



HAL
open science

La maladie de Kawasaki de l'enfant, île de la Réunion, étude rétrospective multicentrique de 2008 à 2014

Thomas Garrain

► **To cite this version:**

Thomas Garrain. La maladie de Kawasaki de l'enfant, île de la Réunion, étude rétrospective multicentrique de 2008 à 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01253428

HAL Id: dumas-01253428

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01253428>

Submitted on 10 Jan 2016

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.

La maladie de Kawasaki de l'enfant

Ile de la Réunion

Etude rétrospective multicentrique de 2008 à 2014

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine
Discipline : Médecine Générale

Soutenue publiquement le 8 décembre 2015

GARRAIN Thomas

Né le 26/08/1986 à Pau



.....
DES de Médecine générale

Présidents : Mr le Professeur Boralevi Franck

Directeur de thèse : Mr le Docteur Caudron Guillaume

Co-directeur de thèse : Mme le Docteur Miquel Juliette

Rapporteur : Mme le Docteur Riquel Line, MCA

Membre du jury : Mr le Professeur Gouyon Jean-Bernard

Remerciements

Au Président de jury,

Monsieur le Professeur BORALEVI Franck,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Responsable de l'unité de dermatologie pédiatrique – CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur CAUDRON Guillaume,
Praticien Hospitalier – Service de Cardiologie
CHU Saint Pierre de La Réunion

Je te remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail. Merci pour ton implication, ta gentillesse et ta disponibilité. J'espère être à la hauteur de ce que tu attendais de moi. Je garde un excellent souvenir des six mois passés à tes côtés dans le service de cardiologie de Saint Pierre, de ton éternelle bonne humeur et de tes démonstrations passionnées en rythmologie. Je te souhaite le meilleur pour ta vie de praticien et de père de famille.

A mon rapporteur,

Madame le Docteur RIQUEL Line,
Médecin Généraliste – Saint Louis – Ile de La Réunion
Maitre de Conférence Associé
Responsable des unités pédagogiques et des stages pour le département de médecine générale

Je vous remercie de trouver le temps nécessaire pour juger ce travail. Je garde un très bon souvenir de votre gentillesse et de vos précieux conseils lors de nos différents cours de médecine générale.

A mon jury,

Monsieur le Professeur GOUYON Jean-Bernard
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Président du Réseau de Périnatalité de l’Océan Indien
CHU Saint Pierre de La Réunion

Je vous remercie de l’honneur que vous me faites en prenant le temps de lire et juger ce sujet. Veuillez trouver ici l’expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur MIQUEL Juliette
Praticien Hospitalier – Service de dermato-pédiatrie
CHU Saint Pierre de La Réunion

Je te remercie de m’avoir guidé, aux cotés de Guillaume, tout au long de ce travail et d’avoir apporté la rigueur nécessaire à un tel exercice. Merci pour ton affabilité et ta douceur.

A ma femme, ma cocotte,

L'amour est probablement le thème qui passionne le plus l'homme et il est difficile de trouver parmi nos écrivains, poètes, philosophes un consensus sur sa définition : passionné, mystérieux, ravageur, utopique... Pour ma part, sa réalité ne souffre d'aucune ambiguïté et c'est probablement au moment où se dessinent les courbes de cette passion que je perçois pleinement la portée qu'il a eu et qu'il aura pour me façonner en tant qu'homme. Je t'aime.

A ma famille,

Maman, Papa, Fréro

Probablement les mots les plus difficiles à écrire tant leur portée ne pourrait savoir décrire avec suffisamment de sens et de profondeur, la place que vous occupez dans ma vie. C'est sûrement au moment où la parentalité prendra toute sa signification pour moi que je mesurerai la chance d'avoir pu m'épanouir auprès de vous.

Maminette

Qui a t-il de plus important pour se construire que de lire dans les yeux de ceux qu'on aime, la confiance, l'admiration et la fierté ? Tu m'as tant porté, apporté que je ne saurais jamais assez comment t'en être reconnaissant. Il m'est difficile d'imaginer perdre un jour ce lien si particulier que nous partageons mais je te promets de le faire perdurer auprès des miens en essayant de transmettre ces valeurs de pugnacité, de partage et d'amour qui te caractérisent si bien.

Ma belle famille : Hélène, Soso

Je ne pouvais oublier mon duo volcanique préféré et sa présence tout au long de ce parcours difficile. Tant de chemin parcouru et de souvenirs en tête depuis notre rencontre dans notre chère campagne mais tant de bonheur à venir et à partager ensemble.

Et bien entendu un grand merci à Dan mon traducteur, si fier de son pays !

A ma Marraine chérie et Christian, Alain et Martine, Tati et René, et mes cousins

Depuis tout petit, vous avez une place imprenable dans ma vie... Et elle se fait de plus en plus grande en grandissant! Merci à vous d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir soutenu, porté et pour certains supporté (dédicace spéciale à Paul) !

A mes amis,

La famille Dussech

Plus besoin de mots, de preuves, je pense que vous savez déjà tout l'amour que je vous porte. Vous êtes assurément notre plus belle rencontre... et tout ça grâce à notre cher papinet.

Fanny

Je pourrais écrire tout un chapitre sur toi, tant tu as été présente pour moi sur ce gros caillou. Garde ton peps, ta joie de vivre et ta sensibilité qui font de toi cette femme bouillonnante et irrésistible dont j'ai eu la chance de partager un peu le quotidien.

Marion, Poulet

Qui nous aurait dit il y a quinze ans, qu'on se retrouverait aujourd'hui, autour de repas, entourés d'autant de petits doigts! J'espère que Loulou et Juliette seront prendre pour modèle la simplicité, la générosité et la douceur de leur parents.

Cyrille, Lucie

Je suis obligé de vous dédicacer cette thèse telle une rock star de la médecine, vous, notre couple de stars préférées! Merci pour votre présence, votre gentillesse sans parler de la place privilégiée que vous avez faite dans votre vie avec la petite merveille.

Ben, Ludo, Antoine, PO, Marco, Quiterie, Léa, Amina, Marie, Olga :

Que dire de ces trois années passées ensemble... à part qu'elles resteront à jamais gravées en moi, tant les souvenirs, les moments forts et privilégiés avec vous tous sont nombreux et vrais. Ça restera les plus belles années de mes études et sans aucune comparaison. Merci !

Lucette, Denis :

Quel bonheur de vous avoir rencontré ! Déjà impatient d'entendre à nouveau votre si bel accent chantant en sirotant un verre au milieu des pins !

A mon statisticien préféré,

Fred,

Merci d'avoir tenté de me convertir à la science des nombres ; Et surtout merci pour ta gentillesse et ta générosité vieux cousin... et comme on dit « Bon cari y fé dann'vié marmite ».

A mon Béarn natal, et à toutes les valeurs que ces terres m'ont apportées.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE: LA MALADIE DE KAWASAKI CHEZ L'ENFANT	10
EPIDEMIOLOGIE.....	11
<i>Données d'incidence et de prévalence.....</i>	<i>11</i>
<i>Variations ethniques.....</i>	<i>12</i>
<i>Une saisonnalité</i>	<i>14</i>
PATHOGENIE	16
ETIOLOGIE	18
<i>Hypothèse infectieuse</i>	<i>18</i>
<i>Facteurs intrinsèques: la prédisposition génétique.....</i>	<i>20</i>
<i>L'origine auto-immune</i>	<i>21</i>
LE DIAGNOSTIC.....	22
<i>La forme clinique complète ou MK typique.....</i>	<i>22</i>
<i>Les autres formes cliniques</i>	<i>26</i>
EXAMENS PARACLINIQUES REALISES DEVANT UNE SUSPICION DE MK.....	31
<i>Bilan sanguin</i>	<i>31</i>
<i>Bilan Infectieux</i>	<i>32</i>
<i>Bilan cardiologique.....</i>	<i>32</i>
<i>Autres examens guidés par la clinique.....</i>	<i>32</i>
L'EVOLUTION DE LA MALADIE	33
<i>La phase aiguë (J0-J10)</i>	<i>33</i>
<i>La phase subaiguë (J10-J20).....</i>	<i>33</i>
<i>La phase de convalescence (J20-J70).....</i>	<i>33</i>
LES COMPLICATIONS	34
<i>Les complications cardiovasculaires.....</i>	<i>34</i>
<i>Les anévrismes des artères coronaires.....</i>	<i>34</i>
<i>Les autres complications (46).....</i>	<i>37</i>
LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	38
<i>Les pathologies infectieuses</i>	<i>38</i>
<i>Les toxidermies.....</i>	<i>38</i>
<i>Pathologies inflammatoires</i>	<i>38</i>
LE TRAITEMENT.....	40
<i>Le traitement de première intention ou « gold standard »</i>	<i>40</i>
<i>Remise en question du « Gold standard »: traitement initial renforcé et traitements de seconde intention.</i>	<i>43</i>
<i>Les traitements de seconde intention.....</i>	<i>44</i>
LE SUIVI	46
II DEUXIEME PARTIE: NOTRE ETUDE.....	47
A. INTRODUCTION.....	48
B. METHODES	49
C. RESULTATS.....	51
D. DISCUSSION.....	58
E. CONCLUSION.....	61
III BIBLIOGRAPHIE	62

LISTE DES ABREVIATIONS

MK :	Maladie de Kawasaki
AHA :	American Heart Association
TNF :	Tumor necrosis factor
VEGF :	Vascular endothelial growth factor
Ig :	Immunoglobuline
IgIV :	Immunoglobuline intraveineuse
EBV :	Ebstein Barr Virus
ARN :	Acide ribonucléique
HLA :	Human leukocyte antigen
JMRC :	Japan Mucocutaneous Lymph Node Research Committee
BCG :	Bacille de Calmette-Guérin
VS :	Vitesse de sédimentation
CRP :	Protéine C réactive
GGT :	Gammaglutamyl transférase
ECBU :	Examen cytbactériologique des urines
PL :	Ponction lombaire
ECG :	Electrocardiogramme
IDM :	Infarctus du myocarde
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
DRESS :	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
PAN :	Périarthérite Noveuse
CMV :	Cytomégalovirus
AAS :	Acide acétylsalicylique
AVK :	Anti-vitamine K
FDRCV :	Facteur de risque cardio-vasculaire
INVS :	Institut de veille sanitaire
CHU :	Centre hospitalo-universitaire
CIM 10 :	Classification Internationale des maladies 10 ^{ième} édition
GEA :	Gastroentérite aigue

INTRODUCTION

La maladie de Kawasaki (MK) a été décrite en janvier 1961 par un pédiatre japonais, Dr Tomisaku Kawasaki, travaillant alors à l'hôpital de la Croix Rouge dans la banlieue de Tokyo. Le premier article en anglais ne fut publié que treize ans plus tard, il parlait alors de syndrome « lympho-adéno-cutanéomuqueux » et le lien entre MK et l'atteinte des artères coronaires fut alors établi.

En effet, la MK est une vascularite systémique aiguë (ou vasculite) touchant les artères de moyens calibres avec un tropisme particulier pour les artères coronaires.(1,2) Elle constitue, de ce fait, la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant dans les pays développés.

Le diagnostic de la MK, difficile et hypothétique, est avant tout clinique. Il repose sur des critères cliniques précis définis par l'American Heart Association (l'AHA) et sur un bilan étiologique négatif.

Largement étudiée en Asie (au Japon notamment, où la MK constitue un enjeu de santé publique), en Australie et aux Etats Unis, par plusieurs études prospectives, des particularités épidémiologiques ont pu ressortir : atteinte préférentielle entre 6 mois et 5 ans, prédominance masculine, incidence élevée dans les populations asiatiques notamment.(3,4)

Malgré tout, après plus de 50 ans d'études, de nombreuses interrogations demeurent et l'origine étiologique reste non élucidée. L'hypothèse étiologique actuelle est celle d'un épisode infectieux respiratoire initial, lié à un agent aéroporté (possiblement fongique) qui serait à l'origine, chez des patients prédisposés, d'une cascade inflammatoire majeure responsable du tableau de vascularite. (5–8)

Le traitement initial, associant une injection d'immunoglobuline et de l'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire, ainsi qu'une meilleure connaissance de la maladie ont permis de diminuer largement la morbi-mortalité de la MK.

La MK reste peu étudiée en Europe et notamment en France où elle ne représenterait que quelques centaines de cas par an.(9,10) Concernant l’Océan Indien, aucune donnée n’est pour l’heure disponible et l’étude de la MK sur l’île de la Réunion n’a pour l’instant pas été effectuée. Nous ne possédons donc aucun recul sur la qualité de notre prise en charge ou sur la réactivité des acteurs de ville face aux signes de la MK.

L’absence de données sur l’île de la Réunion et l’importance d’un diagnostic précoce par les médecins de ville (qui passe par une meilleure connaissance de la maladie) afin de diminuer le risque d’atteinte des artères coronaires sont des arguments qui ont guidé mon choix de thèse.

Dans un premier temps, à travers une étude nosologique de maladie, nous reverrons les différentes caractéristiques de la MK (épidémiologique, pathogénique, étiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique). Puis dans un second temps, nous exposerons les résultats de notre étude de la MK chez l’enfant sur l’île de La Réunion de 2008 à 2014.

PREMIERE PARTIE:

LA MALADIE DE KAWASAKI CHEZ L'ENFANT

EPIDEMIOLOGIE

Données d'incidence et de prévalence

La MK est considérée comme une maladie rare, cependant elle représente chez l'enfant la première cause de cardiopathie acquise dans les pays développés et la deuxième cause de vascularite après le purpura rhumatoïde.

