



HAL
open science

La maladie de Kawasaki : description et étude de cas

Amane Al Naasan Erciyas

► **To cite this version:**

Amane Al Naasan Erciyas. La maladie de Kawasaki : description et étude de cas. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00843142

HAL Id: dumas-00843142

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00843142>

Submitted on 10 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2013

N° :

***La Maladie de Kawasaki : description
et étude de cas***

***THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE***

Amane AL NAASAN épouse ERCIYAS

Née le 21 novembre 1989 à Grenoble

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Le lundi 8 juillet 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Christian DROUET

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Emmanuel DROUET

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Walid RACHIDI

Madame le Docteur Arije GHANNAM

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DE UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRACTICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	René	Parasitologie Mycologie Médicale (LAPM)
----------------	------	---

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean Biologie	Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRACTICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET IMAG/MCU-PH)	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEURS CERTIFIES (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E.
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E.

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE	David	Parasitologie-Mycologie
FAVIER	Mathieu	Pharmacologie – Laboratoire HP 2
HADDAD-AMAMOU	Anis	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI	Marion	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN	Sylvia	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER	Myriam	Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

*« Le temps fait oublier les douleurs, éteint les vengeances, apaise la colère et étouffe la haine
; alors le passé est comme s'il n'eût jamais existé. »
Avicenne*

A ma douce Syrie...

*Pardon pour ce monde qui vous regarde sans agir.
Pardon pour tous ces actes de sauvagerie qui s'empirent
Pardon pour ces discours de politiques si dénués d'humanité
Pardon pour ceux qui ne manifestent pas le moindre signe de pitié.
Pardon pour ces personnes qui pensent à vous seulement de loin
Pardon pour ceux qui vous voient mais font semblant de rien.
Pardon pour ces aides que vous suppliez, mais qui n'arrivent pas
Pardon pour ces larmes que vous versez mais qui ne nous atteignent pas.
Pardon pour ceux qui ne ressentent pas votre souffrance
Pardon pour ceux qui se contentent du silence
Pardon pour ceux qui participent à cette guerre
Pardon pour ceux qui veulent voler votre terre.*

*Un jour viendra ma douce Syrie,
Je te le promets, ça ne tardera,
Où la Liberté régnera,
Où la Vérité l'emportera,
Où le Soleil brillera...*

Remerciements :

Au Professeur Emmanuel Drouet, *un grand merci pour votre aide durant la rédaction de cette thèse et vos encouragements.*

Au Professeur Christian Drouet, *merci d'avoir accepté de présider mon jury, je vous en suis reconnaissante.*

Au Professeur Walid Rachidi, *pour avoir accepté de faire partie de mon jury, c'est un honneur pour moi.*

A Docteur Arije Ghannam, *je vous remercie infiniment d'avoir accepté de faire partie de mon jury...*

A Mme Le Roy et sa merveilleuse équipe officinale, *un grand merci, merci de m'avoir gentiment accueillie dans votre officine.*

A mon tendre époux, *merci d'être là, ton soutien et ton amour surtout dans les moments de stress, m'ont été d'une aide immense ; je remercie Dieu de nous avoir mis sur ce même chemin, ce long chemin qu'est la vie. Malgré ces hauts et ces bas, ta main n'a pas quitté la mienne, mon mari, je t'aime...*

A ma famille, *merci d'avoir toujours été là, dans les bons moments comme dans les plus durs, vous êtes mon soutien au quotidien, je vous aime fort... Merci papa pour tout ce que tu as fait et fait encore pour nous, merci maman...*

A Amine, *mon petit rayon de soleil, tu es si jeune mais si mature, tes bras et tes rires ont su me reconforter quand il fallait... Je t'aime*

A ma belle-famille, *je vous aime ! Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et merci de m'avoir si bien accueillie au sein de votre famille...*

A Ines, *petit enfant deviendra grand... tu as le plus beau papa du monde !*

A Meriem, ma douce mimi, j'espère être toujours là pour toi, tu es mon petit poulain adoré, je suis heureuse de t'avoir rencontrée. Notre amitié est un trésor.

A Nadia, et à toutes ces années d'amitié qui ne sont pas prêtes de cesser, merci pour ton écoute et ton soutien inconditionnel depuis tant de temps, tu le sais, tu es la seule à me comprendre...

A Jihen, Zahira « ma binôme », Ilter, Fatiha, Amel, Ibtissem, on a passé de supers moments pendant toutes ces années, ça me manque déjà ! Bonne continuation à toutes !

A Amel et Ibtissem, vous l'avez fait !!! Toutes mes félicitations, je suis vraiment très heureuse pour vous.

A Ménus, alias Hakimé, sache que je ne t'oublie pas, tu auras toujours ta place dans mon cœur. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites...

A Nouha, ma douce Nouha, tes rires et tes paroles me manquent. Tu es une rose dans mon cœur. Le souvenir de ton sourire m'apaise, malgré cette distance ; je ne t'oublierai jamais...

A toute ma famille, d'ici et d'ailleurs, merci pour votre amour et pour tous les moments passés ensemble, j'ai appris (tard) à vous connaître et à vous aimer ; sans aucun regret...

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants.....	2
Remerciements	7-8
Table des matières.....	9
Liste des abréviations.....	12
Liste des figures.....	14
Liste des tableaux.....	17
Introduction.....	18

PREMIERE PARTIE : LA MALADIE DE KAWASAKI

1) Historique.....	21
2) Épidémiologie.....	22
2.1) Prévalence et incidence.....	22
2.2) Variations saisonnières et formes de la maladie.....	27
3) Définition de la maladie.....	28
4) Hypothèses étiologiques.....	29
4.1) Origine auto-immune.....	29
4.2) Origine infectieuse.....	29
4.2.1) bactérienne.....	29
4.2.2) virale.....	31
4.3) Origine génétique.....	31
5) Etiopathogénie.....	32

6)	Symptomatologie.....	35
6.1)	Critères majeurs de la maladie.....	36
6.2)	Critères mineurs de la maladie.....	38
6.3)	Caractéristiques biologiques de la maladie.....	51
7)	Complications.....	52
7.1)	Physiopathologie.....	56
7.2)	Diagnostic.....	57
8)	Evolution de la maladie.....	58
8.1)	Phase aiguë.....	59
8.2)	Phase subaigüe.....	59
8.3)	Phase de convalescence.....	60
9)	Diagnostics différentiels.....	61
10)	Bilan à réaliser en cas de suspicion de maladie de Kawasaki.....	62
11)	Traitement.....	63
11.1)	Gold standard.....	63
11.2)	Traitement des cas réfractaires.....	67
11.3)	Traitement des cas résistants aux immunoglobulines.....	68
11.3.1)	Place de la corticothérapie.....	69
11.3.2)	Place de l'Infliximab.....	70
12)	Suivi à long terme	71
13)	Rôle du pharmacien.....	73
13.1)	le traitement médicamenteux.....	74
13.2)	l'activité physique.....	76

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE CAS

Introduction.....	79
1) Cas n°1 : Maladie de Kawasaki complète sans complications.....	80
1.1) Description du cas.....	80
1.2) Discussion	82
2) Cas n°2 : Maladie de Kawasaki complète sans complications.....	84
2.1) Description du cas	84
2.2) Discussion.....	87
3) Cas n°3 : Maladie de Kawasaki complète avec complications.....	88
3.1) Description du cas.....	88
3.2) Discussion.....	92
ANNEXES.....	95
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	99
SERMENT DE GALIEN.....	108

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

EBV : virus d'Epstein Barr

ECBU : examen cytobactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

GB : globule blancs

GR : globules rouges

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HLA : human leucocyte antigen

IL : interleukine

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

MK : maladie de Kawasaki

MMP : métalloprotéinase

MNI : mononucléose infectieuse

Ig : immunoglobulines

Ig IV : Immunoglobulines intraveineuses

INR : international normalized ratio

NFS : numération formule sanguine

Sd : syndrome

TA : tension artérielle

TNF- α : facteur de nécrose tumorale

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VS : vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence annuelle de la MK de Kawasaki au Japon en fonction de l'âge courant 2009-2010

Figure 2 : Prévalence des lésions cardiaques et des séquelles de la maladie de Kawasaki au Japon en fonction de l'âge courant 2009-2010

Figure 3 : Nombre de cas annuels et taux d'incidence de la MK au Japon jusqu'en 2002

Figure 4 : Nombre de cas et taux d'incidence de la MK par an au Japon

Figure 5 : La maladie de Kawasaki dans le monde

Figure 6 : Nombre de patients souffrant de la MK en fonction des mois au Japon

Figure 7 : Comparaison des mécanismes d'activation lymphocytaire T induit par un antigène conventionnel et par un superantigène.

Figure 8 : Lésions coronariennes : épaissement de l'intima et amincissement de la média

Figure 9 : Hypothèse de l'évolution de la vascularite dans la MK

Figure 10 : Enfant atteint de la MK et présentant un érythème prédominant au niveau du tronc

Figure 11 : Desquamation en doigt de gants

Figure 12 : Chéilite

Figure 13 : Adénopathies cervicales

Figure 14 : Anévrysme coronarien

Figure 15 : Conjonctivite bilatérale, chéilite fissulaire et hémorragique, éruption du visage

Figure 16 : Adénopathie cervicale supracentimétrique

Figure 17 : Chéilite et langue dépapillée

Figure 18 : Hyperhémie conjonctivale et chéilite

Figure 19 : Erythème périnéal et desquamation

Figure 20 : Induration et érythème de la cicatrice du BCG

Figure 21 : Œdèmes des extrémités touchant les mains

Figure 22 : Exanthème maculo-papuleux associé à une chéilite

Figure 23 : Desquamation « en doigts de gants »

Figure 24 : Desquamation de la peau au niveau des orteils : signe tardif de la maladie

Figure 25 : Signes cliniques de la maladie de Kawasaki

Figure 26 : Modifications biologiques constatées en phase aiguë de la maladie

Figure 27 : Anévrisme de la coronaire gauche dans une maladie de Kawasaki diagnostiquée tardivement

Figure 28 : Anévrisme géant de l'artère coronaire droite (CD) mesurant 10mm de diamètre

Figure 29 : Formations anévrysmales de l'artère coronaire gauche

Figure 30 : Echographie cardiaque montrant un anévrisme avec perte de parallélisme des parois

Figure 31 : Scanner cardiaque montrant des anévrysmes en chapelet de la coronaire gauche

Figure 32 : Anévrisme thrombosé (Th) et rompu à l'origine de l'artère coronaire gauche (CG) dilatée

Figure 33 : Schéma reprenant l'évolution de la maladie

Figure 34 : Prise en charge de la maladie de Kawasaki : recommandations à l'Hôpital Necker à Paris

Figure 35 : Traitement de la maladie de Kawasaki

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principales manifestations de la maladie de Kawasaki

Tableau II : Facteurs de risque et évolutivité des anévrismes coronariens

Tableau III : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Kawasaki

Tableau IV : Critères prédictifs de résistance aux Ig IV dans la maladie de Kawasaki

INTRODUCTION

La maladie de Kawasaki (ou syndrome lympho-adéno-cutanéomuqueux) est une vascularite systémique aigue fébrile touchant particulièrement le nourrisson et le jeune enfant et dont la gravité est liée aux complications cardio-vasculaires et aux graves anomalies coronariennes qu'elle peut engendrer. Elle a été décrite en 1967 par un pédiatre japonais nommé Tomisaku Kawasaki. Celui-ci a mis en évidence un groupe d'une cinquantaine d'enfants qui souffraient d'un nouvel ensemble de symptômes plus ou moins commun avec notamment de la fièvre persistante, une éruption cutanée, une conjonctivite et d'autres symptômes que nous verrons par la suite. Cependant, ce n'est que quelques années plus tard que furent mises en évidence les complications, notamment cardiaques, de cette maladie (7-8-33).

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

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

Toutefois, l'étiopathogénie de ce syndrome reste inconnue en dépit du fait que de nombreuses hypothèses ont été émises à ce sujet. Néanmoins, certaines caractéristiques nous orientent vers l'hypothèse d'une cause infectieuse : les signes cliniques, l'absence de récurrence après guérison, la distribution en fonction de l'âge (nouveaux nés peu atteints de par l'immunisation maternelle), la saisonnalité avec un pic de fréquence en hiver et au printemps (24).

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

La relative augmentation de l'incidence de la maladie ainsi que son « originalité » m'a amené au choix du sujet de cette thèse, ayant jugé un intérêt croissant à la connaissance de cette maladie. En effet, la maladie de Kawasaki (MK) est au jour d'aujourd'hui peu connue du public. De plus, de part les nouvelles fonctions attribuées au pharmacien et son rôle d'éducateur au sujet de certaines thérapeutiques, il peut être confronté lors de l'exercice de son métier à des cas de maladie de Kawasaki. Il devra dès lors connaître les grandes lignes de la MK pour pouvoir informer de manière optimale le patient et son entourage au sujet de la maladie et surtout des complications et des traitements conséquents.

Dans un premier temps, nous décrirons d'une manière générale les caractéristiques de la maladie : nous évoquerons successivement la symptomatologie clinique, les différentes hypothèses quant à son étiologie, les complications qu'elle peut engendrer, puis son traitement. Nous aborderons par la suite le rôle que le pharmacien peut jouer dans l'éducation thérapeutique de l'enfant et des parents, importante, notamment en présence d'un patient souffrant d'anomalies coronariennes. Puis nous finirons par étudier trois cas cliniques que j'ai eu l'occasion de rencontrer lors d'un stage dans le service de Pédiatrie Polyvalente au CHU de Grenoble, durant ma 5^{ème} année d'études pharmaceutiques, que nous comparerons aux données actuelles de la littérature.

PREMIERE PARTIE: **La maladie de Kawasaki**



1) Historique

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

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

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

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

En 1974, lorsque le Dr Kawasaki publia pour la première fois un article en anglais évoquant une série de cinquante patients souffrant d'un ensemble de symptômes cliniques qu'il dénomme alors « le syndrome lympho-adéno-cutanéomuqueux » ; le lien entre la

vascularite des artères coronaires et la maladie de Kawasaki est alors clairement établi. En effet, dès 1970, les cas de maladie de Kawasaki se multiplièrent, notamment à Hawaï, aux Etats-Unis ainsi que dans le reste du monde. La cause de la multiplication internationale des cas dans les années 60 et 70's demeure néanmoins inconnue. Mais rapidement, un nouveau problème se posa : celui du diagnostic différentiel de la maladie de Kawasaki avec la péri-artérite noueuse du nourrisson. En effet, certains médecins pensaient que la forme sévère de péri-artérite noueuse n'était autre qu'une manifestation grave de la MK, les caractéristiques cliniques et histologiques propres à chacune des pathologies étant très ressemblantes. Aujourd'hui, la maladie de Kawasaki est évidemment mondialement reconnue mais le mystère reste entier concernant la cause de la maladie... (1-30)

2) Epidémiologie

1) Incidence et Prévalence

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

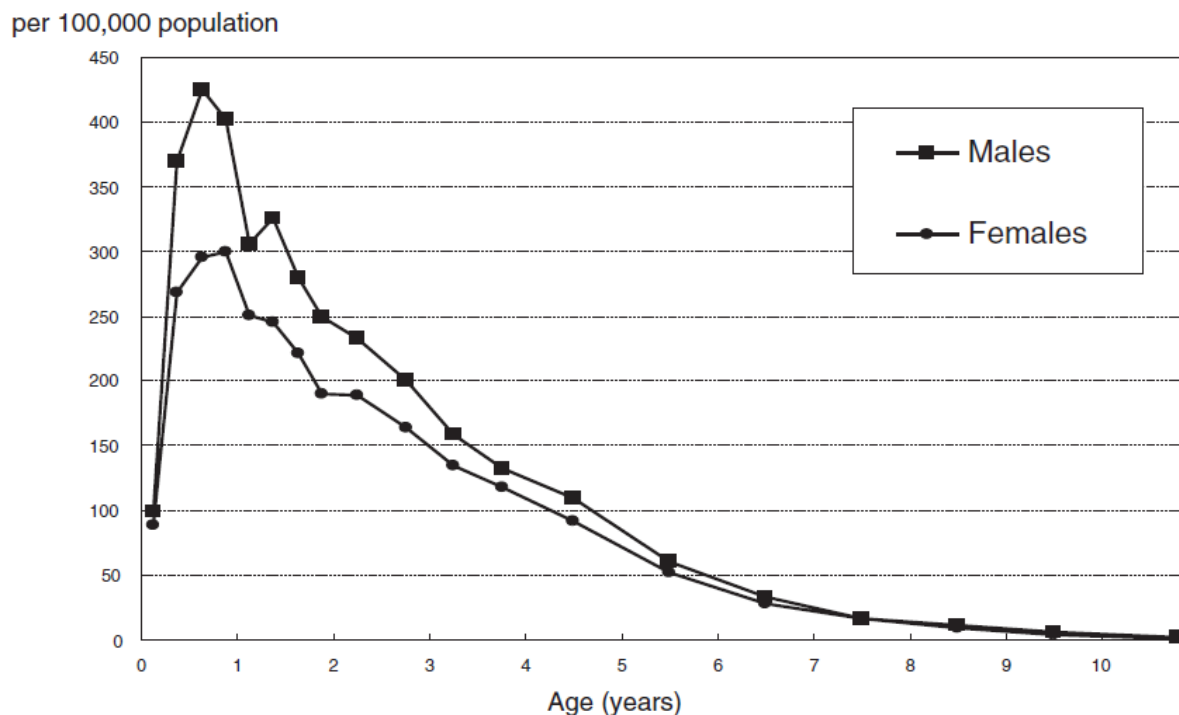


Figure 1. Incidence annuelle de la MK de Kawasaki au Japon en fonction de l'âge courant 2009-2010.

Plus de 50% des cas surviennent chez des enfants âgés de moins de deux ans (7).

