



**HAL**  
open science

# Performances du score Kawanet et étude des facteurs de résistances aux immunoglobulines intraveineuses dans une cohorte multiethnique monocentrique d'enfants français atteints de la maladie de Kawasaki

Camille Bertho

## ► To cite this version:

Camille Bertho. Performances du score Kawanet et étude des facteurs de résistances aux immunoglobulines intraveineuses dans une cohorte multiethnique monocentrique d'enfants français atteints de la maladie de Kawasaki. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03382274

**HAL Id: dumas-03382274**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03382274>**

Submitted on 18 Oct 2021

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2021

Thèse n°3095

**THESE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Médecine spécialisée : D.E.S. de PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement :

Par **Camille BERTHO**

Née le 10 juin 1993 à NANTES (44)

Le 08 octobre 2021

**Performances du score Kawanet et étude des facteurs de  
résistance aux immunoglobulines dans une cohorte  
multiethnique monocentrique d'enfants français atteints de la  
maladie de Kawasaki**

Sous la direction de :

Dr RICHER Olivier

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Jean-Benoît THAMBO  
Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU  
Madame la Docteur Christine LEAUTE-LABREZE  
Monsieur le Docteur Olivier RICHER

Président  
Rapporteur  
Membre du jury  
Directeur

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le **Professeur Jean-Benoît THAMBO**, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le **Docteur Olivier RICHER**, avec qui je partage un intérêt tout particulier pour cette fameuse maladie de Kawasaki. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'accomplir ce travail, j'en suis fière. C'est la fin de cette aventure mais je suis ravie de pouvoir travailler de nouveau à tes côtés dans quelques mois.

A Monsieur le **Professeur Thierry LAMIREAU**, que je remercie sincèrement pour avoir pris le temps nécessaire à la relecture de ma thèse, et pour avoir accepté de juger mon travail. Merci pour tous tes enseignements précieux.

A Madame le **Docteur Christine LEAUTE-LABREZE**, qui m'a fait la joie d'accepter de participer à ce jury. Je garde un excellent souvenir des six mois passés ensemble, et je me réjouis d'en avoir six de plus l'an prochain. Vous avez toute ma gratitude.

A Madame **Maria MERCHED**, statisticienne bienveillante, que je remercie pour son aide et sa contribution indispensables à la réalisation aboutie de mon travail. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité, ce fut un réel plaisir de te rencontrer.

A mes formidables parents.

**Maman, Papa**, je souhaite vous exprimer tout mon respect et mon affection. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout l'amour que vous me donnez, pour votre soutien indéfectible, et pour tout ce que vous avez fait pour moi toutes ces années. Je suis fière d'être votre fille. Je vous aime de tout mon cœur.

A mes sœurs.

Mon **Andréa**, avec ton sourire éclatant, ta joie de vivre et ta candeur qui nous fait tellement rire. Tu es un vrai rayon de soleil.

Mon **Eléo**, ma coutchi, si curieuse, sensible et forte. Tu restes la petite dernière Bertho, ma petite sœur chérie.

Je mesure ma chance d'avoir grandi avec vous deux.

A mes grand-mères.

Mi querida **mamie Guada**, merci pour tes churros et tes tortillas si délicieuses ! Te quiero mucho, mucho, mucho, le lien qui nous unit est exceptionnel.

Ma petite **mamie Jo'**, merci pour toute ta bienveillance et ton écoute. J'ai adoré partager tous nos moments ensemble, et c'est loin d'être fini.

Et à mon **papi Vincent**, qui de là-haut est fier, j'en suis sûre.

A mes copines nantaises.

**Elise**, mon acolyte de bêtises, je veux pouvoir continuer à rire avec toi toute ma vie. Tu es une amie incroyable, toujours partante pour tout et présente quoi qu'il arrive. Je suis tellement heureuse de t'avoir à mes côtés.

**Barbara**, j'aime tant ta sensibilité et ta bonne humeur constante. C'est un bonheur de passer du temps avec toi. Tu rayannes, tu mérites tout le bonheur du monde.

Le petit Sou pour la vie, fière de vous avoir comme témoins..

**Mathilde**, tu restes une amie indispensable à mes yeux, Toulouse n'y changera rien. Je suis vraiment touchée par tes attentions, merci pour ton soutien indéfectible.

**Yzé**, c'est comme si c'était hier, le jour où nous nous sommes assises côte à côte dans l'amphithéâtre de P1 ! Déjà meilleures copines de la terre, et ça, c'est pas fini..

**Gati**, tu resteras mon unique et adorable coloc'. Nous en sommes aussi là grâce à ces quelques années partagées, merci pour tout.

A mes Bens, nous en avons vécu en 16 ans d'amitié...

**Marie**, je suis fière de voir la formidable maman que tu es devenue. Merci de m'avoir fait marraine de ton petit trésor. Tu restes ma meilleure amie.

**Benny**, notre petite mascotte, le ben nantais de nouveau, merci pour ta loyauté et ton amitié inestimables. Tu es un vrai amour de copine !

**Nouki**, je suis tellement heureuse que tu penses à moi à chaque passage bordelais, c'est juste génial de partager ces petits moments précieux ensemble.

**Tutti**, mon petit boute-en-train du groupe qui me manque tant, nous nous voyons trop peu. Nous allons changer ça, promis. Je pense à toi.

A mes chipies.

**Iris**, tu as su devenir indispensable pour moi. Je suis fière de faire partie de tes amis, et de te compter parmi mes témoins. Merci pour tout petit chat.

**Vivi**, tu es une copine formidable, un vrai modèle de réussite complète. Encore bravo pour notre merveilleuse Biboune. Tu nous manques à Bordeaux !

**Alice**, volontaire, bienveillante, toujours disponible en cas de besoin, à tout faire pour tes proches, tu es une véritable petite pépite ! Merci d'être là pour nous.

**Consti**, tu me fais tellement rire, je suis heureuse que nous ayons pu conservé ce lien qui nous unissait déjà depuis l'externat ma biche, c'est trop précieux.

**Louise**, sur la piste de dance à 5h du matin, en terrasse, devant Top Chef ou à la ludothèque, j'adore tous nos moments partagés, j'en veux encore mille !

A mes chipies au masculin, **Polo, Romiche, Kouss, Momo, Mayeut**, vous êtes des amis de dingue, vous faites clairement partie de la bande à part entière !

Aux bordelais, **Elise, Hendrik, Sarah, Alex, Arthur, Camille...** Hâte de trinquer !

A mes co-internes de promo : **Audrey M, Léna, Chloé, Audrey C, Marino, Justine, Greg, Béa, Agathe et Pierre**. Merci pour l'entraide et la bonne humeur appréciables pendant ces années d'internat. Je ne vous souhaite que du bonheur pour la suite !

A tous les seniors de pédiatrie rencontrés au cours de mes stages : **Gaël J, Thomas D, Pauline G, Eric D, Marie L, Marion B, Pascal P, Julie & Olivier T, Franck B, Sylvie L, Elisabeth P, Aurélie A, Raph E, Haude C, Laurent R, Delphine L, François G**, et tous les autres... Vos enseignements et votre accompagnement bienveillant m'ont fait prendre **confiance** dans l'exercice de notre belle spécialité.

A ma deuxième famille dont je partage désormais le nom, mes **Séguineau** chéris. J'en suis fière, mais ça, vous le savez !

**Yves, Barbara**, merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement.

**Vava, Fred, Victor, Jules, Capu**, vous êtes mes frères et sœurs maintenant.

A toute la **Mija family**, vous avez toute mon affection.

Et enfin, à toi **Arthur**, l'homme de ma vie.

Grâce à toi, je me sens forte et unique, tu fais de moi une personne accomplie. Je suis la plus heureuse du monde parce que je suis ta femme, et que nous allons faire notre vie ensemble. Vivre avec toi rend beau chaque moment du quotidien. Merci mon amour.

Je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	2
<b>TABLES DES TABLEAUX</b> .....	8
<b>TABLES DES ILLUSTRATIONS</b> .....	9
<b>I. Liste des abréviations</b> .....	11
<b>II. Introduction</b> .....	13
<b>III. Rappels de connaissance sur la maladie de Kawasaki</b> ...	16
A. <u>Epidémiologie</u> .....	16
B. <u>Pathogénèse et pistes étiologiques</u> .....	19
1. <b>Pathogénèse de la vascularite</b> .....	19
2. <b>Pistes étiologiques</b> .....	22
C. <u>Clinique</u> .....	26
1. <b>Fièvre</b> .....	27
2. <b>Atteinte des extrémités</b> .....	27
3. <b>Eruption cutanée</b> .....	28
4. <b>Conjonctivite</b> .....	29
5. <b>Atteinte des muqueuses</b> .....	30
6. <b>Adénopathie cervicale</b> .....	31
7. <b>Autres signes cliniques</b> .....	32
8. <b>Formes atypiques</b> .....	33
9. <b>Diagnostics différentiels</b> .....	34
D. <u>Examens complémentaires</u> .....	37
E. <u>Complications cardiaques</u> .....	41
F. <u>Traitements</u> .....	45
1. <b>Traitement de première intention</b> .....	45
a. <u>Les immunoglobulines intraveineuses</u> .....	45
b. <u>L'Aspirine</u> .....	46
2. <b>Résistance aux immunoglobulines intraveineuses</b> .....	47
3. <b>Formes résistantes et intensification du gold standard</b> .....	49
a. <u>Deuxième perfusion d'immunoglobulines</u> .....	50
b. <u>Les corticoïdes</u> .....	50
c. <u>L'Infliximab</u> .....	52
d. <u>L'Etanercept</u> .....	52
e. <u>La Ciclosporine</u> .....	52

f. <u>L'Anakinra</u> .....	53
g. <u>Les échanges plasmatiques</u> .....	53
<b>IV. Matériels et méthodes</b> .....	54
A. <u>Objectif principal</u> .....	54
B. <u>Type d'étude</u> .....	54
C. <u>Population étudiée</u> .....	54
D. <u>Objectifs secondaires</u> .....	55
E. <u>Recueil des données et définitions</u> .....	56
F. <u>Analyses statistiques</u> .....	57
G. <u>Ethique</u> .....	57
<b>V. Résultats</b> .....	58
A. <u>Diagramme de flux</u> .....	58
B. <u>Caractéristiques de la population globale</u> .....	60
1. <b>Données épidémiologiques et démographiques</b> .....	60
2. <b>Caractéristiques cliniques et paracliniques</b> .....	61
3. <b>Complications cardiaques et traitements</b> .....	63
4. <b>Comparaison selon la forme de maladie de Kawasaki</b> .....	63
5. <b>Comparaison des caractéristiques entre notre population et celle de l'article princeps du score Kawanet</b> .....	64
C. <u>Etude des scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines</u> .....	67
D. <u>Etude de la population en fonction des ethnies</u> .....	69
1. <b>Description et comparaison de trois sous-groupes ethniques</b> .....	69
2. <b>Application des scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines aux sous-groupes ethniques</b> .....	71
E. <u>Recherche de facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre cohorte</u> .....	73
1. <b>Comparaison selon le profil de résistance et analyses univariées</b> ....	73
2. <b>Analyses multivariées des facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines</b> .....	76
a. <u>Analyse multivariée des facteurs composant le score Kawanet</u> .....	76
b. <u>Analyse multivariée des facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines issus de notre étude</u> .....	77
c. <u>Analyse multivariée avec catégorisation des variables quantitatives</u> ..	78
<b>VI. Discussion</b> .....	80
A. <u>Confrontation des résultats aux données de littérature</u> .....	80

