

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCCEN



Faculté de Médecine Dr B. Benzerdjeb



THÈSE

En vue de l'obtention de diplôme de

DOCTORAT en MEDECINE

Etude épidémiologique
de la maladie de KAWAZAKI à Tlemcen

Présentée par :

Kebibeche Amina

Benaissa Mohammed Amin

Encadrée par :

D.r Ghomari S.M (M.A en pediatrie)

Co-encadreur :

D.r Benteyeb A

Dédicace :

Je dédie cette thèse...

A notre maitre et président de thèse **Dr Ghomarie** pour avoir accepté d'encadrer cette thèse. Nous le remercions particulièrement pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité, sa franchise, et ses nombreux conseils. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs, votre sérieux, votre compétence et votre sens de devoir. Nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude. Nous nous sommes honorés de votre présence. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

A notre chef de service **Pr Smahi** qui nous a donné la chance de travailler avec le Dr Ghomari dans le cadre d'une étude statistique sur la maladie de KAWAZAKI.

A nos chers collègues les internes En témoignage de l'amitié qui nous uni et les souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble . On vous dédie ce travail et on vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur .

A tous les membres de notre famille, petits et grands Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de nos affection.

Liste des abréviations :

AAS : acide acétylsalicylique
ADP : adénopathies
AHA : American Heart Association
ARN : acide ribonucléique
AVK : anti-vitamine K
BCG : bacille de Calmette et Guérin
CHU : centre hospitalier universitaire
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : cytomégalovirus
CRP : protéine C-réactive
DNT : dossier non trouvé
EBV : virus d'Epstein Barr
ECBU : examen cytobactériologique des urines
ECG : électrocardiogramme
GB : globule blancs
GR : globules rouges
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HLA : human leucocyte antigen
IL : interleukine
LB : lymphocyte B
LT : lymphocyte T
MK : maladie de Kawasaki
MMP : métalloprotéinase
MNI : mononucléose infectieuse
Ig : immunoglobulines
Ig IV : Immunoglobulines intraveineuses
INR : international normalized ratio
NFS : numération formule sanguine
Sd : syndrome
TA : tension artérielle
TNF- α : facteur de nécrose tumorale
VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VS : vitesse de sédimentation

Plan :

*Première partie :

- Introduction
- revue de la littérature
- Historique
- Epidémiologie
- Définition de la maladie
- Hypothèse étiologique
- Etiopathogénie
- Symptomatologie
- Critères biologique de la maladie
- Complications
- Formes cliniques
- Diagnostic différentiel
- Traitement
- Prévention
- Suivi et surveillance

*Deuxième partie : partie pratique

- Introduction
- +But de l'étude
- Matériels et méthodes
- Résultats + Etude statistique
- Discussion
- Conclusion

PREMIERE PARTIE:

Revue de la littérature

INTRODUCTION

La maladie de Kawasaki (ou syndrome lympho-adéno-cutanéomuqueux) est une vascularite systémique aigue fébrile touchant particulièrement le nourrisson et le jeune enfant et dont la gravité est liée aux complications cardio-vasculaires et aux graves anomalies coronariennes qu'elle peut engendrer. Elle a été décrite en 1967 par un pédiatre japonais nommé Tomisaku Kawasaki. Celui-ci a mis en évidence un groupe d'une cinquantaine d'enfants qui souffraient d'un nouvel ensemble de symptômes plus ou moins commun avec notamment de la fièvre persistante, une éruption cutanée, une conjonctivite et d'autres symptômes que nous verrons par la suite. Cependant, ce n'est que quelques années plus tard que furent mises en évidence les complications, notamment cardiaques, de cette maladie

Cette maladie poserait au jour d'aujourd'hui des retards de diagnostique dus à la variété de ces formes cliniques ainsi qu'au manque d'information des professionnels de santé à son sujet.

De plus, aucun test biologique spécifique ne permet de poser le diagnostique certain de la maladie ; seuls les critères cliniques le permettent après exclusion des diagnostics différentiels.

Toutefois, l'étiopathogénie de ce syndrome reste inconnue en dépit du fait que de nombreuses hypothèses ont été émises à ce sujet. Néanmoins, certaines caractéristiques nous orientent vers l'hypothèse d'une cause infectieuse : les signes cliniques, l'absence de récurrence après guérison, la distribution en fonction de l'âge (nouveaux nés peu atteints de par l'immunisation maternelle), la saisonnalité avec un pic de fréquence en hiver et au printemps

Le traitement de la maladie consiste en une injection unique d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) associé à des traitements adjuvants que nous verrons par la suite, en cas de complications coronariennes, celles-ci pouvant nécessiter la prescription d'un traitement anticoagulant à vie. Notons cependant que des études sont en cours et certains hôpitaux comme le CHU Sainte-Justine au Canada participent à des protocoles de recherche dans le but d'améliorer la connaissance de cette maladie et son traitement

La relative augmentation de l'incidence de la maladie ainsi que son « originalité » nous a amené au choix du sujet de cette thèse,

Historique :

C'est en janvier 1961 que le Dr Tomisaku Kawasaki, pédiatre japonais travaillant à l'hôpital de la Croix Rouge dans la banlieue de Tokyo, rencontre son premier cas.

Le jeune garçon, âgé de 4 ans, souffrait d'un nouveau syndrome inconnu caractérisé par de la fièvre et d'autres symptômes. Ce n'est que lors de son deuxième cas, rencontré un an plus tard, que le Dr Kawasaki commença à suspecter l'émergence d'une nouvelle maladie, caractérisée par de la fièvre et une desquamation de la peau. A cet instant, le Dr Kawasaki pensait que cette maladie était bénigne et sans séquelles. Néanmoins, il parla de ses sept premiers cas lors d'une rencontre organisée par le Groupe des Pédiatres Japonais.

En 1964, lors d'une nouvelle rencontre, les 22 cas qu'il exposa en évoquant cette fois-ci un « syndrome oculo-cutanéomuqueux » ne suffirent pas à convaincre la plupart des cliniciens qui continuaient à penser que cette maladie n'était qu'une forme atypique du syndrome de Stevens-Johnson. Un an après, on découvrit lors d'une autopsie faite par un certain Dr Tanaka sur un enfant atteint de la maladie, qu'une thrombose de l'artère coronaire était la cause du décès soudain de ce patient. Malgré cette évidence, beaucoup de médecins rejetèrent le fait que ce syndrome oculo-cutanéomuqueux puisse être associé à des complications cardiaques fatales.

En 1968, le Dr Yamamoto, chef du département de pédiatrie de l'hôpital St Luke de Tokyo et son équipe, publie une étude de 23 cas qui rapporte que des anomalies au niveau de l'électrocardiogramme (ECG) ont été détectées chez 48 % des patients, ce qui persuada le médecin que l'atteinte cardiaque était assurément une caractéristique propre de ce syndrome. Suite à ces nouvelles découvertes, un comité de recherche financé par le gouvernement japonais fut créé et lança la première enquête épidémiologique nationale ayant pour but de détecter le taux de complications cardiaques associées à ce syndrome clinique. Les résultats tombèrent sans équivoque, confirmant alors le fait que l'atteinte cardiaque séquelle de la vascularite sévère faisait partie intégrante de cette maladie de Kawasaki(1-30)

En 1974, lorsque le Dr Kawasaki publia pour la première fois un article en anglais évoquant une série de cinquante patients souffrant d'un ensemble de symptômes cliniques qu'il dénomme alors « le syndrome lympho-adéno-cutanéomuqueux » ; le lien entre la vascularite des artères coronaires et la maladie de Kawasaki est alors clairement établi. En effet, dès 1970, les cas de maladie de Kawasaki se multiplièrent, notamment à Hawaï, aux Etats-Unis ainsi que dans le reste du monde. La cause de la multiplication internationale des cas dans les années 60 et 70's demeure néanmoins inconnue. Mais rapidement, un nouveau problème se posa : celui du diagnostic différentiel de la maladie de Kawasaki avec la périartérite noueuse du nourrisson. En effet, certains médecins pensaient que la forme sévère de péri-artérite noueuse n'était autre qu'une manifestation grave de la MK, les caractéristiques cliniques et histologiques propres à chacune des pathologies étant très ressemblantes. Aujourd'hui, la maladie de Kawasaki est évidemment mondialement reconnue mais le mystère reste entier concernant la cause de la maladie...(1-30)

2) Epidémiologie :

1) Incidence et Prévalence ::

La MK est une maladie rare mais elle fait cependant partie des vascularites les plus communes touchant le patient jeune et elle représente la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant dans les pays industrialisés. Une étude épidémiologique japonaise réalisée en 2011 incluant tous les patients traités pour la MK, soit 23 730 cas, durant les années 2009-2010 a permis de confirmer certaines affirmations au sujet de la prévalence et de l'incidence de la MK. En effet, la MK touche presque exclusivement les enfants en bas âge avec 80% de patients âgés de moins de cinq ans et un pic de fréquence entre six mois et cinq ans. Elle serait plus fréquente chez le sexe masculin que féminin avec un sexe ratio d'environ 1,6(7). Plus de 50% des cas surviennent chez des enfants âgés de moins de deux ans.(7)

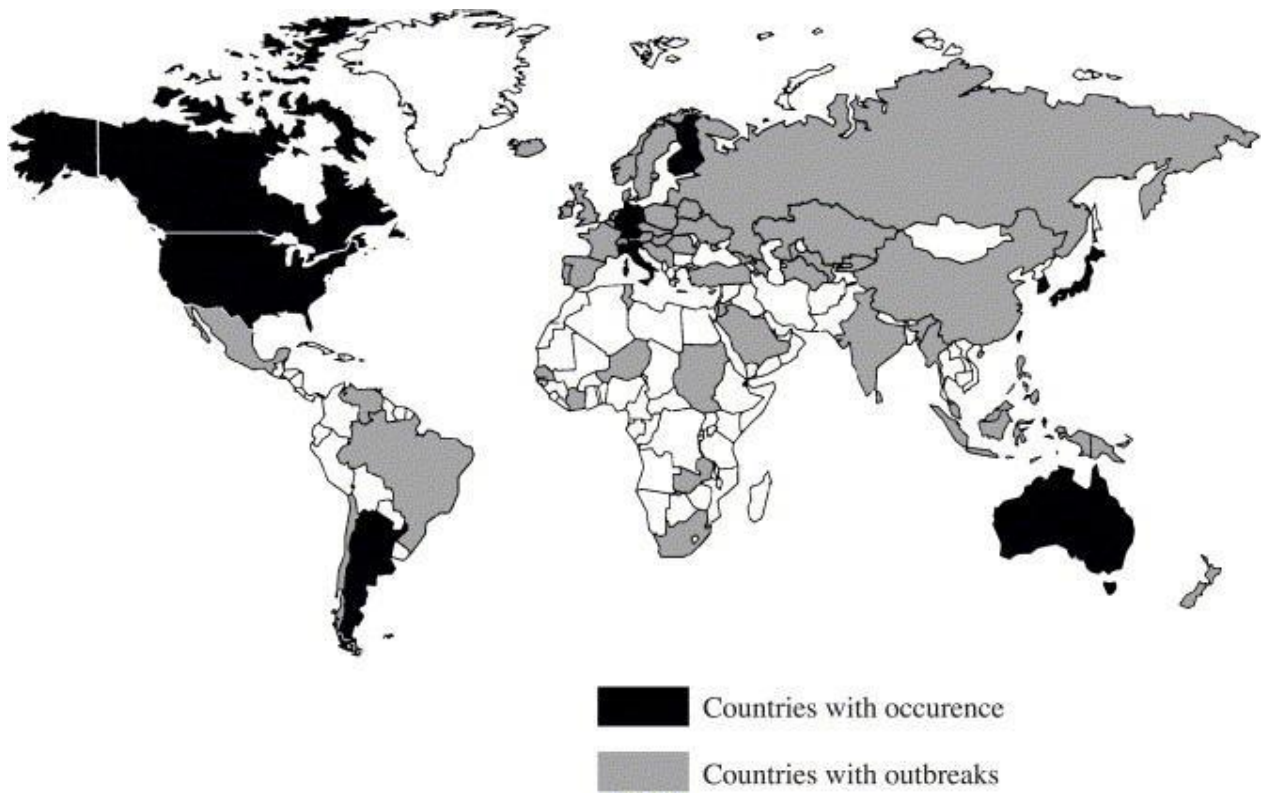
La maladie est rare avant trois mois et chez les adolescents et les adultes mais ces patients sont cependant les plus sujets aux complications cardiaques de la maladie (3). On pense actuellement que l'immunisation maternelle protège encore les tous petits et que celle des grands enfants, mature, les empêcheraient de contracter la maladie. Mais cette notion est à nuancer par le fait que l'on a déjà constaté cette maladie chez des patients adultes.

Au niveau mondial, cette maladie est particulièrement fréquente dans les pays asiatiques, notamment au Japon où plus de 200 000 cas ont été rapportés depuis la description de la maladie en 1967(6) . Mais la MK a été diagnostiquée dans plus de 60 pays, notamment au Moyen-Orient, en Afrique et en Europe(3)

Lors du 10^{ème} symposium de la maladie qui a eut lieu à Kyoto du 7 au 10 février 2012(6), il a été rapporté que l'incidence augmente en Asie et en Australie atteignant au Japon 240cas sur 100 000 enfants de moins de 5 ans en 2010 alors qu'elle reste stable aux Etats-unis et au Canada avec 15 à 25 enfants sur 100 000.