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

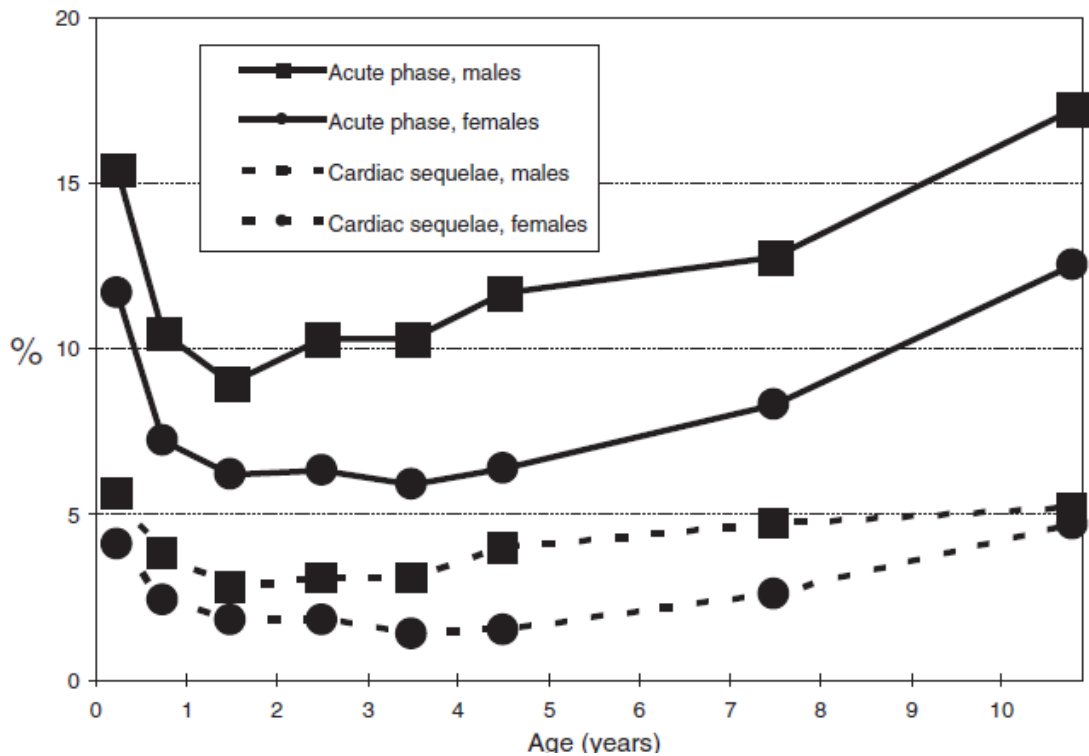


Figure 2. Prévalence des lésions cardiaques et des séquelles de la maladie de Kawasaki au Japon en fonction de l'âge, 2009-2010 (3)

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

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

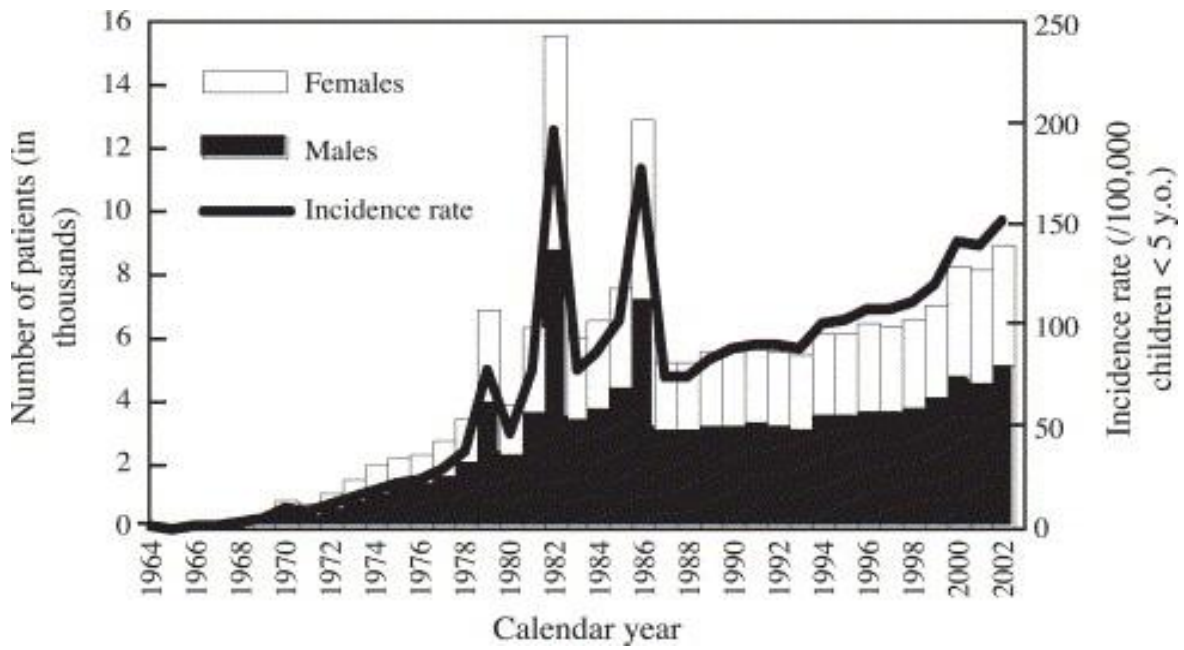


Figure 3 : Nombre de cas annuels et taux d'incidence de la MK au Japon jusqu'en 2002(4)

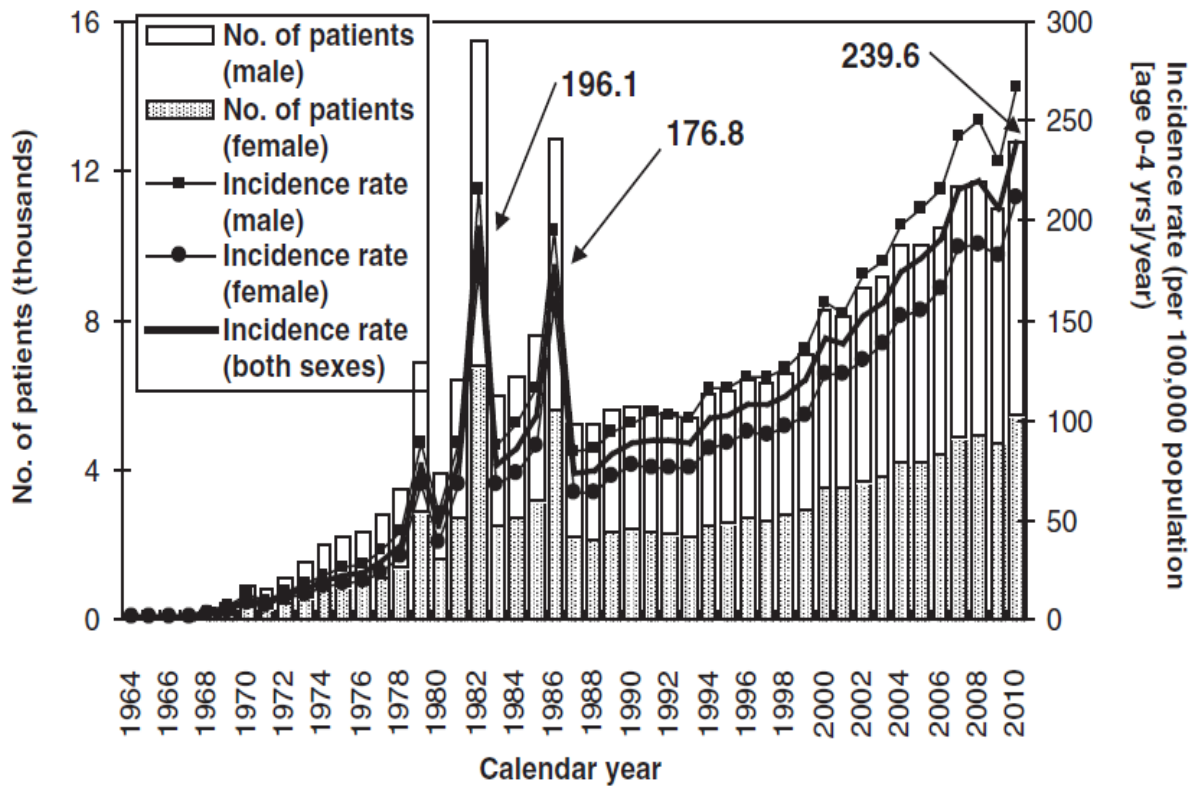


Figure 4. Nombre de cas et taux d'incidence de la MK par an au Japon

Néanmoins, la maladie reste très mal connue en Afrique, au Proche-Orient ou encore en Amérique du Sud où les données concernant l'épidémiologie du syndrome sont très pauvres (22). En Chine, à Pékin, l'incidence moyenne annuelle calculée sur les années 2000 à 2004 est de 50 cas pour 100 000 enfants âgés de moins de cinq ans (29). L'incidence oscille entre 5 et 10 enfants de moins de 5 ans atteints sur 100 000 en Europe, à noter cependant que celle-ci reste mal évaluée dans ces pays (8-33).

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

En moyenne, huit nouveaux cas par an sont diagnostiqués à l'hôpital de Grenoble (source de la médecine publique) sur une population approximative de 650 000 habitants.

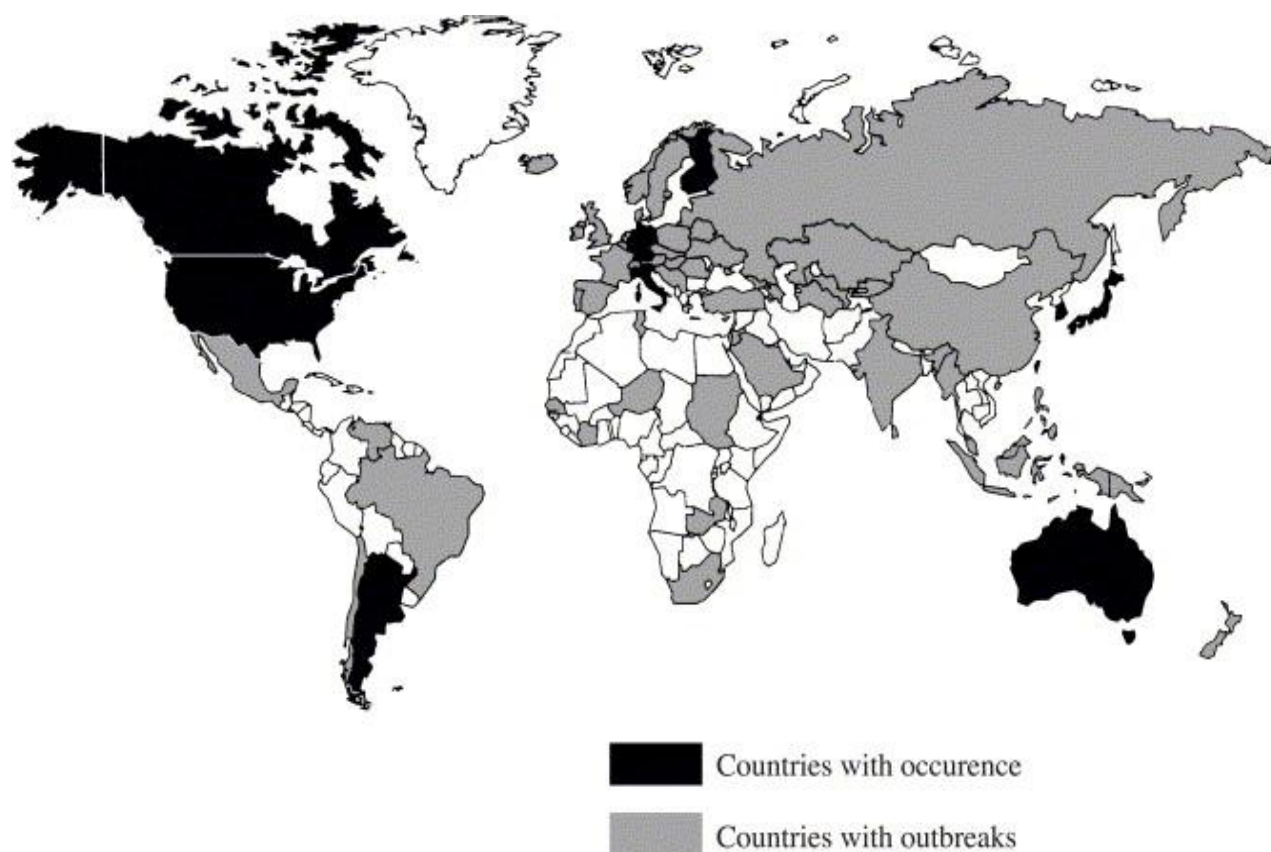


Figure 5. La maladie de Kawasaki dans le monde (4)

2) Variations saisonnières et formes de la maladie

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

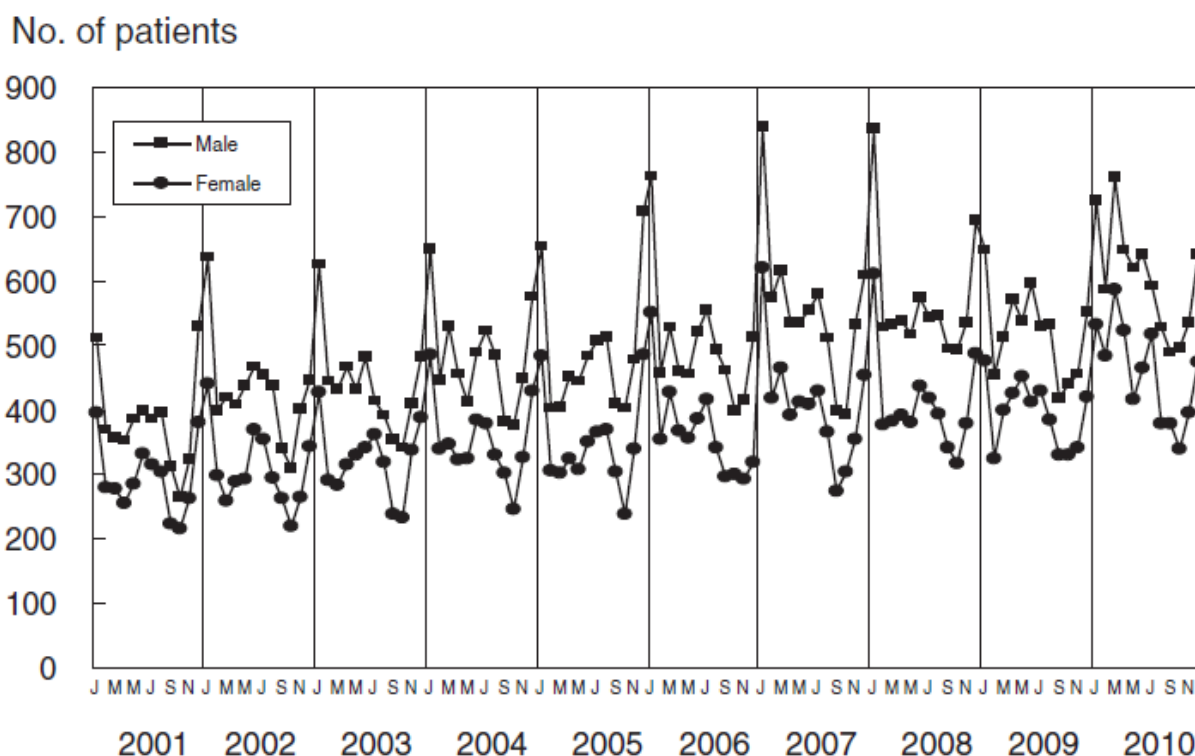


Figure 6. Nombre de patients souffrant de la MK en fonction des mois au Japon

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

Des chercheurs en Californie et à Barcelone ont relié les variations des vents avec les pics d'incidence au Japon et au niveau de la côte ouest des Etats-Unis. On pourrait, de part ce lien, supposer que la MK serait déclenchée par un agent aéroporté. Par la suite, on découvrit également, au niveau pulmonaire, la présence d'inclusions cytoplasmiques nous guidant ainsi

vers la possible existence d'une famille virale inconnue qui serait à l'origine de la maladie mais aucun agent n'a été identifié... (6)

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

3) Définition de la maladie

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

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

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

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

4) Hypothèses étiologiques

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

1) *Origine auto-immune*

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

2) *Origine infectieuse*

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

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

• Origine bactérienne

On a pensé à l'existence d'un superantigène qui entrainerait une large activation du système lymphocytaire T, par liaison non spécifique aux HLA des cellules T porteuses d'un récepteur (13), et de l'endothélium (9).

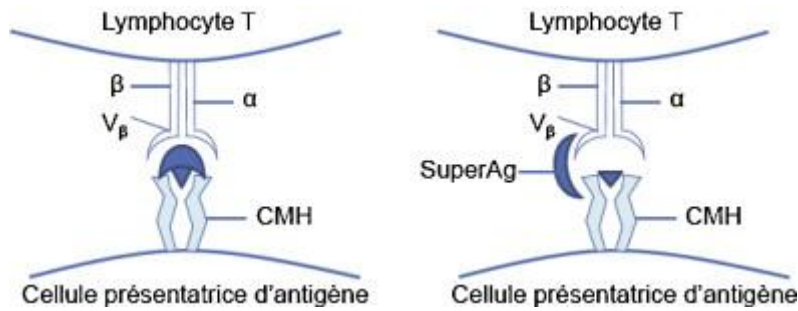


Figure 7. Comparaison des mécanismes d'activation lymphocytaire T induit par un antigène conventionnel et par un superantigène (35)

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

En effet, de nombreuses bactéries ont été retrouvées chez certains sujets atteints de la MK comme le *Staphylococcus aureus* ou encore les mycoplasmes.

De même, quelques cas ont été associés à une infection par *Mycoplasma pneumoniae* (15)

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

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

- **Origine virale**

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

3) Origine génétique

L'incidence bien plus élevée au Japon et de manière générale, dans les pays asiatiques ainsi que l'existence de cas familiaux dans des familles japonaises a incité les scientifiques à émettre l'hypothèse d'une prédisposition génétique à la maladie avec la mise en évidence par une équipe japonaise du polymorphisme d'un gène présent sur le chromosome 19q, intervenant dans une certaine voie de transmission de signaux (18). Celle-ci entraînerait l'activation des lymphocytes T (LT) de manière incontrôlée et excessive et semblerait également impliquée dans la résistance aux Ig IV, selon l'étude d'Onouchi et al. (13). Cette mutation a également été mise en évidence récemment au Taiwan. Cependant, le risque d'anévrisme coronarien ne serait pas lié au polymorphisme de ce gène mais à celui de certaines métalloprotéinases (11-12). De plus, cette maladie atteint également en plus grande proportion les enfants d'origine japonaise vivant dans d'autres pays comme aux Etats unis ou en Grande Bretagne (7). On note également l'existence de groupes HLA prédominants pour la maladie et la présence d'un polymorphisme des gènes régulant la réponse immune à la MK. Egalement, des variants fonctionnels du gène de la CRP et du TNF- α ont également été retrouvés dans des sujets chinois, et ceux-ci auraient probablement un rôle prédisposant dans la maladie, ces complications et notamment ces séquelles cardiovasculaires (13).

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

5) Etiopathogénie

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

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

En effet, plusieurs éléments immunitaires sont mis en jeu :

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



Figure 8. Lésions coronariennes : épaissement de l'intima et amincissement de la média
(31)

C'est pour cette raison qu'a été évoquée la cause toxinique de la maladie que l'on a vue précédemment qui impliquerait des superantigènes. Néanmoins, aucune preuve absolue

n'a été démontrée concernant la responsabilité de superantigènes dans le déclenchement de la maladie.

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

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

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

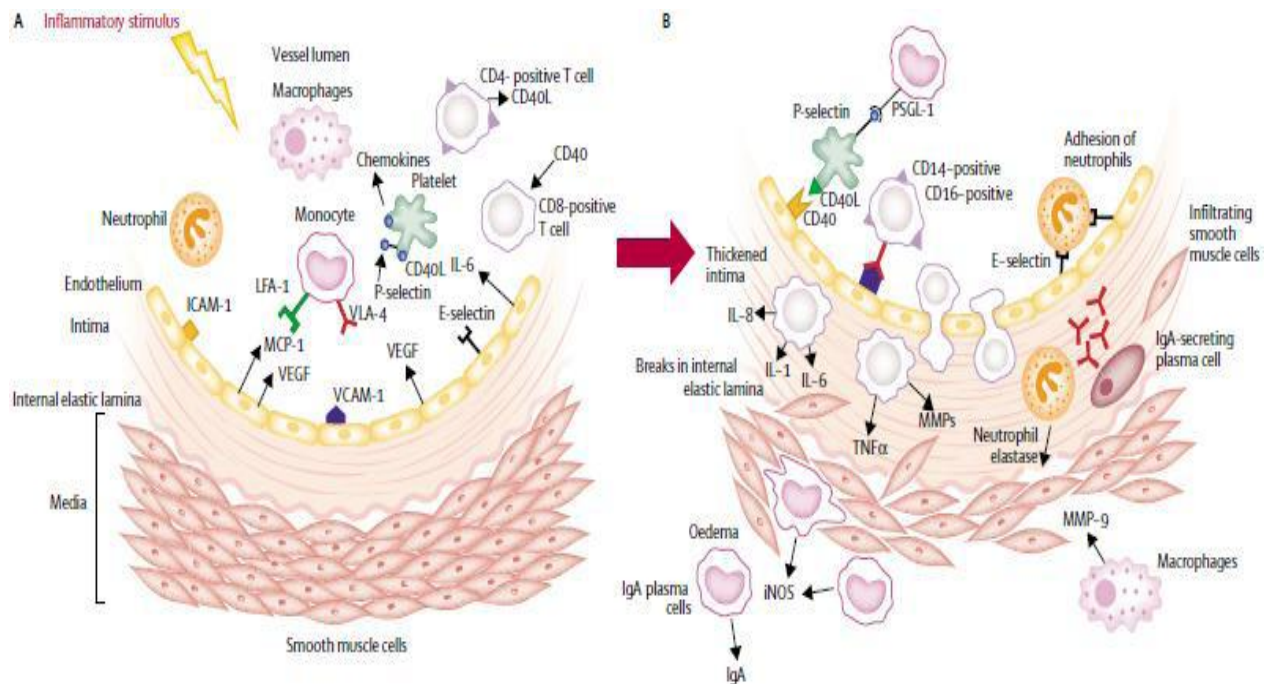


Figure 9. Hypothèse de l'évolution de la vascularite dans la MK (2)

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

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

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

6) Symptomatologie

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

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

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

1) Critères majeurs de la maladie

❖ La Fièvre :

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

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

❖ Conjonctivite

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

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

❖ Atteinte muqueuse

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

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

❖ **Atteinte des extrémités**

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

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

❖ **Exanthème polymorphe du tronc**

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

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

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

❖ **Atteinte des ganglions cervicaux**

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

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

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

De ce fait, en présence d'un tel tableau clinique, des signes supplémentaires de la maladie sont à rechercher. Une échocardiographie présentant une anomalie typique de la maladie peut confirmer le diagnostic et permettre au pédiatre d'instaurer sans attendre un traitement par Ig IV (33).

- On parle de forme « **atypique** » lorsque des manifestations cliniques autres que celles citées précédemment sont présentes chez le sujet atteint. Ces signes cliniques, qu'on nomme communément les « critères mineurs » ont été décrits par le Dr Kawasaki lors de sa première description de la maladie. Ils sont donc à rechercher car ils constituent un bon élément d'orientation au diagnostic, surtout s'ils sont accompagnés de critères majeurs. Néanmoins, seuls, ils ne permettent pas de poser le diagnostic.

