

# Maladie de Kawasaki

Vascularite multisystémique : son pronostic, souvent bon, est lié à l'atteinte cardiaque.

**D**écrite sous le terme de syndrome lymphadéno-mucocutané en 1967 à Tokyo par Tomisaku Kawasaki, cette vascularite touche le petit enfant entre 6 mois et 5 ans. De sa séméiologie riche et variée émerge l'atteinte coronaire qui domine le pronostic. Cette affection est en effet la cause la plus fréquente de maladie cardiaque acquise chez l'enfant dans les pays industrialisés.

## Description clinique

Toute fièvre prolongée, élevée et inexpliquée doit faire évoquer ce diagnostic, en particulier chez un nourrisson, en l'absence de test biologique spécifique. Il faut en outre – sauf si atteinte coronaire à l'échographie – la présence de quatre des critères suivants, après avoir éliminé les autres causes de fièvre éruptive (scarlatine, rougeole, ou une autre virose) :

- hyperhémie conjonctivale sans écoulement purulent (fig. 1) ;
- rougeur de l'oropharynx telle une langue framboisée (comme dans la scarlatine) ;
- chéilite : les lèvres sont fissurées, intumescents et sèches (fig. 2) ;
- œdèmes érythémateux des extrémités, tendus, parfois douloureux ;
- éruption de caractère polymorphe débutant au niveau du tronc (fig. 3) ;
- adénopathies cervicales non purulentes (fig. 4) ;
- desquamation péri-unguëale et du périnée en fin d'évolution surtout (fig. 5).

**La fièvre dure souvent plus de 15 jours** si l'enfant n'est pas traité. Elle s'accompagne d'une altération de l'état général avec syn-

drome algique marqué (enfant geignard et très opposant). Cette irritabilité est un élément très important du diagnostic même si elle ne fait pas partie des critères. L'atteinte oculaire associe parfois une conjonctivite non purulente, épargnant le limbe, à une uvéite antérieure objectivée à la lampe à fente. Les œdèmes des extrémités sont caractéristiques avec induration et érythème douloureux.

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

**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 (fig. 4). L'érythème au point d'inoculation du BCG est caractéristique et presque spécifique. Il est lié à la réactivité croisée des lymphocytes activés dans cette maladie avec des protéines des mycobactéries.

**Les formes du tout jeune nourrisson sont rares** mais particulièrement trompeuses car les critères exigés ne sont pas tous présents (syndrome de Kawasaki « atypique » ou incomplet) et d'autres manifestations égaient (arthralgies, hydrocholécystite, protéinurie, leucocyturie sans germe). L'atteinte coronaire est à rechercher de principe par échographie, plus fréquente que dans les formes typiques ; elle a, en outre, valeur de critère majeur. La mortalité est élevée du fait de la méconnaissance du diagnostic ou de l'évolution péjorative de l'atteinte cardiaque (myocardiopathie ischémique). C'est dans ce groupe que le risque coronaire est le plus élevé. L'irritabilité du nourrisson est constante.

**Cette panvascularite peut concerner d'autres gros vaisseaux** : artère axillaire, mésentérique, iliaque commune, élargissement de l'anneau aortique. En dehors de méningites aseptiques, de paralysies faciales brutales, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et de convulsions, l'atteinte du système nerveux central est plutôt rare.

**Sur le plan biologique**, aucune anomalie n'est réellement spécifique. Sont tout de même assez fréquents le syndrome inflam-

## Épidémiologie

- Les zones géographiques à prévalence élevée se situent autour de l'océan Pacifique. Le Japon et l'île d'Hawaï ont une incidence annuelle supérieure à 100 pour 100 000 chez les moins de 5 ans.
- Los Angeles, où vit une importante population d'origine asiatique, a la plus grande prévalence du continent américain (67 pour 100 000). Il y aurait 4 000 nouveaux cas aux États-Unis chaque année (17/100 000) mais l'incidence est bien plus importante au Japon où l'on estime qu'un enfant sur 150 fera une maladie de Kawasaki dans ses premières années. En France, il y aurait environ 200 nouveaux cas par an.
- Son étiologie reste une énigme. L'hypothèse en vogue est celle d'un agent infectieux ubiquitaire, responsable le plus souvent d'une infection asymptomatique, mais qui entraîne cette maladie chez des petits enfants ayant un terrain immunogénétique particulier.

