

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
- - FACULTE DE MEDECINE
DR. B.BENZERDJEB - TLEMCEM



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د ب بن زرجب تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème :

Maladie de Kawazaki

Présenté par :

- SAIDI Asma
- ZEKRI Douaa
- Sarah MOUSSAOUI
- Sarah BENAÏSSA

Encadrant : Dr. DIB.S

Service de Pédiatrie-A

CHU Tlemcen

Année Universitaire : 2022 - 2023

Remerciements



En préambule à ce mémoire, nous tenons à remercier :

ALLAH:

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout puissant,
de nous avoir donné le courage, la volonté, et la patience
d'accomplir ce modeste travail.*

Nos remerciements s'adressent également à notre encadrant :

DR DIB S :

*C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de
diriger cette thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous avez su nous
guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à sa réalisation. Votre
bonté et votre rigueur de travail resteront pour le meilleur exemple.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et nous vous
prions de trouver, ici le témoignage de notre reconnaissance et
notre profond respect.*

*Enfin, nous souhaitons exprimer nos plus sincères remerciements à
toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.*

Dédicaces



Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :

A mes très chers parents :

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer
l'amour, l'estime et la reconnaissance pour l'ampleur des
sacrifices que vous avez dû endurés pour nous éduquer.*

Je n'ai été guidée que par le désir de vous honorer.

J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de moi.


*Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de
toute mon affection.*

Que Dieu vous garde et vous procure, longue vie, santé et bonheur.

*Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous
avez tant espérés et attendu de moi.*

A mes collègues internes ,résidents et chers assistants et professeurs.

*A mon oncle maternel Abderrahim hadj qui a partagé avec moi l'effort qui a été
fourni dans ce mémoire*

ASMA 

Dédicaces



Je dédie cette thèse à :

A mes très chers parents :

Aucun mot ne saurait vous exprimer toute ma gratitude pour tous les moments difficiles

*et tous les sacrifices que vous avez du endurer durant toutes ces années pour nous
assurer la meilleure éducation et la meilleure qualité de vie.*

*On ne peut rêver avoir de meilleurs parents que vous. Mon seul souhait est que vous
soyez fier de votre fille.*

*Je suis heureuse en ce jour de partager avec vous ce noble métier et j'espère être digne
de la profession de médecin.*

*AU personnel de sante de service gyneco a eph remchi ,Chirurgie B ET pneumologie
Et sans oublier mes collegues :les internes.*

Douaa...



Dédicaces



En tant que je termine mon mémoire de fin d'études, je souhaite prendre un moment pour exprimer ma gratitude envers les personnes qui ont joué un rôle significatif dans mon parcours éducatif

*A mon cher papa, Youcef Moussaoui
Allah Yrahmou*

Tu as été ma plus grande source d'inspiration et de soutien tout au long de ma vie. Malgré ton absence physique, ton amour et ton influence restent graves dans mon cœur à jamais. Ce mémoire de fin d'études est dédié à ta mémoire, en reconnaissance de tout ce que tu as fait pour moi.

J'aurais aimé pouvoir te montrer mon accomplissement et te remercier personnellement pour ton inébranlable encouragement. Tu me manques énormément, et j'espère que tu es fier de moi, ou que tu sois. Je t'aime papa

A ma mère

Je tiens à vous dédier cette section pour vous exprimer ma profonde reconnaissance et mon amour, votre soutien inconditionnel et votre présence constante ont été les piliers de mon parcours, je ne pourrais jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi tout au long de cette aventure, vous m'avez encouragé à donner le meilleur de moi-même à

poursuivre mes rêves et à croire en mes capacités vos encouragements, vos conseils et vos sacrifices ont été une source d'inspiration infinies et c'est grâce à vous j'ai pu surmonter tous les obstacles et atteindre mes objectifs.

A mon cher fils Adem

Ce mémoire de fin d'étude est dédié à toi chaque page est imprégnée de mon amour pour toi et de ma volonté de te donner l'exemple. Tes paroles réconfortantes de « mama tbib mlih » « maman guérit moi bien » ont été une source constante d'inspiration pendant mes études.

Je te remercie pour ta présence aimante et ta confiance en moi. Tu es mon plus grand soutien.

*Cette dédicace témoigne de mon amour infini pour toi.
A mes frères et mes collègues et service de médecine interne et chirurgie b*

Sarah Moussaoui...



Dédicaces



je dédie ce travail particulièrement :

a mon père Allah yarahmou

qui était toujours mon exemplaire dans la vie qui m'a doté d'une éducation digne ,son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui .

ma mère

pour le soutien ,sa patience son encouragement durant mon parcours scolaire.

A ma sœur et mes deux frères ainsi a toute ma famille.

A l'ensemble des étudiants de la promo

Sarah Benaïssa...



Table des matières

PARTIE THEORIQUE

<i>Introduction :</i>	10
1) <i>Historique</i>	11
2) <i>Epidémiologie :</i>	12
2.1) <i>Incidence et Prévalence :</i>	12
2.2) <i>Fluctuations saisonnières et diversité des formes de la maladie de Kawasaki:</i>	13
3) <i>Définition :</i>	14
4) <i>Hypothèses étiologiques :</i>	16
4.1) <i>Origine auto-immune :</i>	16
4.2) <i>Origine bactérienne :</i>	16
4.3) <i>Origine infectieuse :</i>	18
4.4) <i>Origine virale :</i>	18
4.5) <i>Origine génétique :</i>	19
5) <i>Etiopathogénie :</i>	20
6) <i>Diagnostic positif :</i>	22
6.1) <i>Circonstances de découverte :</i>	23
6.2) <i>Symptomatologie :</i>	23
6.2.1) <i>Critères majeurs de la maladie de Kawasaki</i>	24
6.2.2) <i>Critères mineurs de la maladie :</i>	31
7) <i>Les caractéristiques biologiques de la maladie :</i>	35
8) <i>L'EVOLUTION DE LA MALADIE</i>	37
9) <i>Complications :</i>	38
10) <i>Formes atypiques :</i>	42
11) <i>Diagnostic différentiel :</i>	43
12) <i>Traitement :</i>	44
13) <i>prévention de thromboses :</i>	49
14) <i>Suivi et surveillance :</i>	50

PARTIE PRATIQUE

1) <i>Introduction</i> :	52
2) <i>But de l'étude</i> :	52
3) <i>Matériels et méthodes</i> :	52
3.1) <i>Population d'étude</i> :	52
3.2) <i>Méthodes</i> :	52
3.3) <i>Données recueillies</i> :	53
3.3.1) <i>Données épidémiologiques</i> :	53
3.3.2) <i>Manifestations cliniques</i> :	53
3.3.3) <i>Données biologiques</i> :	54
3.3.4) <i>Anomalies cardiaques</i> :	54
4) <i>Résultats</i> :	55
5) <i>Etude statistique</i> :	66
5.1) <i>En fonction de l'âge</i> :	66
5.2) <i>En fonction de la période</i> :	67
5.3) <i>En fonction du sexe</i> :	68
5.4) <i>En fonction des signes cliniques</i> :	69
5.5) <i>En fonction des signes biologiques</i> :	74
5.6) <i>En fonction des signes radiologiques</i> :	77
6) <i>Discussion</i> :	78
7) <i>Conclusion</i> :	78
<i>Liste des abréviations</i> :	80
<i>Bibliographie</i> :	87

Partie Theorique

Introduction :

La maladie de Kawasaki est caractérisée par une inflammation aiguë des vaisseaux sanguins de taille moyenne, préférentiellement au niveau des artères coronaires. Elle est très fréquente chez les enfants dans pays industrialisés et elle est responsable de la majorité des cas de maladies cardiaques acquises. Cette maladie est caractérisée par une réaction inflammatoire anormalement intense chez des individus ayant une prédisposition génétique. On pense que cette réaction inflammatoire est déclenchée par la présence de micro-organismes pathogènes. Le diagnostic repose sur l'identification des symptômes cliniques, notamment une fièvre persistante au delà de 05 jours et une réponse inflammatoire biologique. L'American Heart Association a établi des paramètres cliniques spécifiques pour évaluer l'inflammation cutanéomuqueuse, facilitant ainsi le processus de diagnostic. Cependant, elle peut parfois se présenter dans une version incomplète, avec des symptômes qui ressemblent à ceux d'autres maladies infectieuses courantes chez l'enfant, son diagnostic s'avère particulièrement difficile. Un traitement précoce est crucial pour prévenir le risque de complications, comme les anévrismes coronaires.

Le traitement initial se base sur la prise d'immunoglobulines polyvalentes, qui sont efficaces dans environ 80 % des cas. Si ce traitement initial échoue, une deuxième cure d'immunoglobulines en association avec des corticoïdes peut être proposée, Particulièrement lorsqu'il y a un pronostic défavorable.

Les immunosuppresseurs, tel que les anti-tumornecrosis factor alpha, peuvent également être envisagés dans le cas de non réponse aux immunoglobulines, après une discussion avec les spécialistes.

1) Historique

En janvier 1961, le Dr Tomisaku Kawasaki, un pédiatre japonais exerçant à l'hôpital de la Croix Rouge en banlieue de Tokyo, a été confronté pour la première fois à un patient présentant des symptômes non-identifiés, y compris de la fièvre. Toutefois, ce n'est qu'un an plus tard, après avoir examiné un second cas, qu'il a commencé à soupçonner l'existence d'une nouvelle maladie.

En 1964, lors d'une réunion, il a présenté 22 cas d'un "syndrome oculo-cutanéomuqueux". Cependant, la plupart des cliniciens ont persisté dans leur croyance selon laquelle la maladie en question était simplement une forme peu courante du syndrome de Stevens-Johnson. Malgré cela, lors d'une autopsie en 1965, une thrombose de l'artère coronaire a été découverte chez un enfant atteint de la maladie. Cependant, de nombreux médecins ont rejeté l'idée que cette maladie puisse être associée à des complications cardiaques fatales.

L'étude menée par le Dr Yamamoto en 1968 a confirmé la présence de l'atteinte cardiaque la caractéristique majeure de la maladie de Kawasaki.

Au cours de cette recherche approfondie, ils ont mis en lumière la relation entre la maladie et les complications cardiaques, conduisant ainsi à la création d'un comité de recherche pour enquêter sur la prévalence de ces complications.

En 1974, le Dr Kawasaki a rédigé et publié un article portant sur une série de cinquante patients atteints du "syndrome lympho-adéno-cutanéomuqueux". Dans cet article, il a établi une relation entre la maladie de Kawasaki et des artères coronaires. Bien que la maladie de Kawasaki soit aujourd'hui une pathologie reconnue à l'échelle internationale, sa cause demeure encore mystérieuse.

2) Epidémiologie :

2.1) Incidence et Prévalence :

La maladie de Kawasaki occupe la deuxième place parmi les vascularites les plus courantes chez les enfants, juste après le purpura rhumatoïde. Si elle n'est pas traitée, elle peut présenter un risque sérieux en raison de sa propension à affecter les vaisseaux coronaires, touchant jusqu'à 20% des malades. Le sexe masculin est plus touché que le féminin avec une prévalence comprise entre 1,5 et 2 fois supérieure.

la prévalence de cette maladie varie en fonction de l'origine ethnique, étant plus élevée chez les populations japonaises et d'Asie du Nord-Est. Dans ces régions, on observe 138 cas pour cent mille enfants de moins de 5 ans, tandis que cette prévalence est de 17 patients pour cent mille enfants aux États-Unis.

Cette tendance persiste même avec les flux migratoires. La fréquence de cette pathologie augmente dans toutes les communautés étudiées. En France, on estime qu'il y a entre 300 et 400 nouveaux cas chaque année, mais il est possible qu'il y ait un certain nombre de cas sous-diagnostiqués.

La majorité des cas (80%) se produit chez les patients dont leur âge entre de 6 mois à 5 ans, on observe une prévalence plus élevée, atteignant son apogée entre 2 et 3 ans. Des formes exceptionnelles de la maladie récurrente (3%) et familiale (1%) ont été décrites. Chez les adultes, la maladie de Kawasaki est souvent associée à des complications à long terme, telles que des anévrismes coronaires survenant après une maladie non traitée dans l'enfance.

La maladie de Kawasaki est considérée comme exceptionnelle chez les nourrissons dont leur âge est inférieur à 03 mois ainsi que chez les adolescents et les adultes. Néanmoins, il est possible pour les adultes de développer cette maladie. Des études suggèrent que l'immunisation

maternelle confère une protection aux jeunes enfants contre la maladie de Kawasaki, tandis que l'immunisation des enfants plus âgés pourrait prévenir leur infection. Bien qu'il soit rare, des cas de maladie de Kawasaki chez les adultes ont été signalés dans la littérature, en particulier chez les personnes vivant avec le VIH. Les symptômes sont les mêmes que chez les enfants, mais un diagnostic tardif est fréquent.

2.2) Fluctuations saisonnières et diversité des formes de la maladie de Kawasaki:

Au Japon, il semble que plus d'un tiers des cas de la maladie de Kawasaki présentent des formes incomplètes. Toutefois, grâce à une meilleure compréhension de cette maladie et à un traitement précoce, les complications cardiaques ont été réduites. On observe également des variations saisonnières dans plusieurs pays. Par exemple, Pendant la période hivernale, le nombre des cas au Canada de la maladie de Kawasaki s'est augmenté, en Corée et au Japon, tandis qu'en Corée, c'est plutôt en été, mais en Inde et au Costa Rica c'est en automne.

Dans ces derniers pays, il semble y avoir une corrélation marquée entre la période des précipitations et une hausse de la prévalence de la maladie. Aux États-Unis, des observations ont révélé une corrélation entre ces pics signalés durant les saisons hivernales et printanières. Des scientifiques basés en Californie et à Barcelone ont établi une connexion entre les fluctuations des vents et les pics d'occurrence au Japon ainsi qu'à la côte ouest des États-Unis, suggérant ainsi que cette maladie pourrait être provoquée par un intervenant aéroporté.

Des flambées épidémiques ont également été rapportées aux États-Unis et au Canada, entraînant une augmentation significative de l'incidence de la maladie pendant plusieurs mois. De plus, des cas récurrents et familiaux ont été observés chez des patients japonais. Des études ont révélé une prévalence plus élevée de la maladie dans certains groupes ethniques aux

États-Unis, en particulier parmi les populations asiatiques et afro-américaines, soulignant ainsi l'influence de facteurs génétiques et environnementaux sur le développement de la maladie. Cependant, malgré ces observations, la maladie de Kawasaki reste encore peu comprise à ce jour. Par ailleurs, la présence d'inclusions cytoplasmiques dans les poumons suggère l'implication d'une famille virale inconnue dans l'étiologie de cette maladie, bien qu'aucun agent pathogène n'ait été identifié à ce stade.

3) Définition :

La maladie de Kawasaki (MK) est une affection inflammatoire des vaisseaux sanguins qui affecte principalement les enfants, et sa classification et son diagnostic posent des difficultés particulières. En effet, la définition même de la MK est source de débats et de controverses.