<b>1. Performances des scores prédictifs de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines</b> .....	80
a. <u>Performances du score Kawanet</u> .....	80
b. <u>Performances des scores japonais</u> .....	83
<b>2. Etude des caractéristiques de la cohorte</b> .....	84
a. <u>Caractéristiques de la population globale</u> .....	84
b. <u>Caractéristiques de la population selon la forme de la maladie</u> .....	85
<b>3. Analyse des résultats en sous groupes ethniques</b> .....	86
<b>4. Etude de facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre cohorte</b> .....	88
a. <u>Facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre étude</u> .....	89
b. <u>Autres facteurs non associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre cohorte</u> .....	92
B. <u>Validité et limites de l'étude</u> .....	94
C. <u>Perspectives</u> .....	96
<b>VII. Conclusion</b> .....	99
<b>VIII. Bibliographie</b> .....	100
<b><u>LE SERMENT D'HIPPOCRATE</u></b> .....	112



## **TABLE DES TABLEAUX**

<i>Tableau n°1 : Taux d'incidence de la maladie de Kawasaki en Asie, Europe et Amérique du Nord d'après l'étude de Uehara et al., entre 1981 et 2008 .....</i>	<i>17</i>
<i>Tableau n°2 : Principaux diagnostics différentiels de maladie de Kawasaki .....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau n°3 : Facteurs prédictifs de développement, de régression et de persistance des anomalies des artères coronaires, selon l'article de Newburger et al. ....</i>	<i>43</i>
<i>Tableaux n°4, 5 et 6 : Scores japonais prédictifs de résistance aux immunoglobulines .....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau n°7 : Score Kawanet français prédictif de résistance aux immunoglobulines intraveineuses .....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau n°8 : Nombre de cas par an de maladie de Kawasaki hospitalisés et traités sur le pôle de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Bordeaux entre janvier 2006 et décembre 2020 .....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau n°9 : Caractéristiques des 119 patients de la cohorte, et comparaison selon la forme de maladie de Kawasaki .....</i>	<i>61-62</i>
<i>Tableau n°10 : Comparaison des caractéristiques de population entre notre cohorte et celle de l'article du Dr Piram et al. ....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau n°11 : Sensibilité et spécificité des scores prédictifs de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines dans notre population globale, et dans la population réduite après exclusion des patients non traités par immunoglobulines .....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau n°12 : Caractéristiques et comparaison des 118 patients en fonction de leur origine ethnique .....</i>	<i>69-70</i>
<i>Tableau n°13 : Sensibilité et spécificité des quatre scores prédictifs de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines dans la population totale ayant reçu des immunoglobulines, et dans les trois sous groupes ethniques .....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau n°14 : Etude de la population en fonction de la résistance à la première perfusion d'immunoglobulines, à l'exclusion des six patients n'ayant pas reçu d'immunoglobulines .....</i>	<i>73-74</i>

<i>Tableau n°15: Analyse multivariée des facteurs composant le score Kawanet appliqué à notre cohorte bordelaise</i> .....	76
<i>Tableau n°16: Facteurs significativement associés à une résistance à la première perfusion d'immunoglobulines dans notre cohorte après analyse multivariée « pas à pas »</i> .....	78
<i>Tableau n°17: Etude multivariée des facteurs associés à une résistance à la première dose d'immunoglobulines dans notre cohorte après catégorisation des variables quantitatives</i> .....	79

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

<i>Figure n°1: Taux d'incidence de la maladie de Kawasaki en fonction de l'âge et du sexe des enfants au Japon entre 2015 et 2016</i> .....	18
<i>Figure n°2: Processus n°1 du modèle d'Orenstein et al. : l'artérite nécrosante</i> ..19	
<i>Figure n°3: Processus n°2 du modèle d'Orenstein et al. : la panartérite subaiguë/chronique</i> .....	20
<i>Figure n°4: Processus n°3 du modèle d'Orenstein et al. : la prolifération myofibroblastique luminale</i> .....	21
<i>Figure n°5: Artère coronaire épicaudique et veine épicaudique chez un enfant de 19 mois décédé dix mois après le diagnostic</i> .....	21
<i>Figure n°6: Schéma résumé de la physiopathologie de la maladie de Kawasaki, tiré de la thèse d'exercice de médecine de 2019 du Dr Aranda</i> .....	25
<i>Figure n°7: Cinétique d'apparition des symptômes</i> .....	26
<i>Figures n°8 et 9: Erythème palmoplantaire</i> .....	27
<i>Figure n°10: a. Œdème de la main, b. Desquamation des orteils</i> .....	28
<i>Figure n°11: Exanthème maculo-papuleux typique</i> .....	29
<i>Figure n°12: a. Eruption maculo-papuleuse, b. Eruption urticarienne</i> .....	29
<i>Figure n°13: Conjonctivite bulbaire non purulente</i> .....	30

<i>Figure n°14 : Chéilite avec sécheresse, fissures et saignements des lèvres, associée à une langue framboisée</i> .....	30
<i>Figure n°15 : a. Lèvres fissurées avec desquamation, b. Langue framboisée, c. Hyperhémie, saignement et croûtes des lèvres</i> .....	31
<i>Figure n°16 : Adénopathie cervicale antérieure droite de plus de 1,5 cm de diamètre typique</i> .....	31
<i>Figure n°17 : Erythème en regard de la zone d'injection du BCG</i> .....	33
<i>Figure n°18. Vue échographique d'un anévrisme de l'artère coronaire gauche, au cours d'une maladie de Kawasaki tardive</i> .....	39
<i>Figure n°19 : G. IRM cardiaque retrouvant un anévrisme géant de l'artère coronaire droite avec thrombus non occlusif et un anévrisme de l'artère coronaire gauche principale. H. IRM corps entier retrouvant des anévrismes des artères axillaires et sous-clavières, et des artères iliaques et fémorales.....</i>	39
<i>Figure n°20 : Algorithme diagnostique de maladie de Kawasaki atypique, selon l'American Heart Association</i> .....	40
<i>Figure n°21 : Physiopathologie et histoire naturelle de la formation des anomalies des artères coronaires</i> .....	41
<i>Figure n°22 : Flow-chart des 173 dossiers recensés de Maladie de Kawasaki au pôle de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Bordeaux entre janvier 2006 et décembre 2020</i> .....	59

## I. Liste des abréviations

AAC : Anomalies des artères coronaires

ACD : Artère coronaire droite

ACG : Artère coronaire gauche

AHA : American Heart Association

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BLK : B-cell lymphoid kinase

C : Chronic

CASP3 : Caspase 3

CD : Cluster de différenciation

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIM 10 : Classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> édition

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CRP : Protéine C-réactive

CTC : Corticoïdes

EBV : Epstein Barr virus

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

ET : Ecart type

FNAT : Facteur nucléaire des cellules T activées

GGT : Gamma-glutamyltransférase

HHV6 : Human herpes virus 6 (Herpèsvirus humain type 6)

HLA : Human leukocyte antigen (Antigène des leucocytes humains)

IAo : Insuffisance aortique

IC : Intervalle de confiance

IDM : Infarctus du myocarde

IFN : Interféron

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IL : Interleukine

IM : Insuffisance mitrale

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITPKC : Inositol 1, 4, 5-trisphosphate kinase-C

IVA : Artère coronaire interventriculaire antérieure

IVIg : Intravenous immunoglobulin (Immunoglobulines intraveineuses)

KSS : Kawasaki disease shock syndrome (Syndrome de choc de la maladie de Kawasaki)

LMP : Luminal myofibroblastic proliferation (Prolifération myofibroblastique luminale)

MI : Myocardial infarction (Infarctus du myocarde)

MIS-C : Multisystem inflammatory syndrome in children (Syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique)

MK : Maladie de Kawasaki

MKA : Maladie de Kawasaki atypique

NA : Necrotizing arteritis (artérite nécrosante)

PCT : Procalcitonine

PIMS : Syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique

PML : Prolifération myofibroblastique luminale

PNN : Polynucléaire neutrophile

SA : Sub-acute (Subaigu)

SR : Sexe ratio

TGF : Transformant growth factor (Facteur de croissance transformant)

TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha)

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VRS : Virus respiratoire syncytial

VS : Vitesse de sédimentation

## II. Introduction

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite aigüe systémique des artères de moyen calibre, initialement décrite au Japon en 1967 par Tomisaku Kawasaki (1, 2). Elle touche principalement les enfants de moins de cinq ans (3).

Autrement appelée syndrome adéno-cutanéomuqueux, la MK est définie cliniquement par une fièvre prolongée associée à plusieurs symptômes parmi : exanthème diffus, conjonctivite aseptique, modification des extrémités, chéilite, anomalie de la muqueuse orale et adénopathie cervicale (3).

En l'absence de test biologique ou radiologique pathognomonique, le diagnostic est difficile, et repose sur l'identification des critères cliniques principaux définis par l'American Heart Association (AHA), avec exclusion des diagnostics différentiels (3).

Si la maladie de Kawasaki n'est pas identifiée rapidement, il existe un risque de 15 à 25% de développer des anomalies des artères coronaires (AAC), de la simple dilatation à l'anévrisme constitué (3).

Cette atteinte conditionne directement le pronostic de la maladie. La MK reste la première cause de pathologie cardiaque acquise de l'enfant dans les pays développés (3).

Il est admis que la survenue des complications cardiaques est corrélée avec le délai d'initiation d'un traitement efficace, en première intention les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) associées à l'acide acétylsalicylique (Aspirine) à dose anti-inflammatoire (3, 4). Ces mesures thérapeutiques rapides et actives permettent une diminution d'incidence des AAC de 29% à 2,4% à un mois du diagnostic (4).

Mais environ 10 à 20% des patients présentent une résistance à la première perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (5-7). Ces patients, de par un retard à la mise en place d'un traitement efficace, sont à risque augmenté de développer des AAC (7, 8).

L'identification rapide des enfants à risque de résistance au traitement de première intention par IgIV est donc primordiale pour améliorer le pronostic de la maladie.

En ce sens, plusieurs scores clinico-biologiques prédictifs de résistance à la première perfusion d'IgIV ont été développés dans les années 2000, comme les

scores de Kobayashi, d'Egami ou de Sano (9-11). S'ils présentent de bonnes performances en terme de sensibilité et de spécificité dans la population japonaise, de nombreuses études décrivent une sensibilité insuffisante de ces scores une fois appliqués sur des populations non-asiatiques (12-15).

L'élaboration d'un score prédictif de résistance aux immunoglobulines intraveineuses en population caucasienne ou multiethnique était donc nécessaire, afin de dépister les patients non-japonais à risque d'absence de réponse au traitement de première intention, et donc de complications cardiaques.

Partant de ce constat, une équipe française, menée par le *Dr Piram et al.*, a développé un nouveau score clinico-biologique prédictif de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines, dans une population d'enfants français atteints de maladie de Kawasaki entre 2011 et 2014 (16).

Ce score, que nous nommerons score Kawanet du nom de la cohorte permettant son élaboration, est prédictif d'une seconde ligne de traitement en cas de positivité, par résistance à la première dose d'immunoglobulines (16).

Les quatre critères scorés sont la présence d'une hépatomégalie clinique, un taux de lymphocytes inférieur ou égal à 2,4 G/L, un taux d'ALAT supérieur ou égal à 30 UI/L et une initiation du traitement initial dans les cinq premiers jours de fièvre, cotés à un point chacun (16).

Dans cette première cohorte française multiethnique, une sensibilité de 77% et une spécificité de 60% ont été obtenues avec un score Kawanet supérieur ou égal à deux (16).

Le score Kawanet permettait ainsi un dépistage précoce des patients résistants aux IgIV avec une bonne fiabilité dans cette population (16). Les performances de ce score semblent donc meilleures que celles des scores japonais appliqués aux populations non-asiatiques (12-15).

L'objectif principal de cette thèse est l'étude des performances du score Kawanet sur une autre cohorte d'enfants français, indépendante de celle de l'article du *Dr Piram et al.* publié en février 2020.

Secondairement, ce travail a pour but de décrire précisément la cohorte multiethnique d'enfants atteints de maladie de Kawasaki pris en charge au pôle de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Bordeaux sur les quinze dernières années.