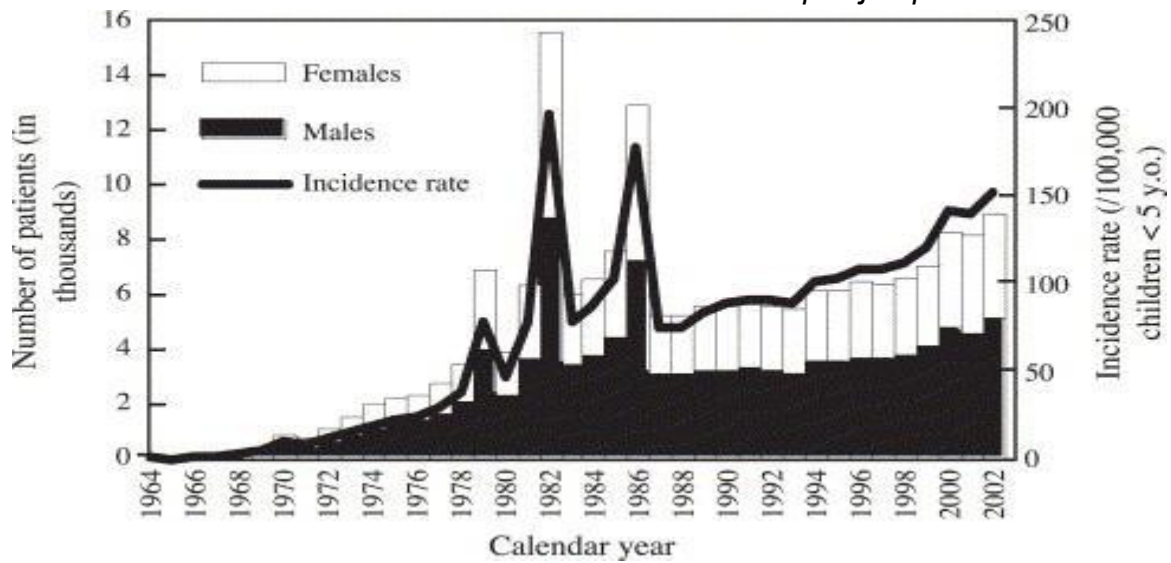
Néanmoins, la maladie reste très mal connue en Afrique, au Proche-Orient ou encore en Amérique du Sud où les données concernant l'épidémiologie du syndrome sont très pauvres . En Chine, à Pékin, l'incidence moyenne annuelle calculée sur les années 2000 à 2004 est de 50 cas pour 100 000 enfants âgés de moins de cinq ans . L'incidence oscille entre 5 et 10 enfants de moins de 5 ans atteints sur 100 000 en Europe, à noter cependant que celle-ci reste mal évaluée dans ces pays.(8-33)

En France, l'épidémiologie de la MK est peu suivie mais on estime l'incidence à plus de 200 cas par an(8) . En 2005-2006, dans le nord de la France, l'incidence annuelle a été estimée à 8 enfants sur 100 000.



La maladie de Kawasaki dans le monde

Nombre de cas annuels et taux d'incidence de la MK au Japon jusqu'en 2002



2) Variations saisonnières et formes de la maladie :

Au Japon, plus d'un tiers des cas serait des formes incomplètes alors que les complications cardiaques diminuent. Ces constatations sont à relier avec une meilleure connaissance de la maladie et l'efficacité d'un traitement précoce. De plus, de nombreux pays rapportent des variations saisonnières : au Canada, en Corée et au Japon, on constate une augmentation du nombre de cas en hiver, mais également en été pour la Corée ou même en Automne pour l'Inde et le Costa Rica.(6)

La saison des pluies au Costa Rica et au Japon semblerait également être en rapport avec une augmentation de l'incidence. Aux Etats-Unis, des pics d'incidence ont été rapportés durant les périodes d'hiver et de printemps(33)

Des chercheurs en Californie et à Barcelone ont relié les variations des vents avec les pics d'incidence au Japon et au niveau de la côte ouest des Etats-Unis. On pourrait, de part ce lien, supposer que la MK serait déclenchée par un agent aéroporté. Par la suite, on découvre également, au niveau pulmonaire, la présence d'inclusions cytoplasmiques nous guidant ainsi vers la possible existence d'une famille virale inconnue qui serait à l'origine de la maladie mais aucun agent n'a été identifié...(6)

Des épidémies ont également été rapportées avec, sur quelques mois, une forte augmentation de l'incidence de la maladie, notamment aux Etats-Unis et au Canada, ainsi que des formes récurrentes et familiales aux taux respectifs de 3% et 1% dans la littérature scientifique concernant les cas japonais(2-7-8) . Les études aux Etats-Unis montrent également une incidence plus élevée de la MK chez certains groupes ethniques : elle est 2.5 fois plus élevée chez les Asiatiques et 1.5 fois plus élevée chez les Noirs d'Amérique. Cette constatation confirme bien l'influence de facteurs génétiques et environnementaux sur la maladie mais elle reste à l'heure actuelle inconnue(33)

3) Définition de la maladie ;

La maladie de Kawasaki est une vascularite fébrile systémique qui affecte les vaisseaux sanguins de petit et moyen calibre avec un tropisme pour les artères coronaires (3). Elle est actuellement la vascularite la plus fréquente chez l'enfant(7) . Elle touche essentiellement le très jeune enfant et plus fréquemment le garçon mais on constate cependant des formes chez le nourrisson âgé de moins de six mois qu'il ne faut pas négliger, celles-ci étant plus à risque de complications à type d'anévrismes coronariens.(5)

Des formes adultes existent également et les premières ont été décrites en 1977.

La gravité de la maladie est liée à l'apparition de complications de nature cardiaque avec, entre autres, la présence d'anévrismes chez 25 à 30% des patients non traités survenant souvent après dix jours d'évolution. Est redoutée la survenue d'anévrismes coronariens géants pouvant provoquer une ischémie myocardique par thrombose, constituant ainsi le risque principal de la pathologie. L'administration de manière précoce d'une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes améliore le pronostic d'une manière considérable puisqu'elle diminue par cinq le risque d'anévrisme coronarien(31)

De part la nature de ces complications, un suivi cardiologique est donc indispensable à long terme mais celui-ci dépendra essentiellement de la présence ou non d'atteinte cardiaque(7)

4) Hypothèses étiologiques

L'origine de la MK n'a, malgré les nombreuses recherches en cours, pas encore été élucidée. Néanmoins, de nombreuses hypothèses étiologiques ont été émises à la suite de la réalisation de certaines études et la cause infectieuse reste pour l'instant la plus probable.

1) Origine auto-immune

L'hypothèse d'un processus auto-immun a été proposée par des chercheurs, ceux-ci ayant découvert la présence d'anticorps anti-cellules endothéliales chez de nombreux patients atteints de la MK, événement qui expliquerait l'apparition de certaines manifestations cliniques de la maladie (21). Cependant, cette hypothèse parut peu plausible lorsque l'on constata l'absence de récurrence de la maladie, après guérison(22)

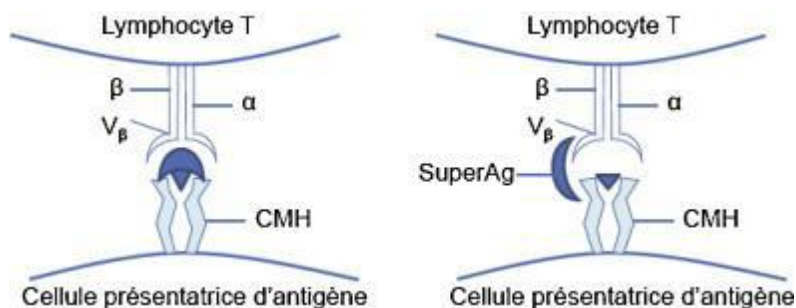
2) Origine infectieuse

Cette hypothèse repose surtout sur des arguments épidémiologiques ainsi que sur des aspects cliniques et biologiques :

- Age de prédilection de la maladie
- Variations saisonnières avec augmentation de l'incidence en hiver et au printemps.
- Existence d'épidémies
- Rareté de la maladie avant 3 mois grâce à la probable protection par les anticorps maternels
- Rareté de la maladie après 2 ans : développement d'une immunité protectrice à la suite d'une infection asymptomatique
- Symptômes cliniques très similaires aux signes d'infection par des adénovirus ou encore la scarlatine(7)

Origine bactérienne

On a pensé à l'existence d'un superantigène qui entrainerait une large activation du système lymphocytaire T, par liaison non spécifique aux HLA des cellules T porteuses d'un récepteur, et de l'endothélium.(9)



Comparaison des mécanismes d'activation lymphocytaire T

Contrairement à une activation lymphocytaire classique, nécessitant la présentation d'un antigène par une molécule de CMH et une reconnaissance spécifique par le lymphocyte T (LT), le superantigène se fixe sur la chaîne V β du récepteur T spécifique et sur le CMH et active le LT de manière non spécifique vis-à-vis de l'antigène présenté.

En effet, de nombreuses bactéries ont été retrouvées chez certains sujets atteints de la MK comme le *Staphylococcus aureus* ou encore les mycoplasmes. De même, quelques cas ont été associés à une infection par *Mycoplasma pneumoniae*.(15)

Une étude de Leung et al. a par exemple montré que des toxines sécrétées par des staphylocoques étaient présentes chez des patients atteints de MK classique ce qui suggérerait que la maladie serait causée par un superantigène constitué par une toxine provenant du staphylocoque ou du streptocoque(20) . Néanmoins, cette hypothèse a été réfutée par une étude multicentrique dont les résultats montraient l'absence de différence significative de production de superantigène entre le groupe atteint de la MK et un autre groupe souffrant de divers syndromes fébriles.

Actuellement, la piste de l'« antigène classique » est favorisée car c'est une immunité oligoclonale qui est produite chez les sujets atteints (production d'immunoglobulines A oligoclonales par des plasmocytes sécréteurs au niveau des bronches notamment)(7-8-14)

Origine virale

Un certain nombre de virus a également été suspecté comme l'Epstein-Barr-Virus, le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou encore le parvovirus et récemment le Bocavirus(7) . Une primo-infection à EBV a été constatée chez un jeune sujet par un bilan infectieux et un MNI test positif, alors que l'on venait de poser le diagnostic en parallèle d'une maladie de Kawasaki(11) . En outre, la présence d'inclusions cytoplasmiques qui correspondraient à des agrégats de particules virales dans l'épithélium bronchique de sujets décédés de la MK a permis de poser l'hypothèse d'un éventuel nouveau virus à ARN déclenchant la maladie.(19)

3) Origine génétique

L'incidence bien plus élevée au Japon et de manière générale, dans les pays asiatiques ainsi que l'existence de cas familiaux dans des familles japonaises a incité les scientifiques à émettre l'hypothèse d'une prédisposition génétique à la maladie avec la mise en évidence par une équipe japonaise du polymorphisme d'un gène présent sur le chromosome 19q, intervenant dans une certaine voie de transmission de signaux(18) . Celle-ci entraînerait l'activation des lymphocytes T (LT) de manière incontrôlée et excessive et semblerait également impliquée dans la résistance aux Ig IV, selon l'étude d'Onouchi et al(13). Cette mutation a également été mise en évidence récemment au Taiwan. Cependant, le risque d'anévrisme coronarien ne serait pas lié au polymorphisme de ce gène mais à celui de certaines métalloprotéinases . De plus, cette maladie atteint également en plus grande proportion les enfants d'origine japonaise vivant dans d'autres pays comme aux Etats unis ou en Grande Bretagne(7) . On note également l'existence de groupes HLA prédominants pour la maladie et la présence d'un polymorphisme des gènes régulant la

réponse immunitaire à la MK. Également, des variants fonctionnels du gène de la CRP et du TNF- α ont également été retrouvés dans des sujets chinois, et ceux-ci auraient probablement un rôle prédisposant dans la maladie, ces complications et notamment ces séquelles cardiovasculaires.(13)

En résumé, concernant l'étiologie de la MK, les données physiopathologiques actuelles pencheraient pour la théorie de l'agent infectieux cependant encore non identifié. Celui-ci serait responsable d'une inflammation qui débiterait au niveau de l'épithélium respiratoire mais qui se propagerait sous la pression d'un terrain génétique prédisposé.(14)

5) Etiopathogénie

La MK touche essentiellement les artères de moyen calibre, plus particulièrement les artères coronaires mais elle peut atteindre de façon plus rare les artères de gros calibre, les artérioles et les capillaires(7) .

Un mécanisme sollicitant le système immunitaire est sûrement impliqué dans la pathogénie, des perturbations immunologiques étant constatées durant le premier stade de la maladie.

En effet, plusieurs éléments immunitaires sont mis en jeu :

- l'activation des monocytes et des macrophages produisant des interleukines (IL) 1-beta, IL-6 et du facteur de nécrose tumorale - α (TNF- α) dont des taux élevés ont été constatés
- l'activation des LT et lymphocytes B (LB)
- l'activation des cellules de l'endothélium vasculaire et l'adhésion leucocytaire avec induction du processus de nécrose fibrinoïde via la production d'anticorps anti-cellules endothéliales(9).