Dans un premier temps, les critères énoncés par Kawasaki englobent divers symptômes comme la présence de fièvre, d'adénopathies cervicales non suppuratives, de conjonctivite bilatérale non purulente, de modifications des extrémités, d'un exanthème cutané et de modifications au niveau des lèvres et de la cavité buccale (chéilite et énanthème buccal). Conformément aux directives japonaises, le diagnostic de MK requiert la présence d'au moins cinq critères, Alors que les chercheurs nord-américains accordent une importance primordiale à la présence de fièvre en tant que critère majeur, auxquels doivent s'ajouter au moins 04 des 05 autres critères.

Certaines adaptations ont été apportées à Vienne, incluant la mention de la desquamation périnéale associée aux modifications des extrémités, ainsi que la précision selon laquelle le nombre de critères supplémentaires nécessaires au diagnostic de MK peut être "moins élevé" en présence d'une atteinte coronarienne fébrile détectée par échographie. Néanmoins, ces critères restent imparfaits car ils ne permettent pas de distinguer la MK d'autres diagnostics différentiels, et Ils ne tiennent pas compte des formes atypiques et/ou incomplètes, qui peuvent constituer jusqu'à 36% des cas, et les excluent de leur classification. Autres chercheurs différencient les formes

incomplètes des formes atypiques en fonction du nombre de critères présents et du type d'atteinte vasculaire prédominante.

Le diagnostic de ces dernières repose souvent sur la présence d'une fièvre associée à une atteinte coronarienne ainsi que sur des anomalies biologiques significatives telles qu'une leucocytose, une thrombocytose, une anémie, une hypoalbuminémie, une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP).

Pour évaluer les cas suspects de maladie de Kawasaki (MK) incomplète, l'algorithme développé par L'association américaine du cœur (AHA) et l'académie américaine de pédiatrie (AAP) incorpore des éléments échographiques du cœur et biologiques, tels que la VS et la CRP, afin de pallier les limitations des critères cliniques exclusifs décrits par Kawasaki. Toutefois, il convient de noter que cette adaptation de la définition de la MK pourrait avoir des répercussions significatives sur l'incidence et la définition de la maladie. En effet, une atteinte coronarienne détectée par échographie peut également être observée dans d'autres pathologies telles que la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique, le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite noueuse.

4) Hypothèses étiologiques :

Bien que de nombreuses recherches soient en cours, l'origine reste encore inconnue

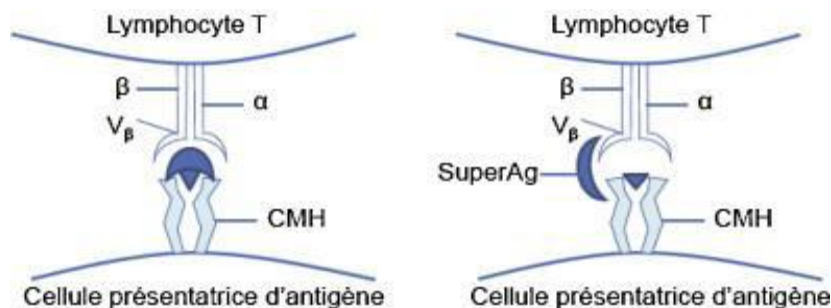
Cependant, suite à des études approfondies, plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer l'origine, et il semblerait que l'infection soit la cause la plus probable, associée à une prédisposition génétique :

4.1) Origine auto-immune :

Il a été avancé par des chercheurs que la maladie de Kawasaki pourrait être liée à un processus auto-immun en raison du repérage d'ac anti-cellules endothéliales, dans une proportion importante de malades affectés par cette maladie, ainsi l'activation des lymphocytes T et des monocytes, des taux élevés de cytokines comme l'interleukine. Cette découverte pourrait expliquer certains symptômes observés lors de la maladie. Néanmoins, cette étude a été remise en question lorsque les chercheurs ont constaté que la maladie ne réapparaissait pas après la guérison.

4.2) Origine bactérienne :

Il a été évoqué que la maladie de Kawasaki pourrait être due à un super antigène, qui entraîne une activation généralisée du système lymphocytaire T en se liant de manière non particulière aux HLA des cellules T portant un récepteur, ainsi qu'à l'endothélium.



**Comparaison des mécanismes
d'activation lymphocytaire T**

L'activation classique des lymphocytes nécessite la reconnaissance spécifique d'un ag présenté par une molécule de CMH (réaction caractéristique). Mais dans maladie de Kawasaki les super antigènes se lient directement aux récepteurs des cellules T sans restriction HLA (réaction non spécifique). Ils ont une interaction restreinte avec les V β du récepteur de la cellule T, ce qui peut entraîner un biais dans les répertoires V β 2 et V β 8, ce qu'entraînent une activation généralisée des lymphocytes T.

Des observations ont montré que plusieurs bactéries étaient détectées chez quelques malades affectés de la MK, y compris Staphylococcus aureus, les mycoplasmes et Yersinia enterocolitica. De plus, quelques cas d'infection par Mycoplasma pneumoniae ont été signalés en association avec cette maladie.

Une recherche entreprise par Leung et son équipe a mis en évidence de toxines sécrétées par des staphylocoques chez des malades présentant la forme classique de la MK.

Cela a conduit à la théorie selon laquelle la maladie pourrait être attribué par un super antigène composé d'une toxine dérivant soit du staphylocoque, soit du streptocoque. Néanmoins, cette supposition a été entièrement infirmée par une recherche réalisée dans plusieurs centres de recherche qui a démontré qu'il n'y avait pas de dissemblance caractéristique dans la genèse de super antigènes entre des patients affectés de la maladie de Kawasaki et d'autres affectés de différentes affections fébriles.

Cependant, jusqu'à présent, aucune preuve irréfutable n'a été trouvée quant à l'implication des superantigènes dans la survenue de la maladie de Kawasaki. Les publications scientifiques sur ce sujet présentent des données contradictoires. Par ailleurs, des recherches récemment publiées ont rapporté l'existence d'une réponse oligoclonale d'immunoglobuline A dans les parois vasculaires Pendant la période aiguë de la pathologie. Ces résultats suggèrent la possibilité d'une réaction médiée par un antigène courant.

4.3) Origine infectieuse :

On suggère qu'il y'a un possible lien entre l'épidémiologie et les symptômes de la MK avec une réponse immunitaire anormale consécutive à une infection, notamment chez les enfants ayant une prédisposition génétique :

La prévalence de cette pathologie est spécifiquement observée chez les patients âgés entre 1 et 5 ans, bien que les nourrissons et ceux plus âgés puissent également être affectés(enfants et adolescents). Cette caractéristique d'âge suggère l'existence d'une cause spécifique liée au développement ou au système immunitaire à un moment précis.

La propagation de la maladie par contact direct et la présence de foyers endémiques sont des indicateurs potentiels d'épidémies.

Par ailleurs, la rare occurrence de la maladie pour les moins de 3 mois et les plus de 3 ans laisse entendre que les anticorps maternels ainsi que le développement d'une immunité protectrice consécutive à une infection asymptomatique chez les enfants plus âgés pourraient avoir un rôle préventif.

En outre, les symptômes de cette pathologie sont similaires avec celles d'autres infections infantiles telles que l'infection à adénovirus ou la scarlatine, ce qui peut compliquer le diagnostic différentiel.

4.4) Origine virale :

Différents virus ont été suggérés comme possibles causes de la maladie de Kawasaki, notamment le Virus d'Epstein-Barr, le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), le parvovirus, les coronavirus, les adénovirus, les herpès virus, ainsi que plus récemment le Bocavirus. Cependant, aucun de ces virus n'a encore été clairement identifié comme étant l'origine de cette pathologie dans le période actuelle.

Des agrégats de particules virales, potentiellement responsables de la maladie de Kawasaki, ont été observés sous forme d'inclusions

cytoplasmiques dans l'épithélium bronchique de patients décédés de la maladie. Ce qui suggère la possibilité d'une implication d'un nouveau virus à ARN dans l'origine de la maladie, bien que cela nécessite des investigations supplémentaires pour être confirmé.

Récemment, le diagnostic de la maladie de Kawasaki a été posé chez un jeune patient qui a également été diagnostiqué avec une primo-infection à EBV, ce qui suggère l'incrimination de ce dernier dans l'étiologie de MK.

Bien que, l'hypothèse de la co-infection virale soit une possibilité, elle ne doit pas entraver le diagnostic ni le traitement de la maladie de Kawasaki. Il est toutefois Il est préconisé de prendre en compte cette possibilité lors de l'évaluation et de la prise en charge du patient.

4.5) Origine génétique :

La survenue précoce de la maladie de Kawasaki, ainsi que les variations de fréquence entre pays distincts, notamment les études de migration menées au Royaume-Uni et aux États-Unis qui ont montré une incidence plus élevée chez les enfants d'origine asiatique (par rapport à l'incidence plus élevée observée au Japon), suggèrent un Facteur génétique de prédisposition à la maladie.

Des variations génétiques susceptibles de contribuer à la prédisposition génétique de la maladie ont été identifiées. Ces variations impliquent des gènes régulant la réponse immunitaire, certains gènes comme ITPKC, CASP3, FCGR2A, BLK, ORAI, et CD40, des facteurs de croissance vasculaire, le récepteur des immunoglobulines G et les antigènes des leucocytes humains (HLA) sont considérés comme étant impliqués dans l'apparition de la maladie de Kawasaki ou de ses complications. Néanmoins, une enquête supplémentaire est nécessaire pour mieux comprendre le rôle de ces gènes dans le processus évolutif de la maladie de Kawasaki.

Une équipe de scientifiques japonais a identifié un polymorphisme génétique localisé sur le chromosome 19q qui pourrait avoir une fonction incontournable dans la voie de transmission de signaux liée à la maladie de Kawasaki et dans l'activation incontrôlée et excessive des lymphocytes T chez les malades affectés de la maladie. Cette découverte a été corroborée par une étude menée à Taïwan.

Des mutations fonctionnelles du gène de la CRP et du TNF- α ont aussi été identifiées chez des patients de la chine, suggérant un rôle prédisposant de ces mutations dans la maladie ainsi que dans les complications, notamment les séquelles cardiovasculaires

Des études ont montré que certains polymorphismes génétiques dans les gènes de la voie du Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) sont associés à une élévation de menace de formation d'anévrismes chez des malades européens affectés de la maladie de Kawasaki. Cette compréhension préliminaire des influences génétiques sur la susceptibilité à la maladie a conduit à des investigations cliniques visant à déterminer l'efficacité de la ciclosporine pour interrompre la voie calcineurine-NFAT, ainsi que celle des statines pour bloquer les effets de la voie du TGF- β sur la formation de myofibroblastes et la sécrétion de métalloprotéinases matricielles.

Dans l'ensemble, les données actuelles sur la physiopathologie de la maladie de Kawasaki suggèrent qu'elle est probablement déclenchée par un agent infectieux encore inconnu. Cette hypothèse est étayée par des signes d'inflammation qui apparaissent initialement au niveau de l'épithélium respiratoire et se propagent par la suite, favorisés par des facteurs génétiques prédisposants

5) Etiopathogénie :

Les artères principalement visées par la maladie de Kawasaki sont celles de taille moyenne, incluant les artères coronaires, malgré que moins courante, il est probable aussi d'identifier des atteintes dans des artères avec un calibre plus gros ainsi les artérioles et les capillaires.

L'hypothèse d'une origine toxique impliquant des superantigènes a été soulevée en raison des dysfonctionnements immunitaires observés dans cette maladie. Cependant, aucune preuve concluante n'a pu démontrer leur rôle dans l'apparition de cette pathologie.

Durant la période aiguë de la maladie de Kawasaki, des altérations du système immunitaire se produisent, provoquant des lésions aux cellules endothéliales. Cette perturbation est l'effet de l'activation des lymphocytes T et de l'action de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine 1 (IL-1) et l'IL-6. Une séquence d'événements se déroule, entraînant la formation et la progression de lésions dans les artères, pouvant causer des atteintes à différents moments chez la même personne atteinte

La vasculopathie associée à la maladie de Kawasaki présente trois processus inter reliés :

- Une inflammation des artères qui entraîne une destruction au niveau de l'adventice, pouvant conduire à la formation d'anévrismes.*

- Une vascularite subaiguë/chronique marquée par l'infiltration de différentes cellules inflammatoires comme les lymphocytes, les plasmocytes, les éosinophiles et les macrophages.*

- Une prolifération de cellules myofibroblastiques peut se produire dans la lumière des artères et persister pendant plusieurs mois voire plusieurs années. Cette prolifération peut entraîner des rétrécissements et une altération de la structure des vaisseaux sanguins, marquée par une prolifération de cellules musculaires lisses dans l'intima et une réduction de l'épaisseur de la média due à la fibrose.*

Les ruptures d'anévrismes sont rares, mais ils sont souvent accompagnés de thrombus qui peuvent obstruer les vaisseaux, sans que des processus d'athérosclérose soient impliqués.

Le rétrécissement progressif du calibre des vaisseaux peut entraîner une formation graduelle de sténoses. Par ailleurs, l'inflammation subaiguë contribue à la survenue de péricardites et de myocardites associées à la maladie.

6) Diagnostic positif :

La maladie de Kawasaki peut être diagnostiquée principalement sur des éléments cliniques et sur l'élimination d'autres étiologies possibles de fièvre et de symptômes similaires. Il n'ya aucun symptôme soit clinique ou biologique spécifique de cette pathologie, par contre des marqueurs d'inflammation non spécifiques peuvent être présents dans les analyses de laboratoire.

Durant la période aiguë de la maladie, le nombre de plaquettes peut être normal ou diminué, mais il augmente souvent à la fin de la deuxième semaine. Les analyses d'urine peuvent montrer la présence de leucocytes et de globules rouges sans la présence de bactéries. En cas de suspicion d'atteinte neurologique, une analyse du liquide céphalorachidien peut être effectuée pour rechercher une augmentation du nombre de cellules.

Des chercheurs ont publié des résultats prometteurs en février 2013 quant à la découverte de biomarqueurs spécifiques pour la maladie de Kawasaki. Ils ont identifié deux protéines, la filamine C et la meprine A, dans l'urine des patients atteints de la maladie, qui sont liées à des lésions vasculaires, des processus inflammatoires et des cellules musculaires cardiaques. La spécificité de ces marqueurs pour la maladie de Kawasaki est de 98%, et leur niveau dans l'urine pourrait être utilisé pour suivre l'efficacité du traitement et la réapparition de la maladie. Cependant, ces résultats nécessitent encore une confirmation par des études à grande échelle avant qu'un test de diagnostic spécifique puisse être développé.

Le diagnostic de la maladie de Kawasaki est actuellement basé sur des critères cliniques et l'exclusion d'autres maladies pouvant avoir des symptômes similaires. Les antécédents médicaux et les résultats des examens physiques sont essentiels pour exclure des maladies infectieuses virales ou bactériennes, des réactions médicamenteuses ou d'autres pathologies. L'absence de signes d'inflammation, la durée prolongée de la fièvre ou l'absence de fièvre, ainsi que des symptômes cliniques atypiques doivent être considérés pour exclure le diagnostic de la maladie de Kawasaki.