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

2) Critères mineurs de la maladie

❖ Manifestations digestives

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

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

❖ Atteintes hématologiques

La chronologie des ces atteintes a été décrite lors d'études de cas comme celle effectuée à l'hôpital Sainte Justine à Montréal sur 64 cas (65). Lors de la phase aigue de la maladie, une hyperleucocytose ainsi qu'une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP) sont souvent observées sur le bilan biologique, signant la présence d'un syndrome inflammatoire qui s'aggrave en l'absence de traitement et qui oriente donc le diagnostic. La VS augmente dès le 1^{er} jour et se normalise dès la deuxième ou troisième semaine alors que l'hyperleucocytose atteint son pic le dixième jour et disparaît autour du 21^{ème} jour. Une hypoalbuminémie et une anémie modérée peuvent être aussi présents. Cette dernière, discrète, se corrige dès la deuxième semaine. La manifestation la plus constante et la plus durable (peut durer jusqu'à plusieurs mois) est la thrombocytose qui apparaît durant la phase subaigüe, diminue discrètement vers le 4^{ème} jour d'évolution mais réaugmente pour atteindre son maximum vers le 20^{ème} jour (7-8-9). Les modifications biologiques de la maladie seront plus amplement détaillées ci-dessous.

❖ Atteinte rénale

Celle-ci est peu documentée, diverse et peut être unilatérale : pyurie, hématurie, protéinurie voire insuffisance rénale aigue ou encore un syndrome néphrotique (33). Peu d'observations sont retrouvées à ce sujet dans la littérature. De ce fait la fréquence de cette atteinte est difficilement estimable. (7-9-10)

❖ Atteintes neurologiques diverses

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

❖ **Autres atteintes**

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

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

Les symptômes cliniques de la maladie sont résumés dans le tableau 1, tableau initialement décrit par le docteur T. Kawasaki.

• Critères majeurs (d'après le Japan Mucocutaneous Lymph Node Research Committee)	
1- Fièvre sans étiologie connue depuis 5 jours ou plus	95 %
2- Conjonctivite bilatérale sans exsudat	88 %
3- Modifications bucco-pharyngées	
- Lèvres sèches, rouges et fissurées (chéilite)	90 %
- Langue framboisée	77 %
- Rougeur diffuse de la muqueuse bucco-pharyngée	90 %
4- Modification des extrémités	
A la phase initiale :	
- Erythème palmo-plantaire	88 %
- Oedème induré des mains et des pieds	75 %
A la fin de la 2eme semaine-3eme semaine :	
- Desquamation de la pulpe des doigts et des orteils	94 %
5- Exanthème, surtout du tronc, d'aspect variable	92 %
6- Adénopathies cervicales non suppuratives de plus d'1,5 cm	75 %
• Autres manifestations cliniques	
<ul style="list-style-type: none"> - Digestives : diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, ictère - Articulaires : arthralgies, arthrites - Musculaires : myalgies, parfois myosite - Cardiaques : myocardite, péricardite - Neurologiques : troubles du comportement, irritabilité, méningite ou méningo-encéphalite. 	
• Manifestations biologiques	
<ul style="list-style-type: none"> - Hyperleucocytose, anémie normochrome normocytaire, hyper-plaquettose - Accélération de la VS, élévation de la Protéine C Réactive (CRP), du fibrinogène, des α 2 globulines. - Leucocyturie, pleiocytose lymphocytaire, hypertransaminasémie... 	

Tableau I. Principales manifestations de la maladie de Kawasaki



Figure 10. Enfant atteint de la MK et présentant un érythème prédominant au niveau du tronc (36)



Figure 11. Desquamation en doigt de gants (37)



Figure 12. Chéilite (38)



Figure 13. Adénopathies cervicales (39)

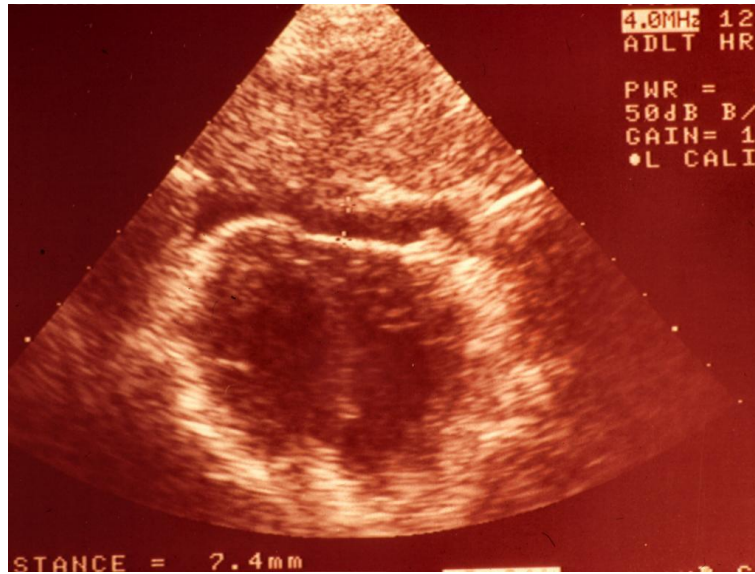


Figure 14. Anévrisme coronarien (40)



Figure 15. Conjonctivite bilatérale, chéilite fissulaire et hémorragique, éruption du visage (41)



Figure 16. Adénopathie cervicale supracentimétrique (42)

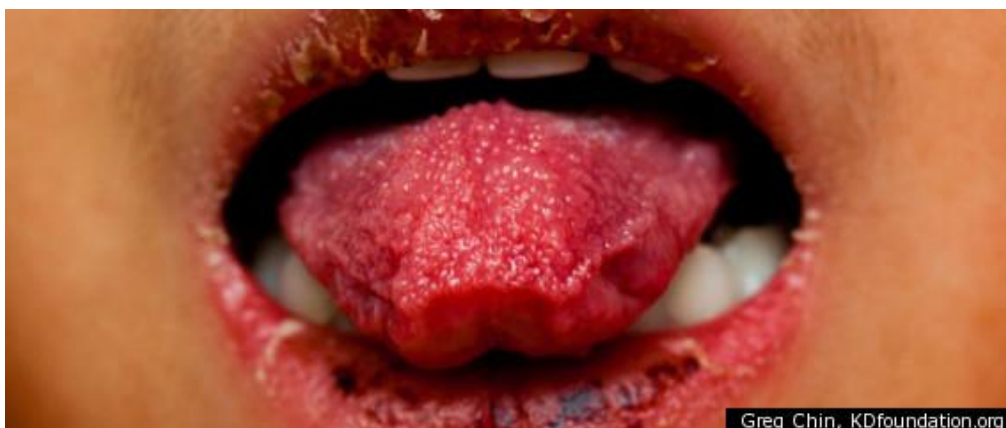


Figure 17. Chéilite et langue dépapillée (43)



Figure 18. Hyperhémie conjonctivale et chéilite (44)



Figure 19. Erythème périnéal et desquamations (45)



Figure 20. Induration et érythème de la cicatrice du BCG (46)



Figure 21. Oedèmes des extrémités touchant les mains (47)



Figure 22. Exanthème maculo-papuleux associé à une chéilite (48)



Figure 23. Desquamation en « doigts de gants » (49)



Figure 24. Desquamation de la peau au niveau des orteils : signe tardif de la maladie (48)

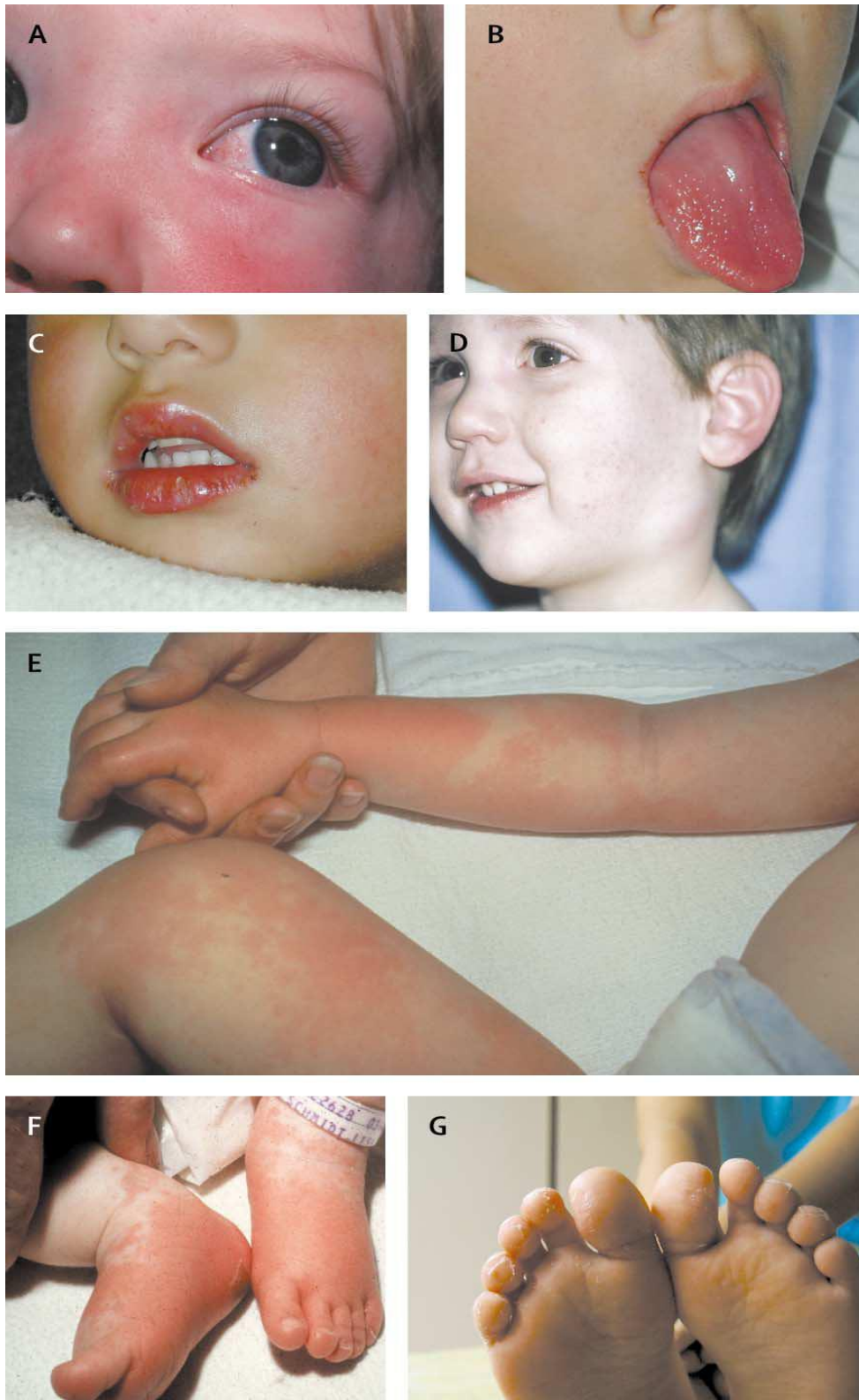


Figure 25. Signes cliniques de la MK (2)

A : Conjonctivite bilatérale non exsudative avec ; B : langue framboisée et dépapillée
 C : lèvres érythémateuses et fissurées (chéilite) ; D : adénopathie jugulaire gauche
 E : rash érythémateux ; F : Erythème et œdèmes des pieds ; G : desquamation péri-unguéale
 des orteils

3) Caractéristiques biologiques de la maladie

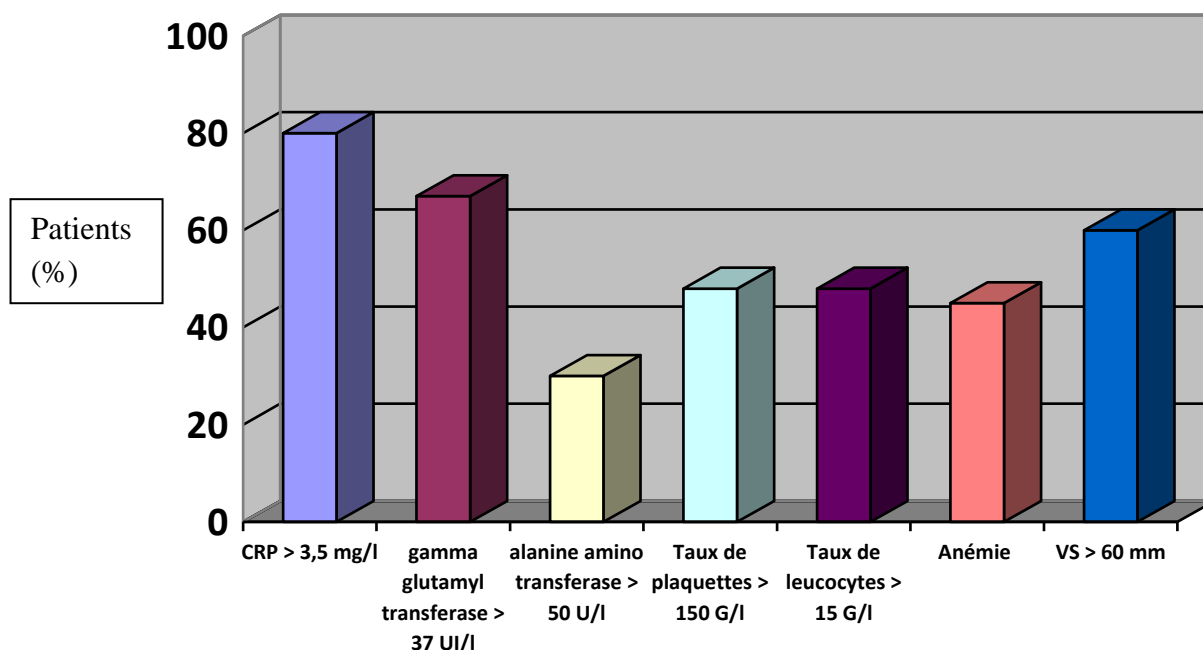


Figure 26. Modifications biologiques constatées en phase aigüe de la maladie (2)

Les perturbations biologiques les plus fréquemment rencontrées sont répertoriées dans le graphique ci-dessus. On voit cependant qu'aucun de ces critères n'est spécifique et que la plupart ne sont retrouvés que chez 50 % à 60 % des patients. De ce fait, la biologie n'apporte qu'une aide minime au diagnostic (8).

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

- les élévations de la VS, du fibrinogène, de la CRP signent l'inflammation souvent majeure caractérisant la maladie.
- modifications de la numération formule sanguine (NFS) :
 - o l'hyperleucocytose (le plus souvent à PNN et formes immatures) très fréquente
 - o anémie le plus souvent normochrome et normocytaire (8)
 - o la thrombocytose apparaît de manière plus tardive
- modifications du bilan hépatique :
 - o l'augmentation modérée des transaminases
 - o élévation des gamma-glutamyl transférase
 - o la bilirubine est rarement augmentée
- l'hypoalbuminémie, l'hyponatrémie
- l'hyperleucocytose du liquide synovial

- modifications urinaires :
 - o une pyurie amicrobienne est fréquente au premier stade de la maladie
 - o la protéinurie est assez fréquente mais bénigne
 - o une hématurie peut être rarement décelée (7-8)

7) Complications

Elles font toute la gravité de la maladie et conditionnent le pronostic vital du sujet qui en est atteint.

En effet, elles surviennent à la phase aigüe de la maladie et augmente la morbidité et la mortalité à long terme (7). Ces complications sont essentiellement cardio-vasculaires et les anévrismes localisés au niveau des coronaires sont les plus fréquentes.

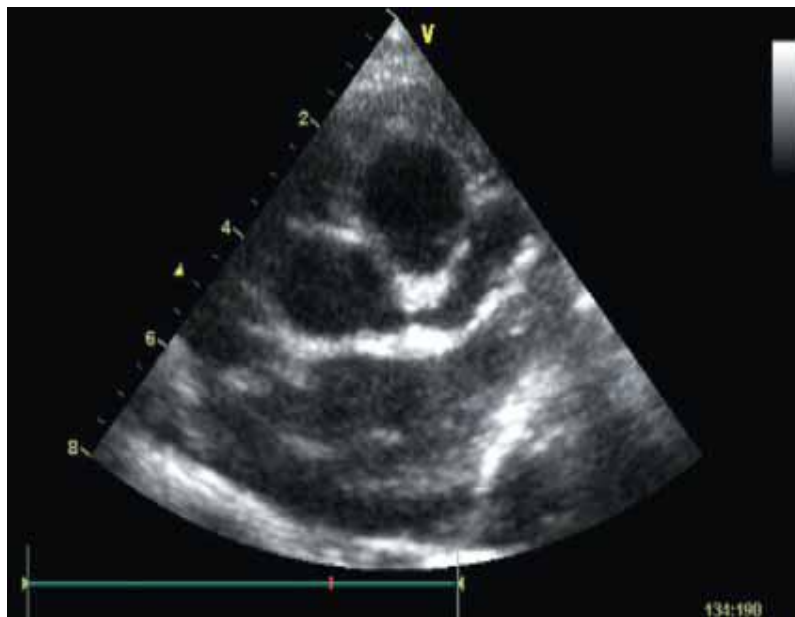


Figure 27. Anévrisme de la coronaire gauche dans une MK diagnostiquée tardivement (28).

Les anévrismes coronariens géants (plus de 8 mm de diamètre) sont le risque majeur, ceux-ci pouvant provoquer une thrombose coronaire, entraînant ainsi une ischémie myocardique pouvant être fatale (17).

Néanmoins, tous les territoires artériels peuvent être atteints : on peut retrouver des anévrismes sur les axes artériels des membres ou encore au niveau des artères abdominales

et, plus spécifiquement, les artères mésentériques, avec comme complications possible un infarctus mésentérique. Un échodoppler ou un scanner approprié peut permettre de les mettre en évidence (7-8-16).

Ils existent tout de même d'autres complications (7) :

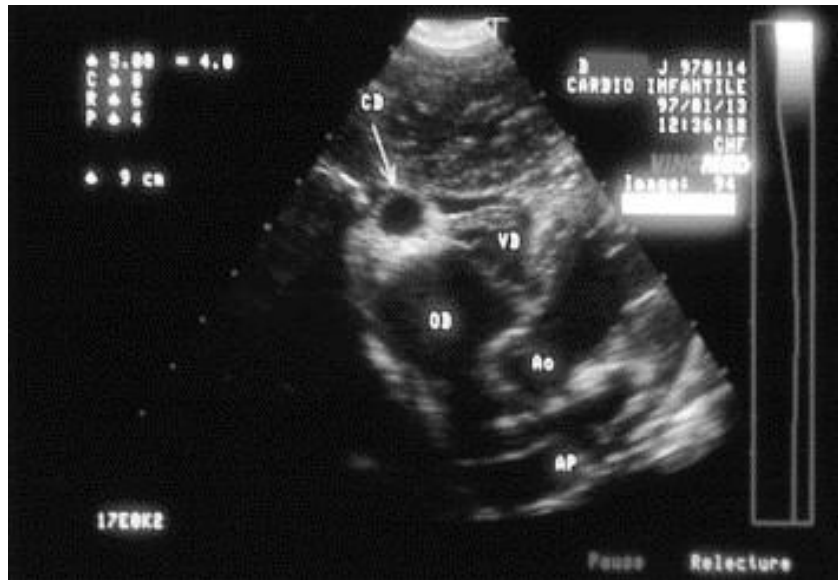
- dilatation des coronaires
- myocardite et troubles de la repolarisation voire insuffisance ventriculaire gauche
- infarctus du myocarde
- péricardite / épanchement péricardique
- inflammation au niveau des valves pouvant entraîner des fuites valvulaires
- inflammation du tissu conducteur entraînant parfois des troubles de la conduction et / ou du rythme

Les causes de mortalité se répartissent de la façon suivante (8) :

- infarctus du myocarde : 82 %
- rupture d'anévrismes : 8 %
- myocardite : 7%
- autres causes : 3%

Le risque de développer des anévrismes coronariens au-delà de 10 jours d'évolution est fréquent, soit 25 % en l'absence de traitement. Cependant, il diminue à 5 % si un traitement a été instauré à temps d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce, reposant sur la bonne connaissance des signes cliniques de la maladie (7-16).