Une large étude menée au Japon en 2011 incluant tous les patients atteints de la MK entre 2009 et 2010 (soit 23730 patients) a permis de confirmer certaines affirmations concernant son épidémiologie. (11)

La MK touche essentiellement les enfants de moins de 5 ans (80% des cas) (12) et plus particulièrement les nourrissons de 6 mois à 2 ans (>50% des cas). En effet, la survenue d'une MK chez les nourrissons de moins de 6 mois ainsi que chez les enfants âgés de plus de 5 ans est inhabituelle. (Cf. figure 1)

Pourtant, ces tranches d'âge sont associées à un risque accru d'anévrisme coronarien, notamment si la forme clinique est atypique.(13) (Cf. figure 2)

La maladie est plus fréquente chez le garçon avec un sex ratio de l'ordre de 1,3.(4)

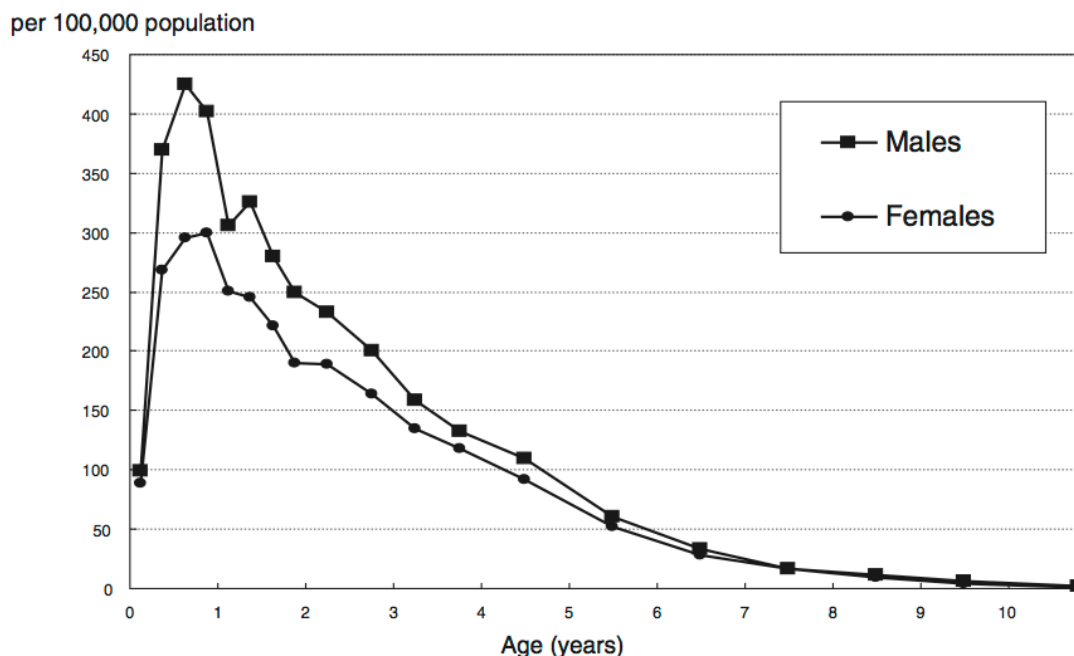


Figure 1: Incidence de la maladie de Kawasaki en fonction de l'âge. Japon 2009-2010 (11)

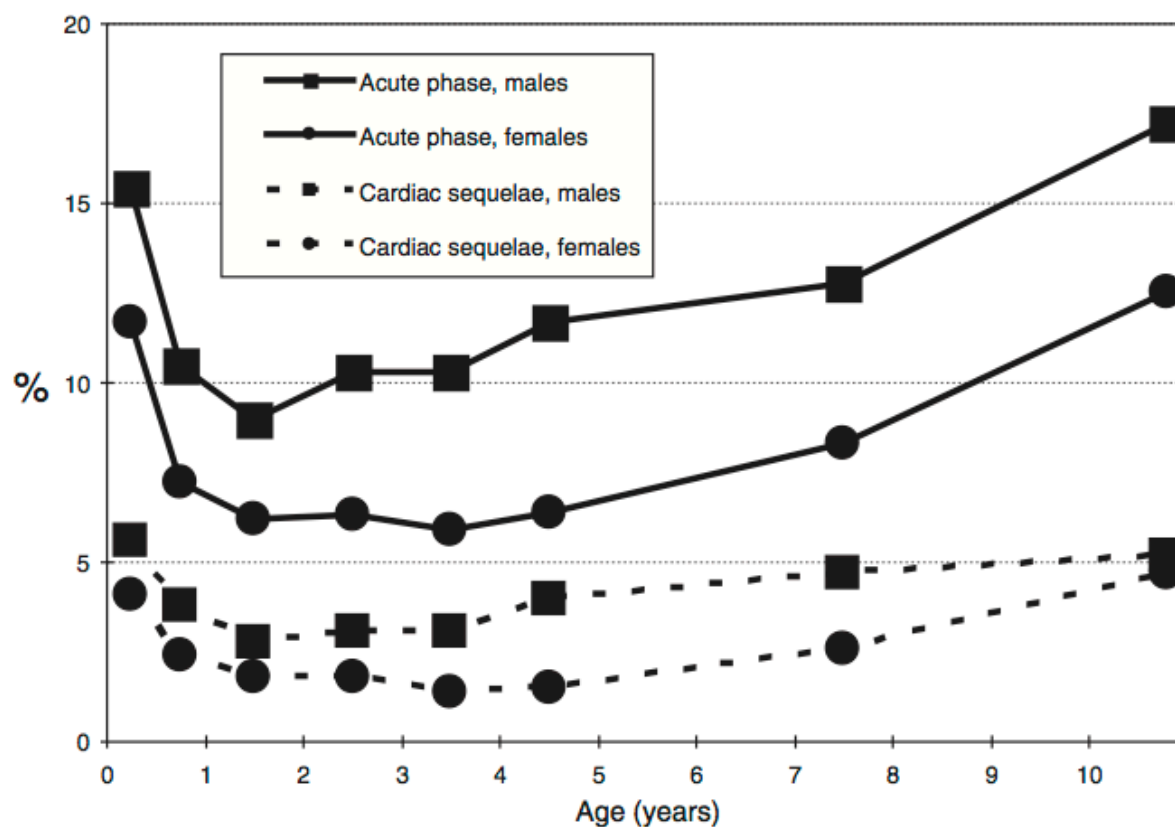


Figure 2 : Pourcentage d'atteintes et de séquelles cardiaques liées à la maladie de Kawasaki, en fonction de l'âge. Japon 2009-2010. (11)

Variations ethniques

La MK a été diagnostiquée dans plus de 60 pays et sur tous les continents. Cependant, elle reste surreprésentée en Asie du sud-est et notamment au Japon où, avec plus de 11500 cas par an, elle est un véritable enjeu de santé publique.(3)

Lors du 10^{ième} symposium international de Kyoto en Février 2012, il a été rapporté une augmentation de l'incidence en Asie et en Australie, atteignant 240 cas pour 100000 enfants de moins de 5 ans au Japon. (14) (Cf. figure 3) Celle-ci reste stable aux Etats-Unis et au Canada (15 à 25 cas).

Concernant l'Europe, l'incidence est de 5 à 10 cas pour 100000 enfants de moins de 5 ans mais reste mal étudiée. (4)(14) En France, l'incidence ne serait que d'une centaine de cas par an. (14)(9)

La mixité de la population américaine confirme la tendance mondiale avec une incidence 2,5 fois plus élevée chez les patients d'origine asiatique ou des îles pacifiques et 1,5 fois supérieure chez les noirs américains.(4)

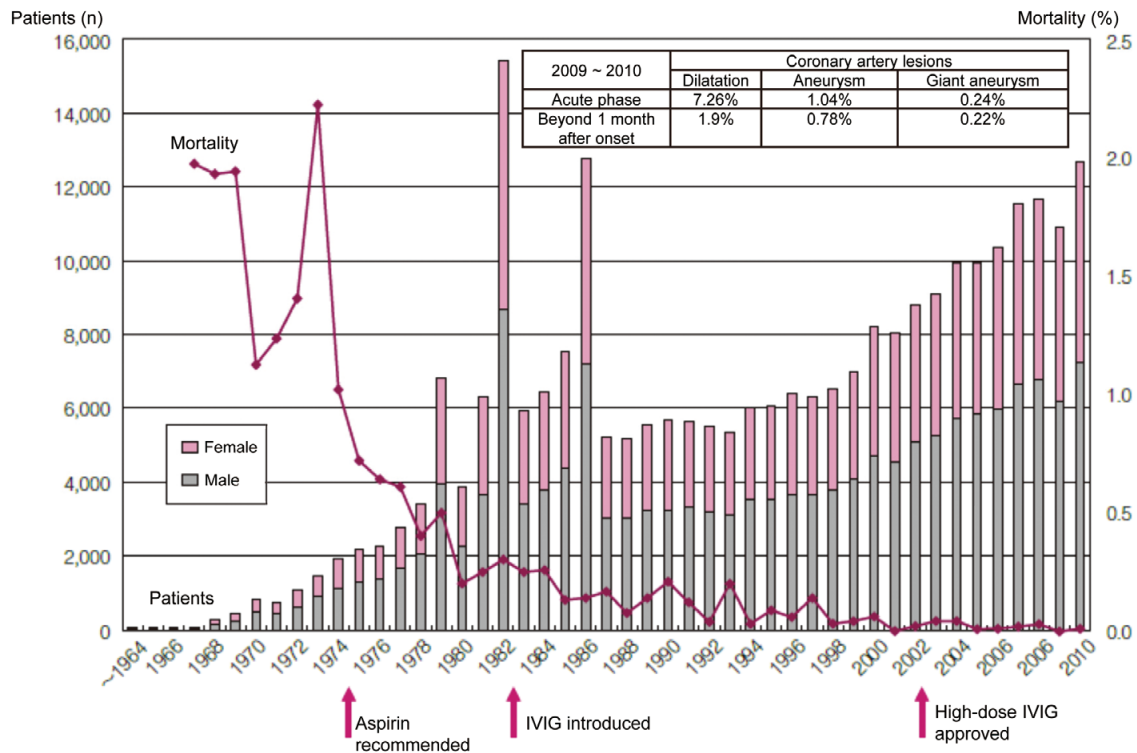


Figure 3: Nombre de patients et mortalité de la maladie de Kawasaki au Japon en fonction des années.(15)

Tableau 1: Incidence de la maladie de Kawasaki en Asie, Amérique du nord et Europe.(4)

Region	Period	Incidence ^a	Data source	Citation (reference number)
Asia				
Japan	2008	218.6	Nationwide survey	Nakamura et al 2010 (8)
Korea	2006–2008	113.1	Nationwide survey	Park et al 2011 (9)
Taiwan	2003–2006	69.0	National Health Insurance database	Huang et al 2009 (10)
China				
Beijing	2004	55.1	Survey of hospitals in Beijing	Du et al 2007 (11)
Shanghai	2007	53.3	Survey of hospitals providing pediatric care	Ma et al 2010 (12)
Hong Kong	1997–2000	39.0	Retrospective survey and prospective data collection	Ng et al 2005 (15)
Sichuan province	2001	9.81	Survey of provincial hospitals	Li et al 2008 (14)
India	2007	4.5	Retrospective review of hospital records, Chandigarh, Northern India	Singh et al 2011 (17)
Thailand	2002	3.4	National Registry for Kawasaki Disease, including data from major cardiac centers	Durongpisitkul et al 2006 (16)
North America				
United States	2009	19.0	Hospitalization data (Kid's Inpatient Database)	CDC, unpublished data
Hawaii	1996–2006	50.4	Hospital discharge records (Hawaii State Inpatient Database)	Holman et al 2010 (22)
Canada	2004–2006	26.2	Review of medical records from Ontario hospitals and cardiologists	Lin et al 2010 (23)
Europe				
England	1998–2003	8.4	Hospital admissions data	Hamden et al 2009 (25)
Ireland	1996–2000	15.2	Hospital discharge records (Ireland's Hospital In-Patient Enquiry database)	Lynch et al 2003 (30)
Finland	1992	7.2	Active surveillance and hospital inpatient registry	Salo et al 1993 (28)
Denmark	1999–2004	4.9	Hospital discharge data (Danish National Hospital Register)	Fischer et al 2007 (26)
Sweden	1990–1992	6.2	Report from physicians and inquiries to all pediatrics and infectious disease departments	Schiller et al 1995 (27)
France	2005–2006	9.0	Prospective survey of pediatric departments in Northern France	Heuclin et al 2009 (31)
Italy	1981–1982	14.7	Medical record reviews and interviews with patient's family, Northeastern Italy	Tamburini et al 1984 (32)

^aIncidence rates were reported per 100 000 children <5 years of age, except for India, which was reported per 100 000 children <15 years of age.

Une saisonnalité

Des cas de MK sont rapportés tout au long de l'année, néanmoins, une variation saisonnière de l'incidence a été décrite aussi bien en Asie, aux Etats-Unis, qu'en Europe. Au Japon, les pics d'incidence sont rapportés en hiver et en été ; seulement en hiver en Europe et aux Etats-Unis. (16)(17) (Cf. figure 4)

Une implication de la pluviométrie a aussi été rapportée au Costa Rica, au Japon et en Inde. (14)

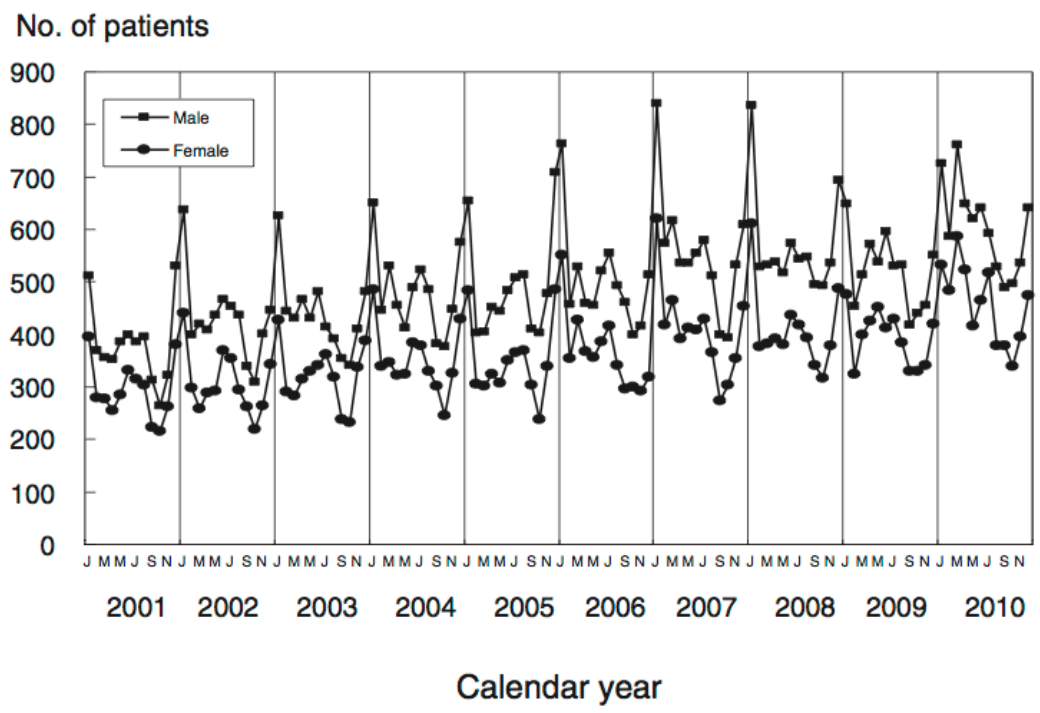


Figure 4: Nombre de patients atteints de la maladie de Kawasaki, par mois, au Japon de 2001 à 2010.(11)

PATHOGENIE

La MK affecte les artères de moyen calibre, principalement les artères coronaires mais peut atteindre plus rarement les artères de gros calibres, les artérioles et capillaires.

Des perturbations immunologiques majeures interviennent à la phase aigüe de la maladie responsable d'une cascade inflammatoire : (19,20) (Cf. figure 5 bis)

- élévation plasmatique de cytokines tel que le $TNF\alpha$ (tumor necrosis factor alpha) et les interleukines (1,6 et 8) entraînant une augmentation de l'adhésion cellulaire.
- activation de lymphocytes T, de monocytes, de macrophages et de cellules endothéliales (produisant du monoxyde d'azote et du VEGF (vascular endothelial growth factor)).

L'ensemble de ces phénomènes augmente la perméabilité vasculaire qui favorise un œdème et une infiltration de cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire (lymphocyte T CD8+, monocytes, macrophages et plasmocytes à immunoglobulines A (IgA)).

L'inflammation est transmurale en 8 jours d'évolution.

La seconde phase est la destruction de la media via diverses enzymes telles que les métalloprotéases, les élastases et les cytokines sus citées, qui entraînent une lyse de la matrice externe et une rupture de la limitante élastique interne conduisant à la formation d'anévrysmes. (21)

La dernière phase consiste en un remodelage de la paroi vasculaire par une prolifération de cellules musculaires lisses dans l'intima (entraînant son hypertrophie) et en une fibrose de la média.