Le développement de tests de diagnostic spécifiques, tels que la détection de biomarqueurs, pourrait améliorer considérablement le diagnostic et le traitement de cette maladie.

6.1) Circonstances de découverte :

La plupart des cas de maladie de Kawasaki se présentent chez de jeunes nourrissons ou enfants de moins de 5 ans qui étaient jusqu'alors en bonne santé. Cependant, bien que la majorité des enfants atteints soient âgés de 6 mois à 5 ans, cette maladie a également été observée chez des patients jusqu'à l'âge de 40 ans. Les symptômes initiaux comprennent souvent de la fièvre persistante et élevée, ainsi qu'une altération marquée de l'état général, caractérisée par un refus alimentaire, des douleurs diffuses et de l'irritabilité.

6.2) Symptomatologie :

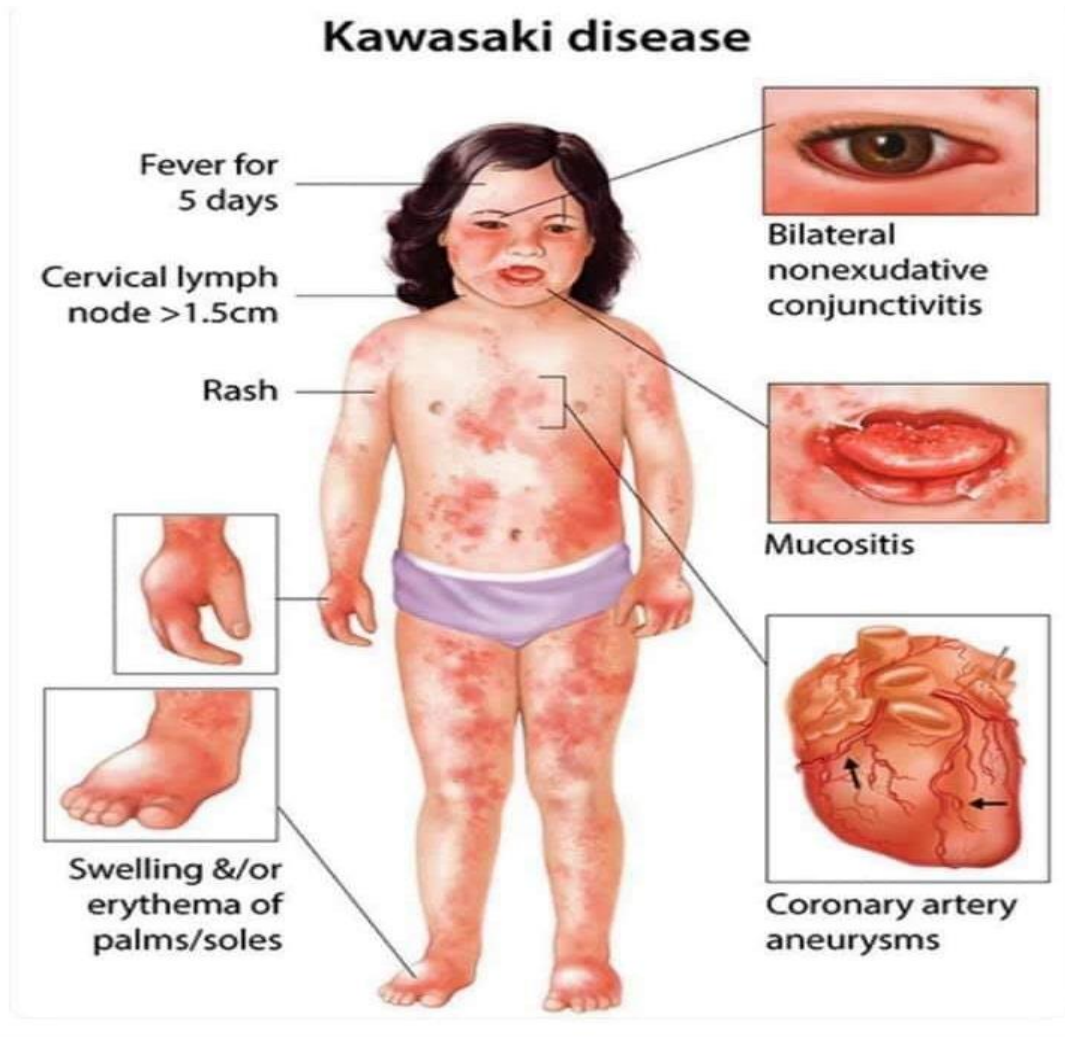
Il existe plusieurs formes cliniques de maladie de Kawasaki :

- la forme typique (complète) ;*
- les formes atypiques et incomplètes.*

➤ Diagnostic de la maladie de Kawasaki (MK) classique :

Repose sur la présence d'une fièvre persistante de cinq jours ou plus, dont le premier jour est considéré comme le jour d'apparition de la fièvre. Il doit être associé à au moins quatre des cinq critères cliniques majeurs (critères AHA 2017, SHARE 2019) suivants: érythème des lèvres et de la bouche, conjonctivite bilatérale non exsudative, éruption cutanée polymorphe, œdème des mains et des pieds et atteinte ganglionnaire cervicale. Si la rougeur et le gonflement des mains et des pieds sont présents avec au moins quatre autres caractéristiques cliniques principales, le diagnostic de MK peut être établi dès le quatrième jour de fièvre.

6.2.1) Critères majeurs de la maladie de Kawasaki



- **La Fièvre :**

La présence d'une fièvre persistante constitue un symptôme essentiel et constant qui soulève des suspicions quant à la possible présence de la maladie de Kawasaki (MK). Cette fièvre se caractérise par des épisodes fébriles récurrents, pouvant atteindre des valeurs élevées (39-40°C). Elle présente souvent une faible réponse aux antipyrétiques et peut persister pendant une période de 1 à 2 semaines chez les patients non traités. Lorsque cette fièvre s'accompagne d'une altération générale de l'état de l'enfant, avec

irritabilité, perte d'appétit et asthénie, cela renforce les soupçons en faveur du diagnostic de la MK. Chez les nourrissons de moins de 6 mois, la fièvre peut être le seul signe visible, dans ce cas, l'irritabilité devient un élément important pour orienter le diagnostic. L'administration d'immunoglobulines (Ig) peut généralement réduire la fièvre dans les 36 heures. Toutefois, si la fièvre persiste malgré ce premier traitement, le patient est considéré comme résistant et nécessite alors une deuxième ligne de traitement appelée Kawasaki réfractaire.

- **La conjonctivite :**

La conjonctivite est un symptôme important de la maladie de Kawasaki, survenant généralement une semaine après le début de la fièvre. Elle se caractérise par une hyperhémie conjonctivale avec une zone avasculaire bilatérale (liseré blanc) épargnant le limbe, non purulente et indolore. L'atteinte de la conjonctive bulbaire y est plus importante que l'atteinte palpébrale, et il n'y a pas d'exsudat, ce qui la différencie d'une conjonctivite infectieuse ni d'ulcération cornéenne. L'examen à la lampe à fente peut révéler une uvéite antérieure, une hémorragie sous-conjonctivale ou une kératite ponctuée, qui sont occasionnelles. Ce signe clinique est largement répandu chez pratiquement tous les enfants qui souffrent de cette affection.

En l'absence de toute intervention thérapeutique, la conjonctivite a tendance à perdurer généralement pour une période allant de 1 à 15 jours. Cependant, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse a été observée pour résoudre rapidement ce symptôme.



Hyperhémie conjonctivale

- **Atteinte muqueuse:**

Les manifestations muqueuses sont courantes chez les patients souffrant de la maladie de Kawasaki (MK), présentes dans 99% des formes complètes et 77% des formes incomplètes. Elles apparaissent généralement dans un ordre chronologique spécifique, mais peuvent varier selon l'individu.

-Au troisième jour, une rougeur non exsudative de toute la cavité buccale et du pharynx, appelée pharyngite érythémateuse diffuse, qui se manifeste chez une proportion supérieure à 50 % des patients.

-Au cinquième jour, chez 93% des patients, les lèvres deviennent sèches, rouges et se fissurent de manière radiaire, ce qui est appelé une chéilite. Les fissures, parfois profondes, peuvent causer des saignements, des croûtes et une desquamation.



Chéilite plus langue dépapillée

- Au sixième jour, environ la moitié des patients présentent une langue framboisée avec saillie des papilles, fungiformes, dépapillées et un énanthème. Tandis que dans certains cas graves, une stomatite peut également apparaître.

L'erreur diagnostique est courante car le développement ultérieur d'une éruption cutanée, d'yeux rouges et de lèvres rouges peut être attribué à tort à une allergie aux antibiotiques.

- **Atteinte des extrémités :**

Les manifestations cutanées, en particulier l'atteinte des extrémités, sont un élément clé dans le diagnostic de la MK observés dans les 10 premiers jours de fièvre, sont caractéristiques de cette maladie. Les atteintes des pieds et des mains comportent un érythème des paumes ou des plantes ainsi qu'un œdème après une semaine. Ces atteintes peuvent être accompagnées de colorations brunes (chromonychie). Une desquamation palmo-plantaire et périunguëale en doigts de gants sont observés en phase subaiguë, avec des lignes transversales de Beau 1 à 2 mois plus tard, témoignant d'un défaut de synthèse du collagène durant la phase inflammatoire. La présence de ces symptômes doit alerter les médecins et les parents sur la possible présence de la MK, et une échocardiographie est nécessaire pour rechercher la présence d'anévrismes.

Il est important de noter que la recherche de ces symptômes doit se faire à travers un examen clinique minutieux de l'enfant, un interrogatoire précis des parents, et l'analyse de photos prises par ces derniers les jours précédents.



Desquamation en doigt de gants



Oedèmes des extrémités touchant les mains



Ligne de Beau

- ***Exanthème polymorphe du tronc :***

Cette manifestation cutanée de la maladie de Kawasaki se manifeste généralement simultanément avec la fièvre, au cours de la période comprise entre le troisième et le cinquième jour. L'éruption cutanée se présente sous différents types, mais est le plus souvent maculopapuleuse de type diffus, apparaissant initialement sur les paumes des mains et les plantes des pieds, puis se propageant progressivement au tronc dans le délai de 2 jours qui suivent. Elle peut également être de type morbilliforme, scarlatiniforme, urticarienne, psoriasiforme ou en cocarde. Elle n'est pas prurigineuse et la présence de bulles et de vésicules n'est pas habituelle dans cette pathologie.

La constatation d'une éruption cutanée sous forme de macules ou de plaques localisée dans la région périnéale est un signe évocateur de la maladie de Kawasaki, qui peut s'accompagner de douleur et évoluer souvent en une desquamation.

Dans rare cas, des présentations atypiques de la maladie sont observées, soit des vésicules ou des pustules, ou même un purpura. Il est important d'être conscient de ces signes en cas de présentation clinique inhabituelle.

L'acutisation du BCG : réactivation inflammatoire locale au site d'inoculation du BCG est considérée comme un signe cutané précoce et très spécifique de la maladie vue son incidence élevée au Japon.



Erythème périnéal et desquamations



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

- *Atteinte des ganglions cervicaux :*

La présence d'un seul côté d'une volumineuse lymphadénopathie cervicale ferme souvent antérieure, avec ou sans érythème de plus de 1,5 cm est un critère diagnostique de la maladie de Kawasaki, bien que moins fréquent (55%) dans les formes classiques de la maladie. Cependant, il est important de ne pas le négliger car il peut être trompeur et conduire à un diagnostic erroné d'adénophlegmon ou d'abcès septique rétro pharyngé. Les symptômes ont tendance à se résoudre spontanément après quelques jours.



Adénopathie cervicale

➤ *La forme incomplète de MK :*

Il existe d'autres formes de la maladie de Kawasaki, également appelées formes "incomplètes" ou "atypiques" :

- On parle de forme incomplète de la maladie de Kawasaki :

➤ *Si une fièvre inexplicquée perdure pendant environ cinq jours sans montrer de signe d'amélioration, et que seuls 2 ou 3 des critères majeurs sont présents, ainsi que des signes biologiques d'inflammation systémique sans qu'une autre cause ne puisse être identifiée, cela peut évoquer fortement la possibilité de la maladie de Kawasaki.*

➤ *Si un enfant présente une fièvre persistante pendant plus de 7 jours sans aucune autre étiologie évidente, cela peut être un signe précoce de la maladie de Kawasaki, surtout chez les nourrissons de moins de 6 mois qui présentent un risque plus élevé de développer des complications coronariennes en raison des parois vasculaires qui sont remarquablement fines à cette période. Il est donc important de surveiller attentivement les nourrissons et de consulter un médecin en cas de fièvre prolongée.*

➤ *Les patients présentent des anomalies coronariennes caractéristiques de la maladie, bien que leur symptomatologie clinique ne réponde pas aux critères actuels définissant la maladie.*

➤ *Dans ces formes pour confirmer le diagnostic afin d'interagir rapidement un bilan biologique doit être réalisé et une échocardiographie pour détecter des anomalies typiques de la maladie, suivie d'une administration immédiate d'un traitement par Ig IV.*

➤ *La forme atypique de MK :*

D'autres signes cliniques, qualifiés de "critères mineurs" peuvent être attribuées à la maladie de Kawasaki "forme atypique", et repérés par le Dr Kawasaki lorsqu'il a décrit initialement la maladie. Bien qu'ils ne soient pas suffisants pour poser un diagnostic, leur présence peut orienter vers une suspicion de la maladie, surtout s'ils sont accompagnés de critères majeurs

6.2.2) Critères mineurs de la maladie :

• **Manifestations digestives :**

Les manifestations gastro-intestinales de la maladie de Kawasaki peuvent être divisées en deux types : les signes cliniques digestifs fréquents qui surviennent chez environ la moitié des patients contrairement aux présentations pseudo-chirurgicales qui sont rares. Environ un tiers des patients peut présenter un signe digestif, ces signes peuvent inclure des nausées, des vomissements, des douleurs, des diarrhées, un ictère, un arrêt des bruits hydro-aériques ou une distension abdominale. Les gens qui souffrent de ces signes sont surtout d'un âge plus précoce ou plus juvénile, et présentent un niveau d'inflammation biologique plus élevé. Leur mise en place du traitement peut être retardée et ils ont tendance à avoir une réponse moins favorable aux immunoglobulines intraveineuses

• **Atteintes hématologiques :**

Une recherche menée sur plus de 60 patients à l'hôpital Sainte Justine à Montréal a montré que pendant la première phase de cette pathologie, une hyperleucocytose, une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP) sont souvent détectées dans les résultats des tests sanguins. Ces résultats indiquent la présence d'un syndrome inflammatoire qui peut compliquer sans traitement et qui aide à confirmer le diagnostic.

- **Atteinte rénale :**

Plusieurs études ont rapporté des atteintes rénales chez un nombre significatif de patients atteints de la maladie de Kawasaki.