Les trois scores prédictifs japonais ont été testés sur notre population, afin de discuter de leurs performances insuffisantes décrites dans la littérature sur les cohortes non-asiatiques (12-15).

Une étude des caractéristiques de la population et des performances des quatre scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines a été menée sur trois sous-groupes ethniques, caractéristiques de la diversité des populations européennes.

Et enfin, des facteurs prédictifs de résistance à la première perfusion d'IgIV ont été recherchés dans notre cohorte française, permettant d'affiner la recherche d'un score prédictif de résistance aux immunoglobulines dans les populations non asiatiques.



### III. Rappels de connaissance sur la maladie de Kawasaki

#### A. Epidémiologie

D'abord décrite au Japon en 1967, la maladie de Kawasaki touche aujourd'hui le monde entier et est la vascularite la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans (1-3).

Elle reste surreprésentée en Asie et notamment au Japon, avec une incidence annuelle estimée à 309 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans en 2016 (17). Elle constitue un véritable enjeu de santé publique dans ce pays.

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle est beaucoup plus basse qu'au Japon, estimée à 25 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans en 2006 (3, 18).

Elle est cependant plus élevée chez les enfants américains d'origine asiatique (18). Des données épidémiologiques relevées à Hawaï aux Etats Unis en 2010 illustrent bien la plus grande susceptibilité de présenter une maladie de Kawasaki chez ces enfants d'origine japonaise (19). En effet, l'incidence annuelle y était de 210,5 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans originaires du Japon, beaucoup plus élevée que l'incidence annuelle des enfants de moins de 5 ans d'origine caucasienne qui était de 13,7 pour 100 000 (19).

En Europe, l'incidence annuelle est variable d'un pays à l'autre, allant de 4,9 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans au Danemark en 2007, à 15,2 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans en Irlande en 2003 (20).

En France, d'après l'étude prospective de 2009 de *Heuclin et al.*, l'incidence de la MK dans le nord de la France atteignait 9 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans (21).

Les différents taux d'incidence de la MK en Asie, en Europe et en Amérique du Nord sont reportés dans le Tableau n°1, tirés de l'étude de *Uehara et al.* (20).

**Table. Reported incidence rates of Kawasaki disease in Asia, Europe, and North America**

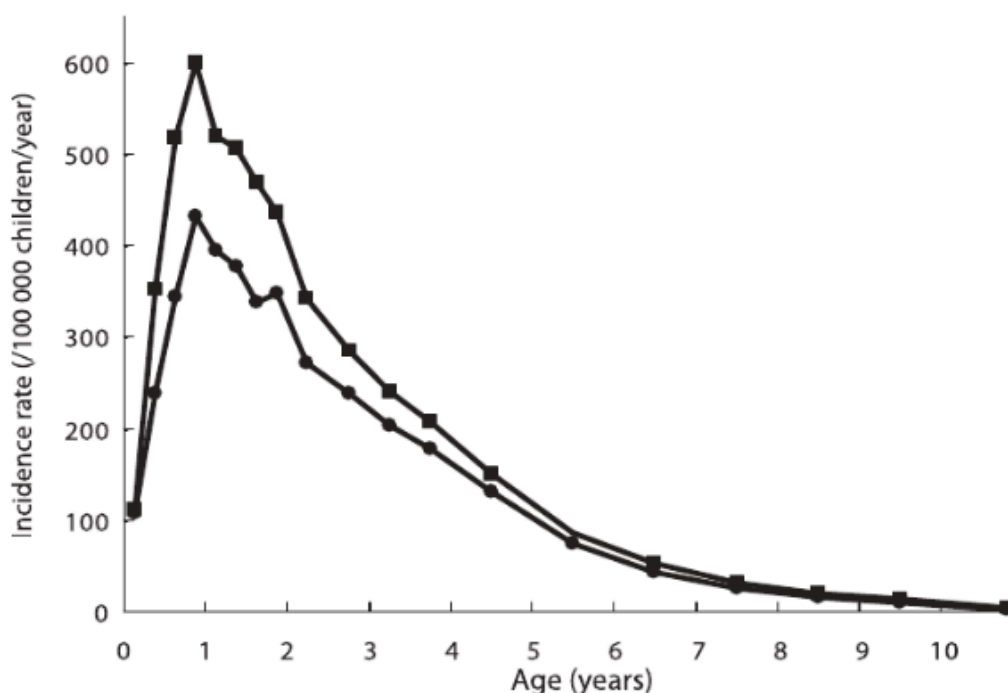
Region	Period	Incidence <sup>a</sup>	Data source	Citation (reference number)
<b>Asia</b>				
Japan	2008	218.6	Nationwide survey	Nakamura et al 2010
Korea	2006–2008	113.1	Nationwide survey	Park et al 2011
Taiwan	2003–2006	69.0	National Health Insurance database	Huang et al 2009
China				
Beijing	2004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

<sup>a</sup>Incidence 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.

*Tableau n°1 : Taux d'incidence de la maladie de Kawasaki en Asie, Europe et Amérique du Nord d'après l'étude de Uehara et al., entre 1981 et 2008 (20)*

La maladie de Kawasaki touche surtout les enfants de moins de 5 ans, et plus particulièrement les nourrissons de 6 mois à 2 ans. Elle est plus fréquemment rapportée chez les garçons, avec un sexe ratio de 1,6 (17, 20).

La *Figure n°1* illustre le taux d'incidence de la MK au Japon en fonction de l'âge et du sexe, au relevé épidémiologique de 2015-2016 (17).



*Figure n°1 : Taux d'incidence de la maladie de Kawasaki en fonction de l'âge et du sexe (garçon : ■, fille : ●) des enfants au Japon entre 2015 et 2016 (17)*

Plusieurs études menées dans l'hémisphère nord ont retrouvé un pic saisonnier de cas de maladie de Kawasaki en hiver, avec une baisse du taux d'incidence en été et à l'automne (3). Dans l'hémisphère sud et sous les tropiques, il n'a pas été montré de saisonnalité (3).

Le taux de létalité de la MK au Japon était de 0,006% entre 2015 et 2016, avec 2 décès rapportés sur 31 595 patients (17).

Aux États-Unis, le taux de mortalité hospitalière due à la MK était d'environ 0,17% en 2002 (3).

Les décès sont principalement attribuables aux séquelles cardiaques (3). Le pic de mortalité a lieu entre le 15<sup>ème</sup> et le 45<sup>ème</sup> jour d'évolution de la maladie, conséquence directe de la vascularite coronaire et de l'état prothrombogène initial (3). A distance, des infarctus du myocarde (IDM) peuvent compliquer des anévrismes constitués progressivement ou des sténoses coronaires (3). De nombreux cas d'IDM chez des adultes jeunes ont rétrospectivement été attribués à une MK passée «inaperçue» dans l'enfance (22).

## B. Pathogénèse et pistes étiologiques

### 1. Pathogénèse de la vascularite

Bien que l'atteinte des artères coronaires soit la complication la plus fréquente et la plus redoutée, la MK est caractérisée par une inflammation systémique de toutes les artères de taille moyenne de l'organisme (3).

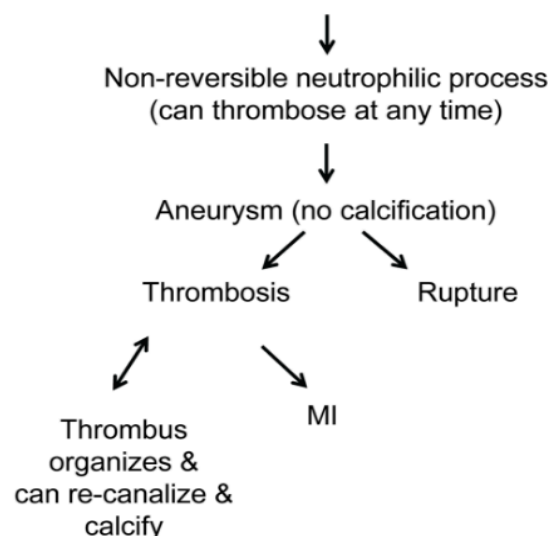
Les autres complications potentielles de la MK découlent de cette atteinte qui peut être multi-organe : hépatite, pneumopathie interstitielle, gastro-entérite, méningite aseptique, myocardite, péricardite, leucocyturie aseptique, pancréatite ou adénopathies diffuses (3).

Basé sur l'étude de 41 patients atteints, le modèle *d'Orenstein et al.* identifie trois processus pathologiques responsable de la formation de l'artériopathie (23).

D'abord, une artérite nécrosante se constitue par infiltration de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans les deux semaines suivant l'apparition de la fièvre (*Figure n°2*). Ce processus détruit progressivement la paroi artérielle, de l'intima à l'adventice, entraînant la formation secondaire d'anévrismes (23).

### Kawasaki Disease Vasculopathy Process #1: Necrotizing Arteritis (NA)

Acute necrosis proceeding from the intima into the adventitia

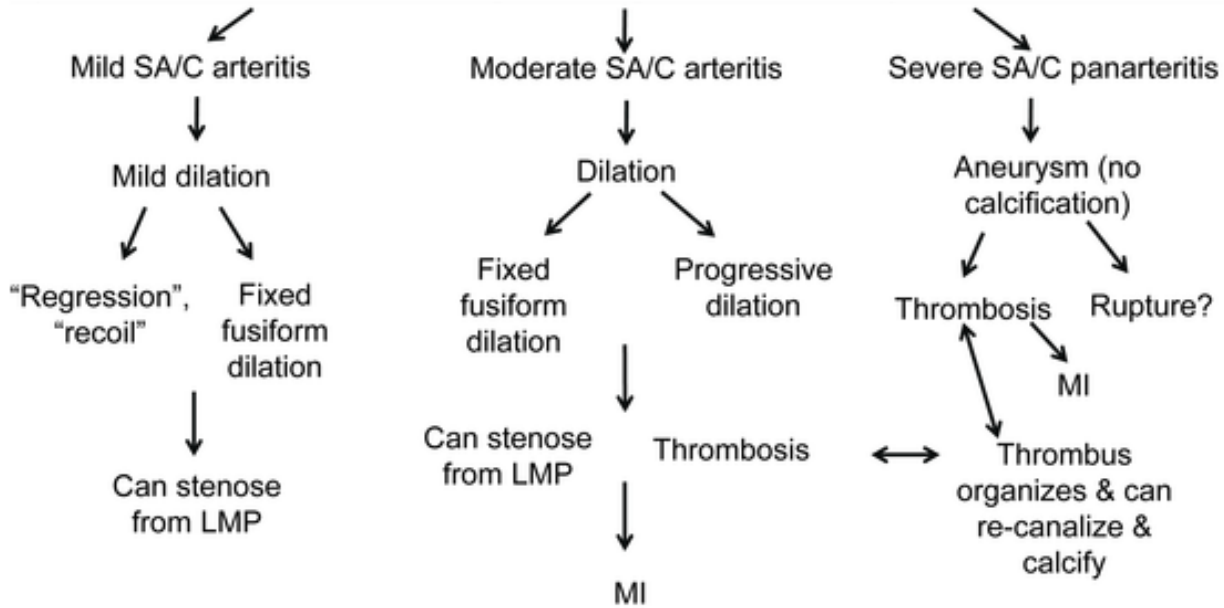


*Figure n°2* : Processus n°1 du modèle d'Orenstein et al. : l'artérite nécrosante ou necrotizing arteritis (NA) (23). MI : Myocardial infarction

Puis, une panartérite subaiguë voire chronique s'installe, caractérisée par une infiltration asynchrone de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires éosinophiles (*Figure n°3*) (23). Cette phase débute à deux semaines du début de la fièvre, et peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois (23).