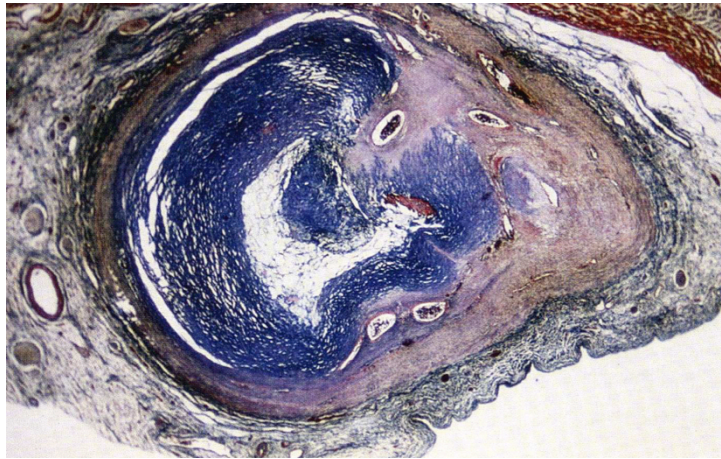


Figure 5. Lésions des artères coronaires: vue microscopique d'un épaissement intimal.(18)

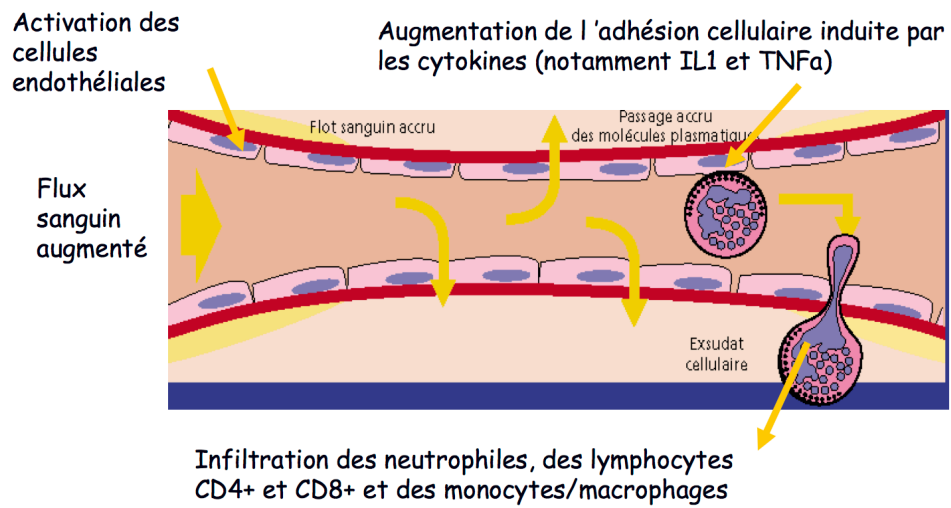


Figure 5 bis. Physiopathologie de la vascularite dans la MK. (22)

ETIOLOGIE

Malgré de très nombreuses études, l'étiologie précise reste à ce jour inconnue. L'origine est très probablement multifactorielle, impliquant des facteurs extrinsèques (infectieux, environnementaux) et intrinsèques (génétiques).

L'étiologie supposée serait celle d'un épisode infectieux respiratoire initial secondaire à un agent aéroporté possiblement fongique, chez des patients génétiquement prédisposés, à l'origine d'une cascade inflammatoire aboutissant à une vascularite.(14)

Hypothèse infectieuse

Différents arguments épidémiologiques et cliniques orientent les recherches vers une origine infectieuse (5) :

- une incidence croissante
- des années « à épidémie » (exemple de 3 pics de prévalence au Japon en 1972, 1982 et 1986)
- le caractère saisonnier de la maladie, sa présentation clinique superposable à certaines atteintes virales (adénovirus) et bactériennes (scarlatine) ou encore son âge de prédilection.

Comme d'autres infections, la rareté de la maladie avant l'âge de 3 mois et après l'âge de 2 ans suggère en effet, dans le premier cas, un rôle protecteur des anticorps maternels et dans le second, l'acquisition d'une immunité protectrice résultant d'une infection asymptomatique.

L'origine bactérienne :

Différentes bactéries (*streptococcus pyogenes*, *staphylococcus aureus*, *mycoplasma chlamydiae*) ont été isolées de façon sporadique chez certains patients atteints de la MK. L'hypothèse d'un superantigène avait été évoquée (13,14) puis réfutée par une étude prospective multicentrique ne montrant pas de différence dans la présence de bactéries sécrétant des superantigènes entre des patients ayant la MK et des patients témoins.(25)

Actuellement, la piste d'un antigène classique est retenue d'autant que la réponse immunitaire dans la MK est de type oligoclonale. Des plasmocytes producteurs d'IgA oligoclonaux ont été mis en évidence dans les bronches et tissus inflammatoires, suggérant une porte d'entrée respiratoire et un rôle majeur de ces cellules dans la pathogénie de la maladie. (26)

L'origine virale :

De nombreux virus ont également été suspectés comme l'Adénovirus, l'EBV (Epstein-Barr Virus), le Parvovirus, l'Herpès virus, le Virus de l'Immunodéficience Humaine, le virus de la varicelle ou encore le Coronavirus sans qu'aucun n'ait eût fait la preuve de son implication.(18)

En outre, la découverte d'inclusions cytoplasmiques correspondant à des agrégats de particules virales dans l'épithélium bronchique de patients décédés de la MK a permis d'avancer l'hypothèse d'un virus à ARN (12).

L'origine fongique : un agent aéroporté :

En 2011, il a été démontré un lien entre la variation de la force des vents dans la couche troposphérique provenant du sud-est de la Chine et l'augmentation des cas de la MK au Japon et sur la côte ouest des Etats-Unis. (6)

Puis une étude complémentaire très récente a permis d'avancer l'hypothèse selon laquelle les agents aéroportés incriminés dans la MK seraient d'origine fongique (type candida). Le temps d'incubation court (éliminant une cause bactérienne ou virale), et des échantillons troposphériques retrouvant des agents fongiques sont deux arguments avancés par les chercheurs.(7)

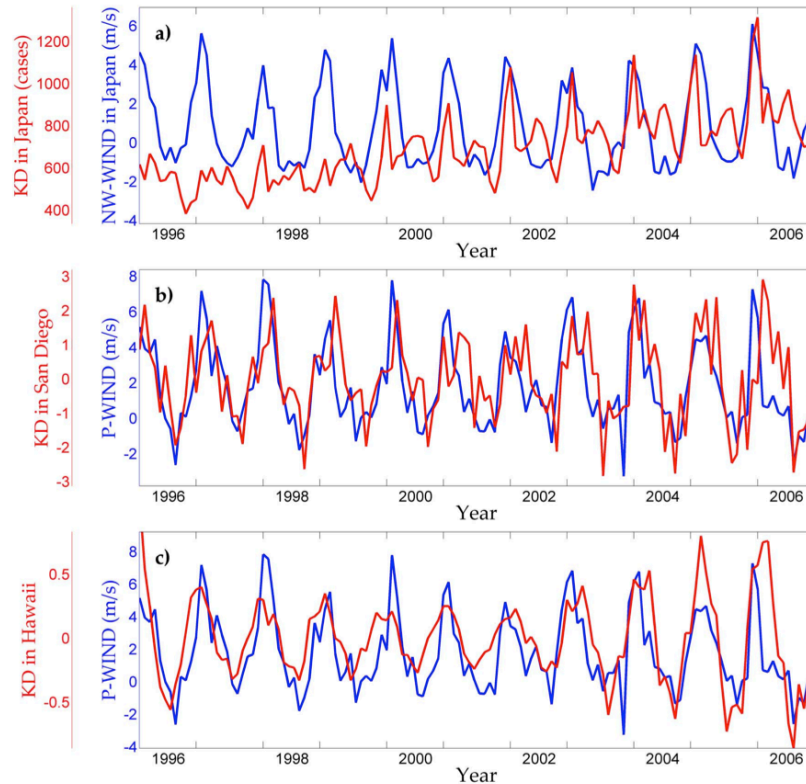


Figure 5. Variation de l'incidence de la MK et de la vitesse des vents troposphérique au Japon a), à San Diego b) et à Hawaï c) au cours du temps. (6)

Facteurs intrinsèques: la prédisposition génétique

La haute prévalence des populations japonaises (ainsi que les enfants d'origine japonaise aux Etats-Unis et en Grande Bretagne) et l'existence de cas familiaux (avec une incidence 10 à 15 fois plus élevée) ont laissé suspecter une prédisposition génétique. (5,27)

En 2008, une équipe japonaise avait mis en évidence une association entre la maladie de Kawasaki et le polymorphisme du gène ITPKC, impliqué dans la voie d'activation des lymphocytes T. Cette variation génétique serait à l'origine d'une activation incontrôlée des lymphocytes T et d'une résistance aux immunoglobulines. (Ig) (28,29)

De nouvelles études pan-génomiques ont été réalisées et ont isolé un total de 6 gènes de prédilection.(30) (Cf. tableau 2) Les recherches futures seront axées sur la découverte, via ces gènes, de marqueurs de réponse aux traitements et de sévérité de la MK.

On note également la prédominance de certains groupes HLA (HLA-BW22, BW51).(31)

Tableau 2 : Gènes de susceptibilité de la MK (30)

Gene	Locus	Methods	Original reports	Replication studies	
				Positive	Negative
<i>FCGR2A</i> *	1q23	GWAS	42	45	–
<i>CASP3</i>	4q34–35	Linkage analysis – positional candidate gene study	21	25**	–
<i>HLA</i> *	6p21.3	GWAS	45	–	–
<i>BLK</i> *	8p23–p22	GWAS	45, 46	–	–
<i>ITPKC</i>	19q13.2	Linkage analysis – linkage disequilibrium mapping	20	23, 42	22, 24
<i>CD40</i> *	20q12-q13.2	GWAS	45, 46	–	–

*Functional SNPs have not been specified. **P=0.052.

KD, Kawasaki disease; GWAS, genome-wide association study; SNP, single nucleotide polymorphism.

L'origine auto-immune

L'hypothèse d'une cause auto-immune a été avancée devant la présence d'anticorps anti-cellules endothéliales chez de nombreux patients atteints de MK. Cependant, le faible taux de récurrence de MK (3,6%) rend cette hypothèse peu vraisemblable.(15)

LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la MK s'appuie sur des critères cliniques précis et un bilan étiologique négatif.

La maladie évolue en trois phases : aiguë, subaiguë et cicatricielle.

La difficulté réside dans l'absence d'examen paracliniques pathognomoniques de la MK et tout l'enjeu repose sur un diagnostic précoce, qui permettrait d'instaurer rapidement la thérapeutique et d'éviter les complications.

La forme clinique complète ou MK typique

Elle se définit par:

- Selon les critères du *Japan Mucocutaneous Lymph Node Research Committee* (JMRC) (32): la présence d'au moins cinq critères majeurs (tableau 3) ou de quatre critères majeurs associés à un anévrisme des artères coronaires diagnostiqué sur l'échographie cardiaque ou la coronarographie.
- Selon les critères de l'AHA (33): une fièvre associée à quatre des critères majeurs.

Tableau 3: Les six critères majeurs de la maladie de Kawasaki (33)

1. Fièvre ≥ 5 jours, inaugurale, entre 38,5° et 40° et résistante
2. Hyperémie conjonctivale bilatérale, non purulente
3. Atteintes de la muqueuse buccale et labiale : pharyngite, chéilite, langue framboisée
4. Exanthème polymorphe (urticarien, scarlatiniforme et/ou morbilliforme)
5. Atteinte des extrémités
 - phase aiguë : érythème/œdème des paumes des mains et des plantes des pieds
 - phase tardive : desquamation
6. Atteinte ganglionnaire cervicale aiguë, non suppurée, souvent unilatérale

Les critères majeurs

La fièvre :

Elle inaugure habituellement la maladie, en plateau ou oscillante entre 38,5°C et 40°C et persiste au moins 5 jours. Elle est résistante aux antipyrétiques et antibiotiques et s'accompagne régulièrement d'une asthénie et d'une irritabilité de l'enfant. Elle n'est pas précédée de prodromes et aucun point d'appel infectieux n'est retrouvé.(20)

La conjonctivite :

Elle est bilatérale, non purulente, indolore et respecte la zone périlimbique. Cette hyperhémie conjonctivale apparaît le plus souvent une semaine après le début de la fièvre, dure une à deux semaines sans traitement et disparaît dans les jours qui suivent la perfusion d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Une uvéite antérieure peut compléter le tableau dans plus d'un quart des cas. (34)

L'atteinte muqueuse :

Très évocatrices de la MK, les atteintes bucco-pharyngées suivent habituellement une certaine chronologie.

La pharyngite apparaît dans les 48-72h post fièvre, suivie d'une chéilite autour du 5^{ème} jour.

La chéilite peut aller d'un simple érythème à une chéilite fissuraire mais non ulcérée.

Une glossite (langue « framboisée » et dépapillée) peut compléter le tableau. Dans les cas les plus sévères, l'atteinte peut se compliquer d'une stomatite. (34)

L'exanthème polymorphe du tronc :

L'éruption peu spécifique apparaît entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour de fièvre. Elle se présente sous la forme d'une éruption érythémateuse maculo-papuleuse, débutant aux extrémités et se propageant au tronc. Elle peut être urticarienne, morbiliforme, scarlatiniforme mais est le plus souvent polymorphe.

Cette éruption diffuse peut également être localisée, notamment au niveau périnéal, qui est souvent le siège d'une desquamation précoce.

Des vésicules, pustules, purpura ou même des formes psoriasiques ont été décrits.

La réactivation de la cicatrice du BCG (Bacille de Calmette-Guérin) est aussi classiquement retrouvée dans la phase aiguë. (33)

L'atteinte des extrémités:

Elle survient environ au 5^{ème} jour de fièvre et se manifeste par un érythème palmoplantaire pouvant être associé à un œdème (lié à une arthrite des petites articulations).

Plus tardivement (à 3 semaines), une desquamation des doigts et des orteils +/- palmo-plantaire peut apparaître. Considérée comme un signe tardif, sa présence doit faire évoquer le diagnostic de MK et faire pratiquer une échographie cardiaque.

L'atteinte ganglionnaire:

Plus rare (30% à 40% des cas), elle est représentée par une volumineuse adénopathie unilatérale (le plus souvent), tendue et ferme, avec un diamètre supérieur à 1,5 cm. C'est un signe précoce qui peut précéder l'hyperthermie.