\* Service de pédiatrie, CHU-Hôpital Nord, 42055 Saint-Etienne Cedex 02. j.louis.stephan@chu-st-etienne.fr



AMI Prieur, Hôpital Enfants-Malades

**Fig. 1** – Hyperhémie conjonctivale épargnant le périlimbe. **Fig. 2** – Lèvres fissurées rouge vermillon. **Fig. 3** – Rash du syndrome de Kawasaki. **Fig. 4** – Adénopathie cervicale et torticolis, chéilite. **Fig. 5** – Desquamation périnéale en phase de convalescence. **Fig. 6** – Dans les zones anévrismales, importantes lésions associant infiltrat inflammatoire mononucléé lymphohistiocytaire, épaississement fibreux de l'intima et fibrose médiale. Ces lésions s'accompagnent soit d'une thrombose endoluminale plus ou moins oblitérante, soit d'une rupture pariétale. **Fig. 7** – Anévrisme géant de l'artère interventriculaire antérieure dont les parois sont hyperéchogènes.

matoire, la thrombocytose, la pyurie stérile, l'élévation des transaminases ou l'hypercellularité du liquide céphalo-rachidien. Une hypo-albuminémie est associée aux formes sévères et prolongées.

**Habituellement, cependant, cette vascularite multisystémique aiguë guérit** en 6 semaines sous réserve des complications cardiaques ou de rechutes très exceptionnelles.

### Anévrismes : un critère majeur du syndrome

Ils apparaissent dans la phase aiguë entre le 3<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour et sont constitués au 10<sup>e</sup> jour en moyenne. Ils vont déterminer largement le pronostic et concernent jusqu'à 25 % des enfants non traités. On observe alors au niveau des coronaires : infiltration inflammatoire de la paroi, destruction de la limite élastique interne, nécrose des cellules musculaires de la media, prolifération myointimale, et formation d'anévrismes (fig. 6). La fièvre persistant malgré les immunoglobulines polyvalentes à haute dose, une anémie majeure, une albuminémie très basse, des polynucléaires très élevés, le sexe masculin, l'âge inférieur à un an et le retard au traitement par immunoglobulines (Ig) intraveineuses sont autant de facteurs de risque exposant à cette atteinte coronaire.

**Les anévrismes dits géants** (fig. 7), de plus de 8 mm de diamètre, et la dilatation en saucisse sont volontiers compliqués d'infarctus. Les modifications hémodynamiques locales, les lésions endothéliales, le ralentissement

circulatoire favorisent les thromboses. Les premiers accidents ischémiques du myocarde sont parfois asymptomatiques mais les suivants peuvent être fatals ou endommagent le myocarde en altérant la fonction ventriculaire gauche.

**Les anévrismes régressent totalement dans près de la moitié des cas**, essentiellement pendant les 2 premières années d'évolution (surtout si lésions de petite taille, fusiformes et de localisation distale). Mais au-delà de 2 ans, le potentiel de régression devient très faible. Parallèlement, près de la moitié des sténoses coronaires secondaires se constituent au cours des 2 premières années, mais la moitié peuvent apparaître au-delà avec une courbe de risque constamment ascendante qui justifie une surveillance cardiologique systématique prolongée.

### Atteinte des 3 tuniques du cœur

La péricardite, lorsque l'épanchement est abondant, est aisément visible à l'échographie et annonce l'atteinte coronaire. La valvulopathie est d'origine inflammatoire ou secondaire à l'ischémie des piliers. L'altération de la fonction myocardique (« myocardite ») est fréquente à la phase aiguë mais la destruction des myofilaments ne semble pas être le mécanisme majeur, car la troponine 1 n'est pas élevée. Il s'agit plutôt d'une dysfonction liée à l'infiltration cellulaire et l'œdème, et à la circulation des cytokines pro-inflammatoires, facteurs dépressifs myocardiques.

## Traitement

**Une seule dose d'immunoglobulines polyvalentes IV**, 2 grammes par kilo de poids, 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 %. Ce traitement prévient les anomalies coronaires et contrôle le syndrome inflammatoire. L'effet-dose est rapide (< 12 heures) sur la fièvre et les signes généraux. L'aspirine est prescrite à la dose de 80 à 100 mg/kg. Une posologie plus faible, 30-50 mg/kg/j, est utilisée en Asie, le risque coronaire étant indépendant de la dose de salicylé. Le bénéfice des immunoglobulines à forte dose débutées au-delà du 10<sup>e</sup> jour est incertain.

**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, disparition de la fièvre, et normalisation des paramètres inflammatoires, les enfants doivent être traités par de l'aspirine à faible dose 3 à 5 mg par kilo de poids chaque jour, jusqu'à ce que l'échographie à J15 et celle à 6-8 semaines confirme la normalité anatomique des coronaires. Certains préconisent 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), on peut utiliser le clopidogrel en cas de varicelle ou de grippe. Il est prudent de vacciner les enfants contre

- **Le diagnostic** de cette maladie est exclusivement clinique.
- **Les manifestations cardiovasculaires**, fréquentes, font toute la gravité de la maladie.
- **Les anévrismes coronaires** peuvent être prévenus par l'administration précoce d'immunoglobulines intraveineuses.

la grippe lorsque ceux-ci doivent bénéficier de l'aspirine sur un temps prolongé.