## Process #2: Subacute/Chronic (SA/C) Vasculitis

Spectrum of inflammation/damage starting from adventitia/perivascular tissue to intima

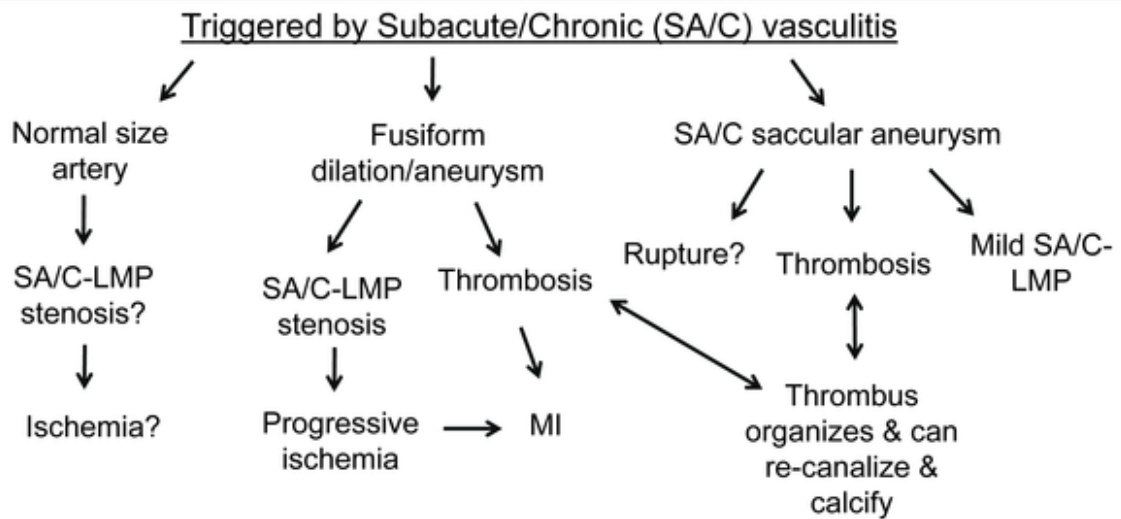


*Figure n°3: Processus n°2 du modèle d'Orenstein et al.: la panartérite subaiguë/chronique, ou sub-acute (SA)/Chronic (C) vasculitis (23)*

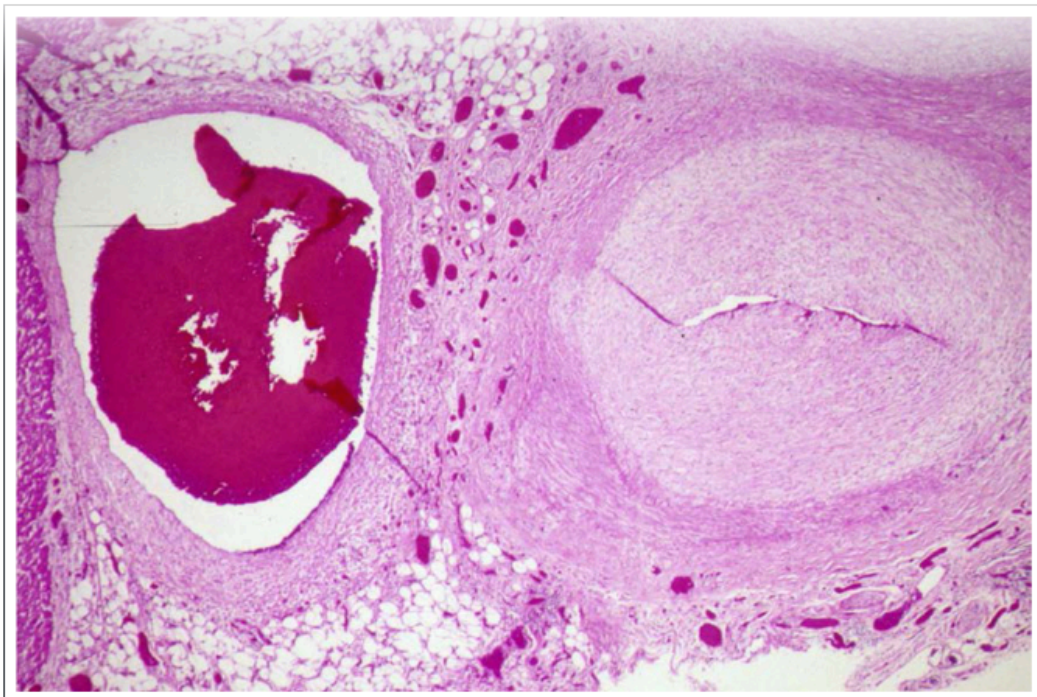
*LMP : Luminal myfibroblastic proliferation, MI : Myocardial infarction*

Enfin, débute la prolifération des cellules myofibroblastiques lumineales (PML), provoquant une sténose artérielle progressive (*Figure n°4 et n°5*) (23). La PML (ou LMP en anglais pour luminal myfibroblastic proliferation) est composée de myofibroblastes et de cellules inflammatoires subaiguës ou chroniques. L'ensemble du processus est évolutif sur plusieurs années (23).

## Process #3: Luminal Myofibroblastic Proliferation (LMP)



*Figure n°4 : Processus n°3 du modèle d'Orenstein et al. : la prolifération myofibroblastique luminale, ou luminal myofibroblastic proliferation (LMP) (23)*  
 SA : Sub-acute, C : Chronic, MI : Myocardial infarction



*Figure n°5 : Artère coronaire épicaudique (à droite) et veine épicaudique (à gauche) chez un enfant de 19 mois, décédé dix mois après le diagnostic. La veine épicaudique contient du sang et présente un léger épaissement de la paroi. L'artère coronaire présente une occlusion presque complète par prolifération myofibroblastique luminale (3)*

Les artères modérément dilatées par la nécrose de la paroi vasculaire peuvent guérir spontanément (23). Les grands anévrismes sacculaires avec destruction importante de la paroi sont eux irréversibles (23). Le bord de l'adventice restante peut se rompre ou se compliquer d'une thrombose partielle, avec recanalisation ou calcification secondaires (23).

Les anévrismes fusiformes sont également à risque de thrombose ou de sténose progressive à partir de la PML (23). Les gros anévrismes peuvent faussement sembler se normaliser lorsque la PML ou un thrombus mural se développent (23).

La rupture des anévrismes géants complique le plus souvent la maladie de Kawasaki dans les 2 à 3 premières semaines suivant le début de la fièvre, rarement après (3, 23). L'infarctus du myocarde peut survenir à la suite d'une thrombose ou d'une sténose causée par la PML (23).

## **2. Pistes étiologiques**

Malgré une cinquantaine d'années de recherche, l'étiologie de la maladie de Kawasaki reste incertaine (3). La théorie principale est basée sur l'existence d'un agent infectieux inconnu qui conduirait à une activation excessive du système immunitaire chez un enfant génétiquement prédisposé (3).

L'origine infectieuse est fortement suspectée devant l'association de plusieurs arguments, avec d'abord l'existence d'années « à épidémies » de MK rapportées avec une incidence croissante, surtout au Japon (20).

L'étude des vents troposphériques oriente également vers cette hypothèse, avec une concordance montrée entre la direction de ces flux d'air et certaines régions où l'incidence de la MK est plus élevée, suggérant le transport de toxines environnementales ou d'agents infectieux responsables de la maladie (24).

La tranche d'âge des enfants atteints, majoritairement après 6 mois et avant 5 ans, peut être en rapport avec la présence initiale d'anticorps maternels protecteurs contre un potentiel pathogène puis avec l'acquisition secondaire d'une immunité protectrice (25). Le taux de récurrence faible de la MK, de 1 à 3% selon la littérature, évoque de même un mécanisme d'immunisation (3).

La présentation clinique est peu spécifique (*cf. Partie III. A. Clinique*), superposable à certaines atteintes virales comme celle de l'Adénovirus, ou bactériennes comme celle de la scarlatine (25). Enfin comme décrit dans la *Partie III. A. Epidémiologie*, un caractère saisonnier est rapporté dans l'hémisphère nord, pouvant mimer les épidémies hivernales (3).

Cette hypothèse infectieuse a beaucoup été étudiée, avec des investigations sur les toxines bactériennes, les super-antigènes, les organismes fongiques et les agents viraux. Mais à ce jour, aucune cause infectieuse n'a été identifiée comme étiologie sous-jacente confirmée de la MK (3, 24).

Une infection par un virus à ARN non identifié, qui pénétrerait par les voies respiratoires, est une hypothèse privilégiée après la découverte d'inclusions cytoplasmiques correspondant à des agrégats de particules virales dans l'épithélium bronchique de patients décédés de la MK (26).

Suite à un stimulus inconnu, une cascade inflammatoire se déclenche avec activation excessive du système immunitaire (24).

Par le potentiel agent pathogène ou par les dommages secondaires à ce stimulus, le système immunitaire inné est activé en premier (24). L'inflammasome reconnaît les produits anormaux et active une cascade de signalisations, aboutissant à la libération de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-18, le tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), et l'interféron (IFN) gamma (24). L'IL-1 a un effet inflammatoire direct sur les cellules des artères coronaires (24).

Le système immunitaire adaptatif est impliqué secondairement : le nombre de lymphocytes T pro-inflammatoires (Th17) et régulateurs (Treg) augmente à la phase aiguë de la MK, ainsi que le nombre de plasmocytes notamment dans la paroi des artères coronaires (24). Après l'administration d'immunoglobulines intraveineuses, on observe une augmentation du taux des cellules T régulatrices et une normalisation du nombre de cellules B activées (3, 24). Ce développement de lymphocytes T régulateurs et B mémoires est probablement lié au faible taux de récurrence de la MK et à l'évolution généralement limitée de la maladie (3).

Pour expliquer la maladie de Kawasaki, une origine auto-immune a été avancée, argumentée notamment par la présence d'anticorps anti-cellules



endothéliales retrouvés chez de nombreux patients atteints de MK (27). Mais le faible taux de récurrence de la MK (3) rend cette hypothèse peu vraisemblable.

Enfin, une composante génétique est fortement évoquée dans la pathogénèse et l'étiologie de la maladie de Kawasaki devant un taux d'incidence plus élevé de MK chez les enfants japonais ou d'origine japonaise par rapport aux patients d'origine autre (17, 18).

Des antécédents de MK chez les parents d'enfants atteints de cette même maladie sont plus souvent retrouvés (28). Des cas de MK dans la fratrie ou la famille étendue d'un enfant atteint de MK sont également plus fréquemment rencontrés (3), étayant cette hypothèse génétique.

Des polymorphismes mononucléotidiques dans six gènes ou régions géniques ont déjà été associés à la MK : FcγR2a, caspase 3 (CASP3), human leukocyte antigen (HLA) class II, B-cell lymphoid kinase (BLK), inositol 1, 4, 5-trisphosphate kinase-C (ITPKC), et cluster de différenciation (CD) 40 (3, 29, 30). Par exemple, le gène ITPKC est impliqué dans la voie d'activation des lymphocytes T, acteurs clé de la pathogénèse de la MK (29). La mutation mononucléotidique, associée à la maladie de Kawasaki en 2008, entraîne une activation incontrôlée des lymphocytes T pro-inflammatoires (29). Des variants dans les gènes de la voie de signalisation du facteur de croissance transformant bêta, ou transformant growth factor bêta (TGFβ), ont été associés à un risque accru de formation d'anévrisme principalement coronaire chez les patients d'origine européenne (30).

Il est intéressant de noter que ces polymorphismes associés à la MK ont été identifiés dans d'autres maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie systémique (24). Ces résultats suggèrent une voie probablement commune dans la réponse immunitaire inflammatoire (24).

En résumé, la maladie de Kawasaki semble liée à la rencontre entre un patient génétiquement prédisposé et un agent causal environnemental inconnu à ce jour, entraînant une cascade inflammatoire par activation excessive du système immunitaire.

La physiopathologie est résumée dans la *Figure n°6*.