Voyons à présent de plus près les principales complications : les anévrismes coronariens :



*Figure 28. Anévrisme géant de l'artère coronaire droite (CD) mesurant 10mm de diamètre
(23)*

*(OD : oreillette droite, Ao : aorte, AP : artère pulmonaire, VD : ventricule droit, CD :
coronaire droite)*

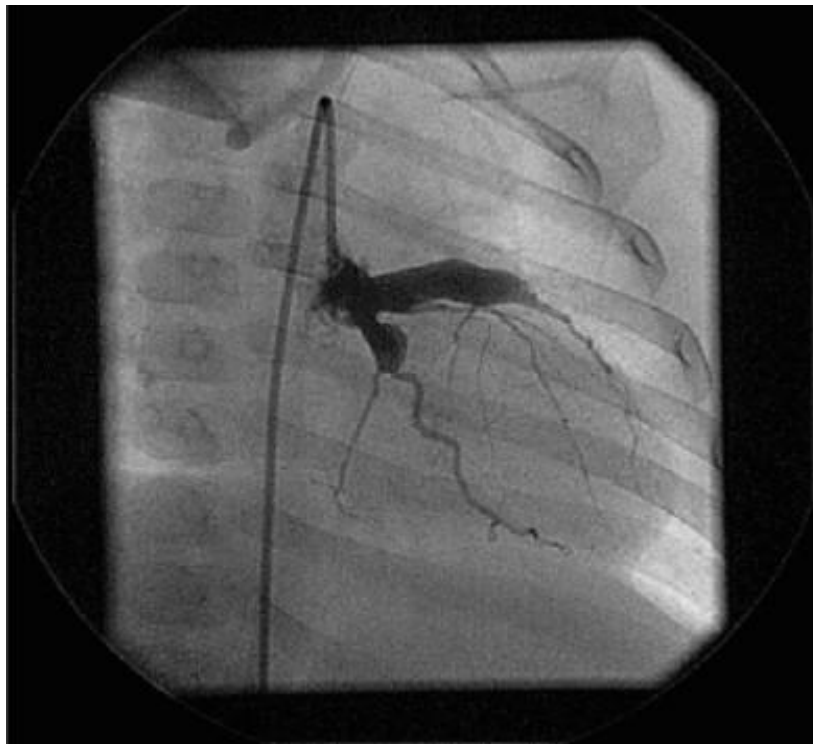


Figure 29. Formations anévrysmales de l'artère coronaire gauche (50)

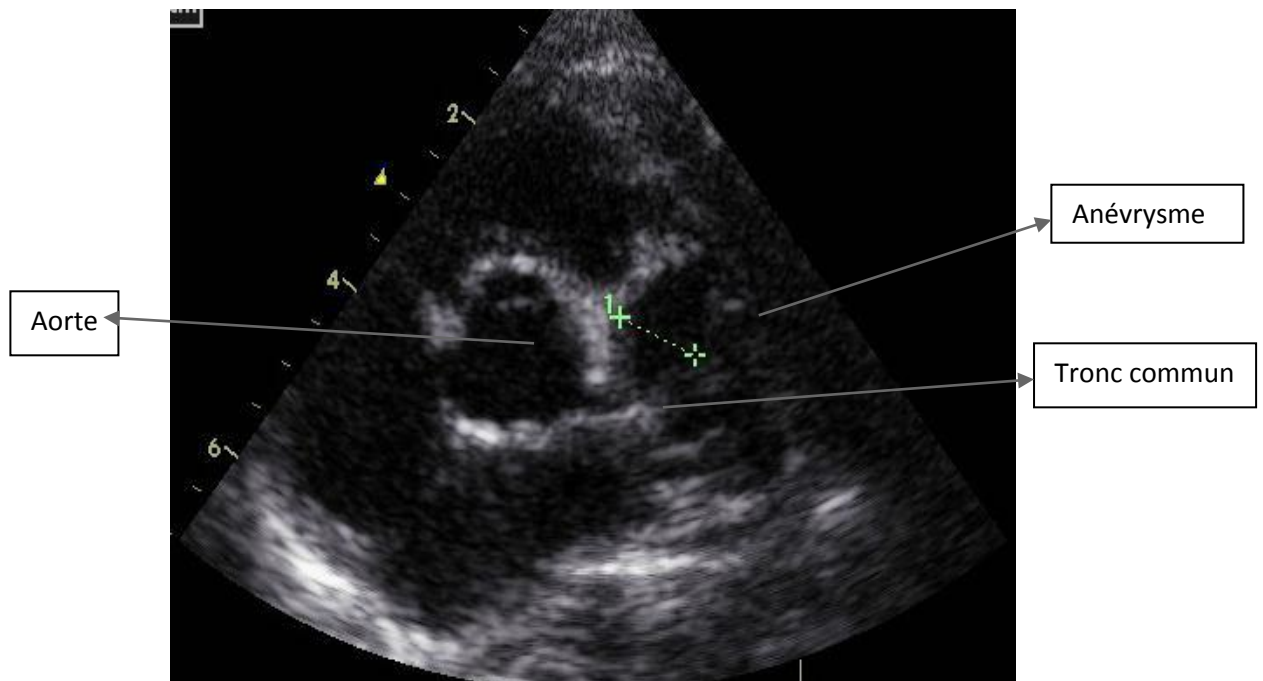


Figure 30. Echographie cardiaque montrant un anévrisme avec perte de parallélisme des parois (33)



Figure 31. Scanner cardiaque montrant des anévrismes en chapelet de la coronaire gauche (31-33)

1) Physiopathologie

Les anévrismes coronariens se constituent durant la phase aiguë de la maladie, soit dans les dix premiers jours et chez 20 à 25 % des enfants, en l'absence de traitement. Ils sont le plus souvent localisés au niveau des segments proximaux de l'inter-ventriculaire antérieure et de l'artère coronaire droite et sont classifiés selon leur diamètre interne, par l'American Heart Association (16-33) :

- Diamètre inférieur à 5 mm : on parle de « petit » anévrisme
- Diamètre compris entre 5 et 8 mm : anévrisme moyen
- Diamètre supérieur à 8 mm : anévrisme géant

A noter que certains facteurs prédictifs de l'apparition, de régression et de persistance de ces anévrismes coronariens ont été identifiés par l'American Heart Association et répertoriés dans la figure ci-dessous (16-33) :

<i>Facteurs prédictifs de développement des anévrismes</i>
Sexe masculin Age inférieur à 1 an et supérieur à 8 ans Fièvre et éruption prolongées (retard de diagnostic) Formes réfractaires ou résistantes (nécessitant une deuxième dose d'Ig IV) Intensité et persistance du syndrome inflammatoire, de la thrombocytose, de l'anémie, de l'hyperleucocytose et de l'élévation de la CRP Persistance d'une albuminémie basse
<i>Facteurs prédictifs de régression des anévrismes</i>
Enfant âgé de moins de un an Caractéristiques des anévrismes Petite taille Morphologie fusiforme Localisation distale
<i>Facteurs prédictifs de persistance des anévrismes et risques encourus</i>
Anévrismes géants (> 8 mm) Morphologie sacculaire Risques : Thrombose Infarctus Cicatrisation avec sténoses au bout proximal et distal de l'anévrisme

Tableau II. Facteurs de risque et évolutivité des anévrismes coronariens (33)

Les anévrysmes se forment en plusieurs stades et sont consécutifs à l'atteinte progressive de la paroi vasculaire (16) :

- Atteinte de l'endothélium avec dissociation des cellules et œdème sous-endothélial lié à une accumulation de cellules mononuclées
- Puis progression de l'inflammation jusqu'à la média, de part l'adventice et la lumière du vaisseau
- Rupture de la limitante élastique interne et destruction de la média : l'anévrysme se constitue.

Cependant, cette étape n'est pas la dernière : en effet, l'inflammation continue à altérer les structures histologiques entraînant des phénomènes de remodelage et de sténose. La paroi vasculaire reste tout de même plus rigide qu'une paroi vasculaire non atteinte, même après la régression des anévrysmes : l'endothélium est dysfonctionnel, l'intima est épaissie ; les lésions ressemblent en réalité à des atteintes athéromateuses débutantes (16).

A propos de l'évolution de ces anévrysmes, celle-ci dépend évidemment de leur diamètre et de leur morphologie : 50 % des anévrysmes modérés régressent complètement, 20 % se sténosent et 40 % persistent sans sténose. Les anévrysmes géants sont les plus redoutables : ils ne régressent jamais et finissent toujours soit par se sténoser, soit par s'obstruer complètement.

L'occlusion est favorisée par la stagnation du sang, l'activation des thrombocytes ainsi que la diminution des forces de cisaillement au niveau de l'anévrysme (2-16).

2) Diagnostic

❖ L'échocardiographie :

C'est l'examen de choix pour la détection des anévrysmes, celui-ci ayant fait preuve d'une grande sensibilité et spécificité et permettant une bonne évaluation de l'état des coronaires. Il doit être réalisé le plus tôt possible et ne doit pas retarder le début du traitement par Ig IV. Le nombre, la localisation, la morphologie ainsi que le diamètre des éventuels anévrysmes doivent évidemment figurer sur le compte-rendu pour les raisons vues

précédemment. Doit être également mentionné le diamètre interne des coronaires ainsi que la présence ou pas d'un thrombus.

Ainsi, la présence de la moindre atteinte des coronaires sera aperçue, que ce soit une simple irrégularité de la paroi vasculaire ou juste une dilatation. Une évaluation complète de la fonction ventriculaire gauche doit également être faite pour détecter une éventuelle insuffisance et on recherchera également une éventuelle dilatation de la racine aortique, un épanchement péricardique ou encore une fuite valvulaire.

Si aucune complication n'est retrouvée, cet examen devra être réalisé : lors du diagnostic, deux semaines plus tard puis 6 à 8 semaines après le début de la maladie (16).

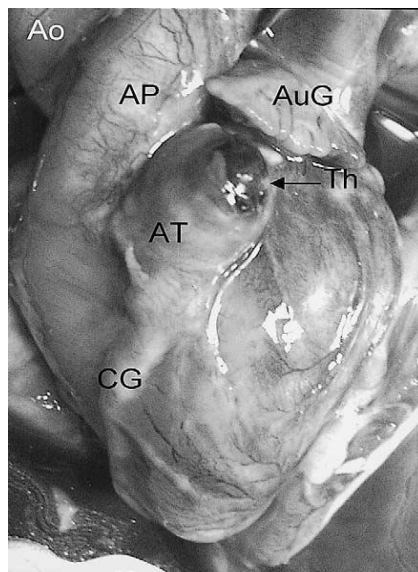


Figure 32. Anévrysme thrombosé (Th) et rompu à l'origine de l'artère coronaire gauche (CG) dilatée (17)

8) Evolution de la maladie

On sépare essentiellement la maladie en trois phases (7-8) :

- a. la première phase dite « aigue »
- b. la seconde phase dite « subaigue »
- c. la dernière phase dite « de convalescence »

1) *La phase aiguë (j 0 – j 10)*

Elle dure environ dix jours et c'est durant cette phase que le diagnostic doit être posé pour discuter précocement l'administration d'un traitement par Ig IV au patient. A ce stade de la maladie, l'atteinte cardio-vasculaire est encore rare. Ce stade est surtout caractérisé par l'apparition de la fièvre brutale et persistante (7-8-33).

2) *La phase subaigüe (j 10 – j 20)*

Elle dure autour d'une semaine et débute, chez les cas typiques, après le dixième jour. La disparition progressive de la fièvre laisse place aux signes cutanéomuqueux à type de desquamation péri-ungéale, auxquels s'ajoutent souvent des adénopathies. Le diagnostic d'atteinte coronarienne venant compliquer la maladie sera le plus souvent diagnostiqué lors de cette phase et il touche environ un patient sur deux (7-8-33).

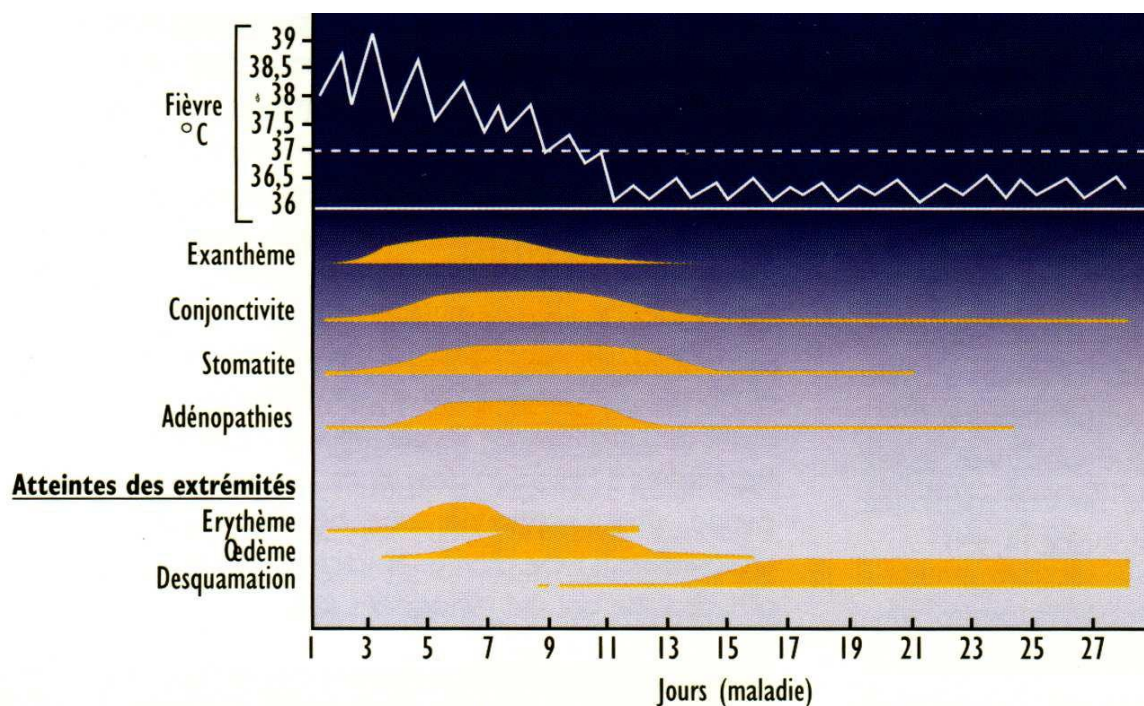


Figure 33. Schéma reprenant l'évolution de la maladie (31)

3) la phase de convalescence (j 20 à j 70)

Celle-ci dure environ deux mois et débute au 20^{ème} jour de la maladie. Elle est caractérisée par la disparition quasi-totale et progressive des signes cliniques et biologiques. Néanmoins, c'est durant cette phase que vont apparaître de réelles lésions coronaires comme les anévrysmes, qui vont venir confirmer l'atteinte coronarienne apparue lors de la phase subaigüe de la maladie.

Une « dernière phase » sera alors présente chez les patients atteints de complications coronariennes. En effet, celles-ci vont évoluer, le plus souvent vers une cicatrisation des lésions avec un comblement de l'anévrysme et la restitution d'une lumière intra-artérielle de calibre normal. Cela se fait, dans 50 % des cas, durant les deux années qui suivent la maladie, surtout en présence d'anévrysmes de taille modérée.

Néanmoins, cela va entraîner un épaissement cicatriciel de la paroi de l'intima ce qui mènera le corps médical à préconiser une prévention précoce des facteurs de risque cardiovasculaires chez ces patients, lorsqu'ils auront atteint l'âge adulte. Malheureusement, les anévrysmes de taille géante (> 8mm), contrairement aux anévrysmes de taille inférieure, régressent très difficilement, entraînant ainsi un risque important de complications graves à type de thrombose et d'infarctus du myocarde. De ce fait, un suivi à long terme s'impose chez les patients souffrant de lésions coronaires persistantes (7-8-33).

9) Diagnostics différentiels de la maladie

Celui-ci se pose avec les principales pathologies répertoriées ci-dessous, dans le tableau III (7-8-9).

De multiples pathologies peuvent être confondues avec la MK ce qui peut entraîner des retards de diagnostic (51-52-53-54). L'absence actuelle de signe biologique spécifique à la maladie de Kawasaki empêche la distinction rapide de la maladie lorsque l'on se trouve en présence d'un tableau clinique pouvant être attribué à plusieurs pathologies.

	Syndrome de Kawasaki	Scarlatine streptococcique ou staphylococcique	Syndrome de choc toxique	Toxidermies : exemple de la carbamazépine	Leptospirose
Age	6 mois - 5 ans	2-8 ans	Adolescence	Indifférent	> 2 ans
Fièvre	Prolongée	Variable	< 10 jours	Fréquente	Variable, élevée
Yeux	Conjonctivite bilatérale non purulente	Conjonctivite bilatérale purulente	Conjonctivite bilatérale non purulente	Parfois brûlures oculaires	Conjonctivite bilatérale non purulente, uvéite et hémorragie conjonctivale possibles
Lèvres	Chéilite : rouges, sèches, fissurées	Inchangées	Rouges (chéilite possible)	Œdème possible (œdème du visage associé)	Inchangées
Muqueuse buccale	Erythème diffus ; « langue framboisée »	Pharyngite +/- pétéchies palatines	Erythème pharyngite	Pharyngite, lésions aphtoides	Pharyngite, herpès labial possible
Extrémités	Œdème, érythème, desquamation des paumes et plantes	Pas d'érythème ; desquamation possible en doigts de gants	Oedèmes mains et pieds	Œdème possible, érythème maculo-papuleux +/- bulles	Desquamation possible, gangrène (rare)
Exanthème	Rash polymorphe	Exanthème scarlatiniforme	Exanthème scarlatiniforme	Eruption étendue, érythémateuse avec érosion ; « bulles »	Exanthème maculo-papuleux, purpura
Adénopathies cervicales	Volumineuses et souvent unilatérales	+/- présentes, purulentes ou non	Absentes le plus souvent	Polyadénopathies	Inconstantes, non purulentes
Autres	Diarrhée, rhinorée, arthralgies, méningite, atteinte coronarienne...	+/- malaises, vomissements	Diarrhée, céphalées, confusion, hypotension,	Traitement anti-épileptique : carbamazépine, atteinte du foie	Méningite, arthralgies...
Caractérisation	Critères cliniques	Prélèvement de gorge (si streptocoque)	Isolement du germe producteur de toxine	Anamnèse, nouveaux traitements instaurés	Examen direct, sérologies

Tableau III. Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Kawasaki

Cependant, d'autres pathologies sont à éliminer avant d'évoquer une maladie de Kawasaki, comme notamment :

- certaines toxidermies, notamment les « Dress syndrome » dues à la carbamazépine chez les enfants anti-épileptiques
- des infections virales comme la rougeole, la rubéole ou parasitaires, comme la toxoplasmose.
- une infection à *Yersinia* ou encore à *Mycoplasma pneumoniae* sont à écarter par la pratique de diagnostics sérologiques.
- des maladies auto-immunes comme la périartérite noueuse du nourrisson dont la forme sévère peut également induire des atteintes coronariennes ou encore la sarcoïdose.

Sur le tableau ci-dessus, on voit bien que la limite entre diagnostic différentiel et étiologique est ambiguë.

En conséquent, le diagnostic de la MK ne pourra être posé qu'après exclusion des précédentes pathologies et ceci ne sera fait qu'après la réalisation rapide d'un bilan étiologique complet.

10) Bilan à réaliser face une suspicion de MK

De ce fait, un bilan exhaustif et indispensable doit être réalisé face à un jeune patient suspecté de la MK avec :

1) Bilan infectieux

- bandelette urinaire, examen cytobactériologique des urines
- hémocultures
- prélèvements bactériologiques : gorge, recherche éventuelle de toxine, strepto-test
- coproculture : recherche de *Yersinia*, virologie des selles

- sérologies : rougeole, rubéole, adénovirus, rotavirus, virus d'Epstein Barr (EBV), mycoplasmes, leptospirose, yersiniose (18).

2) *Bilan sanguin*

- numération formule sanguine
- vitesse de sédimentation (VS)
- taux du fibrinogène
- CRP, transaminases, bilirubine

3) *ECG et échographie cardiaque,*

Et éventuellement, une échographie abdominale.

11) Traitement

Selon la maladie et son évolution, différents traitements successifs peuvent être instaurés.

Le but du traitement de la MK est multiple :

- supprimer les phénomènes inflammatoires
- enrayer la fièvre
- et surtout réduire le risque d'anévrysmes notamment au niveau des artères coronaires (26).

Il doit être le plus précoce possible ; l'idéal est de l'instaurer au cours de la phase aigue, durant la première semaine. Toutefois, en présence de signes d'inflammation persistants, on peut procéder au traitement même après les dix premiers jours (18).

Il y a essentiellement un traitement de première intention reconnu actuellement comme le « gold standard » (21). Seules les Ig intraveineuses administrées précocement ont une efficacité démontrée dans la prévention des complications vasculaires coronariennes (8). La

majorité des enfants répondent bien à ce traitement qui permet de diminuer l'intensité et la durée de la fièvre mais il a également démontré qu'il permettait de diminuer l'incidence des anévrismes coronariens (21-23).

1) Gold standard :

Celui-ci consiste en l'administration d'Ig IV à la dose unique de 2g/kg par voie intraveineuse en perfusion lente pendant dix à douze heures, associée à 80 à 100 mg/kg/jour d'acide acétylsalicylique (AAS) dans la phase primaire et aigüe de la maladie (21-22).