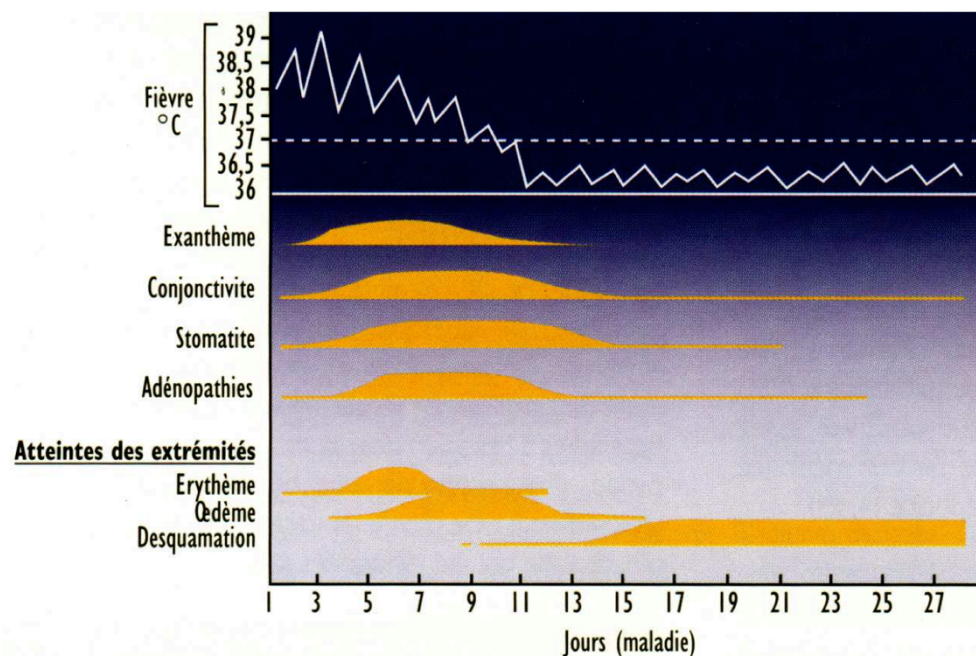


Figure 6: Evolution des signes cliniques de la MK dans le temps (22)

Les critères mineurs

A côté de ces critères majeurs, le diagnostic peut être conforté par la présence de différents signes cliniques, plus ou moins constants, appelés critères mineurs.

Tableau 4: Les critères mineurs de la MK (35)

- Altération de l'état général, enfant irritable difficile à examiner
- Douleurs abdominales, vomissements, diarrhées
- Atteinte du siège : érythème et desquamation précoce
- Réactivation du site de BCG
- Uvéite antérieure aiguë
- Arthralgies précoces, voire arthrites inflammatoires secondaires
- Signes de péricardite, myocardite, troubles du rythme
- Syndrome méningé, convulsions, troubles de conscience
- Toux, rhinorrhée
- Anomalies biologiques : syndrome inflammatoire, hypoalbuminémie

Les jours précédents:

Dans les dix jours précédant le tableau typique, des symptômes peu spécifiques, tant digestifs (douleur, diarrhées, vomissements) que respiratoires (toux, rhinorrhée) sont fréquemment retrouvés, respectivement dans 61 et 35% des cas. (36)

Les manifestations digestives: 30% des cas

Elles sont fréquentes et marquées par des diarrhées, des douleurs abdominales et des nausées vomissements. Un ictère secondaire à une élévation des transaminases est plus rare.

Par ailleurs, un hydrochocyste alithiasique peut être diagnostiqué par une échographie abdominale dans un contexte d'hépatalgie.

Les manifestations respiratoires:

Toux et rhinorrhée sont fréquentes. Les atteintes parenchymateuses sont rares.

Les manifestations neurologiques:

Les troubles du comportement sont assez fréquents avec des enfants irritables, agités, « grognons ». La méningite lymphocytaire, peu symptomatique, est la plus fréquente des atteintes neurologiques. Plus exceptionnellement, des cas de méningo-encéphalite et de paralysie faciale ont été rapportés.

Les manifestations cardiovasculaires :

Des signes de péricardite, myocardite peuvent être présents durant la phase aiguë de la MK. L'auscultation peut démasquer une tachycardie, un galop, un frottement péricardique, un souffle fonctionnel lié à une anémie ou un souffle d'insuffisance mitrale. L'électrocardiogramme (ECG), indispensable, peut dévoiler des arythmies, des troubles conductifs auriculo-ventriculaires (dont des allongements du PR et du QT), des anomalies de la repolarisation, des signes d'ischémie ou de nécrose myocardique (à rechercher systématiquement), ou un microvoltage (dans le cadre de la péricardite).(22)

Les manifestations rénales:

Elles sont peu documentées et le dysfonctionnement peut aller de simples anomalies de l'examen des urines (hématurie, protéinurie, pyurie) à une insuffisance rénale aiguë.

Les manifestations autres :

La réactivation du BCG retrouvée chez près d'un tiers des patients et l'atteinte du siège (érythème et desquamation) sont fréquentes.

Les malades peuvent présenter des arthralgies au niveau des grosses articulations (chevilles et genoux) ainsi que des myalgies.

Les manifestations biologiques

On observe tous les signes d'une inflammation : hyperleucocytose, élévation de la VS (vitesse de sédimentation), de la CRP (Protéine C Réactive), hypo-albuminémie au cours de la phase aiguë et thrombocytose en phase sub-aiguë.

Les autres formes cliniques

La forme incomplète :

On parle de forme incomplète lorsque les patients présentent une fièvre de plus de 5 jours, au moins deux critères majeurs ainsi que des signes biologiques en faveur d'une inflammation systémique (20).

Cette situation clinique fréquente (15 à 35% des cas selon les études) est associée à un risque accru de coronaropathies. (37) Ceci implique la réalisation rapide d'une échographie cardiaque et d'un traitement par immunoglobuline intraveineuse. Cette forme est particulièrement observée chez les nourrissons de moins de 6 mois (37).

La forme atypique:

Les formes atypiques se caractérisent par la prédominance d'un symptôme inhabituel au niveau clinique correspondant aux critères mineurs.

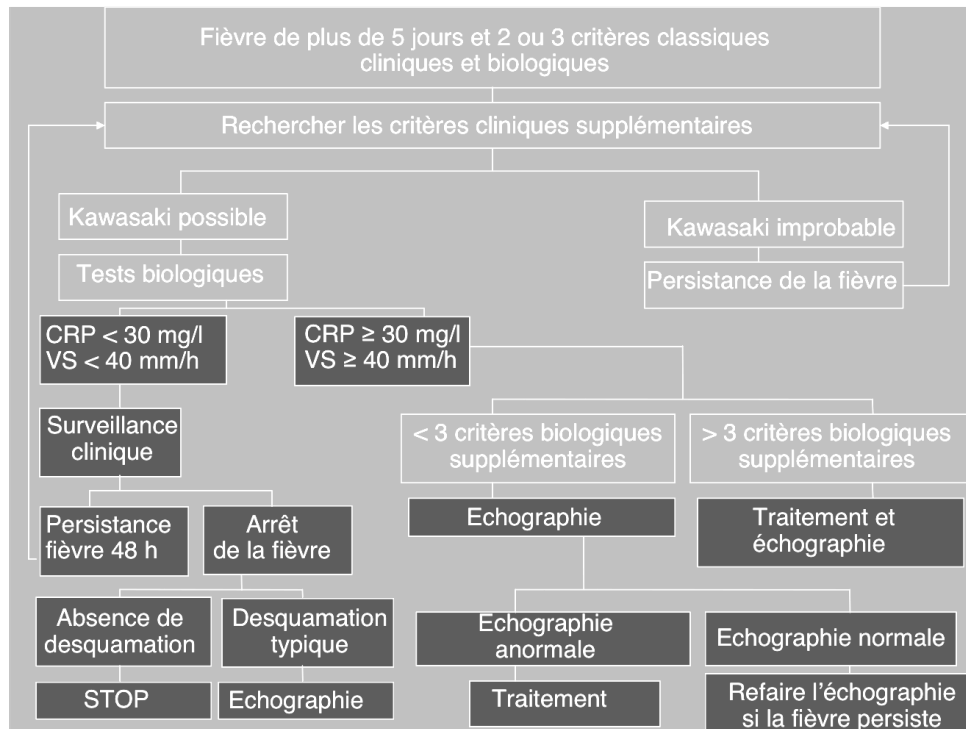


Figure 7: diagramme décisionnel de la forme incomplète de la MK(33).

Tableau 5 : Fréquence des manifestations cliniques et résumé des différents arguments diagnostiques de la MK(22)

• 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 $\alpha 2$ globulines. - Leucocyturie, pleiocytose lymphocytaire, hypertransaminasémie... 	



Image 1: Hyperhémie conjonctivale et chéilite (22)



Image 2 : Adénopathie cervicale (22)



A



C



E



B



D



F

Image 3 : A. Conjonctivite bilatérale, C. Œdème et érythème de la main, E. Eruption polymorphe
 B. Chéilite et glossite, D. Œdème et érythème des pieds F. Eruption du siège (22)



Image 4 : desquamation des extrémités (22)



Image 5 : réactivation de la cicatrice de BCG (22)

EXAMENS PARACLINIQUES REALISES DEVANT UNE SUSPICION DE MK

Si les examens paracliniques pratiqués à ce jour ne sont pas spécifiques à la MK, ils constituent cependant une aide diagnostique majeure lors de la phase aiguë. Ils permettent d'éliminer un diagnostic différentiel et de mettre en avant d'éventuelles complications.(33)

En 2013, des marqueurs urinaires, la filamine C et la Méprine A ont été détectés par spectrométrie de masse dans une cohorte de 236 patients atteints de la MK(38). Cette découverte devrait être appuyée par la réalisation d'une étude prospective à haut niveau de preuve, ce qui constituerait une avancée dans l'apport d'outils diagnostiques de la maladie. (38).

Bilan sanguin (33,39)

- Numération formule sanguine, taux de plaquettes, CRP, VS, fibrinogène, α 1anti-tripsyne : tous les critères d'un syndrome inflammatoire peuvent être retrouvés avec une hyperleucocytose (supérieure à 15000/mm³ pour environ 50% des patients), une élévation précoce de la VS/CRP, du fibrinogène et de l' α 1anti-tripsyne, une thrombocytose (entre 500000 et 1000000/mm³) plutôt à partir de la phase subaiguë, et une anémie majoritairement normocytaire, normochrome.
- Ionogramme sanguin, albumine : on retrouve fréquemment une hyponatrémie puis une hypoalbuminémie.
- Transaminases, GGT (gammaglutamyl transférase), bilirubine : une augmentation modérée des transaminases concerne moins de 40% des patients et seulement 10% ont une hyperbilirubinémie. Les GGT sont eux élevés dans plus de 65% des cas.
- Les proBNP pourraient être utilisés comme aide diagnostique : en effet en 2015, une méta-analyse a observé une augmentation des proBNP dans la phase aiguë de la MK (40)

Bilan Infectieux

- Bandelette urinaire +/- examen cytobactériologique des urines (ECBU) retrouvant environ 33% de leucocyturie asymptomatique. Une protéinurie est fréquente et bénigne. L'hématurie est rare.
- Sérologies virales : Adénovirus, Entérovirus, Rougeole, EBV (Epstein Barr Virus), Parvovirus B19
- Sérologies bactériennes : Leptospirose, Mycoplasma Pneumoniae
- Streptotest, hémocultures, +/- coproculture (si diarrhées)

Le bilan infectieux sert essentiellement à éliminer un diagnostic différentiel.

Bilan cardiologique

Il consiste en la réalisation systématique d'un ECG (signes développés précédemment) et d'une échographie cardiaque.

L'échographie cardiaque est l'examen de premier choix et elle doit être réalisée le plus tôt possible afin de démasquer les complications cardiaques.

On considère une échographie anormale si (33):

- le Z score de la coronaire gauche ou droite est supérieur ou égal à 2,5
- et/ou présence d'anévrysmes des artères coronaires
- et/ou 3 des critères suivants :
 - une hyperéchogénicité des artères coronaires
 - une dysfonction ventriculaire gauche
 - une insuffisance mitrale
 - une péricardite
 - ou un Z score entre 2 et 2,5

Autres examens guidés par la clinique

D'autres examens guidés par la clinique peuvent renforcer le diagnostic:

- L'échographie abdominale recherche un hydrocholécyste
- La lampe à fente élimine une uvéite antérieure
- La ponction lombaire recherche, en cas de signes, une méningite aseptique
- L'échographie des vaisseaux du cou, des artères mésentériques ainsi qu'un scanner abdominal peuvent détecter d'autres anévrysmes.

L'EVOLUTION DE LA MALADIE

La phase aiguë (J0-J10)

Comme décrite précédemment, c'est au cours de cette phase que le diagnostic doit être fait et que le traitement doit être mis en place.

La phase subaiguë (J10-J20)

C'est durant cette phase qu'on note une disparition de l'hyperthermie, de l'éruption et des adénopathies. Elle est marquée par l'apparition de la desquamation des extrémités. C'est la période critique de la MK où le diagnostic de complications coronaires est le plus fréquent.

La phase de convalescence (J20-J70)

Elle correspond à la disparition totale de la symptomatologie et à une normalisation progressive du syndrome inflammatoire en l'absence d'atteinte coronaire.

LES COMPLICATIONS

Les complications cardiovasculaires

Elles représentent la principale complication, concernant 10 à 30% des patients non traités ou traités tardivement, et sont responsables de la morbi-mortalité de cette maladie. (15,32,41) Elles surviennent durant la phase subaiguë.

La fréquence des complications a considérablement diminué grâce à la mise en place de traitements efficaces et à une meilleure connaissance de la maladie. Pour exemple, au Japon, la fréquence des anévrysmes coronaires est passée de 16,7% en 1987 à 1,04% en 2013.(15,42)

Ces complications regroupent (15):

- La dilatation (7,3%) et les anévrysmes des artères coronaires (1,04%) dont 0,24% d'anévrysmes géants
- Les sténoses des artères coronaires et l'infarctus du myocarde (IDM) (0,01%)
- La myocardite avec possible insuffisance ventriculaire gauche sévère
- Les fuites valvulaires par inflammation et notamment de la valve mitrale (1,2% des cas)
- Les risques de troubles du rythme et de conduction (1^{ère} cause de décès)
- Les ruptures d'anévrysme, qui sont exceptionnelles.

Les anévrysmes des artères coronaires

Généralités et classification:(33)

Ils conditionnent le pronostic et surviennent entre le 10^{ième} et 25^{ième} jour d'évolution de la maladie. En l'absence de traitement, leur fréquence atteint 15 à 25% des malades.

Le plus souvent situés au niveau des segments proximaux de l'inter-ventriculaire antérieure et de la coronaire droite, ils ont été classifiés par l'AHA:

- Anévrysme de petite taille : de 3 à 5mm
- Anévrysme de taille moyenne : 5 à 8mm
- Anévrysme géant : plus de 8mm

Tableau 6 : Facteurs prédictifs d'atteinte, de régression et de persistance des artères coronaires. (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

D'après une méta analyse récente, la forme incomplète de la MK apparaît comme facteur prédictif de développement des anévrismes des artères coronaires. (43)

Evolution des lésions coronaires:(43)

Dans 50% des cas, elles régressent dans les deux ans. La régression s'accompagne d'un épaissement de l'intima et donc d'une baisse des capacités de vasodilatation. Ceci implique pour ces enfants qui arrivent à l'âge adulte un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

Les anévrismes, et principalement les anévrismes géants, peuvent se compliquer de thrombose (20%) et donc d'IDM. Cette complication survient principalement la 1^{ère} année mais peut s'observer plus tardivement (43,44).