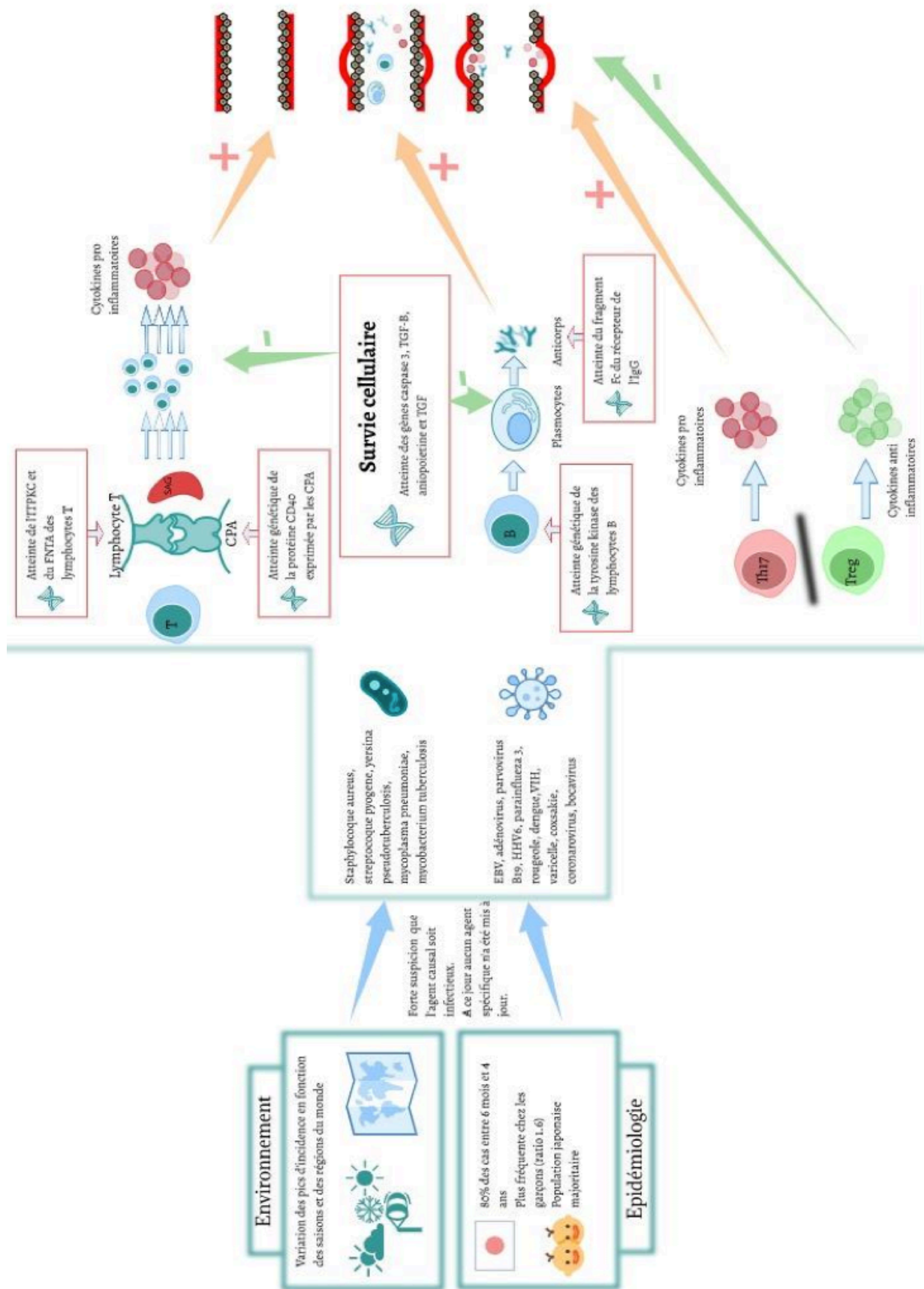


Figure n°6 : Schéma résumé de la physiopathologie de la maladie de Kawasaki, tiré de la thèse d'exercice de médecine de 2019 du Dr Aranda (31). CD : Cluster de différenciation, CPA : Cellule présentatrice d'antigène, EBV : Epstein Barr virus, FNAT : Facteur nucléaire d'activation des lymphocytes, HHV6 : Human herpes virus 6, ITPKC : Inositol 1, 4, 5-trisphosphate kinase-C, TGF : Transformant growth factor, Th17 : Lymphocytes Th17 pro-inflammatoires, Treg : Lymphocytes régulateurs, VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## C. Clinique

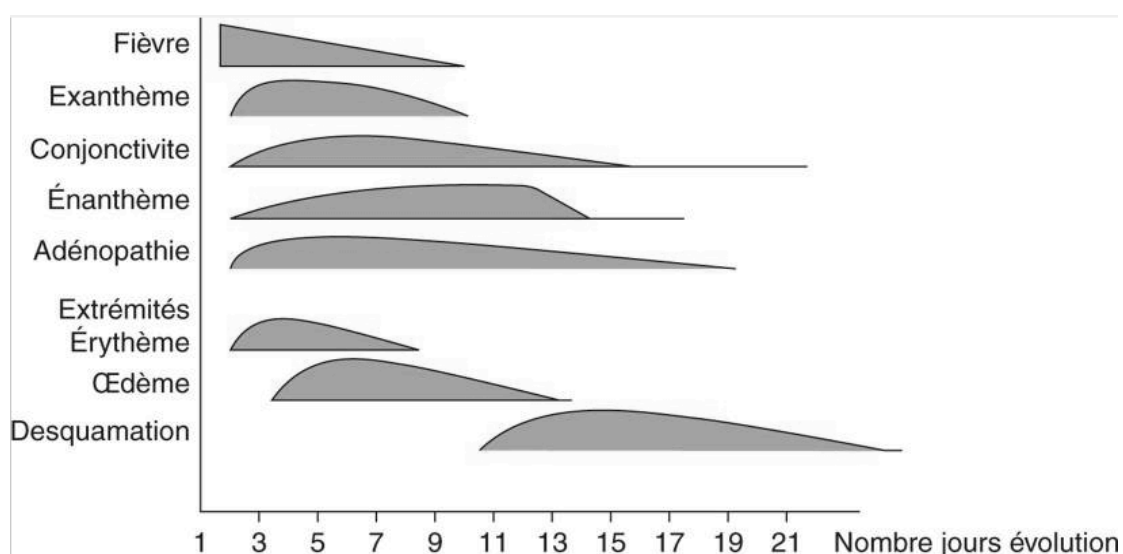
Des critères cliniques ont été établis par l'American Heart Association (AHA) pour diagnostiquer la maladie de Kawasaki, en raison de l'absence de test para-clinique pathognomonique (3).

La pose d'un diagnostic précoce est l'enjeu majeur de cette pathologie, dans le but d'instaurer un traitement efficace et ainsi prévenir l'apparition de complications cardiaques.

La MK typique, complète ou classique est caractérisée par une hyperthermie de plus de cinq jours, associée à la présence d'au moins quatre des cinq critères cliniques principaux listés ci dessous (3). L'apparition de ces symptômes n'est pas nécessairement concomitante, une anamnèse précise est requise (*Figure n°7*).

Les critères cliniques principaux sont (3) :

- L'atteinte des lèvres et/ou de la muqueuse orale : chéilite, langue framboisée et/ou érythème simple.
- Une conjonctivite bulbaire bilatérale non exsudative.
- Un rash cutané maculo-papuleux, urticarien, érythrodermique ou polymorphe.
- Une atteinte des extrémités : érythème et/ou oedème des mains et/ou des pieds à la phase aiguë, puis/ou desquamation péri-unguéale à la phase subaiguë.
- La présence d'adénopathie cervicale d'au moins 1,5 cm de diamètre, généralement unilatérale.



*Figure n°7 : Cinétique d'apparition des symptômes (32)*

En présence d'au moins quatre des cinq critères cliniques principaux, particulièrement avec une éruption cutanée et un œdème des extrémités, le diagnostic peut être posé à quatre jours de fièvre (3).

Dans des cas plus rares, l'expérience du clinicien ayant déjà traité un certain nombre de MK permet de poser le diagnostic à seulement trois jours de fièvre (3).

## 1. Fièvre

La fièvre est typiquement supérieure ou égale à 39° et rémittente (3). En l'absence de traitement, elle peut durer une à trois semaines (3). Une résolution fébrile spontanée après sept jours n'est pas un critère d'exclusion diagnostique (3).

La fièvre doit s'amender dans les 36 heures suivant la fin de la première perfusion d'immunoglobulines intraveineuses. Dans le cas contraire, le patient est résistant aux IgIV et nécessite un traitement de seconde intention (3).

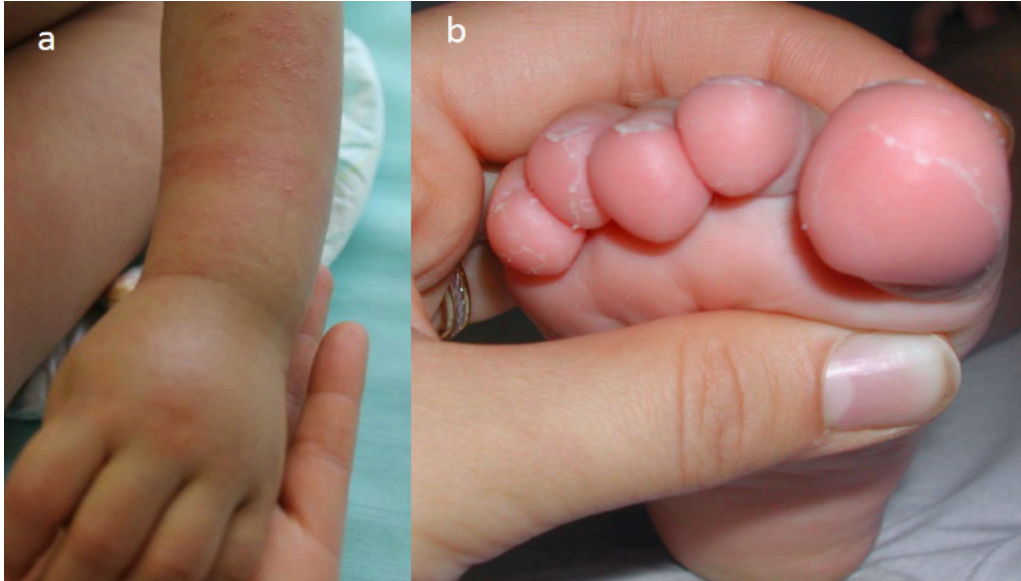
## 2. Atteinte des extrémités

Elle est assez discriminante (3). Un érythème palmoplantaire et un oedème ferme parfois douloureux apparaissent à la phase aiguë (*Figures n°8, 9 et 10 a.*) (3).

La desquamation des doigts et des orteils débute habituellement dans la région péri-unguéal dans les deux à trois semaines suivant le début de la fièvre (*Figures n°7 et 10 b.*) (3). Cette atteinte peut s'étendre sur les paumes et les plantes (33). Un à deux mois après le début de la fièvre, des sillons transversaux peuvent apparaître sur les ongles, appelés lignes de Beau (3).



*Figures n°8 et 9 : Erythème palmoplantaire (3)*



*Figure n°10 : a. Œdème de la main, b. Desquamation des orteils (33)*

### **3. Éruption cutanée**

Un rash érythémateux apparaît généralement dans les cinq premiers jours de fièvre (3). Il s'agit le plus souvent d'une éruption maculo-papuleuse diffuse (*Figures n°11, et 12 a.*) (3, 33). Une érythrodermie scarlatiniforme ou une éruption de type érythème polymorphe sont également souvent observées (33). Plus rarement, des éruptions urticariennes (*Figure n°12 b.*) ou micro-pustuleuses sont décrites (33).

Le rash est extensif, touchant d'abord le tronc et les extrémités (3). Une accentuation au niveau des plis de l'aîne et une desquamation précoce sont caractéristiques (3).