La leucocyturie aseptique est l'un des signes les plus courants, affectant jusqu'au 80 % des patients.

Les patients peuvent également présenter une pyurie (80 % des enfants), une protéinurie, une hématurie ou même une insuffisance rénale aiguë (concernant entre 0 et 28 % des enfants). L'urétrite est fréquente, contrairement à l'hydrocèle et au phimosis qui sont moins courants.

Dans la plupart des cas, les atteintes rénales sont transitoires et sans conséquences, mais dans certains cas, des complications plus rares peuvent survenir et nécessitent une attention particulière.

- **Atteintes neurologiques diverses :**

- La méningite aseptique est la manifestation neurologique la plus courante de la maladie de Kawasaki, avec une incidence variable allant jusqu'aux 40% chez les enfants.

- Les symptômes peuvent être légers, tels que des troubles du comportement tels que l'irritabilité et l'agitation, ou plus graves dans le cas d'une méningite aseptique avec un liquide céphalo-rachidien clair.

- L'atteinte neurologique centrale extra-méningée est moins fréquente, touchant entre 1,1% et 3,7% des enfants.

- L'atteinte des nerfs crâniens est très rare, en grande partie la paralysie faciale, qui soit elle est bilatérale, et même les autres paires crâniennes ont le pouvoir d'être affectées.

- **Autres atteintes :**

On peut constater la présence d'autres signes qui puissent exister :

-Atteinte musculo-squelettique, articulaire(arthrite et arthralgies de topographie diverse ;),

-Atteinte ophthalmique(uvéite, rétinite)

-Atteintes hépatobiliaires et pancréatiques (cholécystite alithiasique, hépatite cytolytique, hydrocholécyste (caractéristique), ictère)

-Atteinte ORL (des atteintes d'allure infectieuse)

*-Atteinte respiratoire (rares) : nodules et infiltrats, atteintes pleurales
toux, dyspnée)*

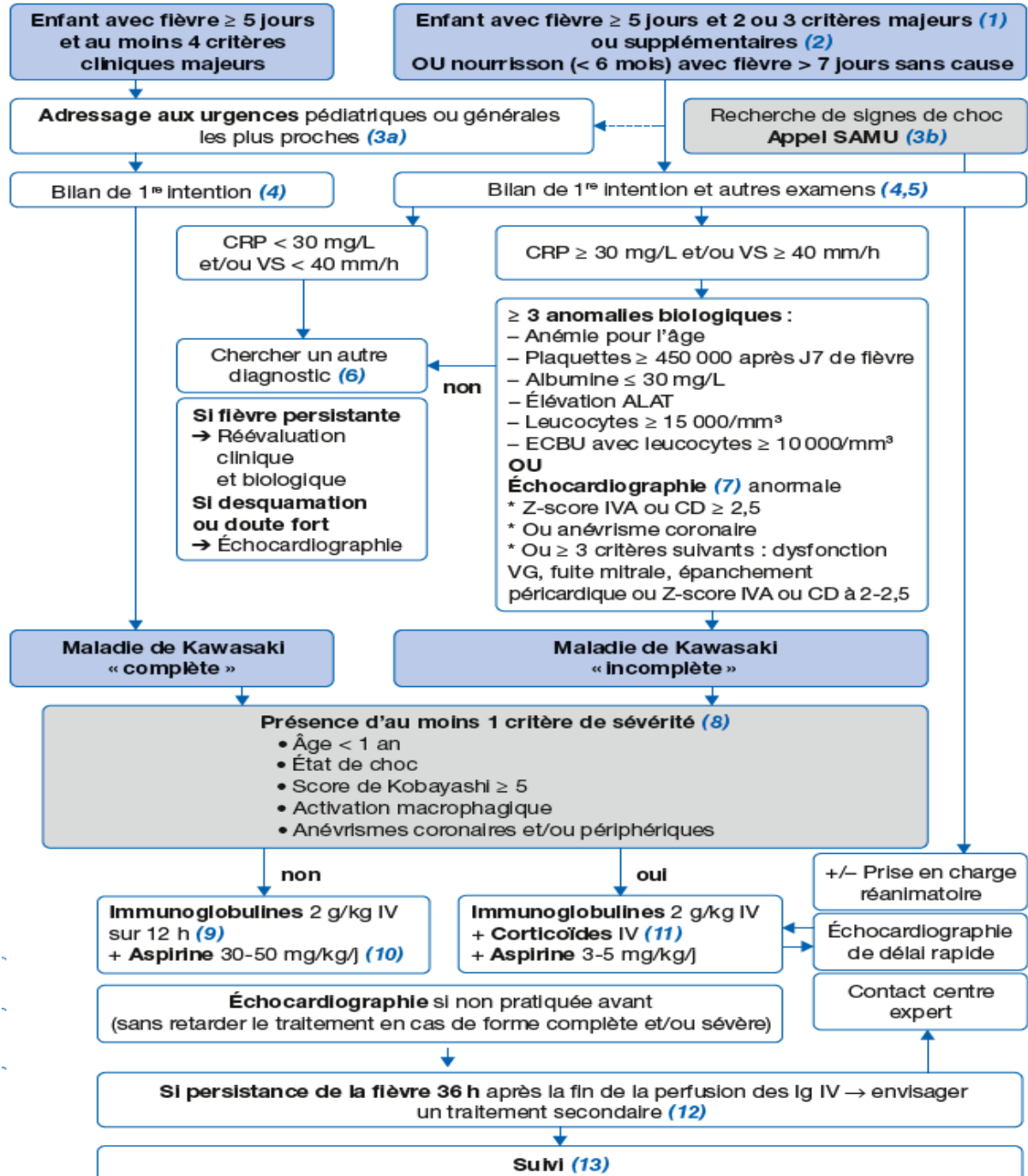
SUSPICION CLINIQUE DE MALADIE DE KAWASAKI

Fièvre \geq 5 jours avec :

Critères cliniques majeurs (1)

- Éruption cutanée polymorphe (morbilliforme, scarlatiniforme ou urticarienne)
- Hyperhémie conjonctivale aiguë non purulente, bilatérale
- Énanthème des lèvres et de l'ensemble de la cavité buccale
- Atteinte des extrémités : érythème, œdème
- Adénopathie cervicale de plus de 1,5 cm

Critères supplémentaires (2)



IVA : coronaire interventriculaire antérieure
CD : coronaire droite

7) Les caractéristiques biologiques de la maladie :

Les examens complémentaires effectués ne sont pas exclusifs à la maladie de Kawasaki néanmoins ils réalisent cependant une approche diagnostique majeure lors de la phase aiguë. Ils permettent d'écartier un diagnostic différentiel et de mettre en lumière toute complication potentielle.

Pendant la phase aiguë de la maladie, les marqueurs les plus sensibles de la maladie de Kawasaki sont l'augmentation constante de la protéine C-réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation, cette dernière après une perfusion d'immunoglobulines est constamment élevée, de sorte qu'elle n'est plus un indicateur fiable pour détecter le syndrome inflammatoire après le traitement. En revanche, la CRP est un meilleur témoin de l'efficacité thérapeutique, ainsi les taux élevés de leucocytes, qui se caractérisent par une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN), peut être un signe d'inflammation sanguine. Cette augmentation est souvent associée à une anémie inflammatoire normocytaire et normochrome, qui est une autre preuve de l'inflammation dans l'organisme.

Pendant la deuxième semaine de la maladie de Kawasaki, il est courant d'observer une thrombocytose caractéristique, qui se résorbe généralement dans un délai de 4 à 6 semaines après le traitement. Bien qu'elle soit rare, une thrombopénie peut indiquer une coagulation intravasculaire disséminée. De plus, elle peut être associée à un risque accru de développer un anévrisme de l'artère coronaire (AAC)

Selon les recommandations les plus récentes, si les taux de VS, de CRP et de plaquettes reviennent à la normale après le 7ème jour de fièvre, alors la maladie de Kawasaki peut être exclue. En revanche, si la numération montre une baisse des taux de leucocytes et une prédominance lymphocytaire, cela doit inciter à rechercher un diagnostic différentiel.

Il est possible d'utiliser les proBNP comme un élément de diagnostic de la maladie de Kawasaki, car une méta-analyse réalisée en 2015 a révélé une augmentation des niveaux de proBNP pendant la phase aiguë de la maladie.

On doit aussi noter la présence de :

- une légère augmentation des transaminases (40 %) et de la gammaglutamyltransférase (60%)*
- Une hyperbilirubinémie (10 %)*
- une hyponatrémie qui est fréquente*
- Une hypoalbuminémie*

Le bilan infectieux a principalement pour objectif d'écartier un diagnostic différentiel :

- examen cytobactériologique des urines (ECBU) indique une leucocyturie asymptomatique, une protéinurie qui est fréquente et bénigne et une hématurie est rare.*
- Sérologies virales : Adénovirus, Entérovirus, Rougeole, EBV (Epstein Barr Virus), Parvovirus B19.*
- Sérologies bactériennes : Leptospirose, Mycoplasma Pneumoniae*
- Streptotest, hémocultures, +/- coproculture (si diarrhées)*

8) L'EVOLUTION DE LA MALADIE

La phase aiguë (J0-J10)

Pour le diagnostic de la phase aiguë de la maladie de Kawasaki, il est important de prendre en compte la fièvre persistante de plus de 5 jours, avec une température habituellement supérieure à 39°C et qui ne diminue pas avec les antipyrétiques. Cette fièvre est souvent accompagnée d'une irritabilité, d'une léthargie ou de douleurs abdominales intermittentes.

C'est durant cette période qu'il est crucial d'établir le diagnostic et d'initier le traitement.

La phase subaiguë (J10-J20)

La phase suivante de la maladie de Kawasaki est caractérisée par la disparition de la fièvre, de l'éruption cutanée et des ganglions lymphatiques enflés. À ce stade, la desquamation de la peau au niveau des extrémités commence à apparaître. C'est une phase critique de la maladie car c'est à ce moment que les complications coronariennes sont les plus fréquentes et que le diagnostic doit être surveillé de près.

La phase de convalescence (J20-J70)

La phase de guérison de la MK est caractérisée par la résolution complète des symptômes et une régression progressive de l'inflammation sans présence de lésions coronariennes.

9) Complications :

❖ Atteinte cardiovasculaire

L'origine cardiovasculaire constitue la complication la plus fréquente de la MK, survient chez environ 25 à 30% des patients non traités. Les anévrismes coronaires sont la complication la plus grave et peuvent survenir entre 10 et 30 jours après le début de la maladie, peuvent entraîner des conséquences graves telles que des thromboses coronariennes et des ischémies myocardiques pouvant être mortelles.

Le risque de développer des anévrismes diminue considérablement si un traitement est administré rapidement. Tous les territoires artériels peuvent être atteints, notamment les membres et les artères abdominales, ce qui peut entraîner des complications potentiellement graves comme l'infarctus mésentérique.

Facteurs prédictifs d'atteinte, de régression et de persistance des artères coronaires :

<p><i>Facteurs prédictifs du développement des anévrismes</i></p>
<ul style="list-style-type: none"><i>*sexe masculin</i><i>*âge inférieur à 01 an et supérieur à 08 ans</i><i>*fièvre et éruption prolongées (retard de diagnostic)</i><i>*formes réfractaires ou résistantes (nécessitant une 2^e dose d'ig en iv)</i><i>* intensité et persistance du syndrome inflammatoire, de la thrombocytose , de l'anémie de l'hyperleucocytose et de l'élévation de la CRP</i><i>* persistance d'une albuminémie basse</i>
<p><i>Facteurs prédictifs de régression des anévrismes</i></p>
<ul style="list-style-type: none"><i>*enfant âgé de moins de 01 an</i><i>* caractéristiques des anévrismes</i><ul style="list-style-type: none"><i>Petite taille</i><i>Morphologie fusiforme</i><i>Localisation distale</i>
<p><i>Facteurs prédictifs de persistance des anévrismes et risques encourus</i></p>
<ul style="list-style-type: none"><i>* Anévrismes géants (>8 mm)</i><i>*morphologie sacculaire</i><i>* risques</i><ul style="list-style-type: none"><i>Thrombose</i><i>Infarctus</i><i>Cicatrisation avec sténose au bout proximal et distal de l'anévrisme</i>

Evolution des lésions coronaires:

Dans la moitié des cas, les anévrismes régressent spontanément dans les deux années suivant leur apparition, avec une augmentation de l'épaisseur de l'intima et une diminution de la capacité de vasodilatation.

Par conséquent, il est nécessaire que ces enfants bénéficient d'un suivi régulier pour le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires à l'âge adulte.

Les patients ayant eu la maladie de Kawasaki dans l'enfance peuvent être atteints d'une athérosclérose précoce et de calcifications des artères coronaires à l'âge adulte. Les autres complications incluent la dilatation des coronaires, la myocardite, l'insuffisance ventriculaire gauche, la péricardite, l'endocardite avec dilatation modérée de la racine aortique, Les valves cardiaques peuvent être touchées par l'inflammation, ce qui peut causer des fuites valvulaires des insuffisances mitrales, même le tissu conducteur cardiaque peut être affecté par cette inflammation qui peut engendrer des problèmes de conduction électrique et/ou de rythme cardiaque

L'infarctus du myocarde, la rupture d'anévrismes et la myocardite constituent les causes de mortalité les plus fréquentes.

Les sites d'anomalies coronaires les plus courants sont :

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

La réduction significative de la fréquence des complications est due à l'adoption de traitements plus efficaces et à l'application de meilleures pratiques cliniques. Par exemple, au Japon, le pourcentage d'anévrismes coronaires est passé de 16,7% en 1987 à seulement 1,04% en 2013 grâce à ces avancées médicales.

Examens complémentaires :

La détection de ces différentes complications repose principalement sur deux examens essentiels : l'électrocardiogramme (ECG) et l'échocardiographie. L'échocardiographie est considérée comme l'examen le plus précis et sensible pour la détection des anévrysmes cardiaques. Il est recommandé de réaliser cet examen chaque semaine pendant une durée de 4 à 6 semaines, puis tous les 3 mois si aucun anévrysmes n'a été détecté initialement. Dans le cas où des anévrysmes sont déjà présents, la fréquence et la durée des échographies dépendent de la gravité de la situation clinique.

Si un des critères suivants sont révélés l'échographie est donc anormale soit :

- Le Z score de la coronaire gauche / droite est $\geq 2,5$.*
- Et/ou présence d'anévrysmes des artères coronaires.*
- Et/ou 3 des critères suivants :*
 - une hyperéchogénicité des artères coronaires*
 - une dysfonction ventriculaire gauche*
 - une insuffisance mitrale*
 - une péricardite*
 - ou un Z score entre 2 et 2,5*

Pendant que l'ECG est doit être pratiqué à chaque consultation.

On peut utiliser dans le même thème de détection et du suivi des ces complications soit l'IRM cardiaque ou l'angiographie ou même la scintigraphie par une équipe de cardiopédiatrie.