C'est pour cette raison qu'a été évoquée la cause toxique de la maladie que l'on a vue précédemment qui impliquerait des superantigènes. Néanmoins, aucune preuve absolue n'a été démontrée concernant la responsabilité de superantigènes dans le déclenchement de la maladie.

Différents événements se succèdent pour aboutir à la formation puis à la progression des lésions au niveau des artères, avec la présence d'atteintes à des stades différents chez un même sujet.(31)

Tout d'abord, la média va être touchée par l'inflammation avec l'apparition d'un oedème du au gonflement des cellules endothéliales et à la dissociation des cellules musculaires lisses, elles-mêmes entraînées par l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux lié à une augmentation de la concentration en Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire (VEGF). Au bout d'une semaine apparait un infiltrat de polynucléaires neutrophiles puis de lymphocytes T CD 8 +, mais aussi de cellules sécrétant des immunoglobulines de type A ainsi que de monocytes et macrophages. Ces phénomènes entraînent la destruction de la limitante élastique interne et une prolifération de fibroblastes. L'amplification du phénomène inflammatoire va se traduire par le développement d'une fibrose de la paroi vasculaire et de cicatrices avec un épaississement de l'intima et un amincissement de la média(31) . La lésion de la composante élastique joue de ce fait un rôle prépondérant dans l'apparition de formations anévrysmales.

Par la suite, un important processus de remodelage se met en place, impliquant essentiellement les métalloprotéinases (MMP 2 et MMP 9). S'ensuit alors, quand l'inflammation dépasse le processus de guérison, la dilatation de la lumière des vaisseaux quand ceux-ci, altérés, ne parviennent plus à résister à la pression artérielle et la formation d'un anévrisme(2-31).

Un stimulus inflammatoire de cause inconnue va engendrer une cascade d'événements chez certaines personnes prédisposées génétiquement : une infiltration de la paroi vasculaire par des cellules inflammatoires va s'ensuivre d'une destruction de la média puis la formation d'une structure anévrismale au niveau de ce vaisseau(2).

A : des monocytes et des plaquettes vont d'abord interagir avec les cellules endothéliales qui expriment à leur surface des molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM-1), vasculaires (VCAM-1)... Cette interaction va aboutir à la migration de ces cellules au sein de la paroi. Parallèlement, les cellules endothéliales activées vont à leur tour sécréter une protéine MCP-1 qui va attirer les monocytes et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) entraînant ainsi l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

B : Les plaquettes vont alors adhérer aux éléments vasculaires et les cellules inflammatoires vont alors traverser l'endothélium, s'accumuler dans l'intima qui s'épaissit et libérer des facteurs pro-inflammatoires (IL 1, IL 6, IL 8, TNF- α , MMP) qui vont entraîner la destruction de la matrice extracellulaire et léser la limitante élastique interne de la paroi vasculaire. L'épaississement de l'intima résultant également de l'infiltration de cellules musculaires lisses stimulées par le VEGF entraîne ainsi un remodelage du vaisseau(2-31).

6) Symptomatologie

Actuellement, aucun test diagnostique n'a encore été trouvé et l'hypothèse de la maladie n'est posée que sur examen clinique et après exclusion des diagnostics différentiels(3). Cependant, courant février 2013, un article publié par la revue EMBO Molecular Medicine relance un espoir : des chercheurs travaillant au sein d'un hôpital pour enfants à Boston viendraient d'identifier des biomarqueurs de la maladie. Ce sont des protéines présentes dans l'urine qui pourraient permettre le diagnostic de la MK. Sur les 190 protéines identifiées par spectrométrie de masse et méthode immuno-enzymatique, deux ont été retenues : la filamine C et la meprine A, ces dernières étant associées à des lésions touchant les vaisseaux sanguins, à des cellules musculaires cardiaques et à l'inflammation. De ce fait, elles sont spécifiques à 98 % de la maladie. Les niveaux de ces deux marqueurs dans l'urine permettraient également de suivre l'efficacité du traitement voire les possibles récurrences de la maladie. Ces résultats très prometteurs restent cependant à confirmer par une étude sur une large cohorte de patients qui devrait aboutir, en cas de résultats concordants, à la réalisation d'un test permettant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MK(32) . Néanmoins, l'absence actuelle d'un test spécifique caractérisant la maladie et l'existence de formes complètes et incomplètes constitue un obstacle majeur à l'identification correcte de tous les sujets atteints de ce syndrome(2).

Le diagnostic de la maladie est donc avant tout clinique et à bilan étiologique négatif.

Il repose sur un certain nombre d'éléments à mettre rapidement en relation afin d'empêcher un retard de traitement et la survenue d'atteintes cardiaques. La maladie débute fréquemment de manière brutale par une fièvre intense, inexpliquée et résistante aux antipyrétiques. Pour que le diagnostic de MK soit posé avec certitude, l'hyperthermie doit durer plus de 5 jours et être accompagnée d'au moins quatre critères cliniques majeurs sur cinq définis par l'American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, l'organisme américain de référence en matière de maladies cardiovasculaires et de prévention des risques dans ce domaine(7).

Ils comportent donc une conjonctivite, une atteinte muqueuse, une atteinte des extrémités, un exanthème polymorphe du tronc et une atteinte des ganglions cervicaux(7).

1) Critères majeurs de la maladie

La Fièvre :

Elle inaugure la maladie, oscille à des valeurs élevées (entre 38.5 et 40°), persiste plus de 5 jours et peut durer jusqu'à trois semaines. Elle résiste aux traitements antipyrétiques et antibiotiques.

Une altération de l'état général y est souvent associée avec une irritabilité de l'enfant, une perte d'appétit ainsi qu'une asthénie. A noter que la fièvre est le critère constant et indispensable au diagnostic(9).

Conjonctivite :

Elle est bilatérale, non purulente, indolore, caractérisée par une hyperhémie conjonctivale et apparaît le plus souvent une semaine après le début de l'hyperthermie chez 90 à 100% des enfants atteints de la MK. On ne constate ni oedème de la conjonctive, ni ulcération cornéenne.

La conjonctivite dure généralement une à deux semaines en l'absence de traitement et disparaît le plus souvent à la suite de la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes(7-8).

Atteinte muqueuse:

Elle est spécifique de la MK, très fréquente et apparaît dans les premiers temps de la maladie selon une certaine chronologie mais pouvant néanmoins varier selon le sujet(7) :

- Le 3^{ème} jour : pharyngite à aspect érythémateux diffus présente chez plus d'un cas sur deux
- Le 5^{ème} jour : chéilite avec des lèvres rouges et sèches présentant une desquamation, présente chez 93% des patients
- Le 6^{ème} jour : langue framboisée et dépappillée dans 50% des cas
- Chez certains cas sévères, il y a apparition d'une stomatite.

Atteinte des extrémités :

Celle-ci apparaît autour du 5^{ème} jour et se présente au départ comme un érythème despaumes des mains et parfois des plantes des pieds.

Elle évolue autour du 7^{ème} jour vers un oedème palmo-plantaire et cela finit par l'apparition au cours de la 3^{ème} semaine, soit en phase de convalescence, d'une desquamation palmo-plantaire mais aussi dans certains cas, des doigts et des orteils, particulièrement en péri-unguéal. Celle-ci doit faire évoquer le diagnostic de MK et une échographie cardiaque doit être réalisée à la recherche d'anévrismes (7-9).

Exanthème polymorphe du tronc :

Il apparaît assez tôt, souvent entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour, sous la forme d'une éruption cutanée érythémateuse diffuse et maculo-papuleuse, débutant au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds puis se propageant les deux jours suivants au niveau du tronc. Les lésions dont la taille augmente rapidement sont non prurigineuses et peuvent prendre un aspect morbiliforme ou scarlatiniforme.

Est très évocateur du diagnostic la présence d'une éruption maculeuse ou en plaques, parfois douloureuse, au niveau du siège, dans la région périnéale. Celle-ci est souvent suivie d'une desquamation(7-9).

On a aperçu dans certains cas des formes avec vésicules ou pustules voire parfois un purpura, signes à avoir en conscience face à un cas atypique. A noter également que l'inflammation sur cicatrice de BCG est considérée, de par sa fréquence au Japon, comme un signe cutané précoce et très spécifique de la maladie(7).

Atteinte des ganglions cervicaux :

Celle-ci, par rapport aux précédents critères majeurs, se fait plus rare et se caractérise par la tuméfaction volumineuse, ferme et souvent unilatérale des ganglions cervicaux avec un diamètre supérieur à 1.5 cm. L'absence de suppuration permet le diagnostic différentiel. L'atteinte disparaît au bout de quelques jours(7).

Cependant, d'autres formes de la MK existent, dites « *incomplètes* » ou « *atypiques* » :

➤ On parle de forme « **incomplète** » lorsque, associée à la fièvre inexplicée et persistante plus de 5 jours, seuls 2 ou 3 des critères majeurs vus ci-dessus sont présents et que les signes biologiques d'inflammation systémique ne peuvent être expliqués par une autre étiologie. On parle alors de MK incomplète car de nombreux cliniciens ont constaté par la suite, chez ce type de patients, des anomalies coronariennes typiques de la maladie, malgré une symptomatologie clinique non suffisante au regard de la définition actuelle de la maladie(2) .

De ce fait, en présence d'un tel tableau clinique, des signes supplémentaires de la maladie sont à rechercher. Une échocardiographie présentant une anomalie typique de la maladie peut confirmer le diagnostic et permettre au pédiatre d'instaurer sans attendre un traitement par Ig IV(13) .

➤ On parle de forme « **atypique** » lorsque des manifestations cliniques autres que celles citées précédemment sont présentes chez le sujet atteint. Ces signes cliniques, qu'on nomme communément les « critères mineurs » ont été décrits par le Dr Kawasaki lors de sa première description de la maladie. Ils sont donc à rechercher car ils constituent

un bon élément d'orientation au diagnostic, surtout s'ils sont accompagnés de critères majeurs. Néanmoins, seuls, ils ne permettent pas de poser le diagnostic.

A noter que les formes incomplètes sont surtout présentes chez le nourrisson de moins de six mois et qu'elles sont associées à un haut risque d'atteinte coronarienne et donc à plus de complications(10) . Ceci s'expliquerait par la faible épaisseur des parois vasculaires à cet âge(17-34).

2) Critères mineurs de la maladie

Manifestations digestives :

On les rencontre dans 1 cas sur 2 et comportent surtout des diarrhées, vomissements, douleurs abdominales et parfois un ictère associé à l'élévation des transaminases hépatiques ou encore des organomégalies (10).

La vascularite au niveau des muscles de la paroi de la vésicule biliaire peut également entraîner un hydrocholécyste (distension aigüe de la vésicule biliaire), révélé par une échographie abdominale dans un contexte d'hépatalgie(7-8-9).

Atteintes hématologiques :

La chronologie des ces atteintes a été décrite lors d'études de cas comme celle effectuée à l'hôpital Sainte Justine à Montréal sur 64 cas . Lors de la phase aigüe de la maladie, une hyperleucocytose ainsi qu'une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP) sont souvent observées sur le bilan biologique, signant la présence d'un syndrome inflammatoire qui s'aggrave en l'absence de traitement et qui oriente donc le diagnostic. La VS augmente dès le 1^{er} jour et se normalise dès la deuxième ou troisième semaine alors que l'hyperleucocytose atteint son pic le dixième jour et disparaît autour du 21^{ème} jour. Une hypoalbuminémie et une anémie modérée peuvent être aussi présents. Cette dernière, discrète, se corrige dès la deuxième semaine. La manifestation la plus constante et la plus durable (peut durer jusqu'à plusieurs mois) est la thrombocytose qui apparaît durant la phase subaigüe, diminue discrètement vers le 4^{ème} jour d'évolution mais réaugmente pour atteindre son maximum vers le 20^{ème} jour(7-8-9) . Les modifications biologiques de la maladie seront plus amplement détaillées ci-dessous.

Atteinte rénale :

Celle-ci est peu documentée, diverse et peut être unilatérale : pyurie, hématurie, protéinurie voire insuffisance rénale aigüe ou encore un syndrome néphrotique . Peu d'observations sont retrouvées à ce sujet dans la littérature. De ce fait la fréquence de cette atteinte est difficilement estimable(7-8-9).

Atteintes neurologiques diverses :

Elle se traduit par des troubles du comportement : irritabilité, agitation, enfant « grognon » mais les manifestations peuvent être plus sévères avec une encéphalite ou même une méningite lymphocytaire aseptique à liquide céphalorachidien généralement normal. De manière plus exceptionnelle, une paralysie faciale transitoire ou une perte auditive peuvent être décrites(7-9).

Autres atteintes :

Les arthralgies ou arthrites au niveau des grosses articulations (genoux et chevilles) sont fréquentes et peuvent donner lieu à une boiterie mais elles évoluent de manière spontanée vers la guérison(7-9) . Au niveau des sphères oto-rhino-laryngologique et respiratoire, une obstruction des voies aérienne supérieures due à l'inflammation est assez fréquente tout comme une angine ou une otite(10-33) . Une toux et une rhinorrhée sont couramment présentes mais les signes plus graves tels que les pneumonies sont plus rares(7) . Au niveau oculaire, l'uvéite antérieure d'apparition précoce et de guérison sans séquelle est évocatrice de la maladie mais sa fréquence est très variable(7-8-9-10) .