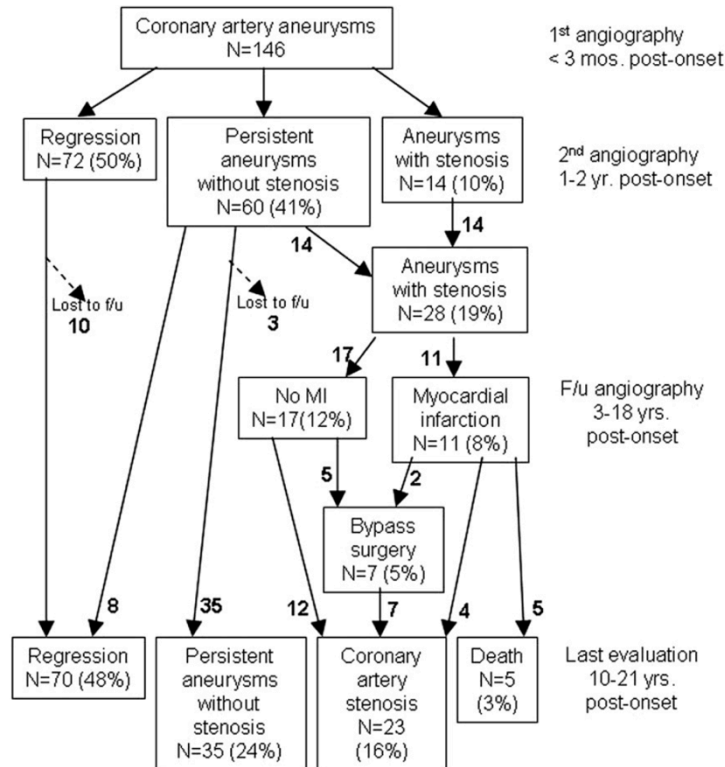


Figure 8: suivi angiographique au long terme de patients japonais atteints de la MK avec anévrismes des artères coronaires.(44)

Examens complémentaires :

Echographie et ECG sont les deux examens primordiaux dans la détection de ces différentes complications cardiaques.

- L'échographie cardiaque est l'examen le plus fiable et le plus sensible pour détecter les anévrismes. Elle doit être réalisée toutes les semaines pendant 4 à 6 semaines puis à 3 mois en cas d'absence d'anévrisme.

En cas d'atteinte initiale, la fréquence et la durée d'utilisation de l'échographie sont alors définies en fonction de la gravité du tableau.(Cf. évolution et suivi) (42,45)

- Un ECG est également réalisé à chaque consultation.

D'autres examens pourront être utilisés dans l'exploration et le suivi des atteintes coronaires : l'angiographie, l'IRM cardiaque ou encore la scintigraphie. Leur utilisation requiert une prise en charge par une équipe de cardiopédiatrie. Le coroscanner jusque là utilisé dans l'arbre décisionnel de prise en charge de la MK va être abandonné car il représente un examen trop irradiant et non adapté à des patients avec une fréquence cardiaque élevée. (Cf. figure 12).

Les autres complications (46)

Les atteintes vasculaires de la MK peuvent être diffuses et les complications extracardiaques nombreuses :

- Les complications neurologiques: paralysie faciale unilatérale, méningoencéphalite aseptique, convulsions
- Les complications rénales: pyurie stérile, hématurie, néphromégalie, insuffisance rénale
- Le syndrome d'activation macrophagique
- Les atteintes digestives, avec un risque d'ischémie mésentérique
- Une surdité (47) (55% d'atteinte dans l'étude) avec une difficulté à distinguer la part que peut y tenir la maladie elle-même ou ses traitements.

LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

L'absence de marqueurs spécifiques de la MK en retarde souvent le diagnostic, le tableau clinique (triade hyperthermie, éruption cutanée et syndrome inflammatoire) faisant évoquer en premier lieu une pathologie infectieuse (33,35).

Pathologies infectieuses :

D'origine virale

Différents éléments cliniques vont orienter le praticien vers une cause virale : une conjonctivite purulente et larmoyante, une éruption cutanée monomorphe, la présence d'un énanthème, une polyadénopathie cervicale, un catarrhe ORL et surtout un contage familial.

Les infections virales à éliminer sont : l'adénovirus, la rougeole, l'EBV, le parvovirus B19 et les entérovirus.

D'origine bactérienne :

La scarlatine représente l'atteinte bactérienne dont le tableau clinique se rapproche le plus de celui de la MK. Dans le sens d'une scarlatine, on retrouvera une angine avec un strepto-test positif sans autres signes associés.

Les autres diagnostics bactériens à évoquer sont la leptospirose et le choc toxique staphylococcique. (Cf. tableau 7).

Les toxidermies

Elles sont plus rarement suspectées.

Il faut savoir évoquer un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS : *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) notamment en cas de prise d'anti comitiaux ou un syndrome de Steven-Johnson.

Pathologies inflammatoires

Les deux maladies inflammatoires se rapprochant le plus de la maladie de Kawasaki et de sa forme incomplète sont la périartérite noueuse et la polyarthrite juvénile.

Tableau 7 : diagnostics différentiels de la MK (22)

	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

LE TRAITEMENT

La mise en route du traitement est une urgence du fait de l'apparition rapide des complications coronariennes (observées dans 80 % des cas dès le dixième jour après le début de la fièvre) (48).

Un traitement de référence, utilisé depuis de nombreuses années, associant IgIV et acide acétylsalicylique a prouvé son efficacité. Cependant 15 à 20% des patients seront non répondeurs à ce traitement et représenteront une population à risque accru de complications coronariennes. L'enjeu thérapeutique actuel réside aussi bien dans la détection de ces patients sévères ou à haut risque que dans l'attitude thérapeutique à adopter.

Le traitement requiert systématiquement une hospitalisation en pédiatrie afin de confirmer le diagnostic, de dépister d'éventuelles complications, de mettre en place rapidement le traitement et d'en surveiller l'efficacité.

Le traitement de première intention ou « gold standard » (33)

Il associe :

Les Immunoglobulines :

Conditions d'utilisation :

Les Ig doivent être réalisées de façon précoce, dans les dix premiers jours d'hyperthermie (au mieux avant le 7^{ème} jour).

La perfusion intraveineuse doit être faite en une dose forte unique (2g/kg) lente sur 10-12 heures. Il serait plus efficace d'administrer une dose unique plutôt qu'une dose fractionnée en 4 jours, soit 400mg/jour, sans pour autant que le nombre d'effets secondaires s'en trouve augmenté. (49)

Bénéfices :

Le traitement par Ig conditionne le pronostic de la MK car, initié précocement, il permet de diminuer la fréquence des anévrysmes coronariens de 15-25% à 3-5%.(15,33) Il entraîne par ailleurs une disparition de l'hyperthermie et une amélioration de l'état général dans les heures qui suivent la perfusion.

Pour les patients non traités après 10 jours de fièvre, les IgIV restent la référence si les enfants sont toujours fébriles, qu'ils présentent une inflammation systémique ou des signes de vascularite coronarienne. Administré dans les délais, le traitement permet une apyrexie pour 80% des patients, évite les rechutes mais ne diminue pas le risque d'anévrismes.

Effets secondaires :

Flushs, céphalées, frissons, nausées et myalgies sont fréquents pendant la perfusion. A distance, un tableau de méningite aseptique est possible.

L'Acide acétylsalicylique (AAS) :

- A dose anti-inflammatoire, 80 à 100 mg/kg/j en trois à quatre prises quotidiennes jusqu'à deux jours après obtention de l'apyrexie et baisse de la CRP
- Puis à dose antiagrégante (3-5 mg/kg) pendant au moins six à huit semaines. En cas d'anévrisme coronarien, cette dose peut être maintenue jusqu'à sa disparition, voire à vie en cas de persistance.

Néanmoins, l'AAS n'a jamais démontré de rôle préventif dans l'apparition d'anévrismes coronariens.(41)

En cas d'anévrismes des coronaires supérieurs à 6mm, il est préconisé de mettre le patient sous anti vitamine K (AVK).

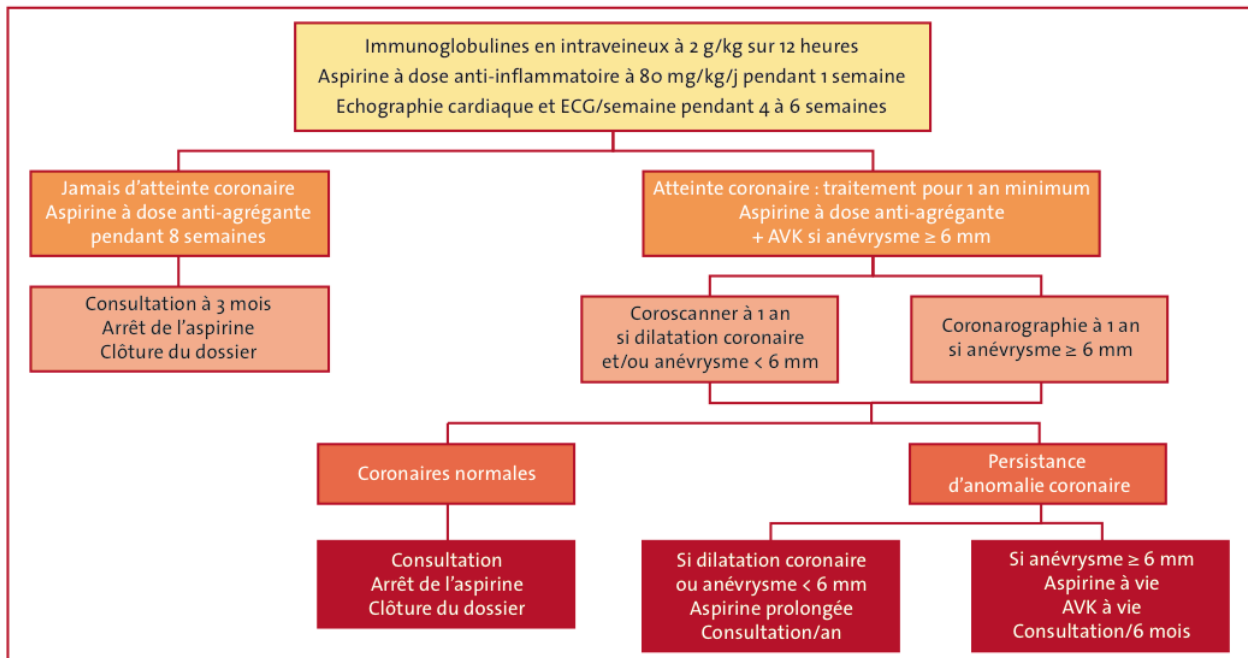


Figure 9: Arbre décisionnel de prise en charge de la MK (45)

Remise en question du « Gold standard »: traitement initial renforcé.

Notion de résistance :

15 à 20% des patients sont réfractaires au traitement de première intention, soit parce que le traitement initial a échoué (persistance de la fièvre et des signes d'inflammation 48h après le début du traitement) soit parce qu'ils présentent une rechute (réapparition de la fièvre après 48h). Ces patients, confrontés à un risque élevé de complications coronariennes nécessitent un traitement de deuxième ligne.

Les traitements de deuxième intention s'ils sont efficaces, permettent de diminuer les signes cliniques et d'éviter les rechutes sans pour autant diminuer le risque de lésions coronaires. (33)

Si la question du traitement de seconde intention demeure, l'enjeu des recherches actuelles est d'établir des marqueurs, des scores prédictifs d'une résistance aux IgIV afin de proposer un traitement initial renforcé (Intérêt particulier pour les corticoïdes).

Scores prédictifs des patients à risque de résistance :

Différents scores ont été proposés pour prédire cette résistance au traitement, avec notamment les scores de Kobayashi, Egami et Sano (Cf. tableau 8). (50–52) Ces scores, initialement appliqués aux populations japonaises et ensuite étendus aux populations américaines occidentales, ont une très bonne spécificité mais une mauvaise sensibilité (51%). (53) Ceci implique que devant un score prédictif positif, la résistance est probable alors qu'elle ne peut être écartée devant un score négatif. Les recherches concernant des tests plus sensibles restent pour l'heure infructueuses.

Tableau 8: Scores prédictifs de résistance aux IgIV (54)

	EGAMI ⁴⁹	KOBAYASHI ⁴⁷	SANO ⁵⁰
		Na \leq 133 (2 points)	Total bilirubin \geq 0.9 mg/dl (1 point)
	\leq 4 days of illness (1 point)	\leq 4 days of illness (2 points)	
	ALT $>$ 100 U/L (1 point)	ALT \geq 100 U/L (1 point)	AST \geq 200 U/L (1 point)
	\leq 300 \times 10 ⁹ /L platelets (1 point)	\leq 300 \times 10 ⁹ /L platelets (1 point)	
	CRP \geq 8 mg/dL (1 point)	CRP \geq 10 mg/dL (1 point)	CRP \geq 7 mg/dL (1 point)
	Age \leq 6 months (2 points)	Age \leq 12 months (1 point)	
		\geq 80% neutrophils (2 points)	
High risk	\geq 3 points	\geq 5 points	\geq 2 points
<i>Test performance in Japanese vs non-Japanese</i>			
Japanese cases			
Sensitivity (%)	78	86	77
Specificity (%)	76	67	86
Non-Japanese cases ⁵¹			
Sensitivity (%)	42	33	40
Specificity (%)	85	87	85

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; IVIG, intravenous immunoglobulin.^{47 49–51}

Dans les recommandations anglo-saxonnes, un score mixte est utilisé :

L'âge < 1 an, la résistance à une première ligne d'IgIV, des anomalies hépatiques, une hypoalbuminémie, une anémie, la présence d'un syndrome d'activation macrophagique ou de choc, une inflammation ou un anévrysme coronarien et un score de Kobayashi ≥ 5 . (54) (Cf. figure 12).

Les propositions de renforcement thérapeutique: la place des corticostéroïdes

Les corticoïdes sont le traitement de référence des vascularites. Cependant, différentes études (rétrospectives) avaient mis en évidence son inefficacité dans la MK avec même un risque accru d'atteinte coronaire lors de leur utilisation. (55)

De nouvelles études solides ont relancé la place des corticoïdes dans l'arsenal thérapeutique, suggérant même leur utilisation en première intention en association aux IgIV pour les patients à risque. (56–59) Cependant aucune réponse n'est apportée sur la dose, la voie ou la durée d'utilisation des corticoïdes ni même sur l'intérêt de sa généralisation à tous les malades.

Les traitements de seconde intention: (60)

Les immunoglobulines

Le plus souvent, une nouvelle perfusion d'IgIV à la même dose est proposée, même si aucune étude n'a prouvé sa supériorité face aux autres possibilités. Comme mentionné ci-dessus, un traitement par corticostéroïde peut être ajouté.

Les anti-TNF- α :

Des études ouvertes ont suggéré une efficacité des anti-TNF- α avec comme chef de file l'infliximab. Son utilisation en première intention n'a pas prouvé de différence de résultat en terme de résistance au traitement mais a prouvé une amélioration plus rapide des signes inflammatoires (cliniques et biologiques) et une meilleure tolérance aux IgIV. (61)

Les autres thérapeutiques:

D'autres agents immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A ou le tacrolimus), le méthotrexate, le cyclophosphamide ou les échanges plasmatiques (traitement d'exception dans les formes les plus graves) ont été étudiés. Ils représentent des traitements accessoires qui ne sont à évoquer qu'au cas par cas dans un établissement spécialisé.