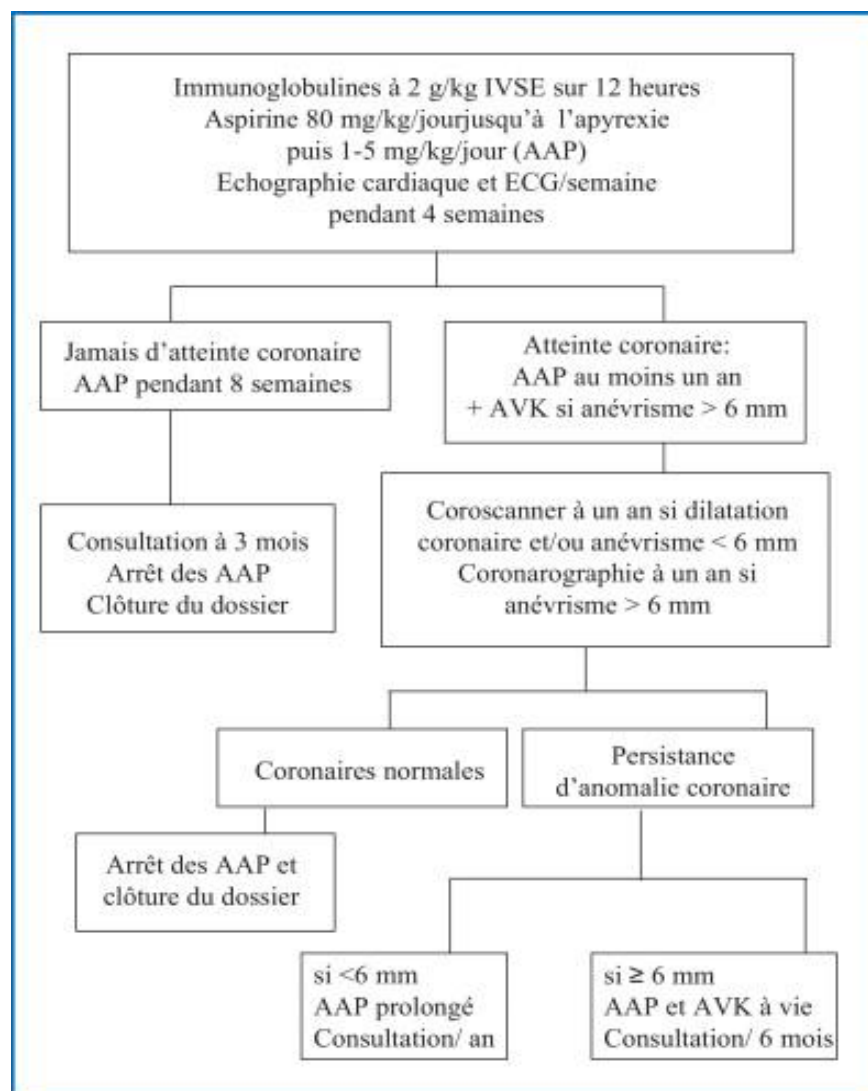


Figure 34. Prise en charge de la maladie de Kawasaki : recommandations à l'Hôpital Necker à Paris (33)

(AAP : anti-aggrégant plaquettaire, AVK : anti-vitamine K, ECG : électrocardiogramme, IVSE : intraveineux à la seringue électrique)

❖ Concernant les immunoglobulines :

- Ce sont des médicaments dérivés du sang : la prescription doit être notée dans le dossier transfusionnel et le carnet de santé de l'enfant.
- Les principales spécialités utilisées en France sont : Tégélines ®, Clayrig ®.
- La dose d'Ig IV doit idéalement être administrée dans les dix premiers jours de la maladie (26).
- La perfusion lente est recommandée pour éviter les effets indésirables (malaise, hypotension, frissons...).
- La dose unique de 2g/kg a montré un bénéfice supérieur par rapport à l'administration successive de doses multiples (25). En effet, l'étude multicentrique de Newburger et al, qui incluait 549 patients américains ayant présenté une MK aigue montra que le risque d'anomalies coronariennes et la durée de la fièvre étaient plus diminués chez les enfants traités par une dose unique et importante d'Ig IV que chez les enfants traités pendant quatre jours par une dose quotidienne de 400mg/kg (25). De plus, cette importante dose est aussi bien tolérée que les doses fractionnées (25).

En effet, il a été clairement démontré que la prévalence des anomalies coronariennes dépend de la dose d'immunoglobulines et non pas de la dose d'aspirine administrée, le traitement par immunoglobulines par voie intraveineuse permettant de réduire la fréquence des anévrismes coronaires à moins de 5 % (18).

- Concernant les mécanismes d'action des Ig IV, ceux-ci ne sont pas encore clairement identifiés mais ils sont multiples : on suppose l'effet d'anticorps spécifiques contre des toxines ou agents infectieux, l'accélération de la clairance des fractions du complément ou encore le blocage de l'interaction entre les cellules Natural Killer et les cellules endothéliales (2-18-57). On pense également que les Ig IV induisent la synthèse d'antagonistes des récepteurs aux interleukines 1 et 8, cytokines jouant un rôle prépondérant dans l'inflammation et la fièvre (2).

Les résultats in vitro montre un blocage de la prolifération des cellules endothéliales et de la synthèse de cytokines et molécules d'adhésion qui participent à la migration des leucocytes sur le site d'infection (2-57).

Il semblerait que tous ces phénomènes soient impliqués lors du processus de guérison (57).

❖ Concernant l'acide acétylsalicylique (AAS) :

- La pratique qui se fait le plus est de prescrire 50 mg/jour d'AAS avant l'âge de un an et 100 mg / jour après l'âge de un an, durant la phase inflammatoire aigüe de la maladie et en quatre doses par jour (2-7). Ces fortes doses ont pour but initial de réduire l'inflammation.
- Quarante-huit à soixante-douze heures après l'obtention de l'apyrexie, la plupart des équipes notamment américaines diminuent la dose d'AAS initialement instaurée pour passer à une dose unique quotidienne anti-aggrégante, soit 3 à 5 mg/kg/jour qui sera administrée chez l'enfant pendant 6 à 8 semaines jusqu'à résolution du syndrome inflammatoire voire plus en cas de détection d'anomalies coronariennes (2-21).
- En cas d'anévrisme, le traitement est maintenu jusqu'à régression de ceux-ci voire à vie s'ils persistent (18).
- Les anévrysmes « géants » peuvent eux imposer la mise en place d'un traitement anticoagulant par antivitamine-K (AVK) ou héparine, selon le cas (18).
- Néanmoins, l'AAS n'a jamais démontré à lui seul son efficacité à diminuer le risque d'apparition d'anévrysmes au niveau des coronaires. Une méta-analyse montre que la réduction de l'incidence des lésions artérielles est indépendante de la dose d'aspirine (26-56). En effet, l'AAS est en réalité associé aux Ig IV car des études ont démontré que par ces actions anti-pyrétique, anti-inflammatoire et surtout anti-plaquettaire, il permettait de diminuer le risque de mortalité liée à une thrombose de l'artère coronaire (26).
- En l'absence de complications cardiaques, une faible dose est maintenue jusqu'à la normalisation de la vitesse de sédimentation et de la numération plaquettaire (18).

Malheureusement, 11 à 28 % des patients sont réfractaires à ce traitement avec :

- soit une persistance de la fièvre
- soit une recrudescence du syndrome, souvent dans les 36 à 48 heures suivant l'administration du traitement (21-26-23).

On parle de « **cas réfractaire** » quand la fièvre persiste ou récidive 36 heures après la fin de l'administration de la dose d'Ig (18-55).

2) Traitement des cas réfractaires

Il faut savoir que plus la durée de la fièvre est longue, plus le risque de survenue d'anévrismes est augmenté. Ainsi, ces patients « résistants aux Ig IV » ont un risque plus important de développer des complications coronariennes (23-55).

Ceci est d'autant plus important qu'il est à l'heure actuelle impossible de savoir quel patient sera réfractaire au traitement conventionnel initial (26).

Cependant, des critères prédictifs de résistance aux Ig IV ont été identifiés et ces non-répondeurs devront recevoir une deuxième dose d'Ig IV (33).

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

Tableau IV. Critères prédictifs de résistance aux Ig IV dans la maladie de Kawasaki (33)

Nous distinguons en fait deux types de cas :

- Les patients qui vont répondre à une deuxième injection d'Ig IV : ils constituent deux tiers des cas.
- Ceux qui seront « définitivement » réfractaires au traitement initial et pour lesquels une autre alternative thérapeutique devra rapidement être initiée, soit un tiers des patients. Ceci n'est pas négligeable lorsque l'on considère les graves complications pouvant apparaître en l'absence de traitement efficace.

Dans le premier cas de figure, si la fièvre persiste, une seconde voire une troisième dose d'Ig IV aux modalités d'administration identiques à la première seront administrées, soit 2g/kg en dose unique en perfusion lente. C'est la conduite à tenir suggérée dans la plupart des références. En moyenne, on constate une disparition de la fièvre chez 80% des patients initialement réfractaires à ce traitement (23-26-27).

Des doses inférieures et éventuellement multiples d'Ig (comme par exemple : 1mg/kg) sont parfois préférées dans certains établissements, notamment quand le patient est très jeune, mais certaines études démontrent que l'incidence des lésions coronaires sont moindres lorsque la dose de 2g/kg est réitérée. A noter cependant que les patients plus jeunes sont également plus à risque de complications (26).

3) Traitement des patients « résistants aux immunoglobulines »

Actuellement, deux alternatives thérapeutiques s'ouvrent à ces patients :

- *La corticothérapie*, qui a été longtemps contre-indiquée mais des études récentes ont démontré son efficacité et elle peut être conseillée en cas d'échec du traitement initial (18).
- L'utilisation de *l'infliximab* ; en effet, des taux sériques élevés de TNF- α constatés chez certains patients ont amené les médecins à utiliser cette molécule qui s'est révélée être intéressante chez des cas résistants au traitement par Ig. Cependant, cette stratégie thérapeutique est encore peu explorée et les modalités d'utilisation n'ont pas été encore précisées (23-27).

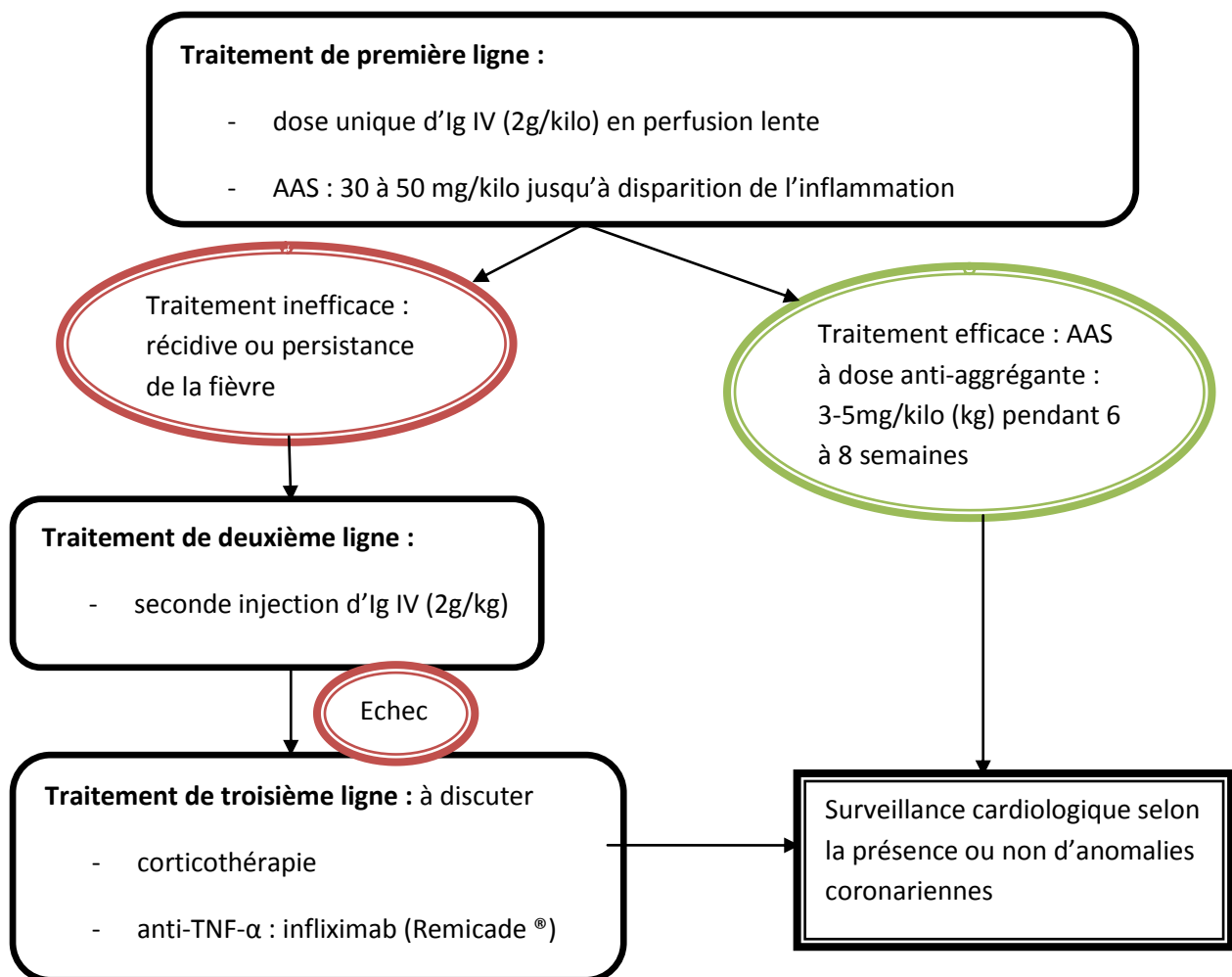


Figure 35. Traitement de la maladie de Kawasaki

11.3.1) Place de la corticothérapie

Les corticostéroïdes sont prescrits en raison de leurs effets anti-inflammatoires, dans de nombreuses vascularites d'où leur utilisation légitime dans la MK. Néanmoins, ces molécules ont longtemps été contestées pour la prise en charge de cette maladie du fait de leur possible effet néfaste sur les artères coronaires. Une grande étude multicentrique récente a évalué de façon prospective et randomisée le bénéfice qu'aurait un bolus de 30 mg/kg de méthylprednisolone administrée en IV en plus du traitement conventionnel initial associant des Ig IV à la dose de 2 g/kg et de l'AAS (21). Cette étude montre que l'addition de ce bolus n'apportait aucun bénéfice au niveau du nombre de jours d'hospitalisation, de durée de la fièvre et la taille des coronaires n'évoluait pas à la suite du traitement.

Une autre étude portant cette fois sur l'utilisation de la dexaméthasone aboutit pratiquement aux mêmes conclusions : aucun bénéfice n'est constaté sur le risque de lésions coronaires, risque principal de la maladie mais une résolution plus rapide du syndrome inflammatoire fut constatée (59).

- ⇒ Dans la phase aigüe, il n'y aurait donc aucun réel bénéfice à ajouter au traitement conventionnel de la méthylprednisolone.

Chez les patients réfractaires au traitement initial, les données de la littérature concernant le rôle des corticoïdes dans la MK restent limitées et ne fournissent pas un bon niveau d'évidence, les études étant essentiellement non prospectives, ou non contrôlées ni randomisées (21). Néanmoins, une étude rétrospective récente chez 32 patients atteints de MK réfractaire au traitement standard a montré des résultats encourageants (58). L'indication des corticoïdes était dans 81 % des cas la persistance de la fièvre après un traitement par Ig IV, dans 19 % des cas (cinq patients) l'existence d'une insuffisance cardiaque congestive et chez un patient la persistance de symptômes inflammatoires liés à la MK.

Dans l'étude mentionnée ci-dessus, 96 % des patients ont reçu un bolus de corticoïdes IV. 85 % des patients ont eu une résolution de la fièvre et tous les patients ont observé la disparition des autres signes cliniques typiques de la MK. Seulement quatre patients (dont deux développeront des anévrysmes) auront une récurrence de la fièvre dans les quarante-huit heures, malgré l'obtention d'une apyrexie initiale. Parmi les patients de la série suivis depuis plus d'un an au moment de l'étude, 46 % ont eu une résolution des anomalies coronaires initialement observées (21).

11.3.2) Place de l'infliximab (Remicade ®)

Cette molécule a vu son intérêt augmenter au regard de l'élévation importante des taux de TNF- α constatée lors de la phase aigüe de la MK, événement corrélé au risque d'atteinte coronarienne et d'anévrysme (7-33). Il a été démontré que cette cytokine jouait un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie. En effet, le TNF- α va activer l'endothélium vasculaire et l'expression de certaines chémokines provoquant ainsi le dysfonctionnement et l'apoptose des cellules endothéliales (7). Des études utilisant les anticorps anti-TNF- α ont alors été réalisées afin de déterminer l'éventuel intérêt thérapeutique de cette molécule dans la prise en charge de la MK. Actuellement, l'infliximab n'est utilisé qu'en dernière intention et après

concertation médicale dans les cas de MK réfractaires au traitement usuel et à la corticothérapie (comme à l'hôpital de Grenoble).

D'autres alternatives thérapeutiques sont actuellement étudiées de façon empirique comme notamment l'utilisation du méthotrexate, de la ciclosporine ou encore l'abciximab, inhibiteur des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa notamment chez les patients présentant des anévrysmes de part son effet remodelant au niveau vasculaire. Cependant, les études contrôlées et randomisées manquent à l'appui ; de ce fait, leur utilisation doit rester exceptionnelle et argumentée par des professionnels de santé informés (7-33). Néanmoins, elles laissent entrevoir un espoir quant à la prise en charges des cas réfractaires.

12) Suivi à long terme

La suivi et la surveillance des enfants ayant eu une MK sont indispensables et impératifs, quelque soit la forme de la maladie. Cependant, la surveillance est d'autant plus importante chez les patients présentant des anomalies coronariennes ou des facteurs de risque de rechute. La prise en charge doit donc, de ce fait, être adaptée au risque de complications cardio-vasculaires. Celui-ci peut être évalué à l'aide de la stratification établie par l'American Heart Association qui a défini différents niveaux dépendant du risque de développer un infarctus du myocarde :

- Niveau I : Absence d'anomalies au niveau des artères coronaires à l'échocardiographie, quelque soit le stade de la maladie.
- Niveau II : Dilatation transitoire de l'artère coronaire disparaissant durant les six à huit premières semaines de la maladie.
- Niveau III : Présence d'un seul anévrysme coronarien de taille petite ou moyenne (3 mm < diamètre < 6 mm).
- Niveau IV : Présence d'un ou plusieurs anévrysmes de taille élevée ou « géant » (diamètre > 6 mm), ou présence de plusieurs anévrysmes sur une même artère coronaire, sans obstruction
- Niveau V : Obstruction d'une artère coronaire confirmée par la coronarographie.

Tableau V: Recommandations du suivi à long terme en fonction de la stratification du risque d'infarctus du myocarde selon l'AHA (2-31)

Niveau du risque	Thérapie Médicamenteuse	Recommandations concernant l'activité physique	Modalités du suivi à long terme	Réalisation de tests invasifs
I	AAS pendant les 8 premières semaines	Aucune restriction nécessaire au-delà des 6 à 8 premières semaines	Consultation médicale et évaluation du risque cardio-vasculaire tous les 5 ans	Aucun (Non recommandé)
II	AAS pendant les 8 premières semaines	Aucune restriction nécessaire au-delà des 6 à 8 premières semaines	Consultation médicale et évaluation du risque cardio-vasculaire tous les 3 à 5 ans	Non recommandé
III	AAS à faible dose (3-5 mg /kg/j) jusqu'à régression de l'anévrisme	<ul style="list-style-type: none"> - < de 11 ans : aucune restriction au-delà de 6 à 8 semaines. - entre 11 et 20 ans : restrictions selon résultats à l'épreuve d'effort et à la scintigraphie myocardique - Sports violents ou de contacts déconseillés pour les patients sous antiagrégants plaquettaires. 	<p>Suivi annuel par un cardiologue avec réalisation d'un ECG, d'une échocardiographie et évaluation du risque cardio-vasculaire.</p> <p>Epreuve de stress myocardique tous les 2 ans (chez les plus de 10 ans).</p>	Angiographie à réaliser si suspicion d'une ischémie myocardique au test non-invasif.
IV	<p>Traitement antiagrégant plaquettaire / anticoagulant</p> <p>INR cible entre 2 et 2.5</p> <p>Traitement à long terme en cas d'anévrisme géant</p>	<p>Contre-indication (CI) des sports violents ou de contact en raison du risque hémorragique sous AVK</p> <p>Recommandations pour les autres sports dépendent des résultats à l'épreuve d'effort et la scintigraphie myocardique</p>	<p>Suivi biannuel par un cardiologue avec réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie ;</p> <p>Scintigraphie myocardique si ischémie ou à un an</p>	<p>- Première coronarographie dans les 6 à 12 mois ; plus tôt si signes d'ischémie</p> <p>- A répéter en cas de signes cliniques, biologiques ou tests non invasifs suggérant une ischémie myocardique</p>
V	- AAS à vie ; associé à un AVK (warfarine) si anévrisme géant persistant +/- β-bloquants, à discuter, pour réduire la consommation myocardique en O2	<ul style="list-style-type: none"> - CI des sports violents ou de contact en raison du risque hémorragique sous AVK - Pour les autres activités physiques, restrictions selon résultats à l'épreuve d'effort et à la scintigraphie myocardique. 	<p>Suivi biannuel par un cardiologue mois avec ECG et échocardiographie ;</p> <p>Scintigraphie myocardique si ischémie ou à un an</p>	L'angiographie est recommandée pour évaluer le réseau collatéral et guider la stratégie thérapeutique (chirurgie ou angioplastie)

13) Rôle du pharmacien

Malgré la prévalence assez faible de la maladie de Kawasaki, l'incidence de ce syndrome ne cesse d'augmenter notamment dans les pays asiatiques. De ce fait, le rôle du pharmacien notamment depuis son rôle nouveau dans l'éducation thérapeutique du patient avec la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (HPST), devient dès lors prépondérant.