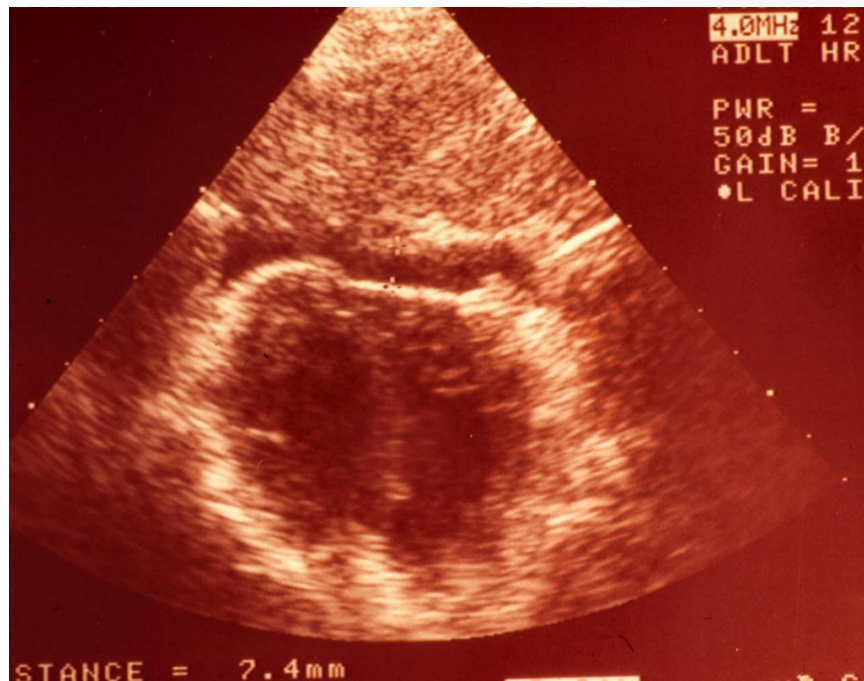
L'érythème ou l'inflammation de la cicatrice du Bacille de Calmette et Guérin (BCG) est à rechercher systématiquement. En effet, ce signe serait présent chez un tiers des sujets asiatiques atteints de la MK et vaccinés par le BCG. Comme énoncé ci-dessus, il serait considéré au Japon comme un signe précoce et spécifique de la maladie. La lésion, qui peut être ulcérée ou nécrotique, guérit généralement en deux semaines(7-33) .

Enfant atteint de la MK et présentant un érythème prédominant au niveau du tronc





Desquamation en doigt de gants



Anévrysme coronarien



Conjonctivite bilatérale

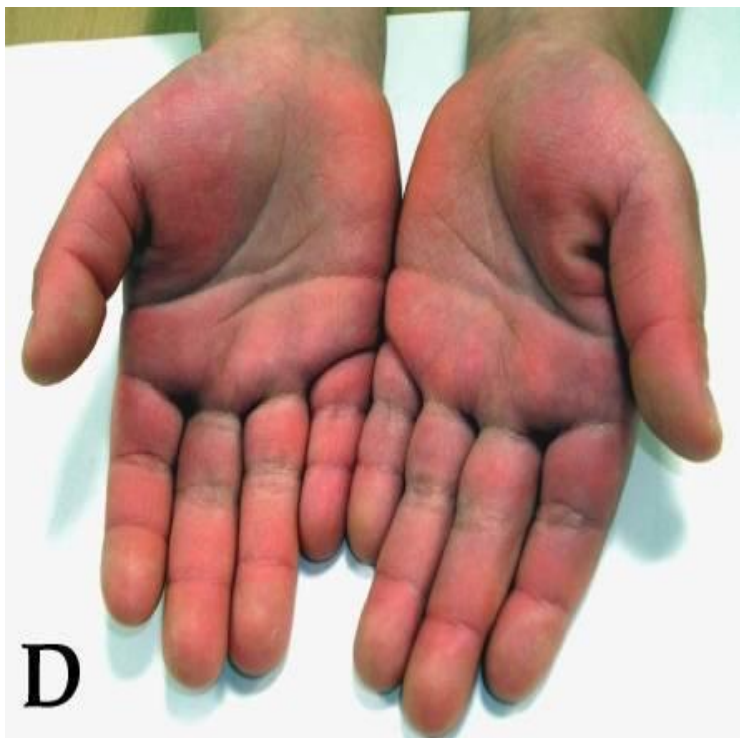


Greg Chin, KDfoundation.org

Chelite plus langue depapillée



Erythème périnéal et desquamations



Oedèmes des extrémités touchant les mains

1) Caractéristiques biologiques de la maladie :

Globalement, les caractéristiques biologiques de la maladie sont les suivantes :

- les élévations de la VS, du fibrinogène, de la CRP signent l'inflammation souvent majeure caractérisant la maladie.
- modifications de la numération formule sanguine (NFS) :
 - l'hyperleucocytose (le plus souvent à PNN et formes immatures) très fréquente
 - anémie le plus souvent normochrome et normocytaire(8)
 - la thrombocytose apparait de manière plus tardive
- modifications du bilan hépatique :
 - l'augmentation modérée des transaminases
 - élévation des gamma-glutamyl transférase
 - la bilirubine est rarement augmentée
- l'hypoalbuminémie, l'hyponatrémie
- l'hyperleucocytose du liquide synovial
- modifications urinaires :
 - une pyurie amicrobienne est fréquente au premier stade de la maladie
 - la protéinurie est assez fréquente mais bénigne
 - une hématurie peut être rarement décelée(7-8)

Complications :

❖ Atteinte cardiovasculaire :

Les complications sont essentiellement cardiaques surviennent chez 25 à 30 % des patients non traités.

La complication la plus importante est représentée par des anévrysmes coronaires, qui surviennent habituellement entre 10 et 30 jours après le début de la maladie, ceux-ci pouvant provoquer une thrombose coronaire, entraînant ainsi une ischémie myocardique pouvant être fatale (35).

Le risque de développer des anévrysmes coronariens au-delà de 10 jours d'évolution est fréquent, soit 25 % en l'absence de traitement. Cependant, il diminue à 5 % si un

traitement a été instauré à temps d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce, reposant sur la bonne connaissance des signes cliniques de la maladie (36-37).

Néanmoins, tous les territoires artériels peuvent être atteints: on peut retrouver des anévrysmes sur les axes artériels des membres ou encore au niveau des artères abdominales et, plus spécifiquement, les artères mésentériques, avec comme complications possible un infarctus mésentérique(36-37-38).

Les patients ayant eu une maladie de Kawasaki à l'âge pédiatrique peuvent être atteints d'une athérosclérose précoce et de calcifications des artères coronaires à l'âge adulte ,Il est aussi possible que certains infarctus du myocarde soient liés à une histoire ancienne de maladie de Kawasaki.

Ils existent tout de même d'autres complications (39):

- dilatation des coronaires

- myocardite et troubles de la repolarisation voire insuffisance ventriculaire gauche - péricardite / épanchement péricardique

-Endocardique (avec dilatation modérée de la racine aortique) o

- inflammation au niveau des valves pouvant entraîner des fuites valvulaires . on entend chez patients un souffle pansystolique de régurgitation.

-Insuffisances mitrales régressives dans la moitié des cas.

- inflammation du tissu conducteur entraînant parfois des troubles de la conduction et / ou du rythme en particulier un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de premier degré.

Les causes de mortalité se répartissent de la façon suivante(40) :

infarctus du myocarde : 82 %

rupture d'anévrysmes : 8 %

myocardite : 7%

autres causes : 3%

Les sites d'anomalies coronaires, par ordre de fréquence décroissant sont :

l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale et la coronaire droite (CD) proximale, suivies du tronc commun (TC) puis de la circonflexe (Cx) et enfin de la portion distale de la coronaire droite et de la jonction entre la coronaire droite et l'interventriculaire postérieure.

2- Les atteintes vasculaire extracardiociques

habituellement sous forme d'anévrysmes avec une localisation souvent bilatérale et symétrique. Les gros troncs sont les plus atteints :l'aorte, les artères cérébrales, sous-clavières, axillaires, humérales, iliaques primitives et fémorales . Les artères de moyen calibre :sont également atteintes splénique, rénale,

pancréatique, spermatique, et hépatique . On a enfin rapporté des cas de gangrène distale par atteinte des artères de petit calibre.

L'échographie bidimensionnelle est la technique de choix tant pour le diagnostic que pour la surveillance, en raison de son caractère non invasif, et de sa haute sensibilité (100%) et spécificité (96%) pour la détection des anévrismes sur les troncs coronaires proximaux

➤ **Formes cliniques :**

La maladie de Kawasaki est définie par les critères cliniques établis en 1978 par le Comité Japonais du SK. En fonction de la présence ou non de tous les critères diagnostiques, la MK peut être réparties en 3 formes :

- **Formes typiques** : Fièvre associée à au moins 4 des 5 critères majeurs.

-**les formes atypiques** : sont des cas dans lesquels le tableau clinique est dominé par un symptôme non classique, ou un symptôme habituel mais d'expression atypique, ou d'intensité inhabituelle .

À l'inverse les formes incomplètes associent à une fièvre inexplicée et constante de durée > 5 jours, deux ou trois critères principaux de la MK.

D'autres manifestations cliniques peuvent être attribuées à la maladie de Kawasaki, mais ne sont pas incluses dans les critères classiques : arthrite et arthralgies, douleurs abdominale -cholécystite alithiasique, urétrite bactérienne

- Formes saisonnières : On pourrait supposer que la MK serait déclenchée par un agent aéroporté.
- Des formes récurrentes et familiales(41)
- Les études aux Etats-Unis montrent également une incidence plus élevée de la MK chez certains groupes ethniques : elle est 2.5 fois plus élevée chez les Asiatiques et 1.5 fois plus élevée chez les Noirs d'Amérique. Cette constatation confirme bien l'influence de facteurs génétiques et environnementaux sur la maladie mais elle reste à l'heure actuelle incomprise(42).

➤ **Diagnostic différentiel :**

De multiples pathologies peuvent être confondues avec la MK ce qui peut entraîner des retards de diagnostic ,En fait, il existe un grand nombre de pathologies évoquées, telles que (43-44-45-46-47):

- ✓ les infections bactériennes (scarlatine ou infection sévère à streptocoque A bêta-hémolytique ; syndrome du choc toxique staphylococcique ; leptospirose-adénite cervicale suppurée-syndrome d'exfoliation généralisé-maladie des griffes du chat).
- ✓ Infections virales (primo-infection à EBV et CMV, à entérovirus ou adénovirus-rubéole).
- ✓ Infections parasitaires :toxoplasmose.
- ✓ Intoxication :acrodynie au mercure ou maladie rose.

- ✓ Réactions médicamenteuses : (d'hyper-sensibilités : carbamazépines) , syndrome de Stevens johnson
- ✓ Les maladies auto-immunes comme la périarthérite noueuse du nourrisson dont la forme sévère peut également induire des atteintes coronariennes ou encore la sarcoïdose ; l'arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique et la fièvre pourprée des montagnes rocheuses .

➤ **Traitement :**

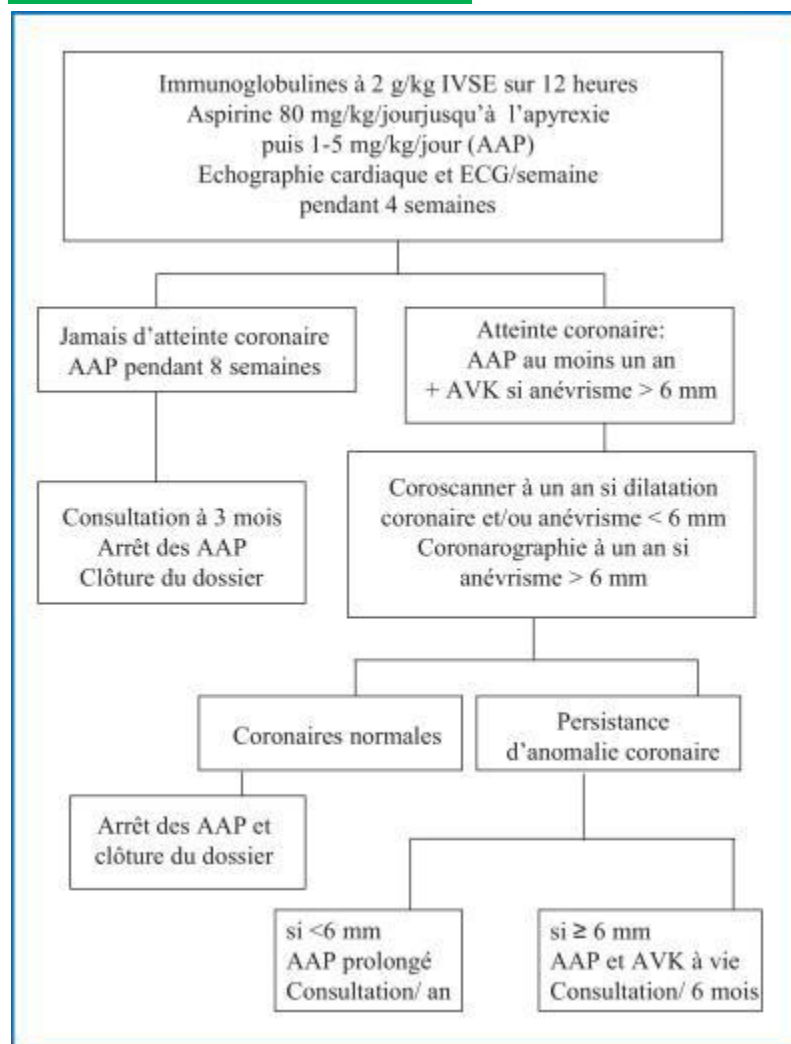
- Selon la maladie et son évolution, différents traitements successifs peuvent être instaurés.
- Le but du traitement de la MK est multiple :
 - supprimer les phénomènes inflammatoires
 - enrayer la fièvre
 - et surtout réduire le risque d'anévrismes notamment au niveau des artères coronaires

- Il doit être le plus précoce possible ; l'idéal est de l'instaurer au cours de la phase aiguë, durant la première semaine. Toutefois, en présence de signes d'inflammation persistants, on peut procéder au traitement même après les dix premiers jours (49).