❖ *Les atteintes vasculaires extracardiaques :*

En général, l'atteinte artérielle dans cette pathologie se manifeste sous forme d'anévrismes bilatéraux et symétriques, touchant principalement les gros troncs tels que l'aorte, les artères cérébrales, sous-clavières, axillaires, humérales, iliaques primitives et fémorales. Les artères de taille moyenne, notamment la splénique, rénale, pancréatique, spermatique et hépatique, peuvent également être atteintes. Des cas de gangrène distale ont également été signalés en raison de l'atteinte des artères de petit calibre. L'échographie bidimensionnelle est la méthode privilégiée pour le diagnostic et la surveillance en raison de sa sensibilité (100%) et spécificité (96%) élevées pour la détection des anévrismes sur les troncs coronaires proximaux, ainsi que de son caractère non invasif.

Des examens complémentaires peuvent être guidés par la clinique pour permettre une meilleure évaluation diagnostique. Par exemple, une échographie abdominale peut être réalisée pour rechercher un hydrocholécyste, une lampe à fente peut être utilisée pour exclure une uvéite antérieure, une ponction lombaire peut être effectuée pour détecter une méningite aseptique en cas de signes évocateurs, tandis qu'une échographie des vaisseaux du cou et des artères mésentériques ainsi qu'un scanner abdominal peuvent être utiles pour détecter d'autres anévrismes.

10) Formes atypiques :

La maladie de Kawasaki dans sa forme classique ou dite typique se caractérise par une fièvre qui persiste pendant plus de cinq jours, ainsi que par la présence de quatre ou cinq symptômes cliniques principaux.

Lorsque ces symptômes ne sont pas tous présents, on peut suspecter une forme atypique ou incomplète de la maladie, ce qui nécessite des examens complémentaires, tels qu'une échographie cardiaque. Cependant, le diagnostic de la maladie peut être retardé chez les nourrissons de moins de six mois, pour lesquels la fièvre et l'irritabilité sont les symptômes les plus courants, ainsi que chez les enfants plus âgés et les adolescents, en raison de

la non-spécificité des symptômes. Bien que les formes atypiques ou incomplètes de la maladie soient à risque de complications cardiaques, elles ne représentent pas la majorité des cas, comme le montre une étude menée au Japon entre 2015 et 2016, où 21% des enfants atteints de la maladie avaient une forme atypique ou incomplète.

11) Diagnostic différentiel :

Il est important de prendre en compte certains symptômes spécifiques lorsqu'il s'agit d'effectuer un diagnostic différentiel de la maladie de Kawasaki. Ces signes comprennent la conjonctivite purulente, la pharyngite exsudative, les ulcérations buccales, une éruption vésiculobulleuse, rash pétéchial ou la splénomégalie, Il convient de prêter attention que les enfants atteints de la maladie de Kawasaki présentent généralement une plus grande irritabilité que les enfants souffrant d'autres maladies fébrile telles que :

❖ *Les infections bactériennes, comme la scarlatine, sont identifiables grâce à la détection du streptocoque A bêta-hémolytique lors du test strepto, et elles présentent une réponse positive à l'administration d'antibiotiques. Pour le syndrome du choc toxique staphylococcique, il est confirmé par l'isolement de la souche bactérienne responsable. Quant à la leptospirose...*

❖ *Les infections virales plus particulièrement, La rougeole met en avant plusieurs symptômes qui se rapprochent de ceux observés dans la maladie de Kawasaki, telle qu'une conjonctivite, une éruption cutanée, une desquamation, de la fièvre et des signes digestifs. Par conséquent, la rougeole doit être considérée comme un diagnostic différentiel chez tout enfant non vacciné présentant ces symptômes ainsi la primo-infection à EBV et CMV, à entérovirus ou adénovirus, et la rubéole. La détection d'un virus respiratoire syncytial, d'un métapneumovirus, d'un coronavirus, de virus parainfluenzae ou influenzae, ou encore d'adénovirus n'exclut pas le diagnostic de maladie de Kawasaki.*

- ❖ *Les infections parasitaires : la toxoplasmose.*
- ❖ *Les intoxications : l'acrodynie au mercure ou maladie rose.*
- ❖ *Les réactions médicamenteuses telles que les hypersensibilités aux carbamazépine ou le syndrome de Stevens-Johnson*
- ❖ *Les pathologies auto-immunes telles qu'une périartérite noueuse du nourrisson, ainsi que la sarcoïdose, et la maladie de Still.*

12) TRAITEMENT :

A. multiples séries de schémas thérapeutiques peuvent être mis en œuvre pour traiter la maladie de Kawasaki, en fonction de la nature de la maladie et de son évolution.

B. Le traitement de la MK vise plusieurs cibles essentiels : réduire l'inflammation, contrôler la fièvre et surtout minimiser le risque de formation d'anévrismes, en particulier les artères coronaires.

C. Il est primordial d'initier le traitement dès que possible, idéalement dès le début de la phase aiguë. Cependant, si des signes d'inflammation persistent, le traitement est possible de l'administrer même au-delà des dix premiers jours.

D. Le traitement de première ligne, actuellement considéré comme le plus optimal, implique l'administration intraveineuse lente d'immunoglobulines (Ig) à une dose unique de 2g/kg, conjointement avec une posologie de 80 à 100 mg/kg/jour d'acide acétylsalicylique (AAS) pendant la phase aiguë initiale de la maladie. Ce protocole thérapeutique permet de réduire tant l'intensité que la durée de la fièvre, et a confirmé son efficacité dans la réduction de l'incidence des anévrismes coronariens.

E. Il est crucial de souligner que l'efficacité dans la prévention des complications vasculaires coronaires a été prouvée uniquement par l'administration précoce d'immunoglobulines par voie intraveineuse.

❖ Immunoglobulines :

Pour le traitement initial de cette pathologie, une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes à une dose élevée de 2 g/kg est administrée. La durée de cette perfusion s'étend sur plusieurs heures, habituellement de 10 à 12 heures, avec une adaptation graduelle de la dose afin de garantir une réaction favorable au traitement.

Cependant, afin d'assurer son efficacité, ce traitement doit être administré avant le 10^e jour suivant l'apparition de la fièvre, ce qui souligne l'importance d'un diagnostic précoce et du traitement des formes atypiques. La dose totale de 2 g/kg est couramment utilisée, soit en une seule administration, soit en deux administrations de 1 g/kg sur deux jours. La réponse à ce traitement est habituellement très positive, avec une réduction de la fièvre observée en quelques heures.

La recherche a apporté des preuves solides quant à l'efficacité de la dose d'immunoglobulines administrée par voie intraveineuse pour réduire la fréquence des anévrysmes coronaires, montrant un effet directement lié à la quantité administrée. Même en cas de persistance de signes inflammatoires, le traitement peut être administré au-delà de la première semaine. Les immunoglobulines ciblent spécifiquement les anticorps, ce qui se traduit par une réduction de l'inflammation tissulaire et une atténuation de l'activation du système immunitaire en réponse aux toxines ou agents infectieux. Cette action ciblée des immunoglobulines contribue ainsi à moduler la réponse inflammatoire et à limiter les dommages tissulaires associés à la maladie.

Si la fièvre persiste ou réapparaît dans les 36 heures suivant la fin de la perfusion d'immunoglobulines, cela est considéré comme un échec du traitement. Dans de tels cas, il est possible d'envisager un deuxième voire un troisième cycle thérapeutique. La gestion de la maladie de Kawasaki requiert donc une surveillance étroite et une adaptation de la stratégie thérapeutique en fonction de la réponse individuelle du patient. Cette approche permet de maximiser les chances de contrôler l'inflammation et de prévenir les complications potentielles.

❖ Aspirine :

Durant la première phase de la maladie de Kawasaki, l'administration d'acide acétylsalicylique se fait à une dose anti-inflammatoire de 80 à 100 mg/kg par jour, répartie en 4, en conjonction avec l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IGIV). L'objectif est de contrôler l'inflammation et de réduire les symptômes. Dans la phase subaiguë, lorsque les symptômes aigus commencent à diminuer, l'acide acétylsalicylique est administré à une dose plus faible, ayant un effet antiplaquettaire, de 3 à 5 mg/kg par jour, en une seule prise. Toutefois, cette posologie est utilisée uniquement en l'absence de complications cardiaques. La gestion du traitement de la maladie de Kawasaki implique donc une adaptation de la dose d'acide acétylsalicylique en fonction de la phase de la maladie et de la présence éventuelle de complications cardiaques.

Si des anomalies des artères coronaires sont détectées chez l'enfant atteint de la maladie de Kawasaki, le traitement doit être maintenu jusqu'à ce que les anévrismes régressent complètement, voire à vie s'ils persistent. Dans le cas d'un anévrisme de grande taille, une anticoagulation par les antivitamines K (AVK) peut être indiquée. La durée de l'administration d'aspirine à dose élevée peut varier selon les protocoles en vigueur. La plupart des recommandations préconisent une diminution des doses dès que la fièvre disparaît, tandis que d'autres préconisent de maintenir les doses élevées pendant 48 à 72 heures supplémentaires. Actuellement, le traitement de la maladie de Kawasaki comprend l'administration d'immunoglobulines et d'aspirine. Toutefois, il n'existe pas encore suffisamment d'études cliniques pour démontrer de manière concluante l'efficacité du traitement combiné par rapport à l'utilisation d'immunoglobulines seules.

❖ Les corticoïdes :

- Le rôle des corticoïdes dans le traitement de la maladie de Kawasaki n'est pas clairement établi, ce qui suscite la controverse quant à leur utilisation. Cependant, ils sont souvent utilisés en complément du traitement*

conventionnel pour soulager les symptômes persistants chez les patients chez qui le traitement standard a échoué.

Dans le passé, les corticoïdes étaient généralement considérés comme contre-indiqués dans le traitement de la MK. Cependant, des études actuelles recommandent que l'administration de ctc est généralement bénéfique en cas de non-réponse initiale aux immunoglobulines.

Des études ultérieures ont exploré l'usage des corticoïdes en conjonction avec les immunoglobulines en premier lieu et ont démontré une diminution significative des anévrismes coronariens sans observance d'effets indésirables notables.

❖ La pentoxifylline :

L'usage de l'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF alpha) est réservé en ultime recours et ne doit être envisagée qu'après une discussion médicale approfondie dans les cas de maladie de Kawasaki qui résistent aux traitements habituels et à la corticothérapie.

La pentoxifylline a été étudiée comme un ajout possible au traitement standard de la maladie de Kawasaki.

Traitement des patients non-répondants à la thérapie initiale :

Il convient de souligner que les patients présentant une persistance de la fièvre pendant plus de 36 heures après l'administration initiale d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV), il existe un risque élevé de complications coronariennes. Ainsi, les patients qui ne répondent pas de manière satisfaisante aux Ig IV peuvent nécessiter un traitement supplémentaire pour prévenir ces complications

Des facteurs prédictifs de non-réponse aux Ig IV ont été établis et ces patients résistants sont soumis à une administration supplémentaire secondaire pour améliorer leur réponse au traitement. Il est important de suivre attentivement ces patients et de surveiller leur état pour détecter rapidement toute complication cardiaque éventuelle.

En réalité, il existe deux catégories de patients résistants au traitement initial :

** Le premier groupe est composé de deux tiers des cas et répondent à une deuxième, voire une troisième injection d'Ig IV*

** Le deuxième groupe, qui représente un tiers des patients, est considéré comme définitivement réfractaire au traitement initial. Il est donc nécessaire de rechercher rapidement une autre alternative thérapeutique*

L'administration de doses supplémentaires d'Ig IV, l'utilisation de corticoïdes, d'infliximab (anti-TNF), d'abciximab (inhibiteur du récepteur de la glycoprotéine plaquettaire GP IIb-IIIa), d'ulinastatin, d'agents cytotoxiques tels que le méthotrexate, le cyclophosphamide et la cyclosporine A, ainsi que des échanges plasmatiques ont été envisagés comme options thérapeutiques chez ces patients. Chacune de ces approches thérapeutiques peut être envisagée en fonction de la situation clinique et de la réponse individuelle du patient.

13) prévention de thromboses :

Pour prévenir les thromboses chez les gens souffrant de notre pathologie discutée, la combinaison d'héparine et d'aspirine est recommandée. Les malades qui ont des anévrismes de grande taille sont particulièrement vulnérables, l'utilisation d'une posologie réduite d'aspirine et de la warfarine peut être bénéfique pour atteindre un taux d'INR compris entre 2 et 2,5. Certains médecins optent plutôt pour l'utilisation d'une HBPM en lieu et place de la warfarine, mais cela implique des injections biquotidiennes. Ces recommandations sont basées sur des preuves provenant de sources .

❖ En cas d'anévrismes coronariens :

Le traitement visant à prévenir la thrombose chez les patients ayant des anévrismes coronariens comprend l'utilisation combinée d'un antiagrégant plaquettaire (tel que l'aspirine) et d'un traitement anticoagulant (comme l'antivitamine K de type warfarine et l'héparine de bas poids moléculaire). Pour les patients asymptomatiques présentant une légère et stable atteinte des artères coronaires, il est recommandé de prendre une dose réduite d'aspirine (3 à 5 mg/kg/jour). En revanche, dans les cas d'anévrismes en expansion rapide, il est préconisé d'associer l'héparine et l'aspirine pour atteindre un taux d'INR entre 2 et 2,5.

❖ Traitement des thromboses :

Il est à souligner que le développement de thromboses coronaires dans le contexte de la maladie de Kawasaki est une complication rare.

En effet, la prévention précoce de la formation de thromboses par l'usage d'aspirine et d'anticoagulants réduit considérablement la probabilité de thrombose. Cependant, si une thrombose coronarienne se produit, le traitement peut inclure des médicaments thrombolytiques tels que le streptokinase, le t-PA ou l'urokinase. En cas d'échec de la thrombolyse, une intervention d'urgence de revascularisation par angioplastie coronaire percutanée peut être envisagée. Dans de rares situations où il existe une

dysfonction myocardique sévère et irréversible et des lésions coronariennes qui ne peuvent pas être traitées par revascularisation, une transplantation cardiaque peut être considérée.

14) Suivi et surveillance :

La surveillance régulière des enfants ayant été atteints de la maladie de Kawasaki est d'une importance capitale, en particulier pour ceux présentant des anomalies coronaires ou des facteurs de risque de rechute. L'American Heart Association (AHA) a établi une échelle de risque d'infarctus du myocarde basée sur l'évaluation échocardiographique des artères coronaires.

✓ Au niveau I, aucune anomalie coronarienne n'est observée à aucun stade de la maladie.

✓ Au niveau II, une dilatation temporaire des artères coronaires est présente, mais elle se résorbe après six à huit semaines.

✓ Au niveau III, un seul anévrisme de petite à moyenne taille (diamètre de 3 à 6 mm ou Z-score de 3 à 7) est détecté dans au moins une artère coronaire.

✓ Au niveau IV, on observe au moins un anévrisme de grande taille (diamètre supérieur à 6 mm) ou la présence d'anévrismes multiples dans une même artère coronaire.