En effet, il a un rôle à jouer notamment face aux parents des enfants souffrant de la MK, rôle d'autant plus important quand ces patients souffrent d'une forme compliquée et de problèmes cardio-vasculaires.

Comme nous l'avons vu précédemment, selon la présence ou non de complications coronariennes, des traitements anti-aggrégants ou anti-coagulants peuvent être instaurés à long terme voire même à vie pour les porteurs d'anévrismes géants. L'éducation thérapeutique des parents et notamment des patients, selon l'âge, devient d'autant plus importante, notamment lorsqu'un traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK) est instauré. Dans le tableau I, nous avons également évoqué le fait que selon l'atteinte et le niveau de risque, des recommandations peuvent être faites concernant la pratique d'une activité physique régulière. Nos conseils peuvent être alors d'un intérêt majeur quand le patient est scolarisé. Des conseils impératifs devront être divulgués à l'école au sujet de cette maladie pour une bonne prise en charge thérapeutique du patient au sein de l'établissement.

Afin que les parents puissent informer l'école de façon claire, il faut qu'ils aient reçu une information précise et complète au sujet de la MK, des complications dont souffrent l'enfant et de l'influence que cela peut avoir sur son traitement et son mode de vie. Pour parfaire son rôle de conseiller en tant que professionnel de santé, il serait plus que préférable de joindre le médecin qui s'occupe du suivi du patient afin de coordonner les soins. De ce fait, le pharmacien d'officine doit connaître les grandes caractéristiques de cette maladie afin de pouvoir orienter et informer de façon claire le patient et son entourage.

Nous aborderons alors deux grands axes de conseils :

- 1) Le traitement médicamenteux
- 2) L'activité physique

1) Le traitement médicamenteux

❖ Acide acétylsalicylique

Cette molécule est systématiquement prescrite dans la prise en charge de la MK, quelque soit la forme et pour des durée variables. Des précautions en découlent. Il faut :

- Informer sur le risque hémorragique néanmoins plus faible qu'avec les anticoagulants mais évident.

- Préciser aux parents qu'il ne faut pas associer à ce traitement des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de l'aspirine à forte dose notamment à cause du risque ulcéreux et hémorragique potentialisé.

- Parler aussi du respect absolu des doses et de l'importance de l'observance de ce traitement instauré par le médecin et qu'il ne faut en aucun cas arrêter sans avis médical.

On peut également préciser pourquoi de l'AAS a été prescrit dans la MK et son rôle anti-aggrégant.

❖ Anti-vitamine K

Des entretiens thérapeutiques liés à la prise de ces médicaments, souvent prescrit en cas d'anévrismes persistants et importants, doivent être proposés aux parents du patient afin de les informer sur les points les plus importants de ces médicaments ; le but étant d'optimiser la prise en charge thérapeutique de l'enfant atteint de la maladie et éviter les accidents iatrogènes qui peuvent être dramatiques.

i. Rôle de la thérapeutique :

Faire régresser ou stabiliser les anévrismes existants et prévenir le risque de thrombose et d'obstruction des vaisseaux qui ont été altérés par l'inflammation et la maladie (7-16).

ii. Risque hémorragique

Celui-ci est lié à l'International Normalized Ratio (INR) et au traitement. Il est potentialisé si de l'AAS et un anti-vitamine K sont associés. En effet, il faut insister sur le fait que ce médicament a pour rôle de fluidifier le sang permettant ainsi son écoulement de manière facilitée au sein des vaisseaux sanguins. De ce fait, un choc traumatique, une chute ou un coup entraîne plus facilement un saignement abondant associé à un mécanisme de coagulation « retardé » ; c'est ce qu'on appelle le risque hémorragique. Il en découle de nombreuses précautions, notamment concernant l'alimentation et la pratique sportive.

iii. Suivi biologique et INR

Il est indispensable d'expliquer la notion d'INR au patient : que représente-il ? Pourquoi est-il surveillé ? Quelles sont les valeurs cibles ? La délivrance d'un carnet de suivi d'INR est indispensable en termes d'observance, de traçabilité et de surveillance.

Bien rappeler qu'en cas de valeur inférieure à 2 ou supérieure à 3, le patient ou son tuteur doit mettre au courant rapidement le médecin ou le pharmacien. Depuis 2008, les enfants traités par des AVK pour une MK peuvent bénéficier d'un dispositif d'automesure de l'INR (comme le CoaguChek XS ®), dispositif qui mesure à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt le degré d'anticoagulation et donc l'INR. La goutte de sang est recueillie sur une bandelette qui contient de la thromboplastine, un réactif qui active la coagulation entraînant ainsi la formation de thrombine. De ce fait, le lecteur mesure le temps nécessaire à la formation de la thrombine et convertit cette donnée en INR. Ces dispositifs se sont montrés efficaces en termes de suivi mais également de confort de vie et sont remboursables sur prescription. Leur prescription est toutefois très encadrée et nécessite au préalable une formation initiale complète de l'enfant ou d'un membre de l'entourage dans un service de cardiologie référent. Cette formation, théorique et pratique est indispensable ; sa réalisation, l'assimilation et la mémorisation des informations transmises sont obligatoires pour autoriser la prescription du dispositif. Par la suite, des contrôles de bonne compréhension sont réalisés tous les trois à six mois par ce même service afin de s'assurer du bon usage du dispositif. De plus, l'ordonnance doit être accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant et au laboratoire d'analyses médicales qui effectue les contrôles d'INR (62).

iv. Alimentation

Beaucoup d'aliments courants sont riches en Vitamine K ; le pharmacien doit remettre au patient et aux parents une liste mentionnant ces aliments : tomates, brocolis, choux...

Il faut également expliquer simplement pourquoi leur consommation doit être surveillée et quel est leur rapport avec le médicament.

v. Médication familiale et « carte »

Informé (surtout les parents) sur le fait que tout professionnel de santé, professionnel scolaire si l'enfant est scolarisé ou en crèche, doit être informé sur la prise de ce traitement AVK par le patient afin de pouvoir anticiper les interactions possibles avec d'autres médicaments, notamment ceux pris en automédication.

vii. Signes de surdosage et conduite à tenir

Les signes de surdosage en anti-vitamine K doivent absolument être connus des parents afin de pouvoir rapidement les détecter et prendre les mesures nécessaires. Il faudrait également que l'enfant, s'il est en âge de comprendre, puisse mettre au courant ses parents en cas de survenue de ce type de symptômes en leur absence. Toute chute ou traumatisme, survenant en milieu extérieur ou dans l'enceinte de l'école, doit être pris en charge et exploré.

2) *L'activité physique*


- Les sports violents, à forte endurance ou traumatiques ne peuvent être pratiqués par le patient souffrant de complications anévrysmales et mis sous traitement anticoagulant.
- Informer les parents sur les risques de pratiquer de telles activités au regard de la maladie de leur enfant est impératif.
- Rappeler aux parents d'informer rapidement l'école au sujet des restrictions concernant les activités sportives et disposer d'un courrier médical explicatif réalisé par le médecin chargé du suivi de l'enfant.
- Expliquer que l'enfant peut cependant pratiquer une activité physique douce et adaptée à sa pathologie.


La fiche synthétique ci-dessous établie par le Docteur Girodias, urgentiste à l'Hôpital Sainte-Justine à Montréal, est destinée aux professionnels de santé.


Elle résume parfaitement la maladie et il serait judicieux que les pharmaciens en disposent afin d'avoir en tête les principales caractéristiques de la maladie et pouvoir de ce fait les reconnaître.


Ainsi, ils pourront en cas d'évocation de ces symptômes par un parent inquiet venant à l'officine penser à cette maladie et diriger la famille vers un médecin ou une structure médicale.


MALADIE DE KAWASAKI


 Cause inconnue


 **INCUBATION:** durée inconnue

 Toutes saisons


 Âge préscolaire


 **CONTAGIOSITÉ:** maladie très peu contagieuse


 **ÉVICTION SCOLAIRE** jusqu'à rétablissement de l'enfant


 Fièvre élevée


- Irritabilité
- Adénopathie cervicale
- Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements


 Yeux rouges


 **SIGNE PARTICULIER.** Danger cardiaque


 **NE PAS CONFONDRE AVEC :**
scarlatine, rougeole, exanthème viral non spécifique, arthrite rhumatoïde, choc toxique, syndrome de Stevens-Johnson



ÉVOLUTION. Le plus souvent guérison complète; parfois séquelles cardiaques 


COMPLICATIONS: anévrismes coronariens, infarctus myocardique 



FACTEURS DE RISQUE : race jaune, sexe masculin, âge an, fièvre jours 



RISQUE EMBRYO-FŒTAL négligeable (?) 

ÉRUPTION VÉSICULEUSE

- Rash généralisé polymorphe (le plus souvent aspect maculo-papuleux, morbilliforme ou scarlatiniforme et localisation tronculaire).
- Rougeur et gonflement des mains et des pieds.
- Secondairement desquamation péri-unguéale et palmo-plantaire.
- Anomalies bucco-labiales (érythème buccal et pharyngé, langue framboisée, lèvres rouges et fissurées.



 **TRAITEMENT**  gammaglobulines immunes en perfusion iv et aspirine

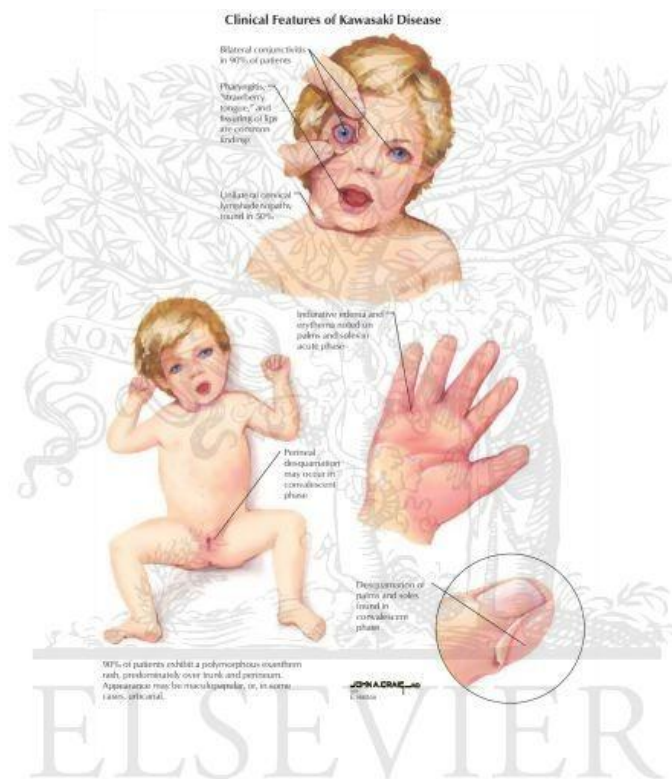
 **PRÉVENTION.** Surveillance 

Girodias / Hôpital Sainte-Justine, Montréal / 2006 8

Fiche disponible sur : <http://www.infosanteprevention.net/spip.php?article83>

DEUXIEME PARTIE :

Cas cliniques



INTRODUCTION

C'est lors d'un stage de trois mois en pédiatrie polyvalente que j'ai eu l'occasion de rencontrer ces trois patients atteints de la maladie de Kawasaki. Ce stage a été effectué dans le cadre de l'externat de 5^{ème} année de pharmacie au Centre Hospitalier de Grenoble, à l'Hôpital Couple-Enfant, début 2012. Il m'a permis de découvrir cette maladie qui reste peu connue du grand public et donné l'idée de mon sujet de thèse.

Initialement, c'est le nom de la maladie qui m'intrigua, lors de l'hospitalisation du premier patient. Quelle était cette maladie qui touchait les enfants en bas âge et aboutissait à un traitement à base de Tégélines® et d'aspirine ? La curiosité me poussa à me documenter à ce sujet et je découvris alors sa complexité et son caractère « dramatique » : cette maladie à étiologie inconnue touchait les tout-petits, son diagnostic était complexe et surtout, les symptômes initiaux en apparence bénins pouvaient, sans traitement, engendrer des complications graves voire fatales avec apparition possible d'anévrysmes pouvant aboutir à des traitements anti-coagulants à vie. Je décidai alors de réaliser ma thèse à ce sujet, afin d'en apprendre un peu plus.

Comme mentionné ci-dessus, je pense qu'il est indispensable que chaque pharmacien connaisse cette pathologie et ce pour plusieurs raisons : tout d'abord, les signes cliniques sont bénins et peuvent être confondus avec une simple conjonctivite ou un syndrome pseudo-grippal mais l'ensemble de ces cinq critères - la fièvre, la conjonctivite, l'atteinte des extrémités, l'adénopathie cervicale et l'exanthème - est indissociable et devrait être reconnu par un pharmacien et lui évoquer cette maladie. De plus, lorsque l'on connaît les complications cardiaques que peut engendrer cette maladie en l'absence de traitement, il est de notre devoir de diriger vers un médecin l'éventuel parent évoquant ce syndrome adéno-cutanéomuqueux à son pharmacien d'officine.

Puis notre rôle est double puisque l'on intervient à tous les stades de la pathologie : lors de la déclaration de la maladie, en cas de complications et surtout, au sujet du traitement de ces complications, notamment par des anticoagulants. L'éducation, l'information, le conseil des parents et éventuellement de l'enfant en âge de comprendre sont primordiaux, au sujet de la maladie mais également du traitement.

1) Cas N°1 : Maladie de Kawasaki complète sans complications

1.1) Description du cas :

A.L., 16 mois, consulte aux urgences le 16/02 sur les conseils d'une amie de la maman, elle-même pédiatre.

Les antécédents personnels révèlent que son statut était CMV positif à la naissance, due à une infection contractée par sa mère, CMV positif en fin de grossesse. On note également l'adoption récente par les parents d'un petit garçon provenant du Niger.

L'anamnèse retrouve que l'enfant souffre d'une *fièvre persistante* et d'un *exanthème* du tronc depuis le 02/02 avec des températures qui s'élèvent à 39° voire 40°. Lors d'une visite chez son médecin traitant le 06/02, celui-ci prescrit de l'Augmentin® (amoxicilline et acide clavulanique) pendant 7 jours pour traiter une otite moyenne aigue.

Après 3 jours de traitement, soit le 10/02, la fièvre chute mais réapparaît 3 jours plus tard, accompagnée d'une éruption au niveau du tronc qui s'étend progressivement, d'un **œdème au niveau des mains et des pieds** et d'une *chéilite* apparue le 12/02, mentionnée par la mère de A.L lors de l'hospitalisation. Celle-ci, devant ce tableau clinique, décide alors d'emmener son enfant à l'hôpital.

Le 14/02, l'examen clinique aux urgences retrouve une fièvre persistante depuis 12 jours, une pâleur ainsi qu'une *irritabilité*. L'examen cutané révèle lui une éruption morbilliforme, érythémato-papuleuse avec des intervalles de peau saine ainsi que des *desquamations* et des oedèmes au niveau des pieds et des mains. Cependant, on note *l'absence d'adénopathies cervicales*. Face à ces symptômes, on suspecte un syndrome viral voire une maladie de Kawasaki.

Néanmoins, devant ces éléments cliniques partiels, une radiographie pulmonaire normale, la disparition de la fièvre et la diminution des symptômes, l'enfant sort de l'hôpital le lendemain avec un traitement anti-pyrétique et l'ordre de consulter si la fièvre récidive. La réapparition d'une hyperthermie avec des températures à 40° le soir même ainsi que l'apparition d'une toux et d'une *conjonctivite bilatérale* amène A.L à consulter à nouveau.

Un bilan biologique est fait et celui-ci révèle une *hyperplaquettose* au taux de 554 G/L ainsi qu'un possible syndrome inflammatoire avec une *VS augmentée* à 65. Le taux de CRP est

cependant normal. L'échocardiographie ne retrouve aucune anomalie : pas d'épanchement péricardique, pas d'anévrysmes et l'aspect des coronaires est normal. L'examen clinique révèle en plus du tableau précédent une *adénopathie sous mandibulaire*, une *langue framboisée* et une angine bilatérale. Les œdèmes au niveau des extrémités ont disparu. L'enfant est donc hospitalisée et surveillée.

Une légère amélioration de l'état de l'enfant est constatée le 17/02 au matin, avec l'éruption cutanée qui ne persiste qu'au niveau des pieds, la disparition de l'adénopathie et de la conjonctivite. Persiste cependant une fièvre avec des températures autour de 37.7° et une langue « rouge » et exfoliée. Le médecin de service évoque alors deux principaux diagnostics : celui évidemment de maladie de Kawasaki ainsi que celui d'une virose, notamment à EBV ou CMV. L'enfant est ce jour mutée en service de pédiatrie polyvalente et un streptotest ® ainsi que des sérologies sont donc réalisées et celles-ci reviennent toutes négatives à l'exception de la présence normale d'IgG spécifiques du CMV. Le 18 et 19/02, on note la disparition de la fièvre mais qui réapparaît le lendemain en début d'après-midi, accompagnée d'une altération de l'état général et d'une irritabilité.

De ce fait, le diagnostic de maladie de Kawasaki est définitivement posé le 20/02 face à la persistance inexplicée de la fièvre, face aux symptômes cliniques ainsi qu'au bilan biologique qui suit :

	Valeurs normales	14/02	16/02	17/02	18/02	20/02	23/02	07/03
CRP	< 10mg/l	Normale	Non rapportée	<u>13mg/l</u>	<u>11mg/l</u>	5 mg/l	9 mg/l	< 3mg/l
VS	< 10 mm/h	<u>65 mm/h</u>	<u>60 mm/h</u>		<u>80 mm/h</u>	<u>100 mm/h</u>		<u>25 mm/h</u>
GB	6-15 G/l	<u>16G/l</u>	<u>21.3 G/l</u>	<u>19.1G/l</u>	<u>19.1 G/l</u>	<u>18.1 G/l</u>	<u>15.2 G/l</u>	<u>18 G/l</u>
Plaquettes	150 – 400 G/l	<u>554G/l</u>	<u>545 G/l</u>	<u>535 G/l</u>	<u>597 G/l</u>	<u>600 G/l</u>	<u>480 G/l</u>	<u>429 G/l</u>
Hb	110-150g/l	Non rapportée	115 g/l	<u>108g/l</u>	110 g/l	<u>104 g/l</u>	<u>107 g/l</u>	113 g/l

En effet, celui-ci révèle un syndrome inflammatoire à bas bruit qui se manifeste par une hyperleucocytose, un taux de CRP mais surtout une VS augmentés. Une franche thrombocytose ainsi qu'une légère anémie sont également présents ce qui oriente le diagnostic. Le médecin prescrit alors immédiatement des Tégélines ® à la dose de 2mg/kg/jour à donner en cure unique sur perfusion IV, soit 18.4 g pour le poids de 9.36 kg, associé à un traitement à base d'Aspirine à dose anti-aggrégante soit 5mg/kg/jour (50mg). Ce traitement sera maintenu jusqu'à régression de l'inflammation. La perfusion est débutée alors le 20/02 à 19h30 mais celle-ci est prématurément arrêtée à la demande de la maman face à l'apparition de frissons et de fièvre chez A.L., effet secondaire connu du traitement. Le 21/02, une nouvelle cure est alors administrée, cette fois complètement mais à des débits cependant plus progressifs.

A la suite de ce traitement, l'état de notre jeune patiente s'améliore rapidement les jours suivants. Une diminution franche des symptômes cliniques et du syndrome inflammatoire est constatée. On note également l'absence de fièvre. L'enfant sort alors de l'hôpital le 24/02 avec néanmoins un traitement à base de paracétamol et d'aspirine à 50mg par jour et un suivi cardiologique mensuel, le syndrome inflammatoire étant toujours présent mais un peu biaisé par la présence d'une otite moyenne aigüe bilatérale. Aucune anomalie cardiaque n'est décelée durant son suivi. Le 20/04 son traitement anti-aggrégant par AAS sera donc arrêté, l'ECG et l'échocardiographie étant absolument normaux ce jour. Néanmoins, une visite à un an d'évolution est proposée, de principe.