- Il y a essentiellement un traitement de première intention reconnu actuellement comme le gold standard(50) : consiste en l'administration d'Ig IV à la dose unique 2g/kg par voie intraveineuse en perfusion lente pendant dix à douze heures, associée à 80 à 100 mg/kg/jour d'acide acétylsalicylique (AAS) dans la phase primaire et aiguë de la maladie .

- . Seules les Ig intraveineuses administrées précocement ont une efficacité démontrée dans la prévention des complications vasculaires coronariennes . La majorité des enfants répondent bien à ce traitement qui permet de diminuer l'intensité et la durée de la fièvre mais il a également démontré qu'il permettait de diminuer l'incidence des anévrismes coronariens (38).

1. Modalités thérapeutiques :



● Immunoglobulines :

- Le traitement par Ig IV doit être administré avant le 10ème jour après le début de la fièvre, ce qui pose le problème du diagnostic précoce et du traitement des formes atypiques(48).
- Actuellement la dose totale de 2g/Kg est donc utilisée par toutes les équipes, soit en dose unique, soit sur le mode de 1 g/Kg pendant deux jours(49).
- La réponse à ce traitement est généralement très bonne, l'apyrexie étant obtenue en quelques heures.
- Le traitement par immunoglobulines par voie intraveineuse permettant de réduire la fréquence des anévrismes coronaires tous dépend de la dose donnée (un effet dose-dépendant).
- Toutefois, en présence de signes d'inflammation persistants, on peut procéder au traitement même après la première semaine. Les mécanismes possibles d'action des immunoglobulines incluent l'effet d'anticorps spécifiques en diminuant l'inflammation tissulaire et l'activation immunitaire contre des toxines ou agents infectieux(51).
- En cas d'échec après perfusion d'immunoglobulines, défini comme la persistance ou la récurrence de la fièvre 36 heures après la fin de la perfusion, on peut procéder à un deuxième et même à un troisième cycle thérapeutique.

● Aspirine :

- L'acide acétylsalicylique est administré à dose anti-inflammatoire pendant la phase aiguë (80 à 100 mg / kg / jour en quatre prises) associée aux IGIV et à dose antiplaquettaire en phase subaiguë par des doses faibles (3-5 mg / kg / jour, en prise unique).
- En l'absence de complications cardiaques, une faible dose est maintenue jusqu'à la normalisation de la vitesse de sédimentation et de la numération plaquettaire. Chez les enfants ayant des anomalies des artères coronaires, le traitement est continué jusqu'à la régression complète des anévrismes, et pour toute la vie si ces anévrismes persistent. En cas d'anévrisme géant, il y a parfois nécessité d'une anticoagulation par les AVK(49) .
- La durée de l'administration d'aspirine à forte dose varie; la majorité des centres (notamment au Japon) préconise une réduction des doses dès l'apyrexie du patient (48 à 72 heures après le début du traitement) alors que certains continuent les doses élevées jusqu'au 14ème jour ou 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre(52-53).

● Les corticoïdes

- L'utilité des corticoïdes dans le traitement de la MK n'est pas bien établie, et leur place reste controversée. Ils permettent dans la plupart des cas d'améliorer les symptômes persistants, dans les formes non contrôlées par le traitement conventionnel.
- Les corticoïdes ont longtemps été contre-indiqués dans la maladie de Kawasaki, mais des preuves récentes montrent que la corticothérapie peut être aujourd'hui conseillée en cas d'échec initial des immunoglobulines(49).

● La pentoxifylline :

- Actuellement, l'anti- TNF alpha n'est utilisé qu'en dernière intention et après concertation médicale dans les cas de MK réfractaires au traitement usuel et à la corticothérapie.
- La pentoxifylline a été évaluée comme un complément à la thérapie standard(36-42).

2- Traitement des patients résistants à la thérapie initiale :

- Il faut savoir que plus la durée de la fièvre est longue, plus le risque de survenue d'anévrismes est augmenté. Donc, ces patients « résistants aux Ig IV » ont un risque plus important de développer des complications coronariennes à cause de la persistance de la fièvre pendant au moins 36 heures après la fin de la perfusion initiale d'Ig.
- Cependant, des critères prédictifs de résistance aux Ig IV ont été identifiés et ces non répondeurs devront recevoir une deuxième dose d'Ig IV(54) .

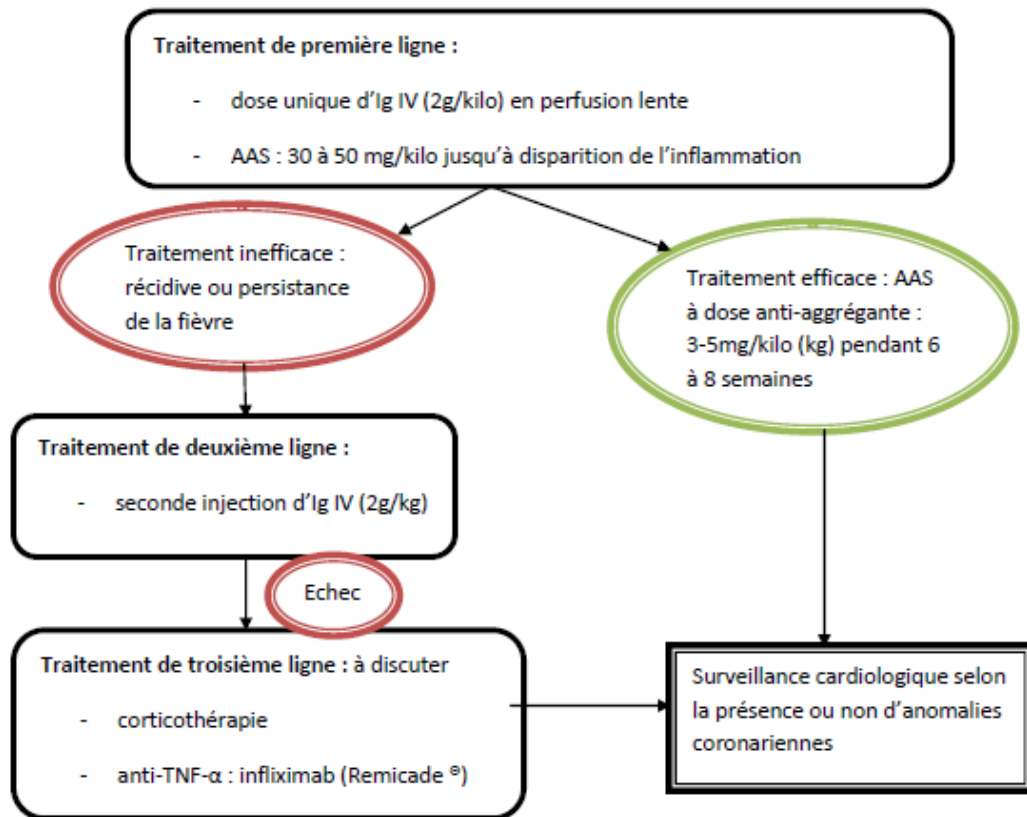
<i>Facteurs prédictifs de résistance aux Ig IV (33)</i>
Enfant de moins de 6 mois
Diagnostic précoce avant 4 jours de fièvre
Anomalies biologiques initiales :
plaquettes ≤ 300 G/L, CRP ≥ 80 mg/L, ALAT ≥ 80 UI/L
Polynucléaires hyperfragmentés
Albumine basse
Anomalies échographiques initiales

- Nous distinguons en fait deux types de cas :
 - ❖ Les patients qui vont répondre à une deuxième voire une troisième injection d'Ig IV : ils constituent deux tiers de cas.
 - ❖ Ceux qui seront « définitivement » réfractaires au traitement initial et pour lesquels une autre alternative thérapeutique devra rapidement être initiée, soit un tiers des Patients.

- Des doses supplémentaires d'IGIV, les corticoïdes, l'infliximab (TNF), l'abciximab (inhibiteur du récepteur de la glycoprotéine plaquettaire GP IIb-IIIa), l'ulinastatin, les agents cytotoxiques (comme le méthotrexate, le cyclophosphamide et la cyclosporine A) et les échanges plasmatiques
- ont été utilisés chez les patients résistants au traitement initial

• prévention de thromboses :

- La prévention de la thrombose va alors reposer sur l'association de l'héparine et de l'aspirine. Les patients présentant des anévrismes géants sont les plus à risque pour les thromboses ; leur traitement comprend de faibles doses d'aspirine associées à la warfarine, de façon à obtenir un INR entre 2 et 2,5. Certains praticiens préfèrent une HBPM à la warfarine, mais ce traitement nécessite deux injections quotidiennes(54-55).



• Prévention de la thrombose en cas d'anévrismes coronariens :

- Il comprend un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine) et un traitement anticoagulant (anti-vitamine K type warfarine et héparine de bas poids moléculaire (HBPM)) ou une combinaison des deux thérapies (on associe souvent la warfarine à l'aspirine).
- L'aspirine à faible dose (3 à 5 mg/Kg/jour) est recommandée chez les patient asymptomatiques présentant une atteinte coronarienne légère et stable. Quand un anévrisme est rapidement expansif, La prévention de la thrombose va alors reposer sur l'association de l'héparine et de l'aspirine de façon à obtenir un INR entre 2 et 2,5.

● Traitement des thromboses :

- Le traitement est basé sur des médicaments thrombolytiques (streptokinase, activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) ou urokinase).
- Une revascularisation en urgence par angioplastie coronaire percutanée peut être proposée en cas d'échec de la thrombolyse

- ❖ L'indication d'une transplantation cardiaque est réservée aux rares cas de dysfonction myocardique sévère et irréversible, et de lésions coronariennes pour lesquelles une revascularisation n'est pas réalisable

● Suivi et surveillance :

- ❖ Le suivi et la surveillance des enfants ayant eu une MK sont indispensables et impératifs, quelque soit la forme de la maladie. Cependant, la surveillance est d'autant plus importante chez les patients présentant des anomalies coronariennes ou des facteurs de risque de rechute.
- ❖ L'« American Heart Association » (AHA) a établi une stratification du risque d'infarctus du myocarde basée sur l'aspect échographique des coronaires :
 - Niveau I : Absence d'anomalies coronaires à l'échocardiographie, à aucun stade de la maladie.
 - Niveau II : Dilatation transitoire disparaissant six à huit semaines après le début de la maladie.
 - Niveau III : Anévrisme unique, petit ou moyen (3 mm < diamètre < 6 mm ou Z score compris entre 3 et 7), sur au moins une artère coronaire.
 - Niveau IV : Au moins un anévrisme grand ou géant (diamètre > 6mm), ou des anévrismes multiples sur une même artère coronaire.
 - Niveau V : Obstruction de l'artère coronaire confirmée par la coronarographie (52-57)

Recommandations de prise en charge et de suivi cardio-vasculaire de la maladie de Kawasaki en fonction de l'état coronaire initial

Niveau de risque	Traitement médical	Activité physique	Fréquence et modalités de suivi	Explorations invasives
I (coronaires normales sur toutes les échographies)	Aucun après 6-8 semaines	Pas de restriction après 6-8 semaines	Consultation de prévention du risque cardiovasculaire/5 ans	non
II (dilatation coronaire transitoire régressive en 6 à 8 semaines)	Aucun après 6-8 semaines	Pas de restriction après 6-8 semaines	Consultation de prévention du risque cardiovasculaire/3-5 ans	non
III (1 anévrysme coronaire, taille ≤ 8 mm)	Aspirine 3-5 mg/kg/j	< 11 ans: pas de restriction 11-20 ans : activité guidée par l'épreuve d'effort	ECG et échographie x1/an Epreuve d'effort/2 ans	Imagerie coronaire si suspicion d'ischémie sur les tests non invasifs
IV (≥ 1 anévrysme géant, ou anévrysmes multiples sur une même artère coronaire, sans obstruction)	Aspirine 3-5 mg/kg/j + warfarine (INR 2-2.5)	Pas de sport traumatique Autres activités recommandées, guidées par l'épreuve d'effort	ECG et échographie × 2/an Epreuve d'effort × 1/an	Première imagerie coronaire 6-12 mois après le Kawasaki, à répéter en cas de suspicion clinique ou biologique d'ischémie
V (obstruction artérielle coronaire)	Aspirine + warfarine Discuter bêta-bloquants	Pas de sport traumatique Autres activités recommandées, guidées par l'épreuve d'effort	ECG et échographie × 2/an Epreuve d'effort × 1/an	Coronarographie diagnostique et/ou interventionnelle lors du diagnostic d'obstruction

Partie pratique

Introduction :

La maladie de Kawasaki est une vascularite systémique du jeune enfant et du nourrisson qui affecte les vaisseaux de moyen et de petit calibre, dont la gravité est liée aux complications cardio-vasculaires et aux graves anomalies coronariennes qu'elle peut engendrer et qui constitue la première cause de cardiopathie acquise chez les enfants dans les pays industrialisés.