✓ Au niveau V, une obstruction de l'artère coronaire est confirmée par une coronarographie.

Partie Pratique

1) 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.

2) 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, incomplètes et atypiques de la maladie de Kawasaki.

3) Matériels et méthodes :

3.1) Population d'étude :

i.

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 2015 et mars 2022.

3.2) 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 41 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.

3.3) Données recueillies :

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

3.3.1) Données épidémiologiques :

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

3.3.2) 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 œdème et/ou desquamation), la conjonctivite non purulente, l'énanthème (chéilite et/ou stomatite et/ou pharyngite et/ou langue framboisée) et les adénopathies.

3.3.3) 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).*

3.3.4) 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 écho cardiographiques.

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.

4) Résultats :

<i>Date d'hospitalisation</i>	<i>âge (années)</i>	<i>sexe</i>	<i>motif</i>	<i>Durée d'hospitalisation</i>	<i>ATCD</i>
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+décompensation 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

<i>18-01-2017</i> (13)	<i>03 ans</i>	<i>M</i>	<i>Fièvre de + de 6 jrs</i>	<i>14 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>11-09-2017</i> (14)	<i>01 ans</i>	<i>F</i>	<i>Fièvre de + de 7 jrs</i>	<i>3 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>21-08-2017</i> (15)	<i>11 mois</i>	<i>F</i>	<i>Méningite de 70 PNN</i>	<i>9 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>14-09-2017</i> (16)	<i>06 mois</i>	<i>M</i>	<i>Fièvre de + de 5 jrs</i>	<i>-</i>	<i>RAS</i>
<i>09-06-2016</i> (17)	<i>02 ans</i>	<i>F (A+)</i>	<i>Fièvre prolongé de + de 5 jrs</i>	<i>6 jrs</i>	<i>Angine a repetition</i>
<i>12-05-2016</i> (18)	<i>03 ans</i>	<i>M</i>	<i>Fièvre de + de 8 jrs</i>	<i>17 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>19-04-2016</i> (19)	<i>20 mois</i>	<i>F</i>	<i>Œdème des 04 membres</i>	<i>9 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>20-08-2016</i> (20)	<i>10 mois</i>	<i>M</i>	<i>Fièvre de + de 10 jrs</i>	<i>10 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>04-03-2014</i> (21)	<i>04 ans</i>	<i>M</i>	<i>-</i>	<i>2 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>01-11-2016</i> (22)	<i>30 mois</i>	<i>M</i>	<i>Fièvre résistante aux antipyrétiques</i>	<i>5 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>01-10-2017</i> (23)	<i>17 mois</i>	<i>M</i>	<i>Fièvre de + de 21 jrs</i>	<i>9 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>19-10-2017</i> (24)	<i>14 mois</i>	<i>M</i>	<i>Fièvre+ conjonctivite</i>	<i>4 jrs</i>	<i>RAS</i>
<i>07/03/2018</i> (25)	<i>05ans06mois</i>	<i>M</i>	<i>Fievre ;conjonctivite ;cheilite</i>		<i>Retard de langage</i>
<i>08/03/2018</i> (26)	<i>11mois</i>	<i>M</i>	<i>Fievre ;cheilite</i>		<i>RAS</i>

03/10/2018 (27)	3ans	F	Eruption cutanée ; fièvre	10 jours	RAS
05/04/2019 (28)	4ans	F	Suspicion de maladie de kawasaki	7jours	RAS
04/06/2019 (29)	1an	F	ADP cervicale ; fièvre	12jours	RAS
11/11/2019 (30)	4ans	M	Fièvre sous ATB	4jours	RAS
12/12/2019 (31)	1an	M	ADP fébrile	7jours	RAS
04/02/2020 (32)	4ans	M	Fièvre	8jours	RAS
05/06/2020 (33)	6ans	M	Eruption cutanée fébrile	5jours	RAS
21/10/2020 (34)	4mois	F	Bactérimie	9jours	RAS
27/10/2020 (35)	15mois	M	Eruption cutanée ; fièvre	10jours	RAS
19/01/2021 (36)	7ans	M	Fièvre sous ATB	7jours	Hospit il y a 2ans pour sd infectieux
17/02/2021 (37)	10mois	M	Ictère choléstatique	8jours	RAS
27/06/2021 (38)	18mois	M	Suspicion de maladie de kawasaki	5jours	RAS
21/11/2021 (39)	2ans	M	Fièvre	9jours	RAS
04/01/2022 (40)	2ans	M	Fièvre	10jours	RAS
08/03/2022 (41)	5ans	F	Suspicion de maladie d'Hashimoto	10jours	RAS

Les signes majeurs :

<i>PATIENT</i>	<i>FIÈVRE (c°)</i>	<i>CONJONCTIVITE</i>	<i>ATTENITE DES MUQUEUSES</i>	<i>ERYTHEME/OEDEMES DES PAUMES ET DES PLANTES</i>	<i>ERUPTION CUTANEE GENERALISE</i>	<i>ADP CERVI- CAL</i>
01	38.5	-	<i>Chelite +érythème</i>	+	+	-
02	-	-	-	-	-	-
03	39	+	<i>chelite</i>	<i>Œdème des extrimités</i>	-	+
04	39	-	<i>Gyngivo-chelite</i>	<i>Œdème des extrimités</i>	-	+
05	+	+	<i>Chelite+langue framboisée</i>	<i>Œdèmes</i>	+	-
06	38.2	-	<i>Chelite+langue framboisée</i>	-	+	+
07	<i>apyrétique</i>	-	-	+	-	-
08	39.6	+	<i>chelite</i>	-	+	+
09	+	+	+	-	+	-
10	+	-	-	-	-	+
11	+	-	<i>chelite</i>	<i>Œdème des mains et des pieds</i>	+	+
12	39	+	<i>Langue framboisé+chelite</i>	-	+	+
13	-	-	-	-	-	+
14	40	-	-	-	-	-
15	39.7	+	<i>Chelite+langue framboisée</i>	-	+	-
16	39.4	-	-	-	-	-
17	38.2	-	-	-	-	+

18	40	-	<i>chelite</i>	-	+	-
19	+	+	<i>chelite</i>	+	+	-
20	+	+	<i>Chelite+langue framboisée</i>	<i>Erythme du siège</i>	+	+
21	39	+	<i>Lèvres rouge</i>	-	-	+
22	39.6	+	<i>Chelite+ Fissuration Des lèvres</i>	+	-	+
23	38.5	+	<i>chelite</i>	+	<i>Exanthème De siège</i>	-
24	40	+	-	-	+	+
25	40	+	<i>Cheilite ;langue Framboisee</i>	-	+	+
26	38.6	+	<i>cheilite</i>	-		+
27	+	+	-	-	+	-
28	+	+	+	+	-	-
29	+	-	-	-	-	+
30	+	+	-	-	-	-
31	+	+	-	-	-	+
32	+	-	-	-	-	-
33	+	+	+	-	+	-
34	+	-	-	-	-	-
35	+	-	+	+	+	+
36	+	+	+	-	+	-
37	+	-	-	-	+	+
38	+	+	+	+	+	+
39	+	-	-	-	-	-
40	+	+	+	-	+	-
41	+	+	-	-	-	+

Critères biologique et radiologique :

Date	VS	CRP	FNS	Echographie cardiaque
1	65	+	PLT :27.8	Péricardite de petite abondance 2.8mm. Fonction VG systolique conservée +pas de dilatation +pas de cardiopathie congénitale.
2	-	-	-	-
3	?	-	Anémie 10.3g /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	+ 1/2 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	NF

11	60h1	96	GB :10.48 Hb :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 antérosinuale 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	<i>Echocardiaque normale</i> <i>Bonne Fonction systolique du VG</i> <i>Péricarde sec</i> <i>Absence de(sténoses-shunt-anévryme-HVG-valvulopathie)</i>
22	h1 :32 h2 :70	54.20	<i>Anémie normocytaire normochrome .</i>	<i>Echocardique normale</i> <i>Péricarde sec</i> <i>Les valves sont fines</i>
23		+ 48	Hb :9.9 <i>Anémie microcytaire normochrome</i> GB :13000	<i>Dilatation de la coronaire gauche 3.7mm+péricardite postérieure de petite abondance 4.8mm</i>
24	h1 :38 h2 :60	+ 89.03	Hb :10.6 GB :11000 Plt :368	<i>Echocardiographie normale</i> <i>Fonction VG conservée</i> <i>Pas de shunt ni sténose ni fuite valvulaire</i> <i>Péricarde sec</i>
25	45	24	GB :16000 PLQ :246000 HB :10,3	<i>Pericardite posterieure de petite abondance 3,6mm+dilatation moderee de la coronaire gauche 2.9mm</i>
26	90	36.6	GB :17000 PLQ :798000 HB :9.6	<i>Legere dilatation de l IVA (3.5mm)(+5.25zscore)avec une hyperechogenicite de la coronaire gauche</i>

27	50	30	<p><i>GB :16000</i></p> <p><i>PLQ :246000</i></p> <p><i>HB :9,3</i></p>	<p><i>Dilatation de la coronaire gauche</i> <i>3.2mm+péricardite postérieure de petite</i> <i>abondance 4.5mm</i></p>
28	45	40	<p><i>GB :13000</i></p> <p><i>PLQ :145000</i></p> <p><i>HB :9.9</i></p>	<p><i>Echocardiographie normale</i></p> <p><i>Fonction VG conservée</i></p> <p><i>Pas de shunt ni sténose ni fuite valvulaire</i></p> <p><i>Péricarde sec</i></p>
29	90	50	<p><i>GB :7000</i></p> <p><i>PLQ :190000</i></p> <p><i>HB :10,3</i></p>	<p><i>Dilatation moderne de la coronaire</i> <i>gauche 3.4mm</i></p>
30	65	120	<p><i>GB :21000</i></p> <p><i>PLQ :120000</i></p> <p><i>HB :10.9</i></p>	<p><i>Echocardiographie normale</i></p> <p><i>Fonction VG conservée</i></p> <p><i>Pas de shunt ni sténose ni fuite valvulaire</i></p> <p><i>Péricarde sec</i></p>
31	45	80	<p><i>GB :16000</i></p> <p><i>PLQ :2470</i> <i>00</i></p> <p><i>HB :8.7</i></p>	<p><i>Dilatation de la coronaire</i> <i>gauche 3.3mm+péricardite postérieure</i> <i>de petite abondance 4.1mm</i></p>

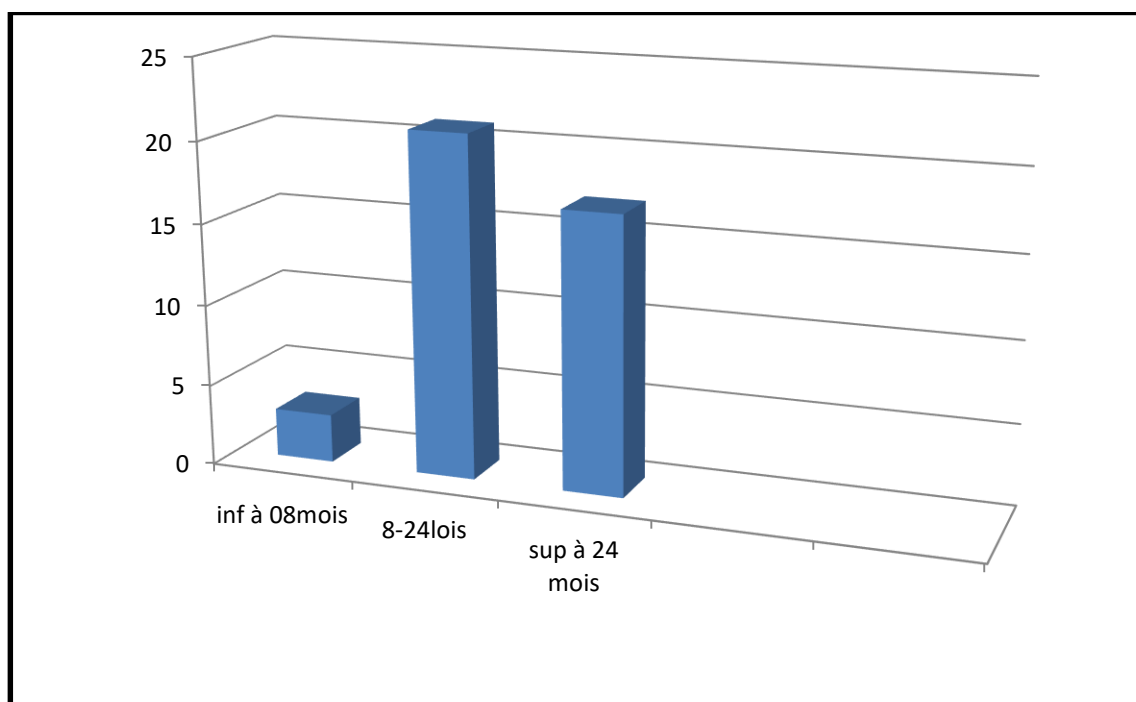
32	h1 :38 h2 :72	40	GB :9000 PLQ :1400 00 HB :8.9	Dilatation moderee de la coronaire gauche 3.5mm
33	h1 :28 h2 :65	25	GB :11000 PLQ :2600 00 HB :10,3	Echocardiographie normale Fonction VG conservée Pas de shunt ni sténose ni fuite valvulaire Péricarde sec
34	nc	30	GB :13000 PLQ :1450 00 HB :10,6	NF
35	h1 :32 h2 :70	50	GB :15000 PLQ :1700 00 HB :10,9	Echocardique normale Péricarde sec Les valves sont fines
36	65	130	GB :13000 PLQ :1950 00 HB :9.7	Echocardiographie normale Fonction VG conservée Pas de shunt ni sténose ni fuite valvulaire Péricarde sec

37	80	170	<i>GB :12000</i> <i>PLQ :2000</i> <i>00</i> <i>HB :9.2</i>	<i>Dilatation de la coronaire</i> <i>gauche 3.7mm</i>
38	55	80	<i>GB :18000</i> <i>PLQ :1900</i> <i>00</i> <i>HB :11.0</i>	<i>Péricardite de petite abondance</i> <i>2.8mm</i>
39	45	50	<i>GB :14000</i> <i>PLQ :2800</i> <i>00</i> <i>HB :10,9</i>	<i>péricardite postérieure de petite</i> <i>abondance 4.8mm</i>
40	<i>h1 :32</i> <i>h2 :65</i>	35	<i>GB :16000</i> <i>PLQ :2500</i> <i>00</i> <i>HB :10.1</i>	<i>Echocardiographie normale</i> <i>Fonction VG conservée</i> <i>Pas de shunt ni sténose ni fuite</i> <i>valvulaire</i> <i>Péricarde sec</i>
41	<i>h1 :34</i> <i>h2 :72</i>	43	<i>GB :16000</i> <i>PLQ :2460</i> <i>00</i> <i>HB :9.1</i>	<i>Péricardite de petite abondance</i> <i>2.8mm</i>