Les équipes anglo-saxonnes ont proposé un nouvel arbre décisionnel.(54) (cf. figure 12)

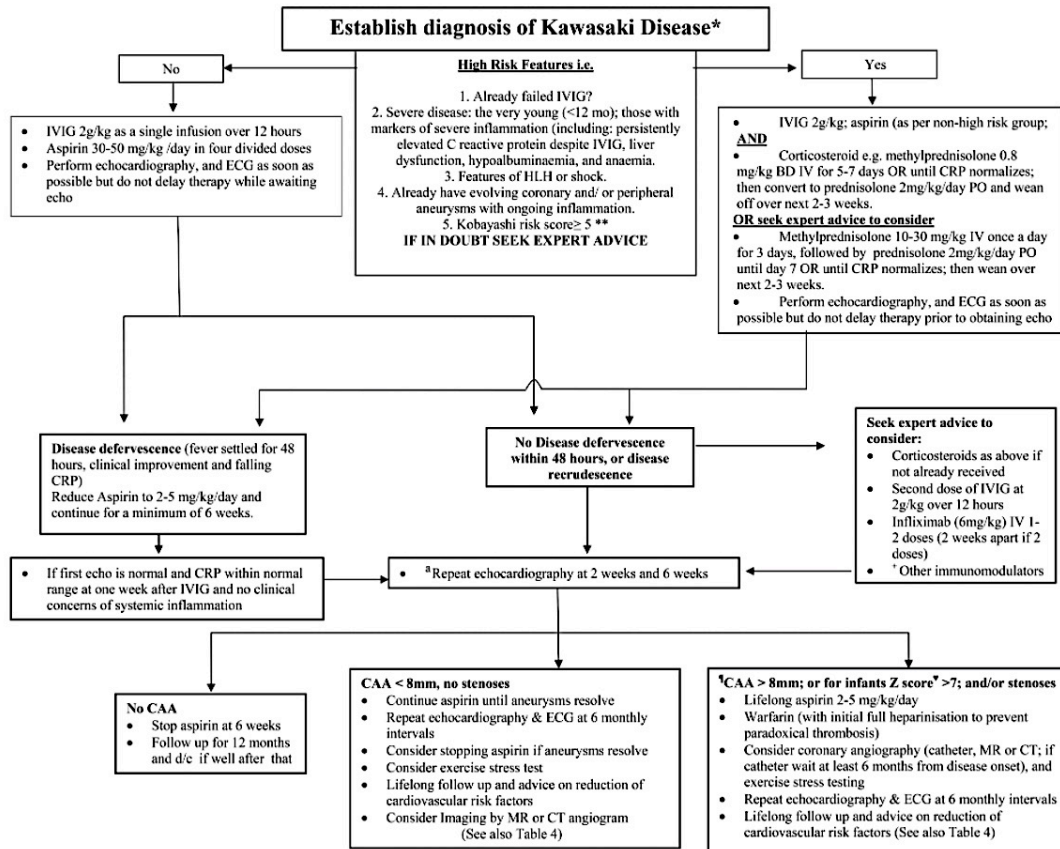


Figure 1 Recommended clinical guideline for the management of Kawasaki disease in the UK. Since risk scores for IVIG resistance perform sub-optimally in non-Japanese patients (Table 3), we cannot recommend their use to define high risk definitively; clinicians may, however, choose to consider the clinical and laboratory parameters listed to identify “high risk” patients. If the Kobayashi risk score is “positive” in a non-Japanese patient (eg, ≥ 5) then IVIG resistance is likely; however a score < 5 does not reliably exclude IVIG resistance. The aim of treatment is to switch off the inflammatory process that is damaging the coronary arteries as rapidly as possible. In the absence of a strong evidence base favouring a specific corticosteroid regimen, two suggested corticosteroid regimens for high-risk cases are provided for clinicians to choose from. For those on low dose aspirin, we also recommend avoiding the concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as these interfere with the anti-platelet effect of low dose aspirin. *Treatment can be commenced before 5 days of fever if sepsis excluded; treatment should also be given if the presentation is > 10 days from fever onset if there are signs of persistent inflammation; **Kobayashi risk score ≥ 5 points ^aRefer to paediatric cardiologist; [†] Other specific interventions such as positron emission tomography (PET) scanning, addition of calcium channel blocker therapy, and coronary angioplasty at discretion of paediatric cardiologist. + Other immunomodulators may include ciclosporin. ♥For infants, Z score for internal coronary artery diameter > 7 based on Montreal normative data: <http://parameterz.blogspot.co.uk/2010/11/montreal-coronary-artery-z-scores.html>.

Figure 10: arbre décisionnel de prise en charge de la MK en Grande Bretagne(54)

LE SUIVI:

Le suivi et la surveillance des enfants ayant eu une MK sont indispensables et impératifs, quelles que soient la forme et la gravité de la maladie.

Cette 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, de ce fait, être adaptée au risque de complications cardio-vasculaires. Ainsi, l'AHA a établi une stratification du suivi défini par différents niveaux de risque (42) :

Tableau 9: Suivi de la MK en fonction du niveau de risque; Recommandations M3C-Necker(45)

Niveau de risque/Traitement	Activité physique	Suivi	Tests invasifs
I : Aucune anomalie coronaire			
Aspirine pendant 8 semaines	Normale après 8 semaines	Education FDRCV Pas de suivi	Rien
II : Dilatation coronaire transitoire de moins de 8 semaines			
Aspirine pendant 8 semaines	Normale après 8 semaines	Education FDRCV Pas de suivi	Rien
III : Dilatation coronaire ou anévrismes de 3 à 6 mm sur une ou plusieurs artères coronaires			
Aspirine jusqu'à la régression documentée de la dilatation coronaire ou des anévrismes	Normale après 8 semaines	Education FDRCV Pas de suivi si régression de la dilatation coronaire ou des anévrismes (sinon suivi/an)	Coroscaner à 1 an Coronarographie si signes d'ischémie
IV : Un ou plusieurs anévrismes ≥ 6 mm incluant anévrisme géant, anévrismes multiples ou anévrisme complexe sans obstruction			
Aspirine à vie AVK avec INR entre 2 et 3	Contre-indication des sports de contact si AVK Autres sports selon l'épreuve d'effort et la scintigraphie myocardique	Education FDRCV Consultation/6 mois ECG + échographie Scintigraphie myocardique si ischémie	Coronarographie à 1 an ou plus tôt si signes d'ischémie
V : Obstruction coronaire			
Aspirine à vie AVK à vie si anévrisme ≥ 6 mm Discuter β-bloquant	Contre-indication des sports de contact si AVK Autres sports selon l'épreuve d'effort et la scintigraphie myocardique	Education FDRCV Consultation/ 6 mois ECG + échographie Scintigraphie myocardique si ischémie	Coronarographie pour définir la stratégie thérapeutique

AVK : anti-vitamine K

FDRCV : facteurs de risque cardio-vasculaires

ECG : électrocardiogramme

DEUXIEME PARTIE:

**LA MALADIE DE KAWASAKI
DE L'ENFANT SUR L'ILE DE LA REUNION**

**ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE
DE 2008 A 2014**

A. Introduction

L'Ile « Bourbon » est une Ile volcanique du sud-ouest de l'Océan Indien, située dans l'archipel des Mascareignes, à environ 700 kilomètres à l'est de Madagascar et à 170 kilomètres au sud-ouest de l'île Maurice.

C'est en 1848 (date de l'abolition de l'esclavage sur l'Ile) que La Réunion prendra définitivement son nom. Afin de pallier le manque de main d'œuvre lié à cette abolition, l'Ile verra arriver durant la seconde partie du XIXe siècle et le début du XXe siècle de nombreux immigrants indiens, musulmans et chinois.

L'Ile de La Réunion est composée de populations issues de Madagascar, de l'est de l'Afrique continentale (les « Cafres »), des Iles Comores, de l'ouest et du sud-est de l'Inde (le Gujarat (les « Zarabes ») et le Tamil Nadu (les « Malbars »)), du sud de la Chine notamment de Guangzhou (Canton), et bien sûr d'Europe (les « Yabs ») ; elles témoignent des différentes phases de la colonisation et du développement de l'île et lui confèrent une mixité ethnique unique au monde.

Au dernier recensement, l'Ile comptait 843 617 habitants (avec 34 % de moins de vingt ans) installés principalement sur la partie littorale. Le climat y est tropical, de part sa proximité avec le tropique du Capricorne, mais les températures sont atténuées par son rapport à l'Océan Indien et par les Alizés qui y soufflent.

Concernant l'offre de soins, (qui est similaire à la France métropolitaine), le département possède quatre hôpitaux publics avec des services d'urgences adultes et pédiatriques (le Centre Hospitalo-Universitaire nord de Saint Denis, sud de Saint Pierre, le Centre Hospitalier Gabriel-Martin de Saint Paul et le Groupe Hospitalier Est Réunion de Saint Benoit) et différentes cliniques, quadrillant ainsi tout le département.

L'idée initiale d'un travail sur la MK a émergé en 2012 devant l'absence de données concernant la maladie sur l'Ile de la Réunion (et l'Océan Indien) et devant l'observation de nombreux cas avec des formes cliniques parfois atypiques ou incomplètes.

La questions de recherche était : quel est l'état des lieux de la MK à La Réunion ?

- l'incidence de la MK à La Réunion est-elle différente de l'incidence métropolitaine ?
- existe t-il d'éventuelles particularités épidémiologiques, cliniques ou pathogéniques de la MK à La Réunion, compte tenu de sa population multiethnique singulière et de sa situation géographique ?

Les hypothèses étaient une possible surreprésentation de la MK à La Réunion, avec une part importante de formes incomplètes.

B. Méthodes

Cette étude, descriptive, rétrospective et multicentrique a été menée sur une période de 7 ans allant du 1^{er} janvier 2008 au 31 octobre 2014 auprès des quatre centres de pédiatrie hospitalière de l'île de La Réunion.

La population étudiée incluait des enfants de 0 à 16 ans, résidant sur l'île de la Réunion, ayant été hospitalisés et traités pour une MK.

Les dossiers des patients devaient répondre aux critères de l'AHA ou du JMRC pour être intégrés. Les malades étaient ensuite classés en fonction de leur forme clinique : MK complète (présence de 5 critères majeurs ou 4 associés à un anévrisme des artères coronaires), incomplète (hyperthermie de plus de 5 jours associée à deux critères majeurs minimum et des signes biologiques d'inflammation ou associée à un anévrisme des artères coronaires à l'échographie cardiaque) et MK probable (dossiers discutés au cas par cas).

Les diagnostics différentiels et les dossiers ne répondant pas à ces critères étaient exclus. Les évacuations sanitaires de l'Océan indien ou les patients en transit représentaient aussi des critères d'exclusion.

Le recrutement des dossiers a été réalisé informatiquement via la classification internationale des maladies 10^{ième} édition (CIM 10) et le code « syndrome lympho-cutanéomuqueux », après une demande écrite auprès des différents chefs de service et directeurs hospitaliers.

Les dossiers analysés étaient ensuite validés par la présence des critères majeurs, des signes biologiques d'inflammation ou par la présence d'anévrisme des artères coronaires.

Tous les éléments épidémiologiques (âge et date de survenue, sexe, poids et taille), cliniques (critères majeurs et signes cliniques associés), biologiques (recherche d'un syndrome inflammatoire, bilan hépatique, ionogramme, fonction rénale, sérologies virales, ECBU, PL), radiologiques (conclusion des échographies cardiaques), et thérapeutiques (type de traitement et délai de la première injection) présents dans les dossiers ont été relevés.

Le recueil des cas de MK a permis le calcul de l'incidence de la maladie sur l'île de La Réunion. (Incidence = nombre de nouveaux cas de la maladie / population sur une période donnée)

Secondairement, les caractéristiques des patients avec atteinte cardiaque et des patients indemnes étaient comparées afin de faire ressortir d'éventuels facteurs de risque d'anévrismes des artères coronaires: les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel R 3.2.1 ; Les odds-ratio ont

été calculés à partir des tables de contingence issues des variables qualitatives via la méthode d'estimation dite « median-unbiased » et des analyses de variance ont été réalisées sur les variables quantitatives par le test de Fisher-Snedecor. Les intervalles de confiance sur les moyennes ont été calculés selon une méthode asymptotique en utilisant la loi de Student et le seuil de significativité de 5% a été utilisé pour tous les tests. (69-70)

Par ailleurs, après demande auprès des météorologues de Météo France, nous avons eu accès aux données concernant les conditions climatiques locales (température et pluviométrie moyennes) mais l'étude locale des vents au niveau de la couche troposphérique n'a pu être réalisée faute de financement.

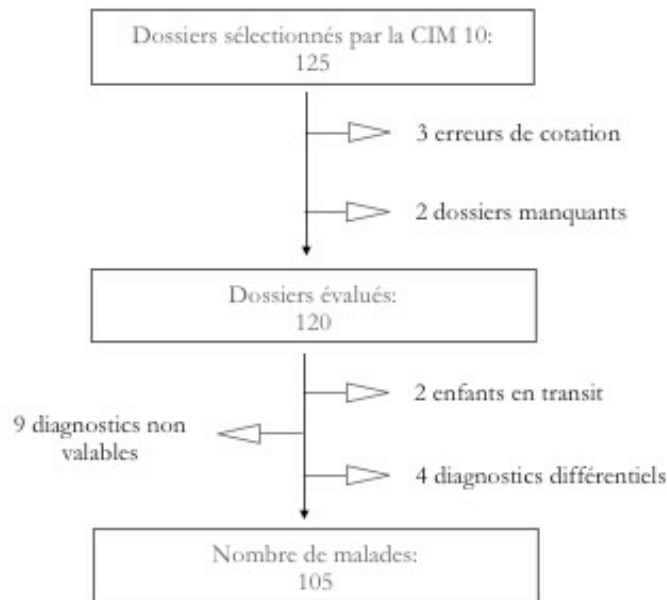
De plus, nous avons comparé l'évolution des cas de la MK par rapport aux infections épidémiques (GEA et grippe), après accord d'utilisation des informations par l'INVS (institut de veille sanitaire).

Pour terminer, l'origine ethnique n'a pas été renseignée, de part premièrement l'interdiction, en France, de la réalisation de statistiques ethniques, et secondairement du fait de la difficulté de « catégoriser » les patients dans une ethnie tant la mixité locale est importante.

C. Résultats

Sélection de la population

Sur 125 dossiers sélectionnés, 105 répondaient aux critères d'inclusion. Les motifs d'exclusion étaient divers : trois erreurs de cotation, deux dossiers manquants, neuf diagnostics de MK non valables, deux enfants en transit dans le département (une évacuation sanitaire de Mayotte et un patient en vacances), et quatre diagnostics différentiels (une PAN, une myocardite à Virus Respiratoire Syncytial, une primo infection à EBV et une épidermolyse staphylococcique).



Résultats principaux

Epidémiologie :

La population comptait 67 garçons (63,8%) et 38 filles (36,2%) pour un sex ratio (H/F) de 1,76/1.

L'âge moyen était de 31+/-24 mois, les âges allant de 3 à 126 mois. Quarante-deux enfants (87,6%) avaient moins de 5 ans, et quatre-vingt-quatre (80,0%) avaient entre 6 mois et 5 ans.