But de l'étude :

Ce travail a pour objectif premier de rapporter les profils épidémiologique, clinique, biologique et évolutif de la maladie de KAWASAKI dans la wilaya de tlemcen, Il a également pour but d'étudier comparativement les formes complètes et incomplètes (et atypique) de la maladie de Kawasaki.

Matériels et méthodes :

1. Population d'étude :

Nous avons effectué une étude rétrospective incluant les enfants chez qui le diagnostic de MK a été retenu et qui ont été hospitalisés ou suivis au service de pédiatrie de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé de Tlemcen sur une période entre 2014 et mars 2018.

2. Méthodes :

Dans notre étude, les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfant âgé de moins de 16 ans ;
- Diagnostic de MK retenu (après interrogatoire minutieux, examen clinique par le médecin traitant et éventuellement échographie Doppler cardiaque) ;
- Absence d'autres diagnostics pouvant expliquer la symptomatologie ;
- Dossier exploitable.

Nous avons pu regrouper 30 cas de MK. Les données relatives au séjour hospitalier ont été relevées à partir du dossier médical avec remplissage d'une fiche d'exploitation individuelle pour chaque malade.

3. Données recueillies :

Pour chaque enfant, le dossier médical a été analysé avec recueil des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, électrocardiographiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives.

3.1. Données épidémiologiques :

- Age de survenue de la maladie.
- Sexe.
- Mois ou saison de prise en charge.
- Délai de consultation.
- Antécédents.
- Durée d'hospitalisation.

3.2. Manifestations cliniques :

Le motif de consultation mentionné dans le dossier médical a été noté.

Toutefois, quelques patients ont été diagnostiqués comme MK dans un autre établissement et secondairement transférés dans notre service pour complément de prise en charge.

L'histoire de la maladie et l'examen clinique à l'admission ont été étudiés avec recueil des différents signes présentés par le malade.

Les données de l'examen général n'étaient pas toujours complètes dans les dossiers, mais on a noté l'état général du malade quand il était mentionné.

Les cinq critères de MK, autres que la fièvre, ont été recueillis ; à savoir l'exanthème (exanthème et/ou érythème du siège et/ou desquamation), les modifications des extrémités (rougeur et/ou oedème et/ou desquamation), la conjonctivite non purulente, l'érythème (chéilite et/ou stomatite et/ou pharyngite et/ou langue framboisée) et les adénopathies.

3.3. Données biologiques :

Les anomalies des examens biologiques ont été établies en fonction des normes en vigueur dans le laboratoire où le bilan a été effectué. Ainsi on a étudié les examens suivants :

- La Numération Formule Sanguine (NFS) à l'admission.
- La Vitesse de Sédimentation (VS), la Protéine C Réactive (CRP).

3.4. Anomalies cardiaques :

L'affirmation de l'existence d'une dilatation ou de toute autre anomalie coronarienne a été laissée à l'appréciation du praticien réalisant l'examen échocardiographiques.

Cependant, les critères employés par l'écho-cardiographe pour juger de l'existence d'une dilatation étaient ceux du ministère japonais de la santé et qui définissent une anomalie coronaire par un diamètre interne supérieur à 3 mm chez un enfant de moins de cinq ans ou supérieur à 4 mm chez un enfant de cinq ans ou plus.

Résultats :

Date d'hospitalisation	âge (années)	sexe	motif	Durée d'hospitalisation	ATCD
11-05-2015 (01)	9 mois	F (A+)	Fièvre+ DSH 5%	7 jrs	RAS
17-05-2016 (02)	12 mois	M	-	-	-
27-06-2016 (03)	13 mois	M	Fièvre prolongé	4 jrs	H à 3mois Pour bacteremie occult
14-12-2016 (04)	17 mois	M	Fièvre prolongé	4 jrs	RAS
18-07-2016 (05)	21 mois	F	Fièvre prolongé (07 jrs)	6 jrs	RAS
09-06-2016 (06)	02 ans	F (A+)	Fièvre de + de 05jrs	5 jrs	RAS
26-07-2017 (07)	18 mois	M	Œdème des mains-pieds	11 jrs	RAS
28-03-2017 (08)	14 mois	M	Fièvre prolongé de + de 5 jrs	8 jrs	RAS
07-03-2017 (09)	30 mois	F	Fièvre de + de 7 jrs	4 jrs	RAS
03-03-2017 (10)	03 ans	F	Fièvre+decompensation cardiaque	10 jrs	Insuffisance cardiaque
23-05-2017 (11)	31 mois	F (B+)	Fièvre de + de 7 jrs	5 jrs	Infection urinaire 15 jrs
24-01-2017 (12)	03 ans	M	Fièvre de + de 6 jrs	8 jrs	RAS
18-01-2017 (13)	03 ans	M	Fièvre de + de 6 jrs	14 jrs	RAS
11-09-2017 (14)	01 ans	F	Fièvre de + de 7 jrs	3 jrs	RAS
21-08-2017 (15)	11 mois	F	Méningite de 70 PNN	9 jrs	RAS
14-09-2017 (16)	06 mois	M	Fièvre de + de 5 jrs	-	RAS
09-06-2016 (17)	02 ans	F (A+)	Fièvre prolongé de + de 5 jrs	6 jrs	Angine a repetition
12-05-2016 (18)	03 ans	M	Fièvre de + de 8 jrs	17 jrs	RAS
19-04-2016	20 mois	F	Œdème des 04 membres	9 jrs	RAS

(19)					
20-08-2016 (20)	10 mois	M	Fièvre de + de 10 jrs	10 jrs	RAS
04-03-2014 (21)	04 ans	M	-	2 jrs	RAS
01-11-2016 (22)	30 mois	M	Fièvre résistante aux antipyrétiques	5 jrs	RAS
01-10-2017 (23)	17 mois	M	Fièvre de + de 21 jrs	9 jrs	RAS
19-10-2017 (24)	14 mois	M	Fièvre+ conjonctivite	4 jrs	RAS
791/16 (25)	DNT	DNT	DNT	DNT	DNT
442/16 (26)	DNT	DNT	DNT	DNT	DNT
1943/16 (27)	DNT	DNT	DNT	DNT	DNT
397/16 (28)	DNT	DNT	DNT	DNT	DNT
409/16 (29)	DNT	DNT	DNT	DNT	DNT
2392/16 (30)	DNT	DNT	DNT	DNT	DNT
07 /03/2018	05ans06mois	M	Fievre ;conjonctivite ;cheilite		Retard de langage
08/03/2018	11mois	M	Fievre ;cheilite		RAS

Les signes majeurs :

PATIENT	FIEVRE (c°)	CONJONCTIVITE	ATTENTE DES MUQUEUSES	ERYTHEME/OEDEMES DES PAUMES ET DES PLANTES	ERUPTION CUTANEE GENERALISEE	ADP CERVICAL
01	38.5	-	Chelite +érythème	+	+	-
02	-	-	-	-	-	-
03	39	+	chelite	Œdème des extrimités	-	+
04	39	-	Gyngivo-chelite	Œdème des extrimités	-	+
05	+	+	Chelite+langue framboisée	Œdèmes	+	-
06	38.2	-	Chelite+langue framboisée	-	+	+
07	apyrétique	-	-	+	-	-
08	39.6	+	chelite	-	+	+
09	+	+	+	-	+	-
10	+	-	-	-	-	+
11	+	-	chelite	Œdème des mains et des pieds	+	+
12	39	+	Langue framboisée+chelite	-	+	+
13	-	-	-	-	-	+
14	40	-	-	-	-	-
15	39.7	+	Chelite+langue framboisée	-	+	-
16	39.4	-	-	-	-	-
17	38.2	-	-	-	-	+
18	40	-	chelite	-	+	-
19	+	+	chelite	+	+	-
20	+	+	Chelite+langue framboisée	Erythme du siège	+	+
21	39	+	Lèvres rouge	-	-	+
22	39.6	+	Chelite+ Fissuration Des lèvres	+	-	+
23	38.5	+	chelite	+	Exanthème De siège	-
24	40	+	-	-	+	+
25	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-

27	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-
31	40	+	Cheilite ;langue Framboisee	-	+	+
32	38.6	+	cheilite	-		+

Critères biologique et radiologique :

Date	VS	CRP	FNS	Echographie cardiaque
1	65	+	27.8	Péricardite de petite abondance 2.8mm. Fonction VG systolique conservée +pas de dilatation +pas de cardiopathie congénitale.
2	-	-	-	-
3	?	-	Anémie10.3g /L 31.18%	Dilatation moderne de la coronaire gauche 3.4mm
4	+25ml/l	+ 1 /2 12mg/l	Anémie 80 WBC :11g/L	Péricardite antéropostérieur de petite à moyenne abondance 5.6mm+dilatation de la CG 4.03mm
5	107h1 123h2	+ 1 /33	Anémie	NF
6	50 h1	+ ½ 120mg/l	GB :18700	Péricardite antéropostérieur de petite abondance 5.6mm+dilatation de la CD 5.7 mm
7	78 h1 145h2	+	WBC :10.7 HGB :80 PLT :514	NF
8	70 h1	+ 112g /L	GB :9900 Hb :9.7 PLT :15300	Péricardite antéro -postérieure de petite abondance 3.6 /55
9	5 h1	+ 17.32	WBC :6.40 HGB :10.1 PLT :343	Dilatation de la coronaire 4.8mm
10	-	4.84 mg/l	WBC :10.6 HGB :11.5 PLT :417	NT
11	60h1	96	GB :10.48 Hub :12 Plt :400	Insuffisance mitrale modérée +péricardite de petite abondance.

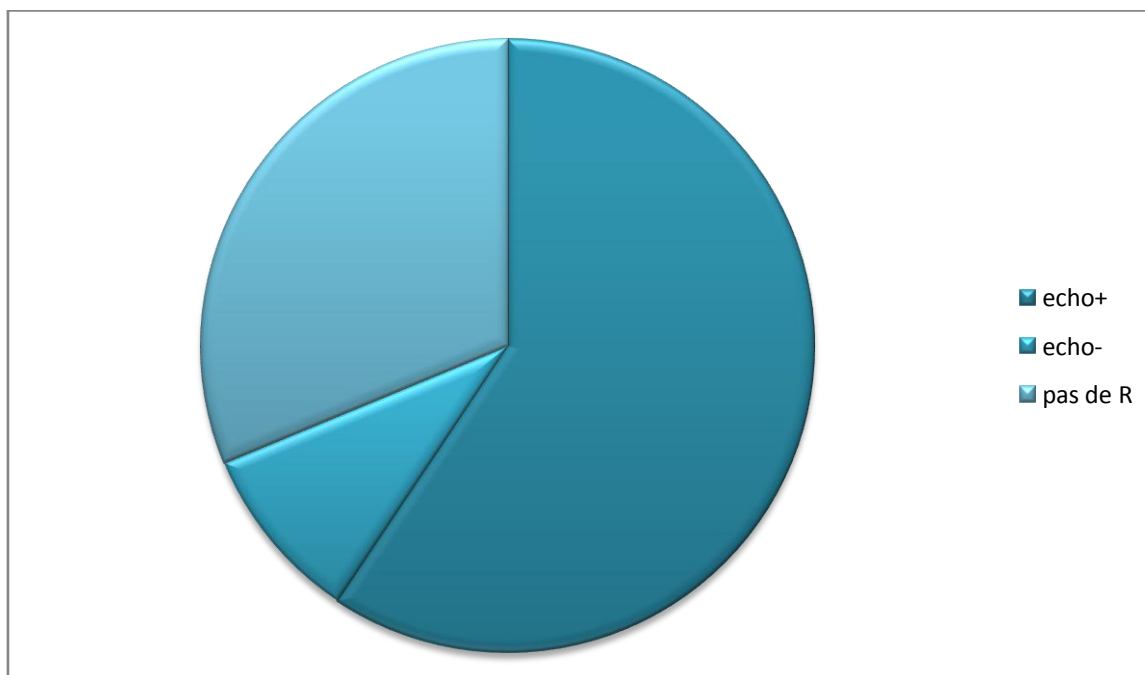
12	Non confirmé	6mg /L	GB :15.10 Hb :11 Plt :949	Dilatation ? de CG 4.6mm +péricardite postérieure de 4.08mm
13	60 h1	40mg /L	GB :14000 Hb :8.7 Plt :27400	Dilatation modéré de la coronaire gauche 3.4mm
14	-	-	GB :12.5 Hb :10.9 Plt :234	Dilatation CG3.17mm +péricardite postérieure de 4.1
15	83 h1	96mg /L	GB :25.9 Hb :11 Plt :343	Dilatation modéré de la coronaire gauche . 2.3mm
16	-	8.72mg /L	GB :6.4 Hb :10.6 Plt :34.8	Péricardite de petite abondance posérieure 3.4mm dilatation de CG 1.3
17	50mg /L H1	100mg/L + 1/2	GB :78.7 Hb :10.1 Plt :610	Péricardite antéropostérieure de 4.5mm +dilatation antérosinusale de la CD 5.7mm
18	55 h1	96 mg/l	Hb :10 Plt :450	Dilatation modéré de CG 3.7mm
19	95 h1	36.2 mg/L	Hb :9.6 GB :21	Péricardite postérieure 3.9 Dilatation CG 3.7
20	90	122 mg /L	Hb :9 Plt :405 GB/7.84	Dilatation coronaire gauche 6.5 mm+péricardite de petite abondance.
21	86h1	85.18	GB :8640 Hb :11.7	Echocardiaque normale Bonne Fonction systolique du VG Péricarde sec Absence de(sténoses-shunt-anévrisme-HVG-valvulopathie)
22	h1 :32 h2 :70	54.20	Anémie normocytaire normochrome .	Echocardique normale Péricarde sec Les valves sont fines
23		+ 48	Hb :9.9 Anémie microcytaire normochrome GB :13000	Dilatation de la coronaire gauche 3.7mm+péricardite postérieure de petite abondance 4.8mm
24	h1 :38 h2 :60	+ 89.03	Hb :10.6 GB :11000 Plt :368	Echocardiographie normale Fonction VG conservée Pas de shunt ni sténose ni fuite valvulaire Péricarde sec
25	-	-	-	-
26	-	-	-	-
27	-	-	-	-
28	-	-	-	-
29	-	-	-	-