5) Etude statistique :

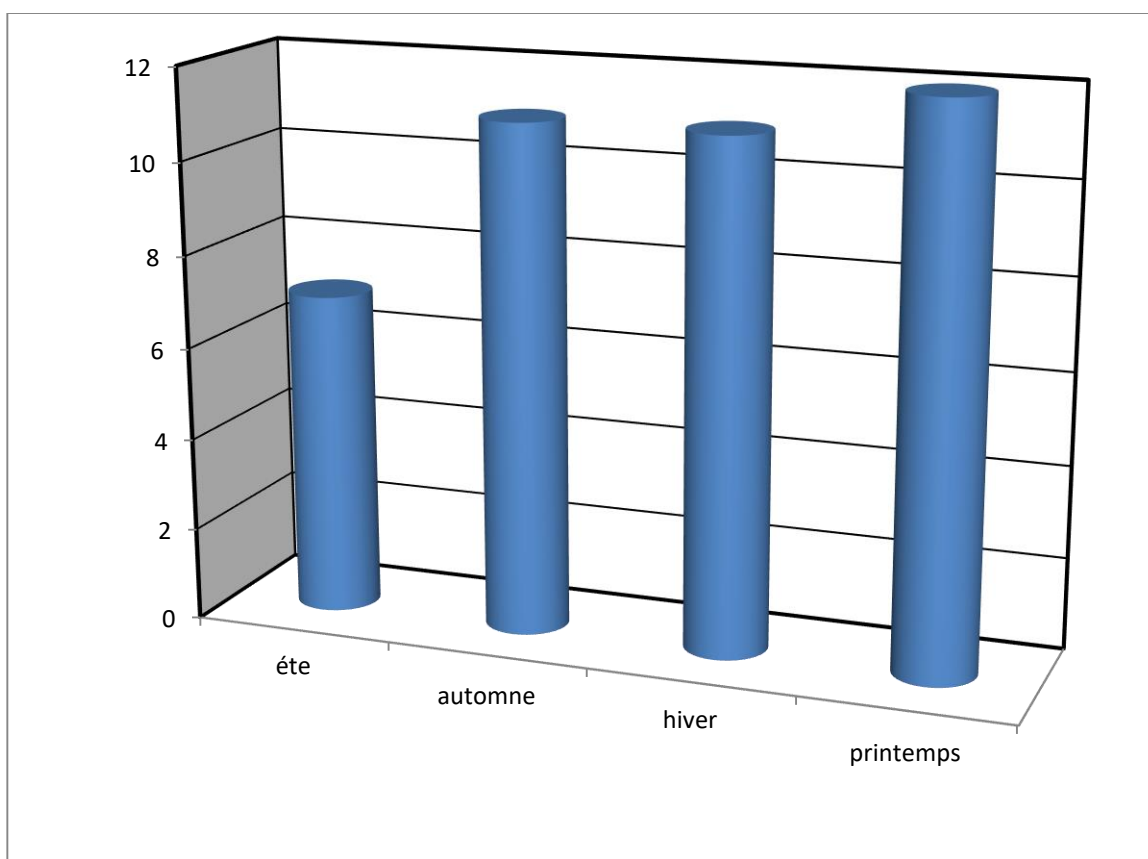
5.1) En fonction de l'age

<i>Inf à 8 mois</i>	<i>8-----24mois</i>	<i>Sup à24moins</i>
<i>03</i>	<i>21</i>	<i>17</i>



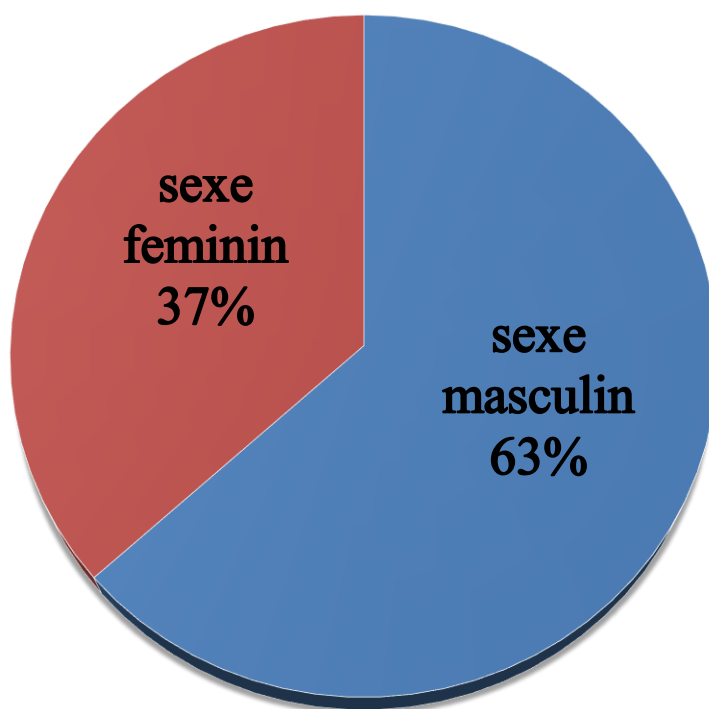
5.2)En fonction de la période :

<i>Été :</i> <i>Juillet</i> <i>Aout</i> <i>septembre</i>	<i>Automne :</i> <i>Octobre</i> <i>Novembre</i> <i>décembre</i>	<i>Hiver :</i> <i>Janvier</i> <i>Février</i> <i>mars</i>	<i>Printemps :</i> <i>Avril</i> <i>Mai</i> <i>Juin</i>
<u>07</u>	<u>11</u>	<u>11</u>	<u>12</u>



5.3)En fonction du sexe :

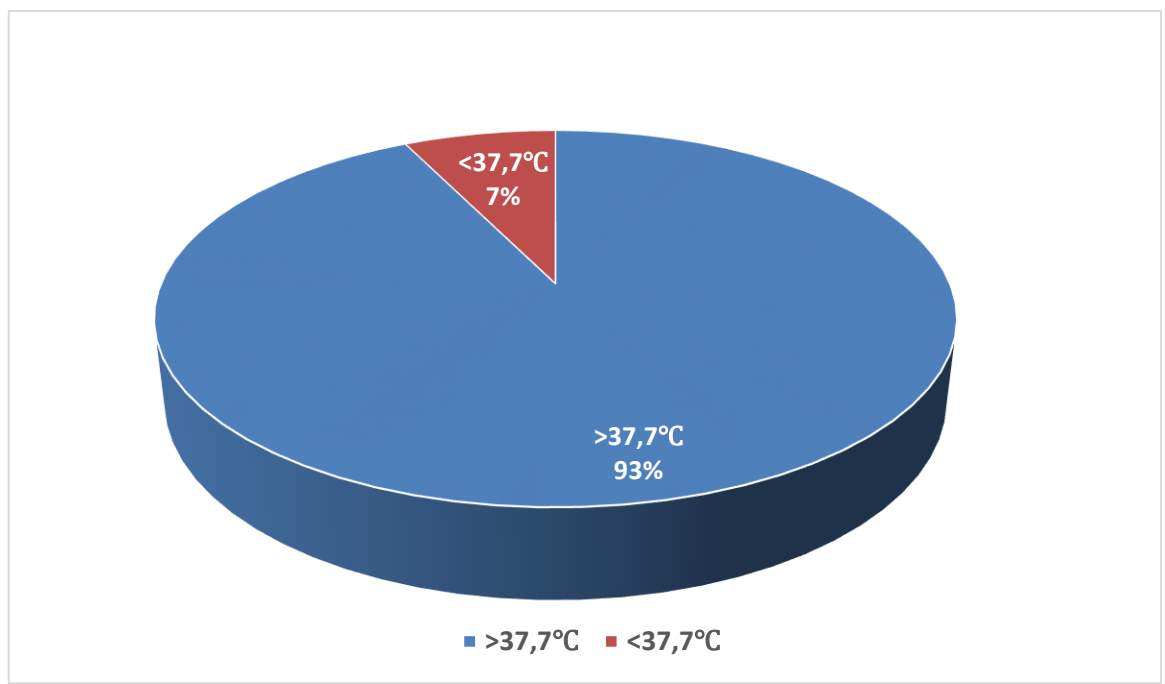
<i>Masculin</i>	<i>Féminin</i>
26	15



5.4) En fonction des singes cliniques :

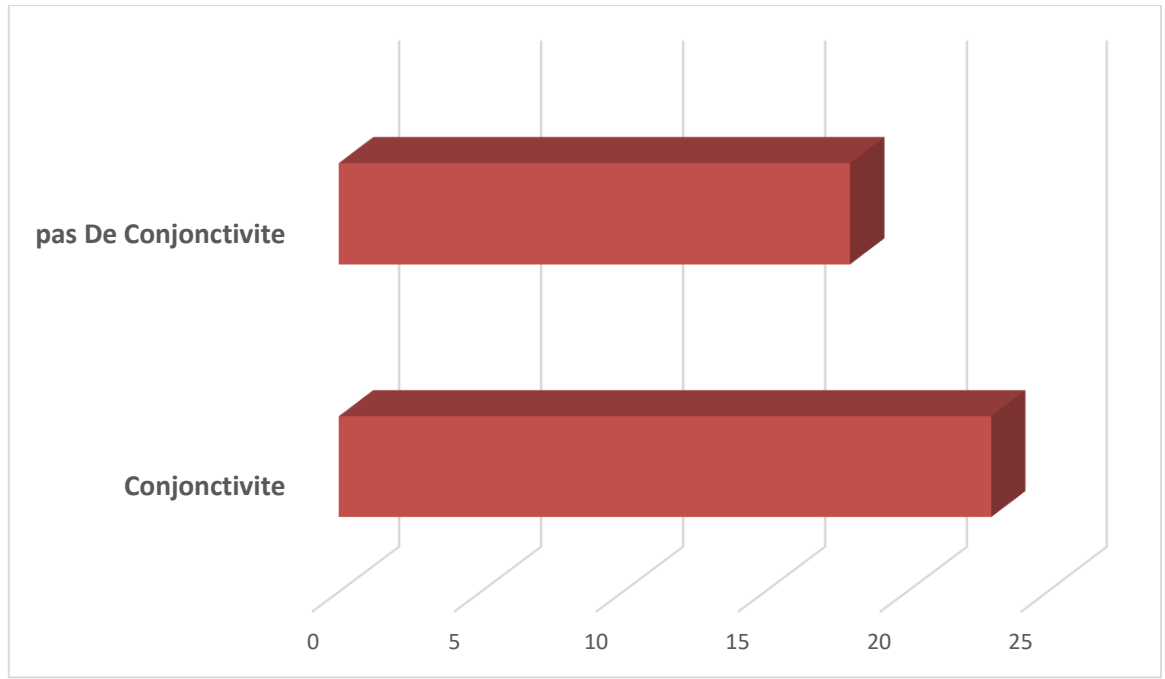
1. En fonction de la Fievre :

+ 37,8 °C	-37,8 °C
38	3



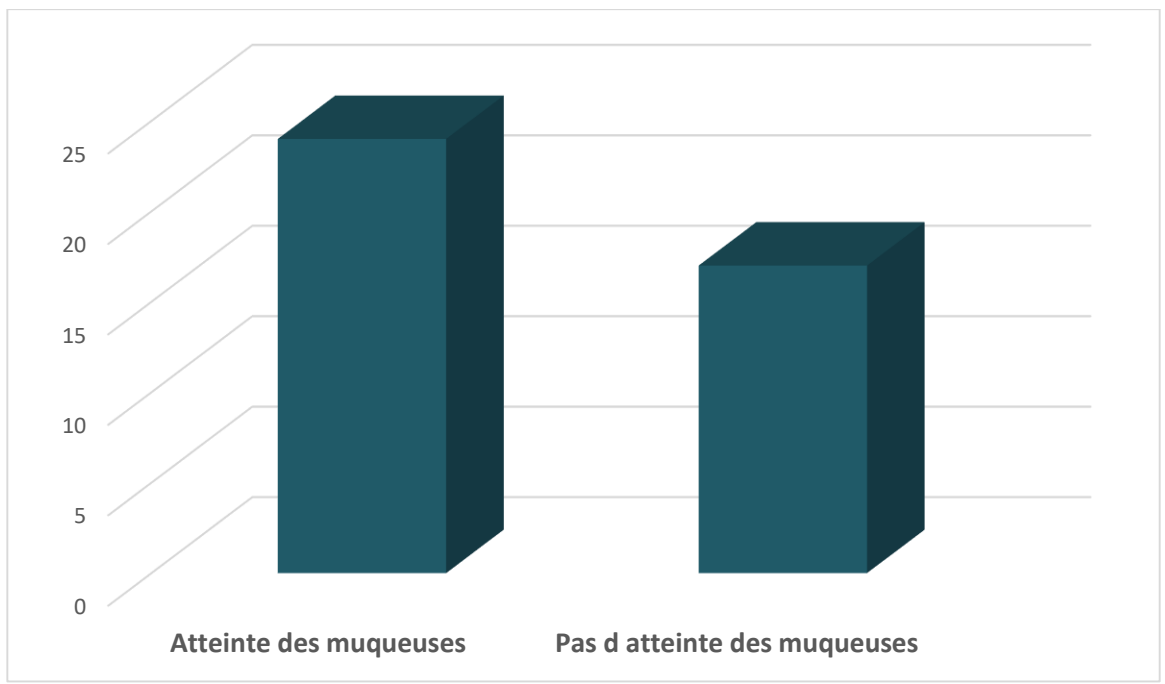
2. En fonction de la Conjonctivite :

Conjonctivite	Pas de conjonctivite
23	18



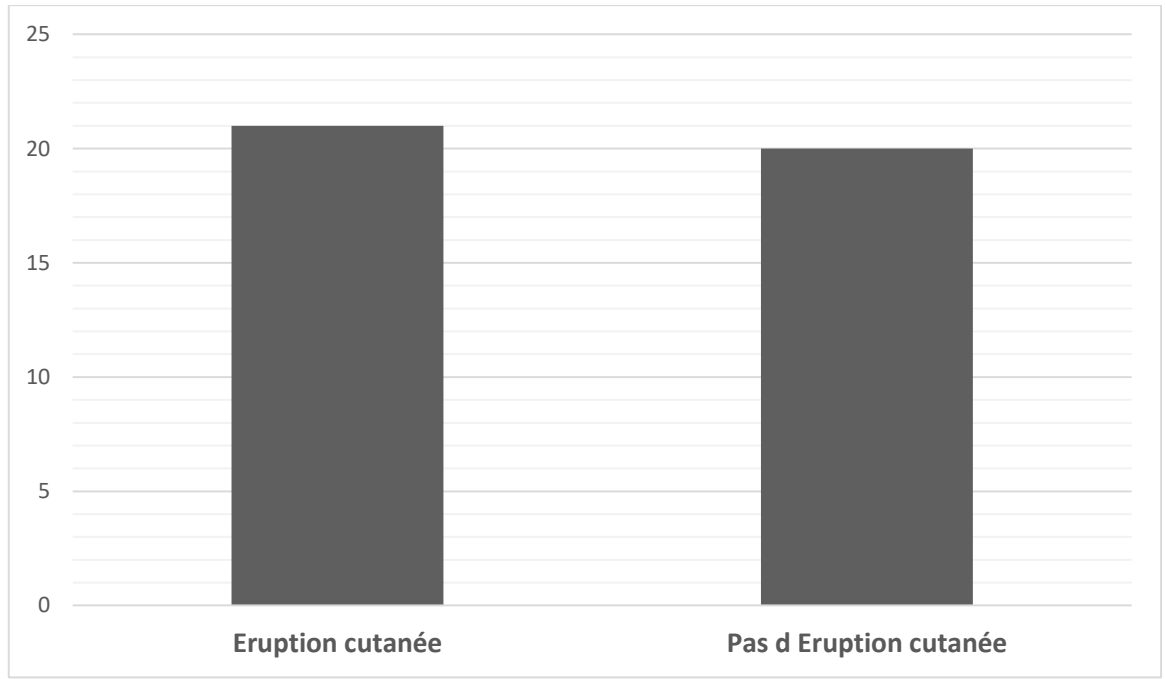
3. En fonction de l'atteinte des muqueuses :