Les bulles, les vésicules et les pétéchies ne sont pas des lésions élémentaires habituelles de la MK et doivent faire évoquer un diagnostic différentiel (3).



*Figure n°11 : Exanthème maculo-papuleux typique (3)*



*Figure n°12 : a. Eruption maculo-papuleuse, b. Eruption urticarienne (33)*

#### **4. Conjonctivite**

La conjonctivite bulbaire bilatérale non purulente débute généralement après le début de la fièvre (*Figures n°7 et 13*) (3). Elle épargne le limbe cornéen, zone non vascularisée autour de l'iris (3).

Une uvéite antérieure aigue peut être observée à la lampe à fente pendant la première semaine de fièvre (3). Une hémorragie sous conjonctivale et une kératite punctiforme sont parfois décrites (3).



*Figure n°13 : Conjunctivite bulbaire non purulente (3)*

### **5. Atteinte des muqueuses**

L'atteinte des lèvres et de la muqueuse orale peut se manifester par un érythème diffus, une sécheresse, une desquamation, des fissures ou des saignements spontanés (3). Une langue framboisée est fréquente (*Figures n°14 et 15 b.)* (3).

Des aphtes ou une angine érythématopultacée ne sont pas classiques de la MK et font rechercher un diagnostic différentiel (3).



*Figure n°14 : Chéilite avec sécheresse, fissures et saignements des lèvres, associée à une langue framboisée (3)*



*Figure n°15 : a. Lèvres fissurées avec desquamation, b. Langue framboisée, c. Hyperhémie, saignement et croûtes des lèvres (33)*

## **6. Adénopathie cervicale**

La présence d'une adénopathie cervicale typique est le critère clinique principal le moins fréquemment retrouvé dans la littérature (3). Généralement unilatérale, son diamètre est classiquement supérieur à 1,5 cm et sa localisation limitée au triangle cervical antérieur (*Figure n°16*) (3).

Une adénopathie peut toutefois être le premier et le seul signe clinique, orientant à tort vers une adénite bactérienne et retardant significativement le diagnostic de MK (34). La persistance de la fièvre et l'apparition d'autres signes cliniques typiques orientent vers le diagnostic secondairement (34). L'échographie ou le scanner cervical peuvent être utiles pour éliminer les diagnostics différentiels (34).

Exceptionnellement, des cas de phlegmon rétro-pharyngien ont été décrits (3).



*Figure n°16 : Adénopathie cervicale antérieure droite unique de plus de 1,5 cm de diamètre typique (3)*



## 7. Autres signes cliniques

L'inflammation causée par la vascularite entraîne une atteinte systémique des artères de moyen calibre, et donc de tous les organes (3).

Des manifestations cardiovasculaires avec des signes cliniques de myocardite ou de péricardite peuvent être retrouvées à la phase aiguë (3). Une tachycardie, un galop, un frottement péricardique ou un souffle d'insuffisance valvulaire sont audibles à l'auscultation en fonction de l'atteinte cardiaque (*cf. Partie III. E. Complications cardiaques*) (3).

Au niveau pulmonaire, une toux est fréquente du fait d'infiltrats péri-bronchiques et interstitiels secondaires à la vascularite (3).

Des arthralgies des grosses articulations comme les coudes ou les genoux, et des myalgies sont souvent associées au tableau clinique, présentes avant la pose du diagnostic de MK (35).

Des diarrhées, des douleurs abdominales et des vomissements sont généralement au premier plan avec la fièvre, pouvant égarer le diagnostic (35). Une hépatalgie est fréquemment décrite, en lien possible avec une hydrocholécyste (3). Des hépatites ou des pancréatites ont également été rapportées (3).

Sur le plan neurologique, une irritabilité ou une agitation motrice sont très souvent associées, présentes avant le diagnostic dans la plupart des cas (35). Une méningite aseptique peu symptomatique peut aussi être rapportée (35). Des cas de paralysie faciale et d'hypoacousie ont été exceptionnellement décrits (3).

Une urétrite est souvent associée au tableau clinique, des cas d'hydrocèle et de phimosis sont plus rares (3).

Une réactivation de la cicatrice de vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) ou BCG-ite, avec érythème et induration en regard, est fréquente (*Figure n°17*), et a été rapportée chez près de la moitié des patients vaccinés dans l'étude d'*Uehara et al.* de 2010 (36).



*Figure n°17 : Erythème en regard de la zone d'injection du BCG (33)*

## **8. Formes atypiques**

Comme décrit initialement dans la *Partie III. C. Clinique*, la présence d'une fièvre pendant au moins cinq jours associée à quatre ou cinq critères cliniques principaux définit le diagnostic de maladie de Kawasaki classique, typique ou complète (3).

Lorsque ces critères ne sont pas tous présents, comme par exemple pour un enfant présentant de la fièvre depuis plus de 5 jours avec seulement deux ou trois critères cliniques principaux, il est possible de suspecter une maladie de Kawasaki dans sa forme incomplète ou atypique (3).

Devant toute fièvre prolongée inexpiquée de l'enfant associée à n'importe lequel des quatre signes cliniques principaux, la MK doit être évoquée (3).

Le diagnostic de maladie de Kawasaki atypique (MKA) va donc nécessiter des examens complémentaires, avec notamment l'échographie cardiaque (3).

L'AHA considère que le diagnostic de MKA est confirmé en présence d'anévrismes coronariens à l'échographie cardiaque (3). Les AAC n'étant généralement pas constitués avant la seconde semaine d'évolution de la maladie, une échographie cardiaque normale initiale n'exclue pas le diagnostic de MK (3).

Les patients présentant une MKA ont un retard au diagnostic significatif, comme décrit dans l'étude de *Minich et al.* de 2007 (37). La mise en place d'un

traitement efficace était particulièrement différée chez les nourrissons de moins de six mois (37). La fièvre et l'irritabilité sont souvent les seuls signes cliniques présents chez ces patients (37). Ces enfants sont donc à très haut risque de développer des anomalies des artères coronaires, par retard diagnostique.

Chez les enfants de plus de cinq ans et chez les adolescents, le diagnostic de MK retardé est également fréquent, du fait de l'absence de spécificité des signes cliniques et de l'orientation première sur des diagnostics différentiels (38). La prévalence des complications cardiaques augmente dans ces tranches d'âge (38).

Difficile à diagnostiquer, source de retard thérapeutique et donc à risque majoré de complications cardiaques, cette forme clinique de MK n'est cependant pas majoritaire (3, 17). Au Japon, sur 31 000 enfants atteints de la maladie de Kawasaki entre 2015 et 2016, 21% d'entre eux avaient une forme atypique ou incomplète (17). Ces chiffres sont superposables partout dans le monde (3).

## 9. Diagnostics différentiels

Les signes cliniques de la maladie de Kawasaki étant aspécifiques, il est indispensable d'envisager puis d'éliminer un à un les diagnostics différentiels listés dans le *Tableau n°2*, avant d'initier le traitement.

La présence d'une conjonctivite purulente, d'une angine érythématopultacée, d'une splénomégalie, et/ou d'une éruption pétéchiale ou vésiculo-bulleuse doit amener à reconsidérer le diagnostic de MK (3, 39).

### **Diagnostics différentiels principaux de la maladie de Kawasaki**

---

Rougeole, EBV, parvovirus B19, adénovirus et entérovirus

---

Scarlatine, Mycoplasma Pneumoniae

---

Syndrome toxique staphylococcique ou streptococcique

---

Rickettsiose et leptospirose

---

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et de Stevens Johnson

---

Arthrite juvénile idiopathique, périartérite noueuse

---

Syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique

*Tableau n°2 : Principaux diagnostics différentiels de MK (3, 24, 39)*

*EBV : Epstein Bar Virus*

De part l'éruption cutanée potentiellement similaire et l'atteinte muqueuse orale, il faut penser à éliminer une rougeole chez tout enfant non vacciné (3).

Les virus comme l'Epstein Bar Virus (EBV), le parvovirus B19, les adénovirus ou les entérovirus peuvent donner des tableaux cliniques très ressemblants à celui de la MK (40).

L'incidence de la MK étant plus élevée l'hiver dans l'hémisphère nord (3), le diagnostic peut être difficilement discernable de celui d'une infection virale saisonnière. Un enfant peut également présenter à la fois une MK et une infection hivernale (40). La détection d'un virus respiratoire comme le virus respiratoire syncytial (VRS), le métapneumovirus, le coronavirus, le virus parainfluenzae, l'adénovirus ou le virus de la grippe n'exclue pas le diagnostic de MK (40).

La positivité d'un prélèvement nasopharyngé pour l'adénovirus est particulièrement compliquée à interpréter, car la présentation clinique des deux maladies est très ressemblante (41). L'adénovirus peut persister localement longtemps après une infection, il faut donc être prudent dans l'interprétation des résultats (42). Cependant, la présence d'une atteinte des extrémités, d'une langue framboisée et/ou d'une desquamation des plis de l'aîne n'est pas en faveur d'une infection à adénovirus (42).

Chez un patient symptomatique après un à deux jours d'antibiothérapie antistreptococcique pour une scarlatine, le diagnostic de MK doit être considéré (3).

Le syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS), ou multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) dans la littérature anglaise, est une maladie inflammatoire récemment décrite, en lien avec l'épidémie de coronavirus 2019, dont les premiers cas en France datent d'avril 2020 (24).

Il s'agit d'une manifestation post-infectieuse tardive apparaissant plusieurs semaines après l'infection, avec une documentation pour le virus faite dans la majorité des cas par la sérologie (43). Le PIMS reste une pathologie rare avec 565 cas recensés en France par *Santé publique France* au 22 août 2021 (43).

Les enfants atteints de PIMS présentent un tableau de Kawasaki-like avec : une fièvre aiguë généralement mal tolérée de plus de trois jours ; des symptômes gastro-intestinaux avec des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées ; une éruption cutanée polymorphe ; et plus rarement une atteinte des

muqueuses et une modification des extrémités (43, 44). Les autres critères majeurs de la maladie de Kawasaki, tels que l'adénopathie cervicale et la conjonctivite, sont plus rares (44). Ce syndrome semble toucher préférentiellement les enfants de plus de cinq ans, à l'inverse de la MK (43).

Certains patients ont évolué vers un choc cardiogénique par défaillance myocardique dans les trois à cinq jours du début de la fièvre, qui fait toute la gravité du syndrome (44).

Les examens complémentaires objectivent typiquement un syndrome inflammatoire majeur, avec des signes de souffrance myocardique (43, 44). Toute suspicion de PIMS doit conduire à la pratique d'une échographie cardiaque en urgence pour évaluer la fonction cardiaque et mettre en place le traitement spécifique qui repose sur une corticothérapie intraveineuse et la perfusion d'immunoglobulines (44).

La relation entre l'infection à coronavirus 2019 et la maladie de Kawasaki est encore mal connue. Les caractéristiques communes de ces deux entités pourraient être en lien avec un syndrome de chevauchement (24).

Il est intéressant de noter que dans les pays où l'incidence de la MK est la plus élevée comme le Japon ou la Chine, il n'a pas été rapporté de cas de PIMS (24).

## D. Examens complémentaires

Les prélèvements biologiques, bien qu'aspécifiques et non indispensables au diagnostic, apportent des arguments supplémentaires en cas de MKA.

A la phase aigüe de la maladie, on retrouve une augmentation constante de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP), qui sont les marqueurs les plus sensibles de MK (3). La VS est constamment ascensionnée après une perfusion d'immunoglobulines, et n'est donc utile à la mise en évidence du syndrome inflammatoire qu'avant le traitement (3). La CRP est plus pertinente pour juger de l'efficacité thérapeutique (3). L'hyperleucocytose, avec prédominance de PNN, peut également témoigner de l'inflammation sanguine, souvent associée à une anémie inflammatoire classiquement normocytaire et normochrome (45).