30	-	-	-	-
31	45	24	GB :16000 PLQ :246000 HB :10,3	Pericardite posterieure de petite abondance 3,6mm+dilatation moderee de la coronaire gauche 2.9mm
32	90	36.6	GB :17000 PLQ :798000 HB :9.6	Legere dilatation de l IVA (3.5mm)(+5.25zscore)avec une hyperechogenicite de la coronaire gauche

Etude statistique :

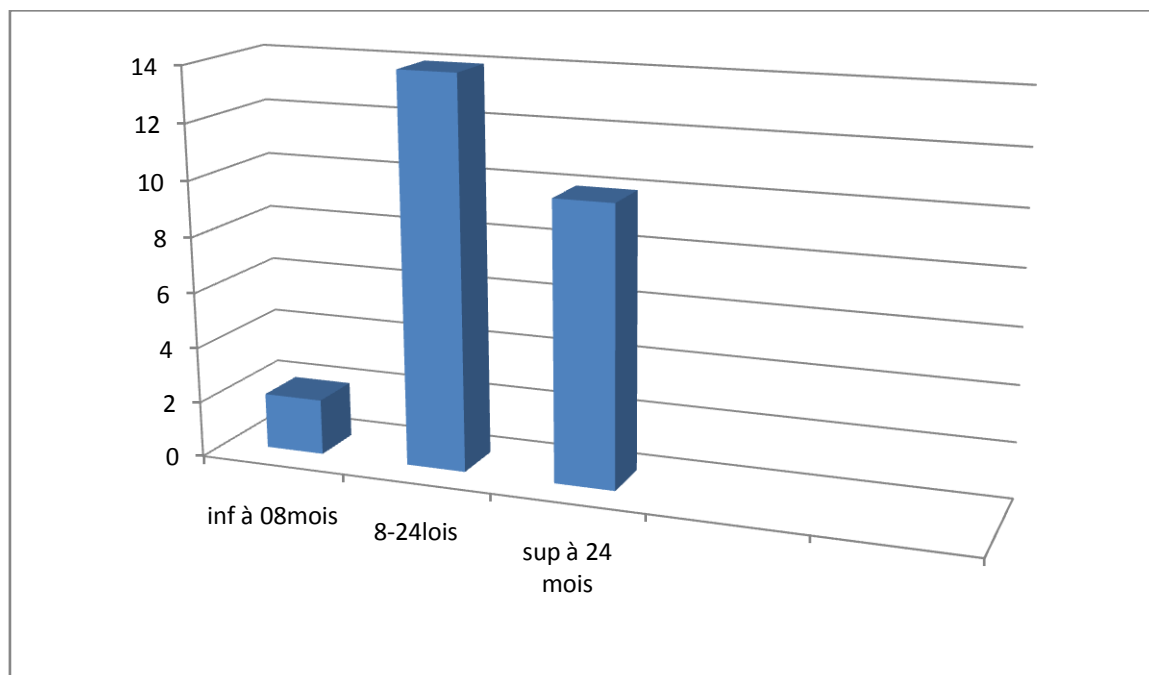
En fonction de l'échographie cardiaque :

Echo +	Echo -	pas de renseignement
<u>19</u>	<u>03</u>	<u>10</u>



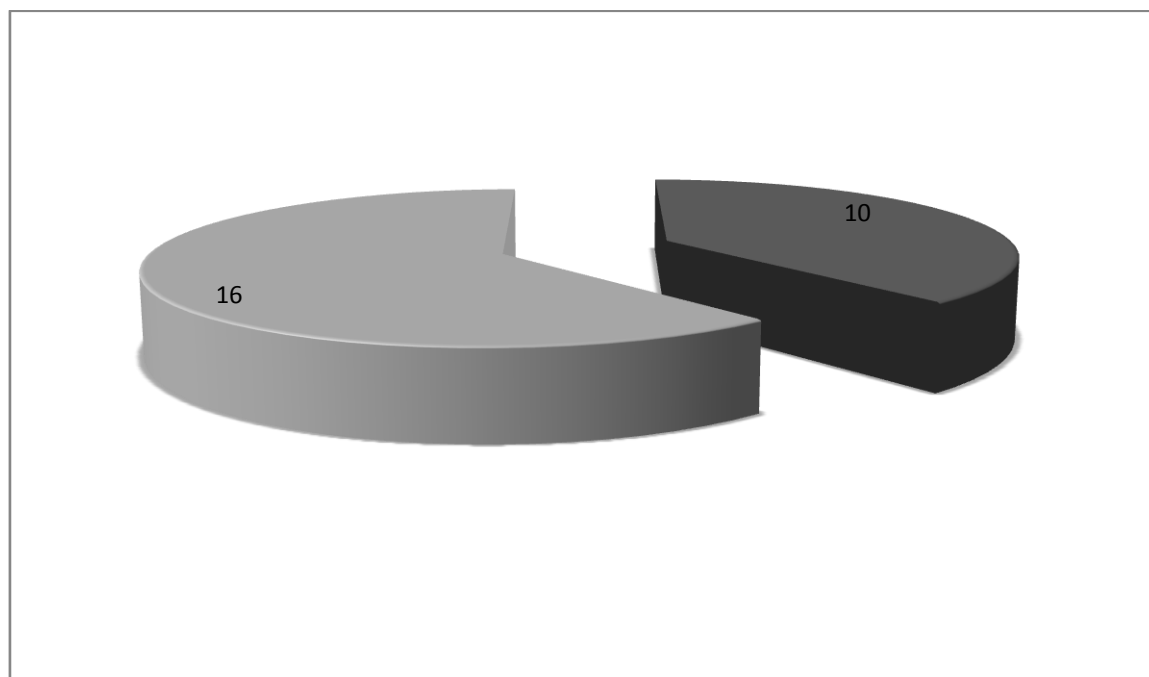
En fonction de l'age

Inf à 8 mois	8----- 24mois	Sup à24moins
<u>02</u>	<u>14</u>	<u>10</u>



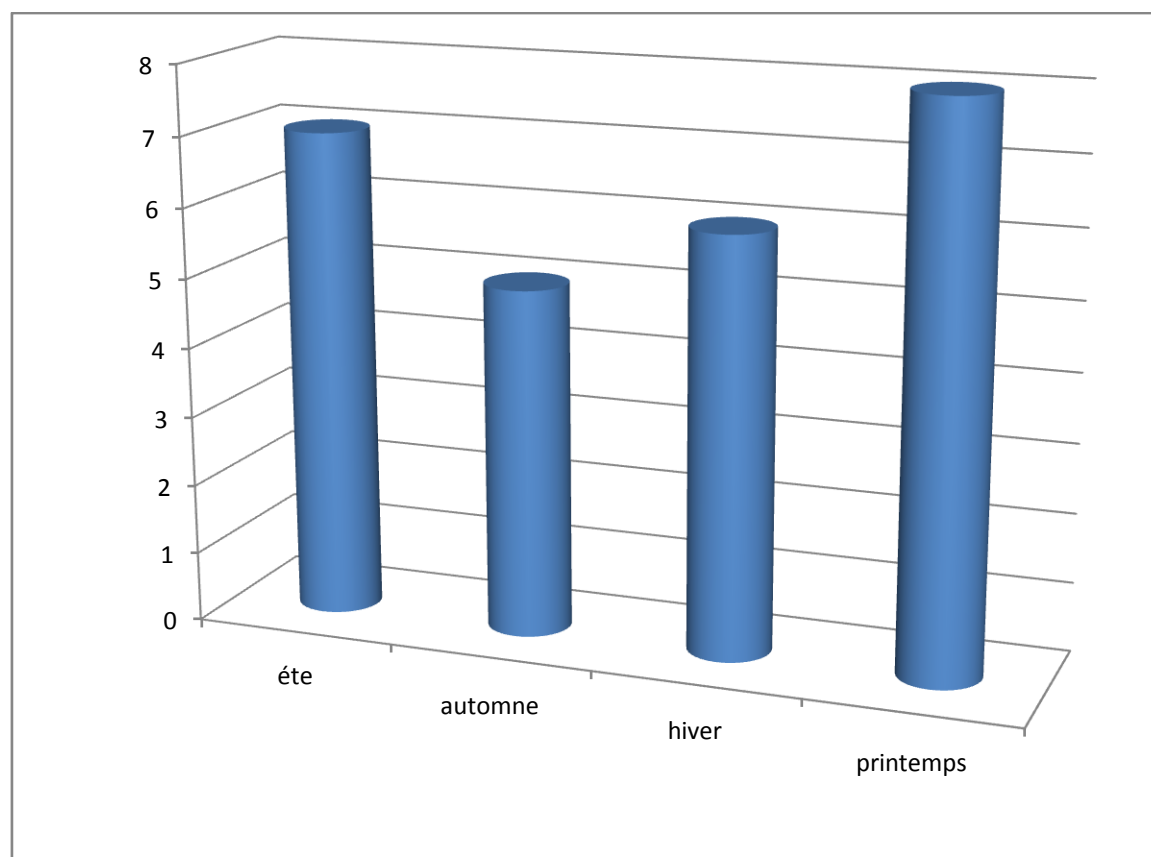
En fonction de la forme :

<u>Typique :</u>	<u>Atypique :</u>
<u>10</u>	<u>16</u>



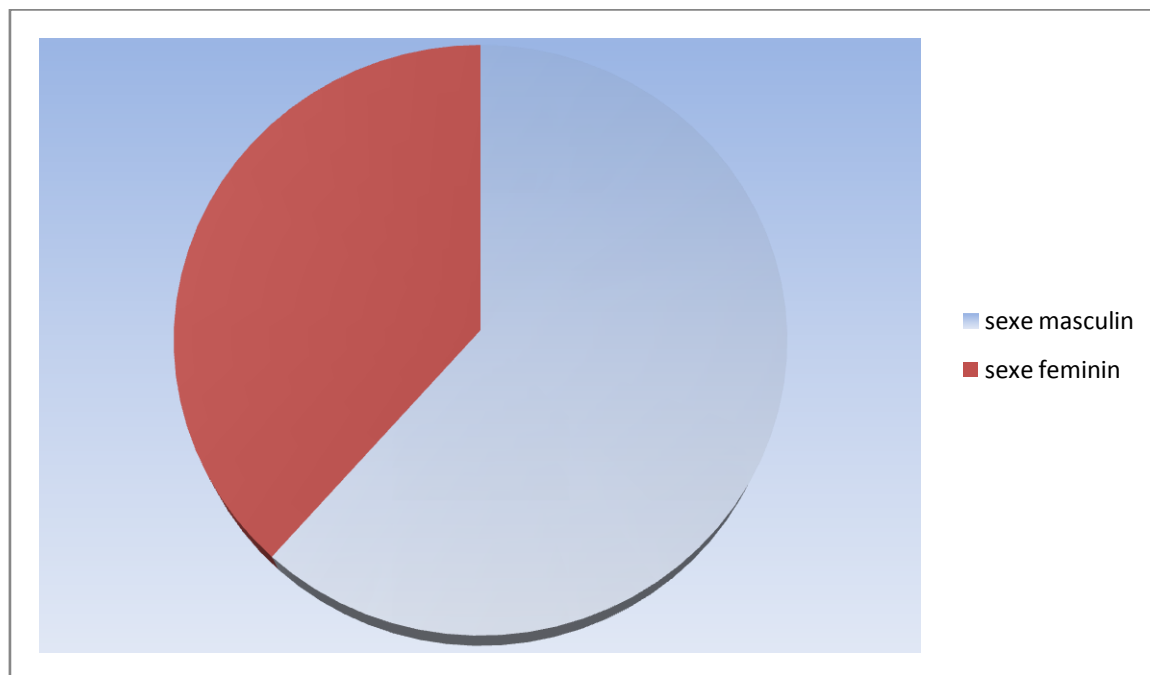
En fonction de la période :