Atteinte des muqueuses	Pas Atteinte des muqueuses
24	17



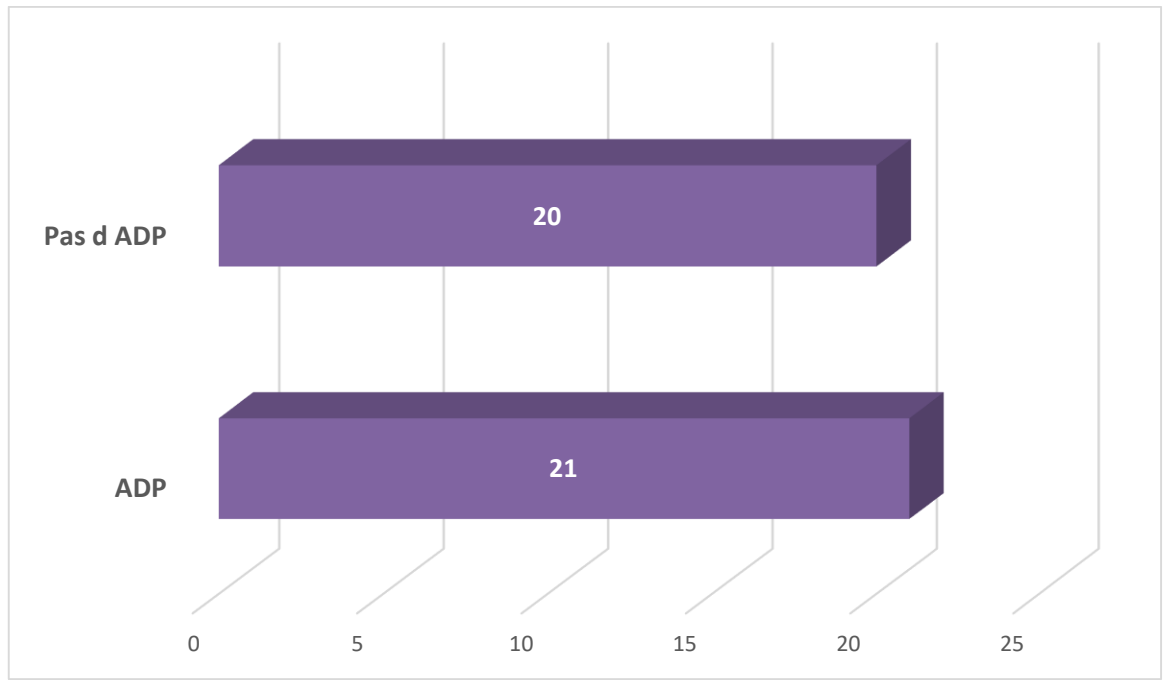
4. En fonction de l'Eruption cutanée :

Eruption cutanée	Pas d'Eruption cutanée
21	20



5. En fonction des Adénopathies cervicales :

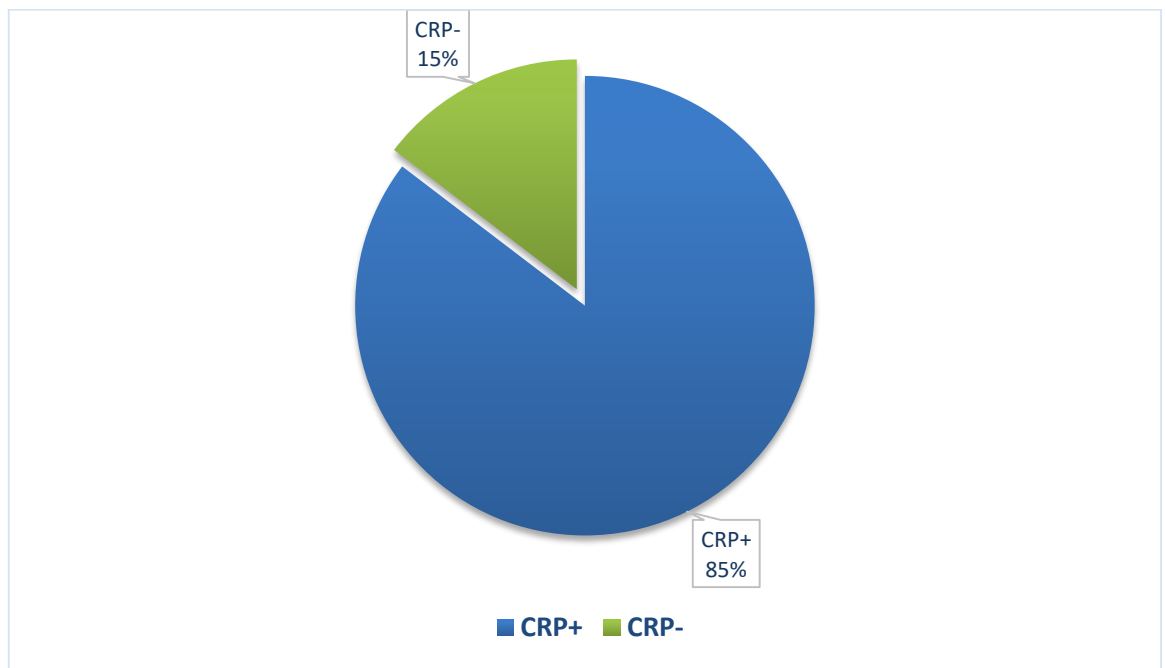
ADP	Pas d ADP
21	20



5.5) En fonction des signes biologiques:

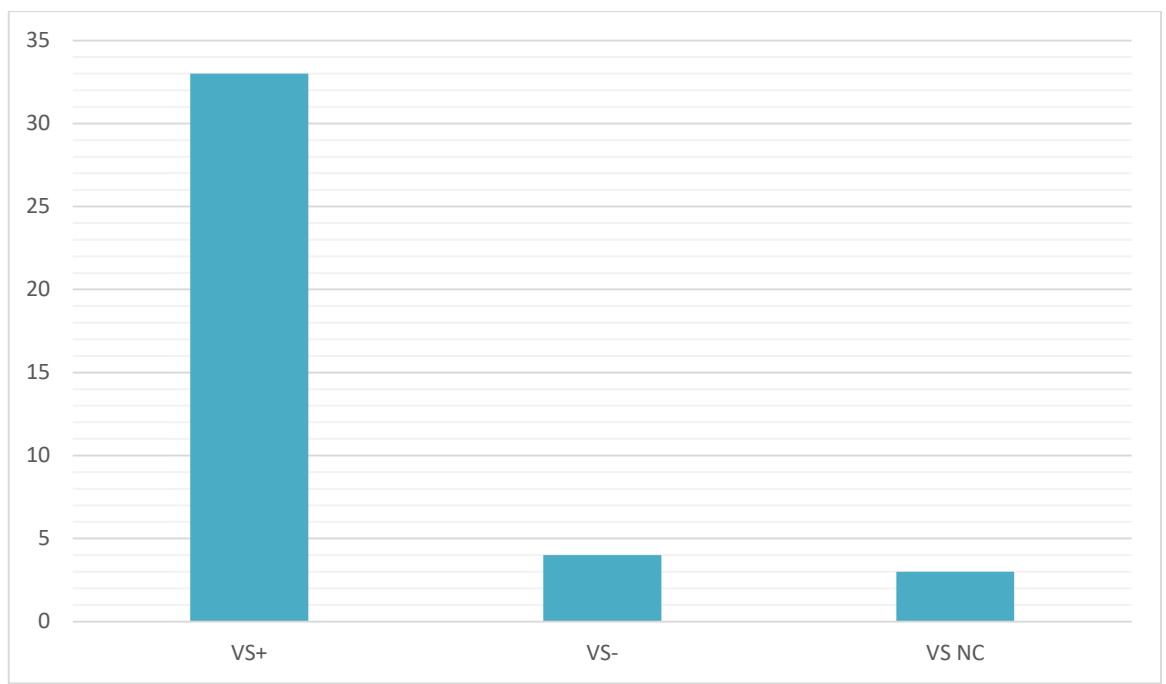
1.)En fonction de la CRP:

CRP +	CRP-
35	6



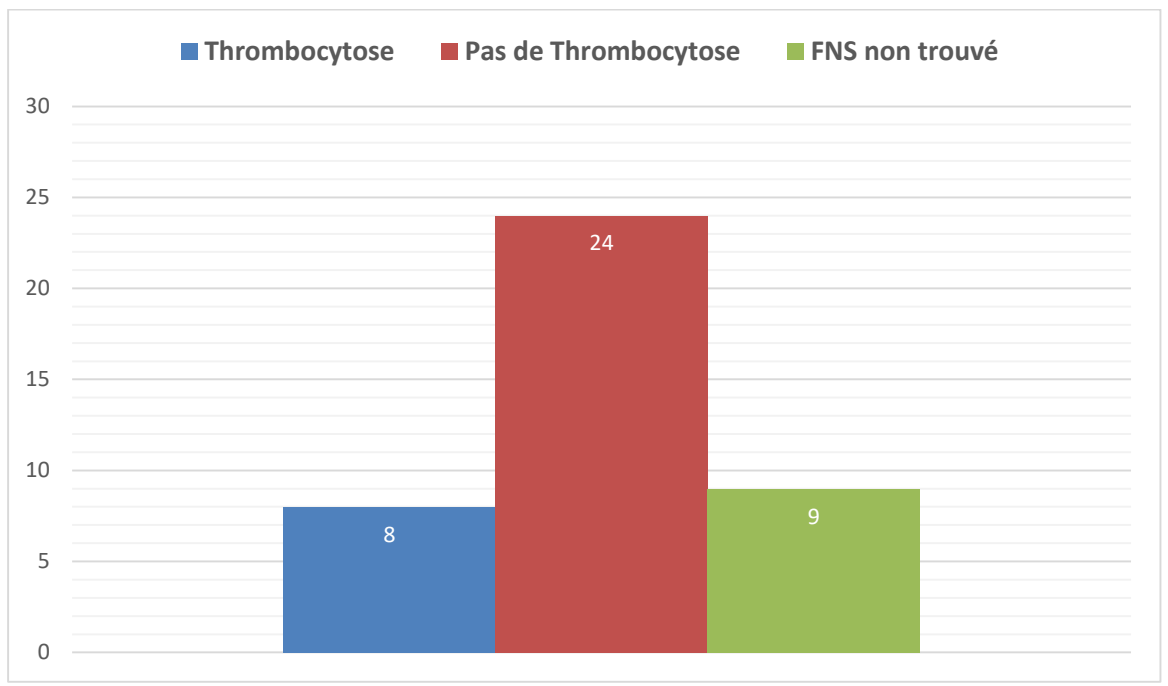
2. En fonction de la vitesse de sédimentation :

VS+	VS-	VS non confirmée
33	4	3



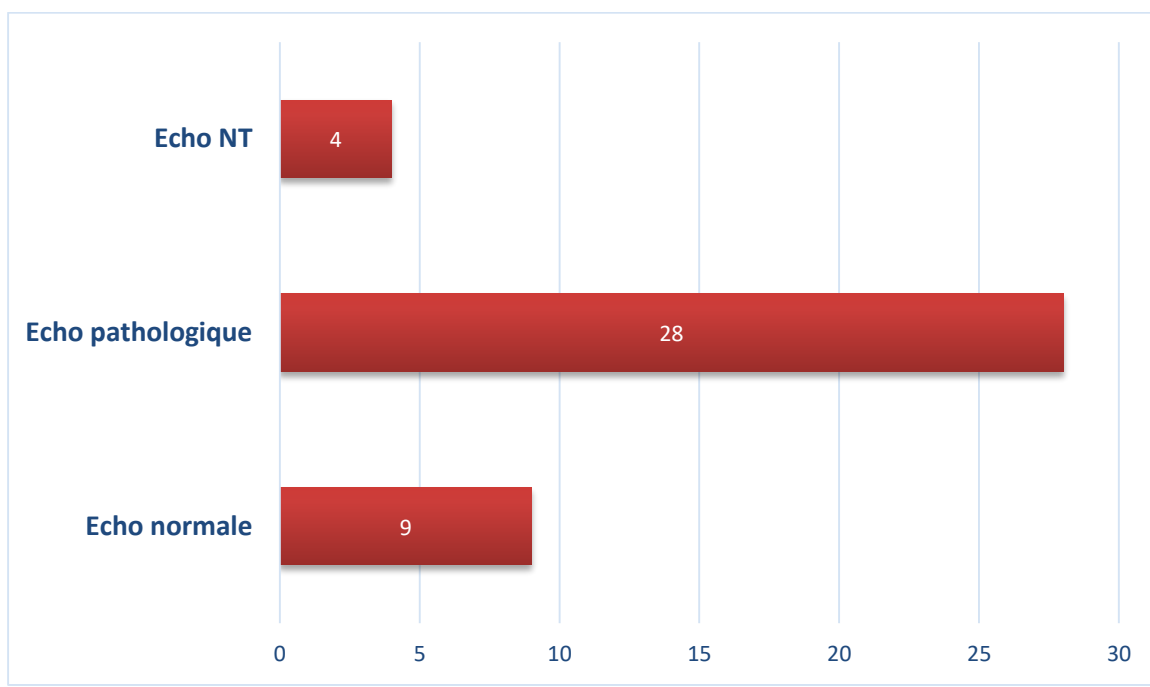
3.)En fonction de la Thrombocytose :

Thrombocytose	Pas de Thrombocytose	FNS non trouvé
8	24	9



5.6)En fonction des signes radiologiques :

Echographie Cardiaque normale	Echographie Cardiaque pathologique	Echographie non trouvé
9	28	4



1) 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 observé 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 03 cas de plus de 5 ans, par rapport à la littérature 80% des patients sont âgé 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 1.7 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 observés 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

7) 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.

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 cyto bactériologique 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*

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 : Aethiopathogenesis 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 Medicine*, 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>*.