ?

- 1/ Conforté dans le dx de rougeole ? 2/ Parvo virus B19 ?
- 3/ Éruption médicamenteuse ? 4/ Urticaire virale ?
- 5/ Maladie de Kawasaki ?

8 QRM - Quels sont arguments biologiques en faveur d'une maladie de KW chez un enfant qui présente une fièvre éruptive prolongée qui ne fait pas sa preuve ?

- 1/ Méningite lymphocytaire ? 2/ Neutropénie ? 3/ Monocytose ?
- 4/ Ascension de la VS ? 5/ Hyperplaquettose ?

9 QRM - un complément d'imagerie vous paraît-il utile dans cette situation ?

- 1/ Echographie abdominale ? 2/ Echographie cardiaque ?
- 3/ Radiographie thoracique ? 4/ Scintigraphie osseuse ?
- 5/ Doppler transcranien ?

10 QRU - Quelle attitude thérapeutique probabiliste préconisez-vous ?

- 1/ 1 dose unique d'IVIg 2g/kg + aspirine ?
- 2/ 1 dose unique d'IVIg 1g/kg + aspirine ?
- 3/ 1 dose IVIG 400 mg/kg 5 jours de suite + aspirine ?
- 4/ 1 dose unique d'IVIg 2g/kg + ibuprofen ?
- 5/ 1 dose unique d'IVIg 1g/kg + corticothérapie ?

Réponses

- 1 – 1 Forsheimer = purpura du voile dans la rubéole
- 2 – 4 Une autre réponse entraînerait l'annulation du dossier !!
- 3 – 2 La réponse chez la sœur SNI sous CS est :
 - *Risque élevé de décès par pneumopathie* interstitielle et encéphalite subaiguë d'évolution souvent fatale
 - Confirmer le diagnostic chez Anna par les IgM à obtenir en urgence dans le laboratoire hospitalier.

Il n'y a pas de traitement antiviral

- L'administration d'une dose de vaccin, réalisée dans les 72 h qui suivent le contact avec une rougeole peut éviter la survenue de la maladie *mais interdiction chez l'immunodéprimé*

Isolement du patient supposé contagieux *déclaration obligatoire. IgIV doivent être administrées dans les 6 jours qui suivent le contag* (Académie Américaine de Pédiatrie 2009).

Protection conférée par les Ig : environ 1 mois.

Quels que soient son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole :

- dose de 200 mg/kg d'Ig IV
- on n'arrête pas la corticothérapie

- 4 – 1
- 5 – toutes les réponses sont exactes.
- 6 – Toutes les réponses sont exactes.
- 7 – 5, sinon vous le faites exprès.
- 8 – 2, seule réponse fausse sauf syndrome d'activation.
- 9 – 1, 2, 3 : voir anévrisme débutant du tronc coeliaque illustré ici, cardiomégalie, hydrocholécyste, adénomégalie, colite.
- 10 – 1

La bibliographie est en p. 7 de la revue.

AGISSONS PAR LA NUTRITION

LABORATOIRE
Gallia

Nourrir le lien avec votre bébé

UNE ASSOCIATION UNIQUE ET BREVETÉE*

CAROUBE



**EXPERTISE
Fermentation**

Une formule
bien tolérée

Formule Bébé Expert AR 1
bien/très bien **acceptée**

dans

96%
des cas⁽¹⁾

Une formule
à l'efficacité prouvée

3x

moins

de régurgitations
avec Bébé Expert AR 2⁽²⁾



**DADFMS

* Brevet n° EP2418969B1 publié au Bulletin 2013/10. - ** DADFMS : Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales

1. Étude TELIA 2016 (Tolérance et Efficacité d'une formule de Lait Infantile Anti-régurgitations) : étude observationnelle multicentrique et nationale réalisée sur 2705 nourrissons, de la naissance à l'âge de la diversification alimentaire, en bonne santé générale, non-allaités le jour de l'inclusion mais ayant pu l'être précédemment et présentant des régurgitations et chez lesquels la formule Bébé Expert Anti-Régurgitations 1 du Laboratoire Gallia sera prescrite à la première inclusion. Résultats après 1 mois d'utilisation.

2. Étude menée en juin 2017 par l'Institut des Mamans auprès de 203 mères d'enfants de 6-18 mois utilisant ou ayant utilisé Bébé Expert AR 2 au cours des 6 derniers mois. Moyenne estimée du nombre de régurgitations par jour avant utilisation de Bébé Expert AR 2 : 6.19 et 1.95 après utilisation.

AVIS IMPORTANT : Le lait maternel est l'aliment idéal et naturel du nourrisson : il est le mieux adapté à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'une préparation infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation et de suivre l'avis du Corps Médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

DOCUMENT RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