1.2) Discussion

Cet enfant a souffert d'une MK typique qui ne s'est pas compliquée d'anévrismes ou d'autres problèmes cardiovasculaires. En effet, le diagnostic assez précoce a permis à l'équipe médicale d'instaurer le traitement à base d'Ig IV à temps, afin d'éviter la survenue éventuelle d'anévrismes. Néanmoins, l'arrêt prématuré de la première perfusion de Tégélines ® est préjudiciable et on peut considérer ici que notre patiente a reçu deux doses d'Ig au lieu d'une dose continue et unique à 2g/kg.

De plus, on notera qu'elle a présenté une forme typique et complète de la maladie puisque quatre sur cinq des signes cliniques majeurs de la MK qui permettent à l'heure actuelle de poser le diagnostic avec certitude sont retrouvés : la fièvre persistant plus de cinq jours d'une manière inexplicée, résistante aux antipyrétiques est associée au départ à un

exanthème touchant le tronc, une chéilite et un œdème au niveau des extrémités. Puis quelques jours plus tard apparaît une conjonctivite bilatérale, signe caractéristique de la maladie. L'examen clinique révélera ensuite une adénopathie cervicale sous-mandibulaire. On peut, au regard de la littérature, identifier les différents stades de la maladie d'une manière plus ou moins précise :

- la phase aiguë débute autour du 2 février, avec l'apparition d'une fièvre brutale et inaugurale de la maladie. Celle-ci persiste plus de 10 jours et résiste aux traitements anti-pyrétique et antibiotique instaurés par le médecin traitant. Puis apparaît ensuite l'éruption morbilliforme, les œdèmes situés aux extrémités et la chéilite, soit une semaine environ après le début de la fièvre ce qui colle avec les données bibliographiques.

- la phase subaiguë débute environ le jour de l'hospitalisation, soit le 15/02. A cette phase sont associées les desquamations palmo-plantaires, la disparition progressive de la fièvre et de l'éruption cutanée.

On note que la conjonctivite est constatée tardivement mais on peut supposer qu'elle a pu apparaître avant sans avoir été décelée lors de l'examen clinique, les données rapportant qu'elle apparaît une semaine après la fièvre environ et dure une à deux semaines en l'absence de traitement (7). Heureusement, aucune complication cardio-vasculaire n'est constatée à ce stade de la maladie.

- la phase de convalescence débute dès la diminution de l'ensemble des symptômes soit autour des 18 et 19/02. A la suite du traitement instauré à la fin de la phase subaiguë, les résultats biologiques tendent à se normaliser et le syndrome inflammatoire finit par disparaître. Lors du contrôle précédent la sortie de notre patiente, aucune lésion n'est décelée à l'échocardiographie.

A propos de l'étiologie de la maladie, on remarquera ici que l'on se trouve en présence d'une patiente qui était infectée par le CMV à la naissance à la suite d'une transmission materno-fœtale. On sait que 75% des primo-infections au CMV ont lieu courant la première année de vie. On peut alors supposer que cet agent infectieux, qui est impliqué dans les maladies cardio-vasculaires et les vascularites, pourrait être à l'origine de la maladie (60). De plus, à un an et demi, le système immunitaire n'étant pas encore complètement mature, l'enfant reste très sensible à tout type d'infection. Concernant les caractéristiques biologiques de la maladie, les perturbations retrouvées sont classiques de la maladie. L'augmentation

franche de la VS et l'hyperleucocytose relevées lors de l'hospitalisation signe l'inflammation systémique, sûrement présente au regard des taux, dès les premiers jours de la maladie.

La thrombocytose est marquée et continue. Elle atteint un pic au 20^{ème} jour d'évolution comme mentionné dans les publications et le taux de plaquettes ne diminuera qu'à la suite du traitement à base de Tégélines ® et d'anti-aggrégants. A propos de la démarche diagnostique, on voit que toute virose a été exclue par la réalisation d'examens adéquats avant de conclure à un cas de maladie de Kawasaki. Celui-ci se confirme par la fièvre qui persiste malgré la prescription d'antipyrétiques, le syndrome inflammatoire marqué et les signes cliniques typiques. Aucun doute ne persiste après l'administration des Tégélines ® qui entraîne la disparition rapide des symptômes et une apyrexie.

A la suite du traitement, l'état général de l'enfant s'améliore très rapidement et elle sortira de l'hôpital sans suivi cardiologique particulier et avec un traitement anti-aggrégant de courte durée.

Pour conclure, nous sommes ici face une forme complète de maladie de Kawasaki sans développement de complications coronariennes et qui ne nécessitera donc pas de suivi particulier par un cardiopédiatre.

2) Cas N°2 : Maladie de Kawasaki complète sans complications

2.1) Description du cas :

Mlle S., 4 ans, sans antécédents particuliers, est amené aux urgences pédiatriques le 14/03 pour *hyperthermie* et asthénie.

A l'anamnèse, on retrouve une quinzaine de jours auparavant une hyperthermie dans un contexte de scarlatine diagnostiquée lors d'une consultation. Un streptotest n'a néanmoins pas été fait.

De l'Amoxicilline est prescrit par SOS médecins à la posologie de 1 g par jour le 27/02. A l'examen clinique, on constate des *oedèmes* au niveau des articulations, une *éruption* douloureuse et des *arthralgies*.

Le 29/02, le tableau clinique s'aggrave : une photophobie apparaît, la fièvre persiste et monte jusqu'à 40°, l'éruption s'intensifie et s'étend à l'ensemble du corps avec une sensation de « brûlure ». Les parents emmènent alors leur enfant voir un médecin qui pense à une réaction allergique à l'Amoxicilline et prescrit alors du Celestene®, du paracétamol ainsi qu'un anti-histaminique. La fièvre tombe et l'éruption cutanée diminue.

La semaine précédant l'hospitalisation, des démangeaisons paroxystiques apparaissent ainsi que des *desquamations* au niveau des doigts lors du frottement.

Deux jours avant l'hospitalisation, la maman consulte à nouveau le médecin traitant après avoir constaté chez son enfant une otalgie droite, une langue blanche et douloureuse ainsi qu'une *conjonctivite* bilatérale. Le médecin prescrit alors de l'Otipax ®, des antibiotiques sous forme de collyre et préconise un rendez-vous chez un ORL. Mais la veille, la fièvre et la photophonopobie réapparaît, la *langue* reste douloureuse et *saburrale*. L'enfant est donc amenée par ses parents aux urgences pédiatriques de Grenoble.

A l'arrivée aux urgences se présente une enfant fatiguée, irritable et avec une perte d'appétit, de la fièvre depuis 24h, une peau très sèche et une langue blanche, saburrale et très chargée. On ne constate cependant pas d'œdème, ni de douleurs au niveau des articulations, ni d'adénopathies.

A l'examen clinique, le médecin retrouve une hyperthermie à 38.6°, une éruption scarlatiniforme qui tend à disparaître, une desquamation palmo-plantaire, une *chéilite* périlabiale, une conjonctivite ainsi qu'une *stomatite*. Devant ce tableau clinique, il pose le diagnostic de maladie de Kawasaki. Pour confirmer le diagnostic, une échographie cardiaque, un bilan sanguin et des sérologies sont réalisées afin d'éliminer les diagnostics différentiels, notamment de toxidermie débutante, d'infections virales type CMV, EBV, grippe, herpes virus et mycoplasmes. Celles-ci reviennent toutes négatives. Au total, les symptômes regroupent : une fièvre persistante depuis plus de 5 jours, une éruption desquamante, une conjonctivite, une photophobie, une peau sèche, une chéilite ainsi qu'une langue saburrale et douloureuse.

Un bilan biologique est également demandé : on y retrouve une anémie avec un taux d'hémoglobine à 88 g/l ainsi qu'un syndrome inflammatoire avec : CRP = 33 mg/l et des leucocytes à un taux de 11.7 G/L.

Un traitement symptomatique est instauré avec la prescription d'un antipyrétique (paracétamol), d'un antibiotique pour la conjonctivite (Vitabact ®) ainsi que de bains de

bouche à faire deux fois par jour pour soulager les douleurs buccales. Le 15/03 au matin, l'enfant présente toujours de la fièvre qui résiste au paracétamol donné en systématique, une rougeur conjonctivale et la desquamation palmo-plantaire est toujours présente. Cependant, l'éruption cutanée scarlatiniforme est en voie de disparition. Elle est donc mutée en service de pédiatrie polyvalente. Face à l'absence d'amélioration de l'état clinique de notre patiente, le médecin qui confirme le diagnostic de maladie de Kawasaki décide alors de traiter M.S en tant que tel et prescrit alors une cure unique de CLAYRIG® (immunoglobulines humaines) à la posologie de 2g/kg qu'elle reçoit en IV sous forme de perfusion le 16/03.

Un traitement à base d'acide acétylsalicylique est parallèlement débuté à la dose de 400mg quatre fois par jour, soit 1.6 g/jour, à prendre pendant les repas. Notre patiente ayant souffert d'une stomatite, le médecin y associe également de l'Esoméprazole en prévention à la dose de 20mg/jour. L'amélioration de l'état général de M.S. à la suite de ce traitement fut rapide et tous les symptômes disparaîtront progressivement les deux jours suivants.

Ci-dessous l'évolution biologique :

	Valeurs normales	14/03	16/03 matin	18/03
CRP	< 5mg/l	<u>33 mg/l</u>	<u>37 mg/l</u>	<u>111 mg/l</u>
Leucocytes	7-11 G/l	<u>11.7 G/l</u>	<u>12.2 G/l</u>	7.8 G/l
Plaquettes	150-400 G/l	<u>428 G/l</u>	<u>508 G/l</u>	381 G/l
Globules rouges	4.1-5.2 T/l	<u>3.21 T/l</u>	<u>3.99 T/l</u>	<u>3.55 T/l</u>
Hémoglobine	120-150 g/l	<u>88 g/l</u>	<u>108 g/l</u>	<u>95 g/l</u>

Ultérieurement, un prélèvement au niveau de la langue révèle que notre patiente souffre d'une candidose buccale. Un traitement à base de Fungizone 10 % est donc instauré. L'enfant sort alors le 21/03, après avoir réalisé une échocardiographie cardiaque qui ne présentait aucune anomalie.

2.2) Discussion :

Nous sommes face à une forme assez typique de la MK. Notre patiente est une jeune enfant qui a moins de 5 ans et la maladie survient en période hivernale après un très probable épisode infectieux, ce qui collerait avec l'hypothèse d'un déclenchement infectieux de la maladie. En effet, une scarlatine a initialement été évoquée par le médecin hors on a vu que cette maladie pouvait entraîner des retards de diagnostic de par la grande similitude des signes cliniques. On peut alors se demander : l'agent infectieux qui entraîne la scarlatine, soit le *Streptococcus pyogenes*, est-il la cause de la maladie ou a-t-elle plutôt été confondue dès le départ par erreur avec la MK ?

On déplore également le fait qu'un streptococque n'a pas été fait avant prescription du traitement antibiotique, ce qui nous laisse le doute au sujet de cette infection. On note aussi que l'ensemble des critères cliniques conduisant au diagnostic sont pratiquement présents, en plus de la fièvre inexplicite qui a duré plus de 5 jours :

- 1) éruption cutanée diffuse maculo-papuleuse scarlatiniforme.
- 2) conjonctivite bilatérale
- 3) chéilite et langue saburrale
- 4) atteinte au niveau des pieds et des mains : desquamation palmo-plantaire, peau sèche.

Néanmoins, on note l'absence d'adénopathies cervicales.

D'autres signes cliniques associés cités dans la littérature comme apparaissant assez fréquemment sont présents comme l'irritabilité, l'asthénie, la stomatite, des arthralgies ainsi qu'une photophobie. Ce sont ces signes « mineurs » qui auraient retardé le diagnostic précoce de la maladie, avec la présence d'un tableau aigu de type infectieux. En effet, la scarlatine évoquée par le médecin traitant est un diagnostic différentiel bien connu de la MK, les exanthèmes dans les deux affections étant très similaires. Le bilan biologique retrouve également un syndrome inflammatoire classique dans la maladie et une thrombocytose.

Concernant la chronologie des événements, l'évolution ici se fait sur environ trois semaines d'une manière triphasique comme rapporté dans la littérature. La phase aiguë est marquée par l'apparition, une quinzaine de jours avant l'hospitalisation à Grenoble, d'une

fièvre élevée sans explication associée à l'éruption scarlatiniforme et plus tard par la survenue d'oedèmes au niveau des articulations.

Surviennent alors, lors de la phase subaigüe, soit une semaine avant l'hospitalisation, des démangeaisons paroxystiques accompagnées de desquamations au frottement au niveau des doigts ainsi qu'une conjonctivite bilatérale. Nous n'avons fort heureusement pas détecté de complications cardiaques sur les échocardiographies de contrôle réalisées sur notre jeune patiente, celle-ci ne présentant d'ailleurs pas les facteurs de risque de développement de ces lésions, cités précédemment.

Pour soigner M.S, le traitement instauré respecte les recommandations et a permis une amélioration rapide de l'état général de la patiente ainsi qu'une apyrexie : une cure unique d'immunoglobulines IV a été délivrée à la dose de 2g/kg/jour en perfusion sur plusieurs heures, associée à une dose d'aspirine initialement anti-inflammatoire soit 80mg/kg/jour (1.6g/kg) pour 20kg, poids de notre patiente. Cette dose est effectivement réduite par la suite à la dose anti-aggrégante de 100mg/jour. Notre enfant sort de l'hôpital avec un traitement symptomatique et exempt de tout signe de complication cardio-vasculaire liée à la maladie.

3) Cas N°3 : Maladie de Kawasaki complète avec complications

3.1) Description du cas :

Mlle X, 6 ans et demi est hospitalisée le 06/09/2011 pour *hyperthermie, éruption cutanée*, irritabilité et *conjonctivite*, tableau clinique qui a permis, à l'époque, au médecin de poser le diagnostic de maladie de Kawasaki. L'enfant n'a aucun antécédent particulier.

Revenons à l'historique de la maladie :

Le 24/08/2011 : apparition d'une fièvre chez notre patiente qui s'élève à 40° associée à une éruption cutanée au niveau des membres inférieurs et une conjonctivite bilatérale. La famille alors en vacances emmène l'enfant aux urgences où un examen cyto-bactériologique urinaire (ECBU) est réalisé et revient négatif. Aucune autre investigation n'est réalisée et l'enfant sort de l'hôpital. Au retour de vacances, quelques jours plus tard, face à la

persistance des symptômes, l'enfant est de nouveau conduit aux urgences pédiatriques mais cette fois-ci à l'hôpital de Grenoble où elle est gardée en surveillance pendant 48 heures.

Un bilan étiologique de la fièvre est réalisé :

- Sérologies : mycoplasmes, CMV, EBV, maladie de Lyme, Entérovirus : celles-ci reviennent toutes négatives.
- Hémocultures : négatives.
- Bilan biologique : celui-ci révèle un **syndrome inflammatoire** avec une CRP élevée à 112 mg/l, une légère hyperleucocytose et une ferritinémie également élevée à 213 µg/l.

Malgré ces résultats biologiques, face à la disparition de la fièvre et des lésions cutanées, l'enfant rentre à son domicile. Le 04/09, devant la réapparition de l'hyperthermie et de l'éruption cutanée, l'enfant consulte de nouveau aux urgences. A l'admission, l'examen révèle : une **fièvre** à 39°, une asthénie et une irritabilité, un **exanthème** avec des lésions maculo-papuleuses au niveau des membres et du tronc non prurigineuses avec intervalles de peau saine, une **conjonctivite bilatérale** avec photophobie et le début d'une **chéilite** ainsi que deux adénopathies infra-centimétriques au niveau inguinal, non douloureuses. A l'examen ORL a également été aperçue une hypertrophie amygdalienne non inflammatoire. Les examens complémentaires révèlent un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose à un taux à 13.3 G/l et une CRP élevée à 107 mg/l ainsi qu'une VS accélérée à 70. Le bilan auto-immun, la radiographie pulmonaire, l'ECG ainsi que l'échographie cardiaque reviennent tous négatifs. Devant ces résultats, la persistance de la fièvre et l'ensemble de symptômes cliniques, le médecin s'oriente vers l'hypothèse d'un syndrome de Kawasaki. Un traitement associant une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes (Tégélines ®) à la dose de 2g/kg soit 58g pour un poids de 30,8 kilos ; et de l'aspirine à la dose élevée et anti-inflammatoire de 100mg/kg/jour per os est initié le 07/09 (3 grammes par jour en quatre fois). A la suite de cette cure, l'état de l'enfant s'améliore avec l'obtention d'une apyrexie qui ne durera que 12h. En effet, on note par la suite une dégradation de l'état général avec la réapparition de la fièvre, de l'éruption qui s'étend alors jusqu'aux extrémités et un début de **desquamation au niveau des doigts**.

Devant ce tableau de récurrence et la persistance du syndrome inflammatoire biologique à 48h du début du traitement, une seconde cure de Tégélines ® à la même posologie est alors

réalisée le 09/09. Malheureusement, aucune amélioration n'est constatée à la suite de ces deux cures, les médecins décident alors d'initier le 11/09 une corticothérapie avec prescription de prednisolone à la dose de 5mg/kg/jour soit 60mg, à laquelle il associe un protecteur gastrique : l'Esoméprazole à ma dose de 20 mg, et une supplémentation vitamino-calcique. Sur le plan clinique, l'état de M.O. s'améliore sous ce traitement, l'apyrexie est obtenue le 12/09 et l'éruption cutanée est en diminution. Néanmoins, sur le plan cardiaque, l'échographie de contrôle réalisée le 12/09 retrouve une coronarite ainsi que des anévrismes et une dilatation au niveau de la coronaire droite. Au vu de ces éléments, un traitement anticoagulant par Innohep ® est immédiatement instauré (5000 UI soit 0.25ml), associé à de l'aspirine diminuée à dose anti-aggrégante (100mg/jour). Le traitement anticoagulant parentéral sera relayé le 26/09 par du Clopidogrel à la suite de la stabilisation des lésions coronariennes.

Une surveillance rigoureuse et rapprochée est alors prescrite et mise en place par la réalisation d'ECG et d'échographies cardiaques. Ainsi, l'échographie du 23/09 retrouve des coronaires dilatées, deux anévrismes au niveau de l'artère interventriculaire droite et un anévrisme à l'origine de la coronaire droite, stables à l'échographie du 26/09. Par la suite, l'état général s'améliore lentement, l'éruption cutanée et la conjonctivite disparaissent et la fièvre n'est pas réapparue depuis le 12/09. Le syndrome inflammatoire commence à diminuer à partir du 19/09 ce qui permet de débiter la décroissance progressive de la corticothérapie à 40mg/jour le 19/09 puis 30 mg le 24/09, afin d'atteindre la dose de 1mg/kg/jour.

Une consultation en octobre montre que notre patiente va bien, ne souffre pas de fièvre et qu'elle ne prend plus que 20 mg par jour de prednisolone, diminué ce jour à 10 mg. La double anti-aggrégation plaquettaire par Aspégic ® et Plavix ® est poursuivie. Le médecin précise néanmoins que si le principal anévrisme dépassait les 8mm de diamètre lors des prochains suivis, le Plavix ® serait remplacé par un traitement AVK ce qui a bien lieu début novembre et la Fluindione est instaurée. Le cardiopédiatre prescrit également, pour faciliter le suivi de l'INR, un appareil d'automesure et interdit les sports à risque de collision jusqu'à la prochaine épreuve d'effort prévue en janvier 2013. Un régime hyposodé et limité en sucres rapides est instauré, associé à une supplémentation en potassium et en calcium pour limiter les effets néfastes connus de cette corticothérapie prolongée. Un suivi cardiologique hebdomadaire ainsi qu'une surveillance sont mis en place et le retour à domicile est effectué le 29/09.

	Valeurs normales	24/08	07/09	10/09	3/10	23/11	04/01	14/01
CRP	< 5mg/l	<u>112 mg/l</u>	<u>107 mg/l</u>	<u>242 mg/l</u>	3 mg/l	6 mg/l	3mg /l	<u>44 mg/l</u>
Leucocytes	7-11- G/l	10 G/l	<u>13.3 G/l</u>	7.8 G/l	9.5 G/l	<u>12.6 G/l</u>	9 G/l	5.5 G/l
Plaquettes	150-400 G/l	NR	389 G/l	381 G/l	260 G/l	274 G/l	262 G/l	227 G/l
VS	< 10 mm/h	NR	<u>70 mm/h</u>	NR	NR	7 mm/h	10 mm/h	NR
Hémoglobine	125-150 g/l	NR	124 g/l	<u>91 g/l</u>	125 g/l	133 g/l	127 g/l	118 g/l
Orosomucoïde	0.3-0.9 g/l	NR	NR	<u>2.5 g/l</u>	<u>1.2 g/l</u>	NR	0.7 g/l	<u>1.6 g/l</u>
Fibrinogène	2.1-4.1 g/l	NR	NR	<u>5.9 g/l</u>	NR	NR	NR	NR

NR : non rapporté

Malheureusement, l'enfant est de nouveau hospitalisée le 14/01/2012 pour récurrence de MK à la suite de l'arrêt des corticoïdes le 26/12, avec la présence de fièvre et d'une conjonctivite bilatérale.