Au cours de la deuxième semaine de la maladie, une thrombocytose caractéristique s'installe autour de 700 G/L (45). Elle se normalise en 4 à 6 semaines après traitement dans la majorité des cas (45). Une thrombopénie est plus rare, mais peut être le signe d'une coagulation intravasculaire disséminée (3). La thrombopénie a aussi été significativement associée au risque de développement d'AAC (3, 45).

Une augmentation discrète voire modérée des transaminases ou de la gamma-glutamyltransférase (GGT) est décrite chez 40 à 60% des patients (45). Une hyperbilirubinémie est présente dans 10% des cas (45).

L'hyperalbuminémie serait associée à une maladie plus sévère et prolongée (3). Au ionogramme sanguin, une hyponatrémie est fréquente (3).

A l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU), une leucocyturie aseptique était présente dans 80% des cas dans l'étude de *Shike et al.*, mais est très peu spécifique de la MK (46).

Les études suggèrent qu'une VS, un taux de CRP et un taux de plaquettes normaux après le 7<sup>ème</sup> jour de fièvre excluent le diagnostic de maladie de Kawasaki (3, 45). Un taux abaissé de leucocytes et une prédominance lymphocytaire à la numération doivent faire rechercher un diagnostic différentiel (3, 45).

Avec l'ECBU, le bilan infectieux doit être étendu et permet surtout d'éliminer les diagnostics différentiels. Il est recommandé de documenter les adénovirus, les entérovirus, la rougeole, l'EBV et le parvovirus B19 (*cf. Partie III. C. 9. Diagnostics*

différentiels) (3). Les sérologies bactériennes permettent d'éliminer une leptospirose ou un Mycoplasma Pneumoniae (3). La réalisation d'un Steptatest est à discuter en présence d'une angine pour éliminer une scarlatine (3). Des hémocultures ou une coproculture sont réalisées selon l'atteinte clinique (3).

Une ponction lombaire n'est pas recommandée en systématique (3). Elle retrouve une pléiocytose dans 30% des cas avec prédominance de cellules mononuclées, et le plus souvent une glycorrachie et une protéinorachie normales (3).

Le bilan cardiologique, et notamment l'échographie cardiaque, peut permettre de poser le diagnostic mais recherche surtout les complications (cf. Partie III. E. Complications cardiaques).

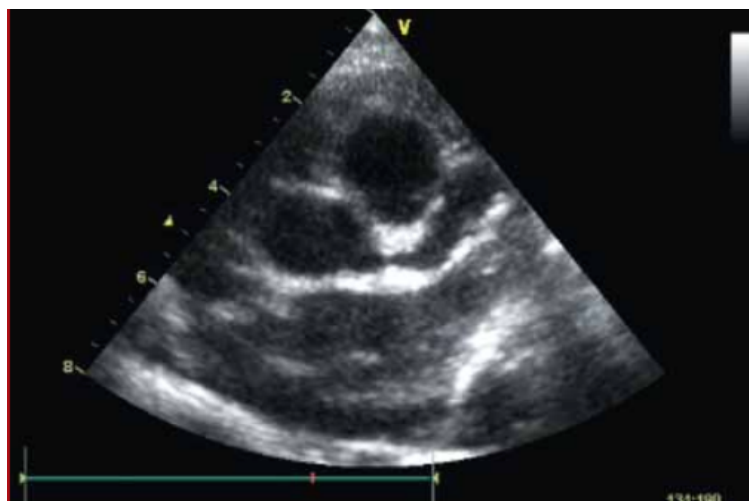
L'ECG peut retrouver une arythmie, des troubles conductifs auriculo-ventriculaires, des anomalies de la repolarisation, des signes d'ischémie ou de nécrose myocardique, ou encore un micro voltage dans le cadre d'une péricardite (3).

Il est recommandé par l'AHA de réaliser une échographie cardiaque dès que le diagnostic est évoqué afin de démasquer les complications cardiaques aiguës (3).

Une échographie est considérée comme anormale si au moins l'une des trois conditions suivantes est rencontrée (3) :

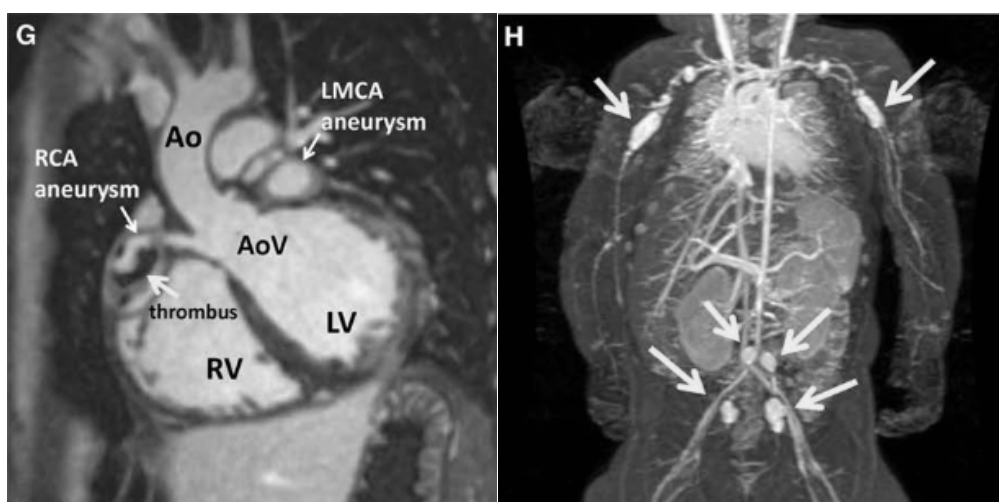
- La présence d'un anévrisme d'une artère coronaire (Figure n°18),
- La mesure d'un Z-score de l'artère coronaire interventriculaire antérieure (IVA) ou de l'artère coronaire droite (ACD) supérieur ou égal à 2,5, définissant un anévrisme de petite taille,
- La présence d'au moins deux critères parmi : une insuffisance cardiaque gauche, une insuffisance mitrale, une péricardite ou un Z-score de l'IVA et/ou de l'ACD entre 2 et 2,5, définissant une dilatation coronaire.

Le Z score est une unité de déviation standard par rapport à la moyenne qui permet l'uniformisation des mesures échographiques en fonction de l'indice de masse corporel (IMC) du patient (cf. Partie III. E. Complications cardiaques) (3).



*Figure n°18. Vue échographique d'un anévrisme de l'artère coronaire gauche (ACG), au cours d'une MK tardive (47)*

D'autres examens indiqués par la présentation clinique peuvent apporter des arguments complémentaires, comme l'échographie abdominale qui recherche un hydrocholécyste (35), la lampe à fente qui dépiste une uvéite antérieure (3) ou l'échographie des vaisseaux du cou et des artères mésentériques (voire scanner ou une imagerie par résonance magnétique, IRM) qui détecte d'autres anévrismes artériels (*Figure n°19*) (3).



*Figure n°19 : G. IRM cardiaque retrouvant un anévrisme géant de l'artère coronaire droite (flèche « RCA aneurysm ») avec thrombus non occlusif (flèche « thrombus ») et un anévrisme de l'artère coronaire gauche principale (flèche « LMCA aneurysm ») (3)*

*Ao : aorte, AoV : valve aortique, LV : ventricule gauche, RV : ventricule droit*



H. IRM corps entier retrouvant des anévrismes des artères axillaires et sous-clavières, ainsi que des artères iliaques et fémorales (flèches) (3)

L'AHA propose un algorithme diagnostique pour la MKA à l'aide d'examen complémentaires (Figure n°20) (3). Des études ont évalué cet algorithme et ont validé son utilité dans l'identification des patients présentant une authentique MKA et dans la prévention des AAC (21, 48).

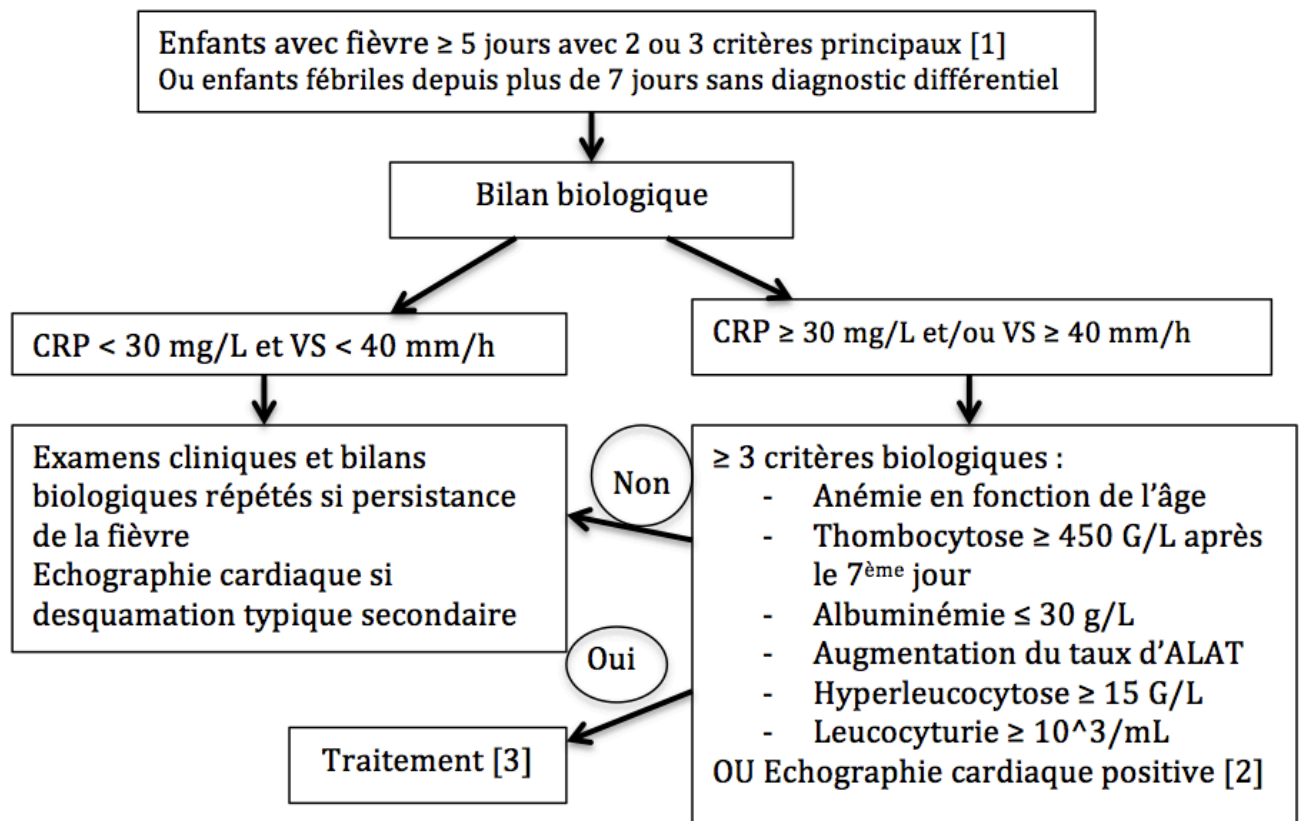


Figure n°20 : Algorithme diagnostique de la maladie de Kawasaki atypique, selon l'AHA (3)

[1] Les critères cliniques principaux sont listés dans la Partie III. C. Clinique (3)

[2] Une échographie cardiaque est considérée positive selon les trois critères de l'AHA (3), détaillés dans la Partie III. D. Examens complémentaires

[3] Si l'échographie cardiaque est positive, le traitement doit être initié dans les dix premiers jours de fièvre (3). Si elle est normale, mais que la fièvre persiste plus de dix jours avec des signes clinico-biologiques d'inflammation, le traitement doit être débuté (3)