Eté : Juillet Aout septembre	Automne : Octobre Novembre décembre	Hiver : Janvier Février mars	Printemps : Avril Mai Juin
<u>07</u>	<u>05</u>	<u>06</u>	<u>08</u>



En fonction du sexe :

<u>Masculin</u>	<u>Féminin</u>
<u>16</u>	<u>10</u>



Discussion

Dans notre étude, l'atteinte cardiaque a été observée dans presque deux tiers des cas à travers une échocardiographie mais dans l'évolutivité de la maladie de Kawasaki, l'atteinte cardiaque est observée à partir du 10^{ème} jour, rarement avant et elle touche 20% des patients non traités

Nous avons constaté une prédominance d'âge entre 8 mois et 24 mois avec un seul cas de plus de 5 ans, par rapport à la littérature 80% des patients sont âgés entre 6 mois et 5 ans avec un pic d'incidence entre 2 et 3 ans

Nous avons eu une prédominance masculine avec un sexe ratio était de 1.6 correspondant à la théorie qui est de 1.5 à 2

La variabilité saisonnière a été constatée dans notre étude avec une prédominance en printemps et été contrairement à la littérature où l'incidence est plus élevée en hiver et printemps qu'en été

Les formes atypiques ou incomplètes de la maladie de Kawasaki posent un problème diagnostique, la prévalence est en nette augmentation qui est passée de 15 à 47%, probablement en raison de l'application des recommandations qui permettent de mieux reconnaître ces formes de Kawasaki, elles sont aussi observées chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants de plus de 5 ans, dans notre étude nous avons eu une prévalence de 61% des cas atypiques, qui dépassent nettement les chiffres du rapport de l'AHA

Conclusion

La cause et la physiopathologie de la maladie de Kawasaki restent toujours mal connues actuellement mais de récentes analyses GWAS ont permis d'identifier des gènes associés à cette maladie et des gènes associés avec un mauvais pronostic. Ces avancées ont permis de mieux comprendre l'implication du système immunitaire dans cette pathologie, avec récemment un regard particulier sur le rôle de l'immunité innée. En pratique clinique, de nombreuses formes incomplètes sont rapportées dans les différentes bases de données, pouvant entraîner un retard de prise en charge thérapeutique. Des critères biologiques et échographiques ont été proposés pour aider les cliniciens en cas de doute. Le recours à un cardiopédiatre spécialisé peut être nécessaire pour analyser les images échographiques. Les patients touchés par une maladie de Kawasaki ne sont pas tous égaux face au risque de complications cardiovasculaires. Le traitement de première intention reste les immunoglobulines intraveineuses, permettant une réduction significative du risque de développement d'anévrismes coronaires. Des facteurs génétiques pourraient expliquer l'augmentation du risque d'anévrismes chez certains patients ainsi que la résistance aux immunoglobulines. Pour ces patients, une intensification du traitement en phase aiguë serait souhaitable avec recours précoce à la corticothérapie, surtout en cas de facteur de risque de mauvais pronostic. Les traitements de deuxième ligne par

biothérapie nécessitent d'être mieux évalués par des études comparatives et prospectives afin d'améliorer et de mieux standardiser la prise en charge dans les formes sévères.

Toute fièvre > 4 jours consécutifs chez un enfant de moins de 6 ans doit faire rechercher une Maladie de Kawasaki, Toute suspicion de MK impose la réalisation d'une échographie cardiaque précoce. En cas de suspicion clinique, et même devant un syndrome incomplet, un traitement par Ig IV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Burns JC, Kushner HI, Bastian and al. *Kawasaki disease : a brief history*, Pediatrics 2000, Vol 106 n°2, E27
2. Burns JC, Glodé MP, *Kawasaki disease*, The Lancet 2004, 364, 533-544
3. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al. *Epidemiologic features of Kawasaki Disease in Japan*, J Epidemiol 2012; 22(3), 216-221
4. Nakamura H, Yanagawa H, *The worldwide epidemiology of Kawasaki disease*, Progress in Pediatric Cardiology, décembre 2004, Vol 19, Issue 2, p99-108
5. Orpha : les vascularites, c'est quoi ? consulté en mars 2013 sur : <http://asso.orpha.net/WIV2/cgi-bin/site/les-vascularites-c-est-quoi/definitions/maladie-dekawasaki>
6. Piram M, Koné-Paut I, *Maladie de Kawasaki : quoi de neuf en 2012 ?* Archives de pédiatrie 2012 ; 19:1012-1014
7. Bajolle F, *Maladie de Kawasaki*, EMC Angéiologie, Vol 7, n°1, juillet 2012
8. Rybojad M, Brudy L, *Maladie de Kawasaki*, Encyclopédie médico-chirurgicale, Dermatologie, 2001, 98-515-A-10, 8p
100
9. Bourrillon A, *La maladie de Kawasaki sous toutes ses facettes*, Archives de Pédiatrie, 2008, 15 - p825-828
10. Perrin L, Letierce A, Guitton C, Tran T, Lambert V, Koné-Paut I, *Analyse comparative de 59 enfants atteints de formes complètes et incomplètes de la maladie de Kawasaki*, Revue du Rhumatisme 76, 2009, p851-856.
11. Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y et al. *Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease*, J Hum Genet, 2010
12. Boralevi F, *Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique en 2010 ?* Annales de dermatologie, 2010, 137, supplément 4, S145-S157.
13. Vabres P, *Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?* Annales de dermatologie et vénérologie, 2008, 135, S343-S353
14. Sève P, Lega JC, *Maladie de Kawasaki de l'adulte*, La Revue de médecine interne 32, 2011, p17-25
15. Chemli J, Ajmi H, Ketata S et al. *Pédiatrie générale et sociale – Maladie de Kawasaki et infection Mycoplasma pneumoniae : à propos de trois cas*, Archives de Pédiatrie 2008, p974
16. Lambert V, *Les complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki*, Archives de Pédiatrie 2008, 15, p829-831
101
17. Vanlieferinghen PH, Brunet F, Beaufrere AM et al. *Mort subite chez un nourrisson par*

rupture d'anévrisme coronarien révélatrice d'une maladie de Kawasaki, Archives de Pédiatrie 2002, Vol 9, n°12, p1248-1251.

18. Cimaz R., Lega J-C. *La maladie de Kawasaki*. Encyclopédie Orphanet. Décembre 2007
19. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST et al. *RNA-Containing Cytoplasmic Inclusion Bodies in Ciliated Bronchial Epithelium Months to Years after Acute Kawasaki Disease*, PLoS ONE, 3(2) : e1582
20. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR et al. *Toxic shock syndrom toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrom*, The Lancet, janvier 1994, Vol 343, n°8892, p299-300
21. Grunebaum E, Blank M, Cohen S et al. *The role of anti-endothelial cell antibodies in Kawasaki disease : in vitro and in vivo studies*, Clinical and Experimental Immunology, Novembre 2002, Vol 130, Issue 2, p233-240
22. Galeotti C, Bayri J, Kone-Paut I et al. *Kawasaki disease : Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin*, Autoimmunity reviews, avril 2010, Vol 9, Issue 6, p441-448
23. Bachiri A, Francart C, Godart F et al. *Ischémie de la main révélant une maladie de Kawasaki*, Archives de Pédiatrie, Vol 7, Issue 12, décembre 2000, p1307-1310
24. Uettwiler F, *Etude épidémiologique de la maladie de Kawasaki et lien avec l'épidémie de Yersinia pseudotuberculosis*, Thèse de doctorat en médecine, année 2011. 102
25. Newburger JW, Takahashi M, Beiser A et al. *A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome*, The New England Journal of Medicine, juin 1991, Vol 324, p1633-1639
26. Lavoie A, *Maladie de Kawasaki réfractaire : cas clinique*, Pharmactuel, vol 38, n°2, mars-avril 2005
27. Rowley A, Shulman S, *Recent advances in the Understanding and Management of Kawasaki Disease*, Curr Infect Dis Rep, mars 2010, 12(2), p96-102
28. Bonnet D, *L'échographie au quotidien dans un hôpital pédiatrique, Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes*, consulté en juin 2013 sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/02.pdf>
29. Uehara R, Belay E, *Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe and the united States*, Japan Epidemiological Association, 2012, 22 (2), p79-85
30. Kawasaki Disease Foundation , consulté en février 2013 sur : www.kdfoundation.org
31. Bajolle F, *La maladie de kawasaki : du diagnostic à la thérapeutique*, Hôpital Necker, consulté en avril 2012 sur : <http://carpedem.fr/wp-content/uploads/2012/05/DIU-rhumatologie-Kawasaki.pdf>
32. Kentsis A, Shulman A, Ahmed S, et al. *Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease*, EMBO Molecular Medecine, Vol 5, Issue 2, février 2013, p210-220 103
33. Bajolle F, Laux D, *Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir*, Archives de Pédiatrie, Vol 19, Issue 12, novembre 2012, p1264-1268
34. Maresi E, Passantino R, Midulla R et al. *Sudden infant death caused by a ruptured coronary aneurysm during acute phase of atypical Kawasaki disease*. Human Pathology, décembre 2001;Vol 32, issue 12, p1407-1409.
35. Vanlieferinghen PH, Brunet F, Beaufrere AM et al. *Mort subite chez un nourrisson par rupture d'anévrisme coronarien révélatrice d'une maladie de Kawasaki*, Archives de Pédiatrie

2002, Vol 9, n°12, p1248-1251.

36-37 . Bajolle F, *Maladie de Kawasaki*, EMC Angéiologie, Vol 7, n°1, juillet 2012

***Lambert V, *Les complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki*, Archives de Pédiatrie 2008, 15, p829-831

38 : Rybojad M, Brudy L, *Maladie de Kawasaki*, Encyclopédie médico-chirurgicale, Dermatologie, 2001, 98-515-A-10,

39: Bajolle F, *Maladie de Kawasaki*, EMC Angéiologie, Vol 7, n°1, juillet 2012.

40 :Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al. Epidemiologic features of Kawasaki Disease in Japan, J Epidemiol 2012; 22(3), 216-221

41. Bajolle F, Laux D, *Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir*, Archives de Pédiatrie, Vol (42)www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Kawasaki-FRfrPro788.pdf

43. Nosbaum A, les 7 principales toxidermies sévères et démarche diagnostique, séminaire « allergie au médicament », janvier 2011 disponible sur :

http://allergo.lyon.inserm.fr/SAM_2011/AN_Allergie_medicaments.pdf

44. Site Orpha consulté en avril 2013 :

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/PeriarteriteNoueuse-FRfrPub3403.pdf>

45. Thielen AM, Toutous-Trellu L, Desmeules J, les toxidermies médicamenteuses, Rev Med Suisse, 2008, 4 : p1671-1675 disponible sur :

<http://rms.medhyg.ch/numero-165-page-1671.htm%2012/2012>

46. Site Pasteur consulté en avril 2013 :

<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladiesinfectieuses/leptospirose>.

47 : www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Kawasaki-FRfrPro788.pdf

48 : Lavoie A, *Maladie de Kawasaki réfractaire : cas clinique*, Pharmactuel, vol 38, n°2, mars-avril 2005

49: Cimaz R., Lega J-C. *La maladie de Kawasaki*. Encyclopédie Orphanet. Décembre 2007

50:Grunebaum E, Blank M, Cohen S et al. *The role of anti-endothelial cell antibodies in Kawasaki disease : in vitro and in vivo studies*, Clinical and Experimental Immunology, Novembre 2002, Vol 130, Issue 2, p233-240

51. Newburger JW, Takahashi M, Beiser A et al. *A Single Intravenous Infusion of GammaGlobulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome*

The New England Journal of Medicine, juin 1991, Vol 324, p1633-1639

52 : Burns JC, Glodé MP, *Kawasaki disease*, The Lancet 2004, 364, 533-544

53: Grunebaum E, Blank M, Cohen S et al. *The role of anti-endothelial cell antibodies in Kawasaki disease : in vitro and in vivo studies*, Clinical and Experimental Immunology, Novembre 2002, Vol 130, Issue 2, p233-240

54 : Bajolle F, Laux D, *Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir*, Archives de Pédiatrie, Vol 19, Issue 12, novembre 2012,

55 : Bachiri A, Francart C, Godart F et al. *Ischémie de la main révélant une maladie de*

Kawasaki, Archives de Pédiatrie, Vol 7, Issue 12, décembre 2000, p1307-1310

56 : Rowley A, Shulman S, *Recent advances in the Understanding and Management of Kawasaki Disease*, Curr Infect Dis Rep, mars 2010, 12(2), p96-102

57 :Bajolle F, *La maladie de kawasaki : du diagnostic à la thérapeutique*, Hôpital Necker consulté en avril 2012 sur : <http://carpedem.fr/wp-content/uploads/2012/05/DIU-rhumatologie-Kawasaki.pdf>