Lors de son entrée, son traitement est le suivant : Fluindione 25 mg/jour et Aspégic® 100 mg/jour associé à un régime désodé et pauvre en sucres rapides. De l'aspirine à dose anti-inflammatoire est prescrit et une cure d'Ig est administrée le 14/01 et ne donne pas de résultat. De ce fait, une seconde dose de 2g/kg est délivrée le 17/01 puis une troisième le 21/01 mais aucune amélioration n'est obtenue, le syndrome inflammatoire est majeur et la fièvre persistante. Cet échec entraîne alors l'équipe médicale a changé de thérapeutique et ils décident après concertation d'essayer la perfusion de Remicade® le 25/01 à la dose de 5 mg par kilo soit 165 mg.

Une apyrexie est enfin obtenue et la régression nette des symptômes et de l'inflammation signe l'efficacité de l'anti-TNF alpha. Le Previscan® est poursuivi à 25 mg par jour à adapter aux résultats de l'INR et la dose d'aspirine est diminuée le 30/01 à 100mg par jour, dose anti-aggrégante. L'enfant sortira de l'hôpital le 31/01 avec de nombreuses consignes hygiéno-diététiques.

3.2) Discussion

Le cas exposé ici est intéressant : la patiente présente une forme complète de la maladie mais qui s'est révélée résistante aux Ig IV. En effet, l'apyrexie n'a pas été obtenue à la suite de l'administration des Tégélines[®] et les symptômes cliniques n'ont pas régressé. Hors on sait aujourd'hui que les formes résistantes au traitement initial sont plus à risque de développer des lésions coronariennes (23). De ce fait, l'inflammation persistante a malheureusement entraîné l'apparition de complications graves au niveau du cœur avec initialement une dilatation des coronaires puis l'apparition de multiples anévrismes dont un anévrisme qui deviendra « géant ».

Revenons à l'historique : dans ce cas, aucun contexte infectieux n'est relevé : l'entourage proche de la patiente n'est pas malade et la patiente n'avait pas récemment souffert d'une pathologie infectieuse. L'enfant a six ans et donc un système immunitaire mature et elle n'est pas d'origine asiatique. La phase aigüe débute le 24/08 avec l'apparition brutale de la fièvre, résistante et élevée, et de deux autres signes cliniques majeurs : la conjonctivite bilatérale et l'exanthème représenté par l'éruption cutanée localisée au niveau des membres inférieurs. Deux jours plus tard est décelé au bilan biologique un syndrome inflammatoire important, probablement lié à la MK.

La phase subaigüe débute autour des 6 et 7/09 soit environ deux semaines après le début de la maladie et celle-ci est marquée par l'atteinte des extrémités avec l'apparition de desquamations de la peau au niveau des doigts et la fièvre qui persiste toujours.

Concernant la thérapeutique, elle suit bien les recommandations vues ci-dessus avec tout d'abord, une première dose d'Ig mais celle-ci se révèle inefficace. Une seconde est administrée quarante-huit heures plus tard et confirme le caractère réfractaire de la maladie. Malheureusement, les examens du 12/09 révèlent la présence d'anomalies : une coronarite de la coronaire droite et une dilatation de la coronaire gauche sont décelées et trois anévrismes coronariens sont apparus dont deux proximaux au diamètre supérieur à 5 millimètres (mm) et un à 6.7 mm. Celui-ci dépassera les 8 mm lors d'un contrôle en novembre 2011, menant à la prescription d'un anti-vitamine K. Devant l'absence d'efficacité du traitement à base d'Ig IV, l'équipe médicale décide d'entreprendre une corticothérapie. La régression des symptômes, l'apyrexie et la stabilisation des lésions sont obtenus environ une semaine après le début du traitement et signent l'entrée en phase de convalescence.

On note que cette patiente présente alors deux facteurs prédictifs de développement des anévrysmes : la fièvre et l'éruption cutanée prolongée, la persistance de la fièvre à la suite du traitement par Ig IV. Cependant, elle ne présente malheureusement pas de facteurs prédictifs de régression des anévrysmes vus précédemment (âgé inférieur à un an, anévrysme fusiforme, de petite taille, distal).

Concernant les signes biologiques, le syndrome inflammatoire reflète bien les données de la littérature ; la VS et la CRP sont très augmentés dès la phase aiguë et une hyperleucocytose est présente. Il n'y a cependant pas de thrombocytose. L'inflammation tend à diminuer dès l'obtention d'un traitement efficace basé ici sur un traitement à base de corticoïdes. On voit ici que l'équipe médicale a eu recours à cette option thérapeutique uniquement après constat de l'échec du traitement standard à base d'Ig. En effet, comme vu ci-dessus, des publications ont démontré par des études limitées que sur les cas réfractaires à la thérapeutique conventionnelle, la corticothérapie avait montré un effet en permettant de diminuer les symptômes et la fièvre tout en stabilisant les lésions coronariennes (21).

Cependant, cette corticothérapie à long terme va, de part ces effets indésirables connus, imposer une certaine hygiène de vie à cet enfant âgé de 6 ans et scolarisé en classe de Cours Préparatoire (CP) ; des mesures hygiéno-diététiques devront être suivies et des conseils sont à divulguer. De plus, la présence d'anévrysmes ayant conduit à la prescription d'anti-aggrégants puis d'anticoagulant relève d'autant plus l'importance d'informer l'enfant et surtout les parents à ce sujet. Un dispositif d'automesure de l'INR est prescrit en novembre par le cardiopédiatre et celui-ci établit également un protocole de soins d'urgence à destination de l'établissement scolaire (voir annexe) au sujet des consignes à suivre, notamment concernant le sport. On note ainsi que le cardiopédiatre suit bien les recommandations internationales concernant la stratification du risque : les restrictions de l'activité sportive sont appliquées selon l'épreuve d'effort (négative en janvier), notre patiente se trouvant dans le risque IV. Elle est bien traitée par un anti-aggrégant plaquettaire et un anti-vitamine K avec un objectif d'INR entre deux et trois. Cependant, une scintigraphie n'a pas encore été réalisée mais est envisagée à un an d'évolution.

Malheureusement, l'enfant revient aux urgences début janvier pour une récurrence et elle confirme sa résistance aux traitements par Ig. Après trois doses de Tégélines® sans résultat, c'est un traitement de troisième ligne par Remicade® qui prouve cette fois-ci son efficacité. En effet, nous avons vu que dans certaines études, l'administration d'infliximab chez les malades réfractaires aux Ig polyvalentes permettaient la régression de l'inflammation,

l'obtention de l'apyrexie et même une légère régression parfois des lésions coronariennes (63-64).

Concernant cette patiente, le rôle du pharmacien en charge de lui délivrer mensuellement son Previscan ® en ville est absolument primordial : il devra s'assurer de la bonne compréhension du traitement et de ces risques par l'enfant et ses parents et ce, par la réalisation éventuelle d'entretiens thérapeutiques afin d'éviter au maximum la survenue d'événement iatrogènes préjudiciables. Il doit également connaître le mode de fonctionnement de l'appareil Coaguchek ® prescrit par le médecin afin d'aider les parents dans la prise en charge de la pathologie de leur enfant et le bon suivi du traitement anticoagulant.

ANNEXES

1. Clinical and Laboratory Feature of Kawasaki Disease, selon l'AHA (61)

<i>Epidemiological case definition (classic clinical criteria)*</i>
1. Fever persisting at least 5 d [†]
Presence of at least 4 principal features:
* Changes in extremities Acute: Erythema of palms, soles; edema of hands, feet Subacute: Periungual peeling of fingers, toes in weeks 2 and 3
* Polymorphous exanthem
* Bilateral bulbar conjunctival injection without exudates
* Changes in lips and oral cavity: Erythema, lips cracking, strawberry tongue, diffuse injection of oral and pharyngeal mucosae
* Cervical lymphadenopathy (>1.5-cm diameter), usually unilateral
2. Exclusion of other diseases with similar findings [‡]
<i>Other clinical and laboratory findings</i>
* Cardiovascular findings
Congestive heart failure, myocarditis, pericarditis, valvular regurgitation Coronary artery abnormalities Aneurysms of medium-size noncoronary arteries Raynaud's phenomenon Peripheral gangrene
* Musculoskeletal system
Arthritis, arthralgia
* Gastrointestinal tract
Diarrhea, vomiting, abdominal pain Hepatic dysfunction ; Hydrops of gallbladder
* Central nervous system
Extreme irritability Aseptic meningitis Sensorineural hearing loss
* Genitourinary system
Urethritis/meatitis
* Other findings
Erythema, induration at Bacille Calmette-Guérin (BCG) inoculation site Anterior uveitis (mild) Desquamating rash in groin
<i>Laboratory findings in acute Kawasaki disease</i>
Leukocytosis with neutrophilia and immature forms Elevated erythrocyte sedimentation rate Elevated C-reactive protein Anemia ; Thrombocytosis after week 1 [§] Abnormal plasma lipids Hypoalbuminemia ; Hyponatremia Sterile pyuria Elevated serum transaminases ; Elevated serum gamma glutamyl transpeptidase Pleocytosis of cerebrospinal fluid ; Leukocytosis in synovial fluid

2. Protocole de soins d'urgence

PROTOCOLE DE SOINS D'URGENCE

Nom et Prénom : O.M

Date de naissance

Classe : CP

Etablissement scolaire

CONDUITE EN CAS DE :

* Malaise, essoufflement, douleur dans la poitrine :

=> appeler les parents et le 15 pour consultation médicale

=> interrompre l'effort, le cas échéant, se reposer dans un endroit tempéré

* Saignement : désinfecter le cas échéant et comprimer avec des compresses le temps nécessaire. Consultation médicale si saignement important.

CONDUITE A TENIR POUR LE SPORT SCOLAIRE :

* M. ne peut pas participer au sport scolaire jusqu'en janvier 2012. Par la suite, elle pourra reprendre en fonction de son état de santé les sports individuels. Les sports de combats, les sports ou jeux comportant un risque de collision ou de choc direct (ballon, ski...) resteront contre-indiqués.

CONDUITE A TENIR AU RESTAURANT SCOLAIRE :

* Régime alimentaire : peu salé, exclusion des aliments à base de choux (choux fleur, brocoli, choux), quantités modérées pour la salade, épinards, tomates.

CONDUITE EN CAS DE DEPLACEMENT SOLAIRE :

* Poursuite du traitement habituel matin et soir

* Eviter les efforts soutenus et les activités comportant un risque de chute ou de choc

* Présence de l'un des parents

Date : novembre 2011

Signature du médecin

Titre : La Maladie de Kawasaki : description et étude de cas

CONCLUSION

En 1967, quand le pédiatre japonais Tomisaku Kawasaki décrivit le syndrome adéno-cutanéomuqueux au sujet de l'observation de cinquante cas, la communauté médicale évoqua alors une pathologie infectieuse bénigne pédiatrique. Par la suite, la maladie de Kawasaki se révéla une vascularite multisystémique touchant essentiellement les artères de moyen calibre et plus particulièrement les artères coronaires. Cette maladie est actuellement la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant dans les pays industrialisés mais elle reste peu connue du grand public d'où l'intérêt de cette thèse.

En l'apparence, les signes cliniques de la maladie sont bénins : une fièvre résistante aux antipyrétiques, des yeux rouges, une adénopathie cervicale, des lèvres sèches et fissurées... l'évolution sera favorable si ces signes sont reconnus suffisamment tôt : le diagnostic précoce de la maladie est donc primordial et il est essentiellement clinique. Il permettra l'administration du traitement à base d'immunoglobulines polyvalentes afin d'éviter la survenue de complications. Ces complications, à type d'anévrysmes coronariens, sont source de mortalité chez les enfants atteints par le risque d'ischémie myocardique qu'elles engendrent et surviennent chez 25 à 30 % des enfants non traités, d'où l'importance d'un traitement précoce.

La reconnaissance de la maladie pose cependant problème et retarde le diagnostic de maladie de Kawasaki, de nombreuses pathologies à symptomatologie ressemblante devant être au préalable disculpées. La découverte récente début 2013 par une équipe de chercheurs à Boston de biomarqueurs de la maladie relance un espoir : deux protéines, présentes dans l'urine des enfants atteints, seraient spécifiques à 98 % de la maladie. Mais ces résultats très prometteurs restent à confirmer par une étude de large cohorte.

Cette thèse cherche à étudier les grandes caractéristiques de la pathologie et spécifie le rôle du pharmacien d'officine dans cette maladie certes peu courante mais dont l'incidence ne cesse d'augmenter. Comme mentionné ci-dessus, je pense qu'il est indispensable que chaque

pharmacien connaisse cette pathologie. De plus, lorsque l'on connaît les complications cardiaques que peut engendrer cette maladie en l'absence de traitement, il est de notre devoir de diriger vers un médecin l'éventuel parent évoquant ce syndrome adéno-cutanéomuqueux à son pharmacien d'officine.

Enfin notre rôle est double puisque l'on intervient à tous les stades de la pathologie : lors de la déclaration de la maladie, en cas de complications et surtout, au sujet du traitement de ces complications, notamment par des anticoagulants. L'éducation, l'information, le conseil des parents et éventuellement de l'enfant en âge de comprendre sont primordiaux, au sujet de la maladie mais également du traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 10.6.2013

Le Doyen



Professeur Christophe Ribuot

Le Président du Jury

CHU de GRENOBLE
Pôle de Biologie et de Pathologie
Site EFS
Exploration de l'Angloedème
Pr Christian DROUET

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Christian Drouet", is written over the printed text.

Professeur Christian Drouet

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-de-kawasaki>
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

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 vénéréologie, 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

17. Vanlieferinghen PH, Brunet F, Beaufriere 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.

25. Newburger JW, Takahashi M, Beiser A et al. *A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome*, The New England Journal of Medicine, juin 1991, Vol 324, p1633-1639
26. Lavoie A, *Maladie de Kawasaki réfractaire : cas clinique*, Pharmactuel, vol 38, n°2, mars-avril 2005
27. Rowley A, Shulman S, *Recent advances in the Understanding and Management of Kawasaki Disease*, Curr Infect Dis Rep, mars 2010, 12(2), p96-102
28. Bonnet D, *L'échographie au quotidien dans un hôpital pédiatrique, Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes*, consulté en juin 2013 sur :
<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/02.pdf>
29. Uehara R, Belay E, *Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe and the united States*, Japan Epidemiological Association, 2012, 22 (2), p79-85
30. Kawasaki Disease Foundation , consulté en février 2013 sur : www.kdfoundation.org
31. Bajolle F, *La maladie de kawasaki : du diagnostic à la thérapeutique*, Hôpital Necker, consulté en avril 2012 sur :
<http://carpedem.fr/wp-content/uploads/2012/05/DIU-rhumatologie-Kawasaki.pdf>
32. Kentsis A, Shulman A, Ahmed S, et al. *Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease*, EMBO Molecular Medecine, Vol 5, Issue 2, février 2013, p210-220

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. Belot A, Dauwalder O, Reumaux H et al, *Pathogénie de la maladie de Kawasaki : quoi de neuf ?*, Revue du rhumatisme, février 2012, Vol 79, Issue 1, p20-23

36. Alexandra F, Freeman MD, Stanford T et al. *Kawasaki disease : summary of the American Heart Guidelines*, American Family Physicians, octobre 2006, 74(7), p1141-1148

Consulté en avril 2013 sur :

<http://www.aafp.org/afp/2006/1001/p1141.html>

37. Site medscape consulté en février 2013 :

<http://www.medscape.fr/dermatologie/articles/1250575>

38. Site Kawanet, consulté en février 2013 :

http://www.kawanet.fr/tags_kawasaki

39. Site Kawanet, consulté en février 2013 :

http://kawanet.fr/article_qu'est-ce-que-la-maladie-de-kawasaki-_4

40. Site Kawanet , consulté en février 2013 :

http://kawanet.fr/article_comment-est-fait-le-diagnostic-_2

41. Site la Revue du Praticien consulté en avril 2013 :

<http://www.larevuedupraticien.fr/article-web/maladies-eruptives-de-lenfant>

42. Site life in the fastlane consulté en avril 2013 :

<http://lifeinthefastlane.com/2010/09/pediatric-perplexity-008/>

43. Site Kawasaki Disease Foundation consulté en avril 2013 :

<http://www.kdfoundation.org>

44. Site Hardin Library for the Health Sciences consulté en avril 2013 :

<http://hardinmd.lib.uiowa.edu/dermnet/kawasaki2.html>

45. Site Hardin Library for the Health consulté en avril 2013 :

<http://hardinmd.lib.uiowa.edu/dermnet/kawasaki6.html>

46. Site consulté en avril 2013 :

http://www.vaccinetruth.org/kawasaki_disease.htm

47. Site consulté en avril 2013 :

http://publications.psyml.ca/976/1/2012_Severine_Habert.pdf

48. Site La Revue du Praticien consulté en avril 2013 :

<http://www.larevuedupraticien.fr/article-web/maladies-eruptives-de-lenfant>

49. Site de la « National University of Singapore » consulté en avril 2013 :

http://www.med.nus.edu.sg/paed/resources/heart_kawasaki.htm

50. Site Science direct consulté en avril 2013 :

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X07005386>

51. 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

52. Site Orpha consulté en avril 2013 :

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

53. 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>

54. Site Pasteur consulté en avril 2013 :

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

55. Freeman AF, Shulman ST. *Refractory Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J 2004;23:463-4

56. Terai M, Shulman ST, *Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependant on gammaglobulin dose but independant of salicylate dose.* J Pediatr, 1997, 131 (6): p888-889

57. Mouhton L, *Mode d'action et utilisation des immunoglobulines polyvalentes thérapeutiques*, cours disponible sur http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/diuIB_files/mouthon-igiv-diu-2009-10.pdf

58. Lang BA, Yeung RS, Oen KG, et al. *Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease.* J Rheumatol 2006;33:803-9

59. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T et al, *Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease.* European Journal of Pediatrics, avril 2004 ; 163 : p229-233

60. Catalano-Pons C, Quartier P, Leruez-Ville M et al. *Primary Cytomegalovirus Infection, Atypical Kawasaki Disease, and Coronary aneurysms in two infants*, Clinical Infectious Disease, juillet 2005, vol 41

61. Newburger JW, Takahashi M, Gerber M et al. *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association.* Pediatrics. 2004;114 ; p1708-1733.

62. Lasne D, Jude B, Bajolle F et al. *Automesure de l'INR chez l'enfant : quelles modalités ? Quelles conséquences ?* Le Revue du Praticien, Vol 59, Novembre 2009, p1194-1196

63. Mori M, Imagawa T, Hara R, *Efficacy and Limitation of Infliximab , Treatment for Children with Kawasaki Disease Intractable to Intravenous Immunoglobulin Therapy : Report of an Open-label Case Series*, The Journal of Rheumatology, Avril 2012, 39 (4), p864-867

64. Dominguez, Samuel R, Anderson et al. *Advances in the treatment of Kawasaki disease, Current opinion in Pediatrics*, février 2013, vol 25, issue 1, p103-109

65. Lacroix J, Lapointe N, Weber M et al. *Prospective study of 64 cases of the mucocutaneous lymph node syndrom (Kawasaki disease)*, Archives françaises de Pédiatrie, 1985, vol 42, n°9, p771-776



Serment des Apothicaire



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME :

La maladie de Kawasaki est une vascularite systémique touchant essentiellement le nourrisson et le jeune enfant. En l'apparence, les signes de la maladie sont bénins et ressemblent beaucoup à d'autres syndromes fébriles plus communs : une fièvre résistante aux antipyrétiques, des yeux rouges, une éruption cutanée au niveau du tronc, des lèvres sèches et fissurées...

Cette pathologie affecte les artères de moyen calibre et plus particulièrement les artères coronaires pouvant entraîner ainsi, notamment en l'absence de traitement, des anévrysmes source de mortalité chez les patients atteints. Un diagnostic précoce est donc indispensable afin de prévenir ces complications et ceci passe par la prescription rapide d'un traitement basé sur une perfusion unique d'immunoglobulines associé à de l'aspirine à dose anti-aggrégante.

Cette thèse résume les caractéristiques principales de la maladie et expose trois cas cliniques puis elle spécifie le rôle du pharmacien d'officine dans cette pathologie dont l'incidence ne cesse d'augmenter.