En moyenne, 15,2+/- 4,0 cas/an ont été relevés entre 2008 et 2014. L'incidence moyenne était de 20,8 pour 100000 enfants de moins de 5 ans et était stable durant la période d'étude. Les incidences annuelles respectives étaient de 10,2 (7/68673) ; 21,8 (15/68786) ; 20,7 (14/67579); 18,2 (12/65858); 23,3 (15/64446); 30,6 (19/63196) et 16,2 (10/61881) ; (soit le nombre de malades de moins de 5 ans / la population de moins de 5 ans dans l'année). (71)

La répartition des cas selon les centres était la suivante : 42 cas diagnostiqués au CHU de Saint-Pierre (sud), 36 au CHU de Saint-Denis (nord), 20 au centre hospitalier de Saint-Paul (ouest) et 7 au centre hospitalier de Saint-Benoit (est).

Une recherche de saisonnalité a été réalisée en répartissant les différents cas observés des sept années sur une échelle allant de janvier à décembre, date de la déclaration de la MK (cf. Figure 13)

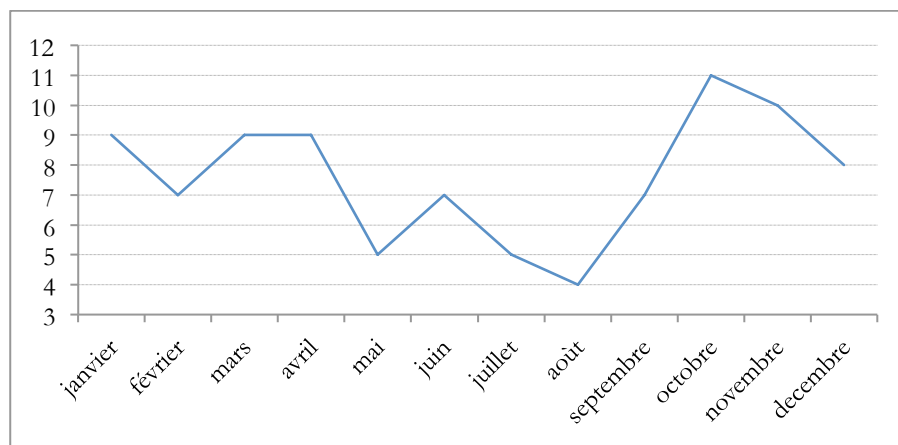


Figure 11: Répartition des cas de la MK à La Réunion dans l'année. 2008-2014

Caractéristiques cliniques et paracliniques :

Aucune forme familiale ou forme récurrente (épisode unique pour l'ensemble de la population) n'ont été retrouvées.

65 enfants (61,9%) présentaient une forme complète de MK, 36 une forme incomplète (34,3%) et 4 une MK probable (3,8%). (Cf. tableau 10)

Tableau 10: Caractéristiques des différentes formes cliniques de la MK, à La Réunion, de 2008 à 2014.

Epidémiologie	Forme complete	Forme incomplete
Age moyen (en jours)	984	943
Sex ratio (nombre garçons/filles)	1,4 (38/27)	3,0 (27/9)
Critères Majeurs nombre de patients		
Hyperthermie	60 (92,3%)	33 (91,7%)
Conjonctivite	51 (78,5%) ***	11 (30,5%)
Atteinte muqueuse	65 (100%) **	29 (80,5%)
Eruption cutanée	60 (92,3%) **	22 (61,1%)
Atteinte des extrémités	54 (83,1%) ***	18 (50%)
Adénopathie	53 (81,5%)	22 (61,1%)
Paraclinique moyenne (erreur type)		
Leucocytes (G/L)	17,1 (0,9) *	15,0 (0,8)
VS (mg/L)	86,9 (4,4)	89,8 (7,2)
CRP(mg/L)	128,2 (11,6)	124,4 (16,4)
PCT(µg/L)	9,5 (5,5)	14,7 (5,2)
Plaquettes(G/L)	539630,7 (29280,3)	527277,7 (31088,3)
Albumine(g/L)	32,3 (1,4)	29,7 (1,9)
Hémoglobine(g/dL)	10,3 (0,2)	9,9 (0,3)
Natrémie(mmol/L)	134,2 (0,4)	134,7 (0,5)
GGT(UI/L)	56,6 (12,7)	53,0 (13,7)
ASAT(UI/L)	43,9 (5,0)	37,4 (4,9)
ALAT(UI/L)	42,0 (7,2)	31,4 (6,3)
Complications cardiaques nombre de patients		
Anévrisme des artères coronaires	12 (18,5%)	2 (5,5%)
Traitements nombre de patients		
Injection d'immunoglobuline	63 (96,9%)	34 (94,4%)
Aspirine	64 (98,4%)	34 (94,4%)

*** : p < 0,001 ; ** : p < 0,01 ; * p < 0,05

La durée moyenne de l'hyperthermie avant hospitalisation était de 6,3 jours +/- 3,6. Soixante courbes de fièvre ont été étudiées, dix suivaient une évolution en plateau et cinquante étaient oscillantes avec des retours à l'apyrexie.

Les signes cliniques associés les plus rencontrés étaient : troubles digestifs (24%) et asthénie (55%) en majorité, signes respiratoires (13%), arthralgies (3%) et un cas de convulsion hyperthermique.

Concernant les examens paracliniques, 61 patients (58%) avaient des leucocytes supérieurs à 15 G/L et 66 (62,3%) avaient une hémoglobine inférieure à 11g/dL.

66 enfants (62,86%) ont bénéficié de sérologies virales dont un CMV douteux et cinq adénovirus positifs (IgM). Un ECBU a été réalisé chez 90 enfants (85,71%) dont 30 (28,57%) avec une leucocyturie ($>10^5$ leucocytes/ml) et 3 avec une hématurie (2,86%). Les cultures étaient toutes stériles. Aucune ponction lombaire n'a été faite. 27 enfants (25,71%) ont eu une échographie abdominale retrouvant 4 hydrocholécystites.

Les complications cardiaques

Tous les patients ont pu bénéficier d'une échographie cardiaque. 21 avaient un épanchement péricardique (20,0%) et 14 une hyper-brillance des artères coronaires (13,3%).

Les complications cardiaques ont concerné 15 patients (14,3%): 14 dilatations ou anévrysmes des artères coronaires (13,3%) et un tableau de myocardite (complicé de défaillances multi viscérales et d'une amputation du membre inférieur gauche). Aucun anévrysme géant, sténose des artères coronaires, infarctus du myocarde, ni aucune atteinte valvulaire n'ont été rencontrés durant l'hospitalisation. La mesure en mm des dilatations n'était pas constante.

Le suivi à moyen terme et long terme n'a pas été effectué ; les échographies cardiaques et les consultations de suivi étant réalisées par des cardiologues spécialisés en ville pour une majorité des malades. Nous ne possédons donc pas de chiffres concernant l'évolution des dilatations des artères coronaires post traitement. Aucun décès n'a par ailleurs été rapporté.

Tableau 11: Caractéristiques des populations avec ou sans atteinte cardiaque de la MK, à La Réunion, de 2008 à 2014.

Epidémiologie nombre de patients (pourcentage)	Population avec atteinte cardiaque	Population sans atteinte cardiaque
	N=15	N=90
Patients de moins d'un an.	9 (60,0%) ***	15 (16,7%)
Patients de moins de 6 mois et plus de 5ans.	6 (40,0%)	16 (17,7%)
Sexe ratio (nombre de Garçons/Filles)	2,0 (10/5)	1,7 (57/33)
Clinique nombre de patients (pourcentage)		
Forme complète	12 (80,0%)	53 (58,9%)
Forme incomplète	2 (13,3%)	34 (37,8%)
Forme probable	1 (6,7%)	3 (3,3%)
Durée en jours de l'hyperthermie avant hospitalisation (erreur type)	6,2 (1,1)	6,3 (0,4)
Paraclinique moyenne (erreur type)		
Leucocytes (G/L)	22,7 (1,9) ***	15,6 (0,7)
VS (mg/L)	85,1 (10,6)	88,5 (4,0)
CRP (mg/L)	188,2 (24,9) **	116,6 (9,7)
Plaquettes (G/L)	685466,6 (70311,7) **	512988,8 (21682,3)
Albumine (g/L)	30,9 (2,6)	31,2 (1,3)
Hémoglobine (g/dL)	9,5 (0,5)	10,3 (0,16)
Natrémie (mmol/L)	133,5 (1,2)	134,6 (0,3)
GGT (UI/L)	66,2 (25,5)	51,9 (9,5)
Traitements en jours. moyenne (erreur type)		
Délai de la première injection d'immunoglobuline	8,4 (1,7)	7,3 (0,5)

*** : p < 0,001 ; ** : p < 0,01 ; * p < 0,05

Les caractéristiques thérapeutiques

Les immunoglobulines ont été administrées chez 101 enfants (96,2%). Pour les quatre restant, trois ont eu un diagnostic tardif et étaient déjà apyrétiques et le dossier du dernier était non renseigné. Les IgIV étaient données avec un délai de 7,5 jours en moyenne (+/- 3,3).

Tous les patients ont reçu un traitement par aspirine hormis un enfant diagnostiqué à un mois sur une desquamation des extrémités avec une échographie cardiaque normale et aucune anomalie biologique.

Aucun enfant n'a reçu de corticoïdes, d'AVK ou de traitement de seconde ligne. Un enfant a bénéficié d'une transfusion sanguine.

Résultats secondaires

Les facteurs de risques d'atteintes cardiaques :

Dans notre étude, l'âge inférieur à 1 an et l'importance du syndrome inflammatoire (niveau de leucocytes, de la CRP et des plaquettes) semblaient représenter des facteurs de risque de développement d'anévrisme des artères coronaires.

L'odds ratio pour la variable moins d'un an était de 7,1 [2,2-24,8] avec un $p=0,0009$. Les valeurs-p concernant le syndrome inflammatoire étaient de 0,0002 ; 0,006 ; 0,005 respectivement pour les variables leucocytes, CRP et plaquettes.

Les conditions locales :

Les variations des conditions climatiques durant l'étude (pluviométrie moyenne et température) étaient les suivantes :

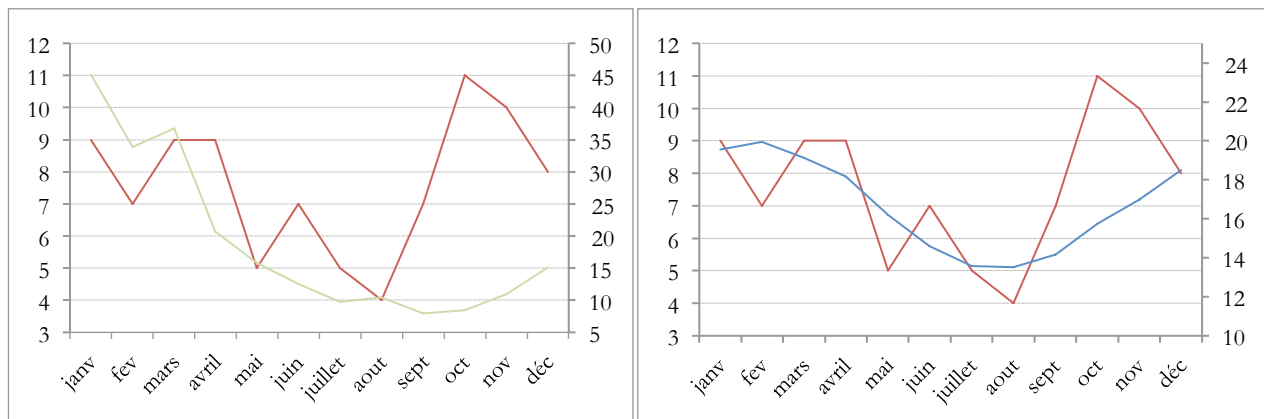


Figure 12: Précipitation en cm (courbe verte) et température moyenne en degré (courbe bleue) en comparaison avec les cas de la MK (courbe rouge), à La Réunion, dans l'année. Données de Météo France : 2008-2014

Les consultations pour gastro-entérite et pour grippe durant la période d'évaluation ont été récupérées via l'INVS et comparées à l'incidence de MK dans notre étude :

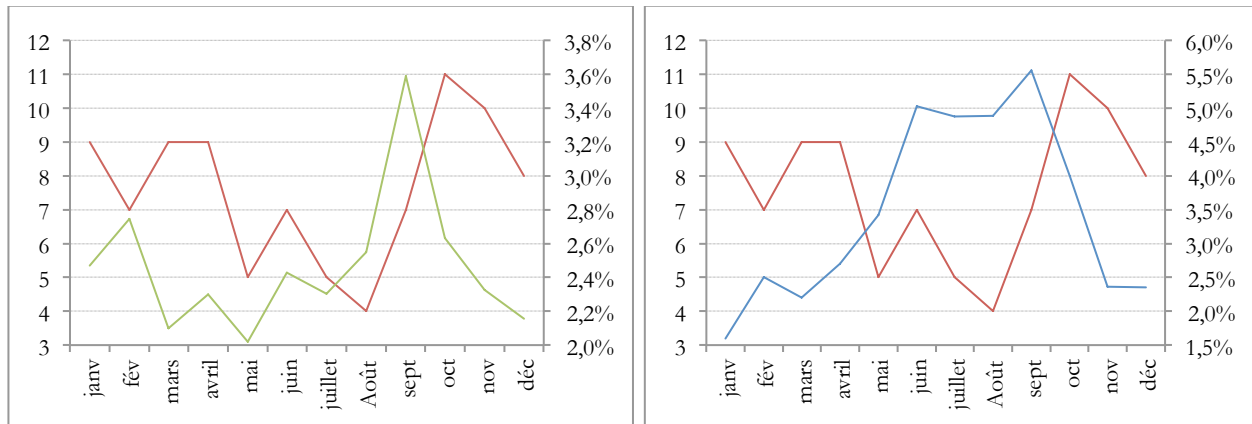


Figure 13: Pourcentage de consultations en ville pour diarrhée (courbe verte) et pour syndrome grippal (courbe bleue) en comparaison avec les cas de la MK (courbe rouge), à La Réunion, dans l'année.
Données de l'Institut de Veille Sanitaire : 2008-2014

D. Discussion

Résultats principaux

Epidémiologie

L'incidence annuelle moyenne de la MK était de 20,8/100000 enfants de moins de 5 ans. Ces chiffres sont supérieurs à ceux recensés en Europe (entre 5,0 et 15,0/100000) (4,16) ou en France Métropolitaine (5,0 à 10,0/100000). (9,62)

Cela correspond aux incidences retrouvées en Amérique du nord (4). Cette surreprésentation par rapport à la France métropolitaine (par 2 à 4 fois) est une donnée intéressante : est-elle liée à la mixité de la population réunionnaise (avec des origines asiatiques et africaines importantes), et/ou aux conditions climatiques locales ? (Plus grande proximité avec les vents troposphériques provenant de Chine ?). (4,6)

Le sex ratio de l'étude, en faveur d'une atteinte masculine, était en adéquation avec la littérature. (3,4) L'âge moyen de survenue de la maladie était similaire aux séries françaises (9) même si la part de patients de moins de 2 ans (52,4% ici) était proche des études japonaises (55%). (3)

L'évolution des cas dans notre série a montré une saisonnalité avec un creux durant « l'hiver austral » et un pic autour du mois de novembre. Cette répartition était en adéquation avec la description de la saisonnalité concernant l'hémisphère sud et notamment l'Afrique du Sud. (68)

La répartition saisonnière des cas et l'âge de prédilection (80% des patients entre 6 mois et 5 ans) sont des arguments, comme avancés dans la littérature, en faveur d'une cause infectieuse de la maladie. (5)

Les caractéristiques cliniques

La part importante de formes incomplètes ou probables de la MK (40 patients dans notre étude, soit 38,1%), était similaire aux données françaises (10) et plus élevée que dans les études japonaises (15 à 20%). (3,11)

La fréquence des signes cliniques majeurs était proche de la littérature (11) hormis un taux faible de conjonctivite (lié à sa faible représentation dans les formes incomplètes). A noter, une possible surestimation de l'adénopathie cervicale (unilatérale et supérieure à 1,5 cm) par rapport aux données françaises (39%) (9) ; en effet aucune distinction de taille n'apparaissait dans les dossiers.