**L'échec primaire**, c'est-à-dire la persistance ou la recrudescence du syndrome fébrile malgré un traitement bien conduit concerne 10 à 15 % des enfants. Ceux-ci sont à très haut risque d'anévrismes coronaires. Après avoir reconsidéré le diagnostic, on propose une seconde dose d'Ig. Si la fièvre persiste, les options non validées sont les bolus de méthylprednisolone (30 mg/kg, 3 jours), l'association cyclophosphamide plus corticoïde, la ciclosporine, les plasmaphères ou encore les anticorps monoclonaux (infiximab, Remicade). Des essais comparatifs stéroïdes versus anticorps anti-TNF sont en cours...

**Le traitement des complications cardiovasculaires** est l'affaire du spécialiste. Objectifs : prévention des thromboses et de la prolifération myo-intimale qui conduit à la sténose. L'aspirine à faible dose, 3 à 5 mg par kilo et par jour, est le traitement majeur des anévrismes de petit à moyen calibre. La prise en charge des anévrismes géants et des sténoses est bien plus complexe. La surveillance cardiologique pour juger du risque ischémique des sténoses repose sur l'imagerie (TDM multibarrettes) et le test d'effort (ECG, scintigraphie myocardique). Ces lésions peu-

vent justifier angioplastie, stent, pontage, voire transplantation cardiaque.

## Pronostic

Il est habituellement excellent. Le taux de mortalité au Japon est de 1,14. Chez plus de 5 000 patients japonais suivis entre 1982 et 2004, la mortalité chez les enfants n'ayant aucune séquelle cardiaque à la phase aiguë et dans la population féminine ayant des séquelles ne différait pas de celle de la population normale contrôlée. Chez les garçons ayant une atteinte cardiaque, elle était au contraire 2,4 fois plus importante.

Cependant, malgré une guérison apparente, des lésions cardiovasculaires pourraient persister jusqu'à la vie adulte, avec notamment une anomalie de la fonction endothéliale dans les artères périphériques et dans les coronaires (épaississement de la media de la carotide et perte de l'élasticité artérielle, cicatrices de l'agression inflammatoire passée). Une étude chez 20 adolescents ayant des anévrismes coronaires a bien montré une altération de l'épaisseur et de la distensibilité des carotides par rapport à un groupe contrôlé.

Ces anomalies pourraient constituer un facteur de risque pour l'athérosclérose accélérée secondaire.

Une histoire de syndrome infectieux compatible avec une maladie de Kawasaki doit être enfin recherchée chez les jeunes adultes faisant 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 par un accident aigu d'infarctus du myocarde à la troisième ou quatrième décennie. ●

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
- Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease-cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:394-401.
- Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:117-21.
- Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1911-20.

JL Stéphan déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour LFB. A Desbree et C. Gay déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

## ENCADRÉ

# Mort subite un mois après un épisode fébrile

**Une enfant de 6 mois** est retrouvée inanimée dans son berceau, pâle, marbrée, hypothermique, aréactive. Les premiers soins ne peuvent éviter l'arrêt cardiorespiratoire irréversible. À l'autopsie, on trouve un hémopéricarde très important, engainant le cœur (fig. 1). Les coronaires sont extrêmement flexueuses et dilatées. À la naissance de la coronaire gauche, à 3 ou 4 mm de l'ostium, juste en aval de l'abouchement de la circonflexe, on voit un anévrisme très volumineux (5 mm de dia-

mètre), thrombosé et rompu sur 3 à 4 mm (fig. 2). Le décès est lié à une tamponnade aiguë, secondaire à une rupture de cet anévrisme thrombosé.

**À l'interrogatoire**, il s'avérait que 24 jours auparavant avait débuté une fièvre à 38,5 °C, rapportée à une rhinopharyngite avec otite catarrhale bilatérale et traitée par antibiothérapie et paracétamol. Au 5<sup>e</sup> jour, la fièvre persistant, l'antibiothérapie avait été modifiée. Une éruption cutanée généralisée était attribuée à une allergie médica-

menteuse. Au 12<sup>e</sup> jour, l'enfant restait geignarde mais n'était plus fébrile. La situation sem-

blait s'être normalisée depuis quelques jours quand le malaise fatal est survenu. ●

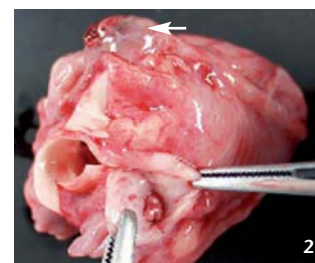


Fig. 1 – Hémopéricarde. Fig. 2 – Coronaire gauche : anévrisme thrombosé et rompu (flèche) ; dilatation anévrismale de la coronaire droite, thrombosée sous les pincettes. (Photos : P. Dechelotte, CHU Clermont-Ferrand).