La forte proportion des formes incomplètes et probables suggère une bonne sensibilisation des médecins généralistes et pédiatres réunionnais à la MK avec, malgré tout, la possibilité d'un sur-diagnostic.

L'atteinte cardiaque

Avec 14 dilatations ou anévrismes (13,3%) durant la phase aigüe de la MK, contre 7 à 8 % au Japon (3,11), l'atteinte cardiaque serait supérieure dans notre étude.

Cependant ce taux est largement en deçà des données du registre Kawanet (registre français métropolitain des cas de MK incluant 42 centres de pédiatrie) de 2011 à 2014, avec 30% de dilatations et d'anévrismes des artères coronaires. (10)

A titre indicatif, les formes incomplètes de MK comportaient moins de coronaropathies que les formes complètes de MK contrairement à la littérature où la forme incomplète est considérée comme un facteur de risque d'atteinte des artères coronaires. (43)

Les caractéristiques paracliniques

Les anomalies du bilan biologique étaient comparables aux données de l'AHA. (33)

On note un faible taux de réalisation des sérologies particulièrement lorsque la forme est incomplète (57,4%) avec des recherches virales parfois minimalistes.

Concernant les 5 patients (4,7%) avec une sérologie adénovirus positive, aucun n'a été exclu ; En effet les formes cliniques étaient typiques et le traitement associant IgIV et aspirine avait permis une amélioration clinique et biologique. En outre, cette positivité a déjà été rapportée dans la littérature. (63)

Les traitements

Le traitement de référence a été respecté pour la quasi-totalité des cas. (33)

Le délai moyen de 1^{ère} injection des immunoglobulines était de 7,5 jours soit 1,2 jours en moyenne après l'entrée dans le service. Ce délai d'instauration des Ig correspond aux recommandations d'administration dans les dix premiers jours de la MK. (48,56)

Résultats secondaires

Facteurs de risque d'atteinte cardiologique

Les corrélations entre un âge inférieur à 1 an / le niveau de syndrome inflammatoire et une atteinte des artères coronaires retrouvées dans notre étude sont en lien avec la littérature et l'AHA qui décrivent ces deux variables comme des facteurs de risque d'anévrisme des artères coronaires.(33)

Conditions climatiques locales et lien avec les maladies épidémiques

Une faible pluviométrie et une température moyenne basse étaient recensées durant la période de faible incidence de MK (« hiver austral »). Des liens avec la pluviométrie ont été décrits dans certains pays (Japon, Costa Rica et Inde).(14)

Aucune relation n'a pu être établie entre l'évolution des cas de grippe et des cas de MK au cours de l'année ; par contre la courbe des cas de gastro-entérite semble avoir la même évolution. (Cf. figure 14)

Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive, réalisée de manière rétrospective sur une période relativement longue afin de recruter le plus grand nombre de patients. Ce type d'étude permet d'évaluer une incidence ou de dégager des particularités cliniques, paracliniques ou thérapeutiques.

Cependant, concernant les différentes variables comparées, aucun lien de causalité ne peut être affirmé ; en effet les corrélations positives ou négatives qui émanent de notre étude pourraient être liées à la présence de facteurs confondants (ou facteurs de confusion).

La faible puissance de l'étude réside, de plus, dans la sélection rétrospective des cas (via la CIM 10) ; méthode qui comporte des biais car elle implique une possible perte de données par mauvaise cotation.

En outre, l'évolution des complications et le suivi à moyen et long terme n'ont pas été réalisés ; les consultations et échographies cardiaques de suivi étant assurées par des cardiologues de ville pour plus de la moitié de la cohorte, ce qui a compliqué le recueil de données.

E. Conclusion

L'intérêt majeur de ce travail est d'avoir pu dresser un premier état des lieux de la Maladie de Kawasaki sur l'île de La Réunion et de dégager des particularités épidémiologiques mais aussi cliniques :

- Une incidence de la MK 2 à 4 fois plus élevée qu'en France métropolitaine
- La confirmation d'une forte représentation des formes cliniques incomplètes
- Un taux de dilatations et d'anévrismes des artères coronaires important au cours de la phase aiguë de l'atteinte.

Ces différentes conclusions ont été possibles grâce à la sensibilisation et la compétence certaine des professionnels de santé libéraux et hospitaliers dans le diagnostic et le traitement initial de la MK.

De plus, notre étude a permis d'observer une corrélation entre les atteintes des artères coronaires et les variables telles que l'âge inférieur à 1 an et l'importance du syndrome inflammatoire.

Le lien de causalité avec les variables telles que le vent ou la pluviométrie semble par contre difficile à établir avec ce type d'étude.

Enfin, de part l'incidence élevée de la MK sur notre île, il serait intéressant que l'on puisse inclure les patients de l'île de La Réunion dans le registre Kawanet afin d'enrichir les connaissances de cette maladie en France comme sur l'île.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi Allergy*. 1967 Mar;16(3):178–222.
2. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Apr;18(2):301–4.
3. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol Jpn Epidemiol Assoc*. 2010;20(4):302–7.
4. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79–85.
5. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2005 Jul;9(4):185–94.
6. Rodó X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep*. 2011;1:152.
7. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 3;111(22):7952–7.
8. Jorquera H, Borzutzky A, Hoyos-Bachiloglou R, García A. Association of Kawasaki disease with tropospheric winds in Central Chile: Is wind-borne desert dust a risk factor? *Environ Int*. 2015 May;78:32–8.
9. Koné-Paut I, Darce-Bello M, Arnoux A, Piram M. Données épidémiologiques de la maladie de Kawasaki en France: le registre KAWANET. *Arch Pédiatrie*. 2013;20(5):H67–H69.
10. Piram M, Darce Bello M, Tellier S, Merlin E, Launay E, Faye A, et al. La maladie de Kawasaki (MK) en France: données du registre Kawanet 2011–2014. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2014 Dec;141(12):S253–S254.
11. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009–2010 Nationwide Survey. *J Epidemiol*. 2012;22(3):216–21.
12. Burns JC. Finding Kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012 Jul;5(2):133–4.
13. Ha K-S, Jang G, Lee J, Lee K, Hong Y, Son C, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):343–9.
14. Piram M, Koné-Paut I. [Kawasaki disease: what's new in 2012?]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société*

Fr Pédiatrie. 2012 Oct;19(10):1012–4.

15. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2014;78(10):2521–62.
16. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2012 Dec;54(6):770–2.
17. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiol Camb Mass.* 2005 Mar;16(2):220–5.
18. Bajolle F, Rybojad M. Maladie de Kwasaki. *Immunologie LFB.* 2011 Jan.1-55
19. Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RSM. TNF-alpha is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2006 May 15;176(10):6294–301.
20. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet.* 2004 Aug 7;364(9433):533–44.
21. Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, Jain S, Sun S, Nievergelt CM, et al. Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *J Hum Genet.* 2010 Dec;55(12):779–84.
22. Bajolle F, La maladie de kawasaki : du diagnostic à la thérapeutique, Hôpital Necker, consulté en avril 2014 sur : <http://carpedem.fr/wp-content/uploads/2012/05/DIU-rhumatologie-Kawasaki.pdf>.
23. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1993 Dec 4;342(8884):1385–8.
24. Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, Takei S, Miyata K. Possible relationship between streptococcal pyrogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9):794–8.
25. Leung DYM, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2002 Jun;140(6):742–6.
26. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr.* 2007 Feb;19(1):71–4.
27. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics.* 1995 Apr;95(4):475–9.
28. Lou J, Xu S, Zou L, Zhong R, Zhang T, Sun Y, et al. A functional polymorphism, rs28493229, in ITPKC and risk of Kawasaki disease: an integrated meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012 Dec;39(12):11137–44.

29. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008 Jan;40(1):35–42.
30. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76(7):1581–6.
31. Onouchi Y. [Susceptibility genes for Kawasaki disease]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med.* 2014 Sep;72(9):1554–60.
32. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2005 Apr;47(2):232–4.
33. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, 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. *Circulation.* 2004 Oct 26;110(17):2747–71.
34. Bajolle F, Laux D. Kawasaki disease: what you need to know. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2012 Nov;19(11):1264–8.
35. Boralevi F, Chiaverini C. Maladie de Kawasaki. *EMC - Dermatologie* 2014;9(1):1-10.
36. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2009 Apr;154(4):592–595.e2.
37. Chang F-Y, Hwang B, Chen S-J, Lee P-C, Meng CCL, Lu J-H. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Mar;25(3):241–4.
38. Kentsis A, Shulman A, Ahmed S, Brennan E, Monuteaux MC, Lee Y-H, et al. Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease. *EMBO Mol Med.* 2013 Feb;5(2):210–20.
39. Tremoulet AH, Dutkowski J, Sato Y, Kanegaye JT, Ling XB, Burns JC. Novel data-mining approach identifies biomarkers for diagnosis of Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2015 Aug 3;
40. Parthasarathy P, Agarwal A, Chawla K, Tofighi T, Mondal TK. Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: A review. *Clin Biochem.* 2015 Mar 4;
41. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics.* 1995 Dec;96(6):1057–61.
42. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2010 Sep;74(9):1989–2020.

43. Zhao L, Wang Y, Suo L. [Meta-analysis of the risk factors for coronary artery lesion secondary to Kawasaki disease in Chinese children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 2011 Jun;49(6):459–67.
44. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Nov 17;54(21):1911–20.
45. Bajolle F, Bonnet D. La maladie de Kawasaki en quatre tableaux. [cited 2015 Aug 26]; Available from: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2011/04/bajolle.pdf>
46. Alves NR de M, Magalhães CMR de, Almeida R de FR, Santos RCRD, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Médica Bras* 1992. 2011 Jun;57(3):295–300.
47. Magalhães CMR, Magalhães Alves NR, Oliveira KMA, Silva IMC, Gandolfi L, Pratesi R. Sensorineural hearing loss: an underdiagnosed complication of Kawasaki disease. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2010 Oct;16(7):322–5.
48. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Dec;31(12):1217–20.
49. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991 Jun 6;324(23):1633–9.
50. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006 Jun 6;113(22):2606–12.
51. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007 Feb;166(2):131–7.
52. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006 Aug;149(2):237–40.
53. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr.* 2011 May;158(5):831–835.e3.
54. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014 Jan;99(1):74–83.
55. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics.* 1979 Feb;63(2):175–9.

56. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012 Apr 28;379(9826):1613–20.
57. Newburger JW. Adding prednisolone to standard immunoglobulin therapy is beneficial for patients with severe Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):967.
58. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2013 Jan;99(2):76–82.
59. Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009 Feb;168(2):181–5.
60. Tacke CE, Burgner D, Kuipers IM, Kuijpers TW. Management of acute and refractory Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Oct;10(10):1203–15.
61. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1731–8.
62. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P, et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr*. 2009 Nov;155(5):695–699.e1.
63. Jaggi P, Kajon AE, Mejias A, Ramilo O, Leber A. Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? *Clin Infect Dis*. 2013 Jan 1;56(1):58–64.
64. Nakamura Y. [Epidemiology of Kawasaki disease]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. 2014 Sep;72(9):1536–41.
65. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e1009–1014.
66. Nakamura Y. [Epidemiologic features of Kawasaki disease]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. 2008 Feb;66(2):229–34.
67. Catalano-Pons C, Giraud C, Rozenberg F, Meritet J-F, Lebon P, Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Dec;13(12):1220–2.
68. Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodo X, Uehara R, et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. *PLoS ONE [Internet]*. 2013 Sep 18 [cited 2014 Jul 10];8(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776809/>

69. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
70. Tomas J. Aragon Developer (2012). epitools: Epidemiology Tools. R package version 0.5-7.
71. Insee - Population - Population selon le sexe et l'âge au 1er janvier 2014 [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=24&ref_id=poptc02104

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

La maladie de Kawasaki de l'enfant sur l'île de la Réunion : étude rétrospective multicentrique de 2008 à 2014 portant sur 105 cas.

Objectif : Estimer l'incidence de la maladie de Kawasaki de l'enfant à La Réunion et observer d'éventuelles particularités épidémiologiques, cliniques ou pathogéniques, compte tenu de la population multiethnique singulière et de la situation géographique particulière de l'île de la Réunion.

Méthode : Etude rétrospective, multicentrique sur les quatre centres de pédiatrie hospitalière du département, observationnelle de 105 cas de maladie de Kawasaki, réalisée de janvier 2008 à octobre 2014.

Résultats : L'incidence moyenne était de 20,8 pour 100000 enfants de moins de 5 ans ; soit 2 à 4 fois plus élevée qu'en France métropolitaine. La cohorte était jeune avec quatre-vingt-quatre enfants entre 6 mois et 5 ans (80,0%). Une saisonnalité a été observée dans la répartition des cas. La clinique était marquée par une forte proportion des formes incomplètes (38,1%). Avec 14 dilatations et anévrysmes des artères coronaires (13,1%), les complications cardiaques étaient importantes au cours de la phase aiguë. Les facteurs de risques de développement d'anévrysmes semblaient être un âge inférieur à 1 an et l'importance du syndrome inflammatoire. Le délai moyen de 1^{ère} injection des immunoglobulines était de 7,5 jours.

Conclusion : L'incidence élevée de la maladie de Kawasaki à La Réunion, marquée par une proportion importante de formes incomplètes, appelle à une plus grande vigilance des professionnels de santé réunionnais afin d'en limiter les complications cardiaques.

Kawasaki disease in infants on Reunion Island: a retrospective multicenter study looking back at 105 cases from 2008 to 2014.

Objectives: To estimate the incidence of Kawasaki disease in infants on Reunion Island. To observe the eventual epidemiological, clinical or pathogenic characteristics by taking into account the unique multi ethnic population and geographical location of the Reunion Island.

Method: A retrospective multicenter study of four pediatric hospital units within the department, and the observation of 105 Kawasaki disease cases from 2008 to 2014.

Results: The average occurrence of Kawasaki disease in infants was 20,8 for every 1000 under the age of 5. That is 2 to 4 times higher than in mainland France. This cohort was relatively young, aging between 6 months and 5 years old (80%). Seasonality was also noticeable. The clinic was susceptible to a large proportion of incomplete forms. With 14 dilatations and aneurysm of the coronary arteries (13.1%), the cardiac complications were significant during the acute stage. The risk factors of aneurysm development in children seemed to be under 1 year of age and the importance of the inflammatory syndrome. The average timeline for the 1st immunoglobulin injection was 7.5 days.

Conclusion: The high incidence of Kawasaki disease on Reunion Island, which is marked by a large proportion of incomplete forms, calls for a higher vigilance by health professionals on Reunion Island in order to reduce eventual cardiac complications.

Mots clés: Maladie de Kawasaki de l'enfant, île de la Réunion, incidence, épidémiologie