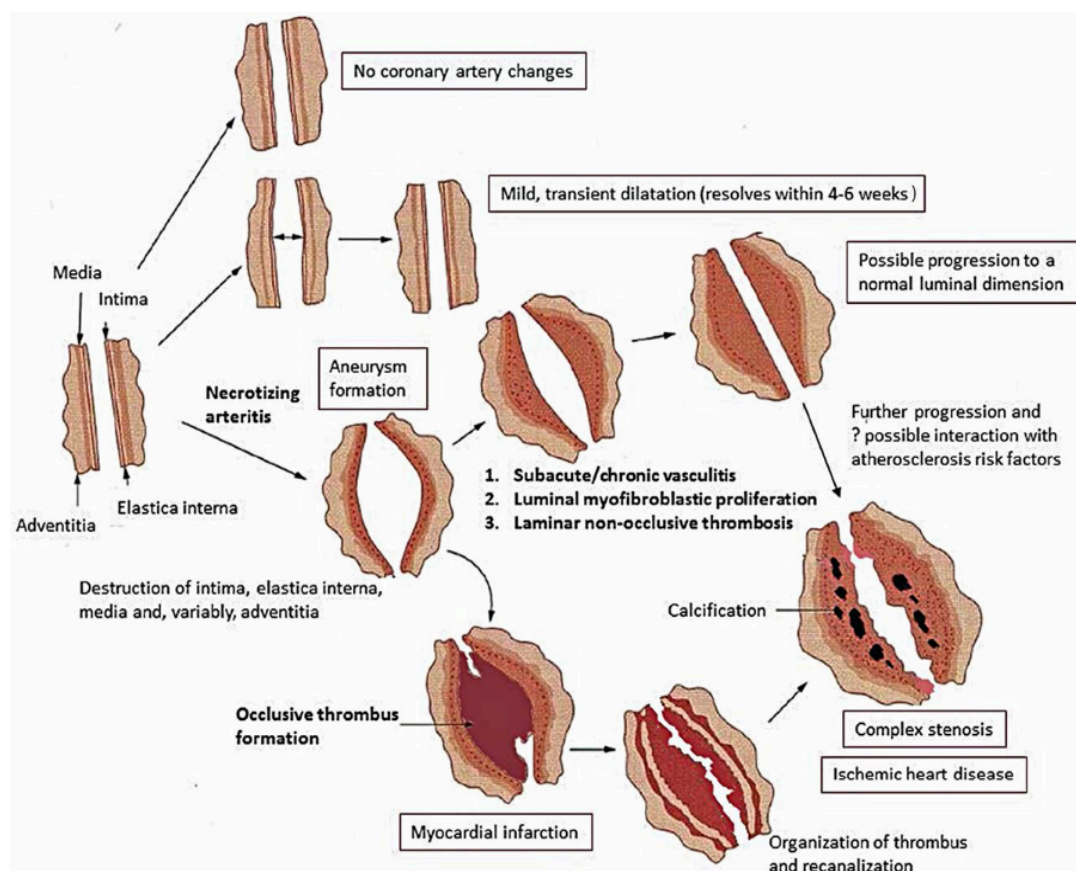
## E. Complications cardiaques

Les complications cardiaques de la MK sont principalement responsables de la morbidité et de la mortalité à court et moyen termes (3). Elles peuvent être au premier plan de la phase aiguë de la MK (21).

Une myocardite et/ou une péricardite sont parfois présentes à la phase aiguë de la MK (3), avec dysfonction transitoire du ventricule gauche. Elles répondent très bien au traitement anti-inflammatoire (3).

Les atteintes valvulaires sont fréquentes (3, 49). Une étude multicentrique aux États-Unis a montré en 2011 qu'une insuffisance mitrale (IM) compliquait 23 à 27% des cas de MK (49). Souvent détectée précocement par l'échographie, l'IM reste minime voire modérée et régresse sous traitement (3, 49). L'insuffisance aortique (IAo) est moins commune et concernait dans l'étude environ 1% des patients (49). L'IAo est souvent associée aux AAC et à une dilatation de la racine de l'aorte (49).

L'histoire naturelle de la formation des AAC est rappelée en *Figure n°21*.



*Figure n°21: Physiopathologie et histoire naturelle de la formation des anomalies des artères coronaires (3)*

La présence d'anomalies des artères coronaires est considérée comme un critère spécifique du diagnostic de MK, en particulier dans les cas de MKA (3).

La classification des AAC se fait à l'échographie cardiaque, par l'évaluation quantitative des dimensions de la lumière des artères coronaires (3). Les recommandations japonaises prennent en compte le diamètre interne absolu ou relatif des artères : les anévrismes géants sont définis par un diamètre de la lumière interne supérieur à 8 mm, ou par un diamètre interne d'un segment mesurant plus de 4 fois celui d'un segment adjacent si l'enfant a 5 ans ou plus (27). La taille et le poids du patient ne sont pas pris en compte dans ces mesures, amenant à sous-estimer la vraie prévalence des AAC (50).

La normalisation des dimensions par rapport à l'IMC permet une uniformisation des mesures (3). Elle est faite au moyen du Z-score, unité de dérivation standard par rapport à la moyenne (3). La comparaison entre différentes populations au moyen du Z-score est validée (50, 51).

Pour utiliser le Z-score, une minutie dans la prise des mesures échographiques est requise, car une erreur d'estimation du diamètre de l'artère coronaire peut se traduire par une très grande différence au niveau du Z-score, avec sur ou sous estimation des AAC (3). De même, une mesure précise du poids et de la taille est indispensable pour valider le calcul de l'IMC, et par extension du Z-score (3).

Les recommandations de l'AHA valident une limite du Z-score supérieure ou égale à 2,5 pour définir un anévrisme, se basant sur la classification de *Manlhiot et al.* (52). Cette valeur est très rare en population générale, avec une prévalence estimée à 0,6% (3). La classification des AAC basée sur le Z-score comporte cinq catégories (52) :

- Z-score < 2 : calibre normal des artères coronaires.
- $2 \leq$  Z-score < 2,5, ou Z-score initial < 2 avec augmentation du Z-score  $\geq$  1 pendant le suivi : simple dilatation des artères coronaires.
- $2,5 \leq$  Z-score < 5 : anévrisme de petite taille.
- $5 \leq$  Z score < 10 et diamètre absolu < 8 mm : anévrisme de taille moyenne.
- $10 \geq$  Z score ou diamètre absolu  $\geq$  8 mm: anévrisme géant.

Les AAC conditionnent le pronostic de la MK et surviennent souvent entre le 10<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour d'évolution de la maladie (3). En l'absence de traitement, leur prévalence atteint 15 à 25% des patients (22, 53). Elles sont fréquemment situées au niveau du segment proximal de l'IVA ou de l'ACD (3).

Les facteurs prédictifs de développement, de régression et de persistance des AAC sont listés ci-dessous, dans le Tableau n°3, d'après l'article de *Newburger et al.* (54).

---

#### **Facteurs prédictifs de développement des AAC**

---

- Sexe masculin
- Age < 1 an et > 8 ans
- Fièvre et/ou éruption cutanée prolongée(s)
- Formes résistantes au traitement de première intention
- Intensité et persistance du syndrome inflammatoire biologique
- Persistance d'une hypoalbuminémie

---

#### **Facteurs prédictifs de régression des AAC**

---

- Age < 1 an
- Anévrisme de petite taille, ou fusiforme, ou de localisation distale

---

#### **Facteurs prédictifs de persistance des AAC**

---

- Anévrismes géants
- Anévrisme de morphologie sacculaire

*Tableau n°3: Facteurs prédictifs de développement, de régression et de persistance des anomalies des artères coronaires (AAC), selon l'article de Newburger et al. (54)*

La forme incomplète de la MK serait aussi un facteur prédictif de développement des AAC, principalement du fait du retard diagnostique (55).

Les patients résistants aux IgIV sont plus à risque de développer des AAC (54). En revanche, la prévalence des AAC diminue fortement après réponse à un traitement par IgIV, à environ 5% à deux mois du diagnostic (4, 56). De fortes doses d'IgIV à 2 g/kg sont plus efficaces sur la régression des AAC (56).

Une fois constituées, les AAC persistent, puis régressent dans les deux ans suivant le diagnostic dans la moitié des cas (54). Cette évolution provoque tout de même un épaissement de l'intima et une baisse durable des capacités de vasodilatation, nécessitant un suivi cardiovasculaire à l'âge adulte (3).

Les anévrismes, principalement géants, peuvent se compliquer de thrombose et d'IDM (cf. *III. B. 1. Pathogénèse de la vascularite* et *Figure n°22*), surtout dans la première année suivant le diagnostic (54).

Considérée comme un critère spécifique de la MK notamment atypique, la présence d'AAC est aussi rapportée chez des patients atteints d'autres maladies infectieuses, génétiques ou inflammatoires (3).

Mais *Muniz et al.* ont démontré que, même si les artères coronaires des patients atteints de pathologies fébriles autre que la MK étaient significativement plus larges que celles de patients non fébriles, leurs artères coronaires restaient cependant moins dilatées que les artères coronaires de patients atteints de MK (57).

De même, aucun patient fébrile décrit par *Bratincsak et al.*, après exclusion d'une MK, n'avait de Z-score > 2.5 (58). Mais dans cette étude, il n'y avait pas de relevé de la durée de la fièvre, ni de chiffre biologique des marqueurs de l'inflammation (58).

D'après l'article de 2017 de l'AHA, un Z-score > 2.5 aurait une spécificité de 98% pour le diagnostic de MK (3).

Le Kawasaki disease shock syndrome (KSS), ou le syndrome de choc de la MK, est une complication rare décrite par *Kanegaye et al.* (59). Elle est définie par une hypotension artérielle systolique et/ou des signes d'hypoperfusion périphérique au cours d'une MK (59). La prévalence du KSS serait de 5 à 7% selon les études rétrospectives (59, 60). Les AAC semblent plus fréquentes chez les patients avec un KSS (60).

La fréquence des complications cardiaques a considérablement diminuée depuis la mise en place d'un traitement efficace, en première intention par IgIV et Aspirine (3,17). Au Japon, la prévalence des anévrismes coronaires qui était de 16,7% en 1987, a diminuée progressivement jusqu'à atteindre 2,5% en 2015-2016 (17).

## F. Traitements

### 1. **Traitement de première intention**

Le traitement à la phase aiguë de la MK doit permettre de réduire l'inflammation systémique, limiter le remodelage artériel et ainsi prévenir les AAC.

Le traitement de première intention ou gold standard validé par les sociétés savantes pour toutes formes de MK repose sur une perfusion unique d'immunoglobulines intraveineuses à haute dose, associée à l'acide acétylsalicylique, ou Aspirine (3).

Le traitement doit être débuté le plus rapidement possible chez tous les enfants atteints, dans les dix premiers jours de fièvre au mieux (3).

Les enfants diagnostiqués après le 10<sup>ème</sup> jour de fièvre doivent également être traités s'ils présentent des signes actifs d'inflammation systémique tels qu'une fièvre persistante, une VS ou une CRP élevées, ou des AAC à l'échographie cardiaque (3). Si la CRP et la VS sont normalisées, avec apyrexie, et que l'échographie cardiaque est normale, il ne faut pas initier de traitement (3).

#### a. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Le mécanisme d'action des IgIV dans le traitement de la MK est mal connu (3). Elles ont un effet anti-inflammatoire global, avec une modulation probable de la production des cytokines, une neutralisation de toxines ou d'autres agents infectieux potentiels, une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs et une diminution de la synthèse des anticorps (61).

Le traitement par IgIV permet une diminution significative de la survenue des AAC (4, 56, 62). La prévalence des AAC chez des enfants atteints de MK non traités est estimée à environ 20% (3, 63). Après une dose unique de 2 g/kg d'IgIV, elle ne dépasse pas 5% des patients (63).

Mais, jusqu'à 20% des patients traités par IgIV développent quand même une dilatation simple et transitoire des artères coronaires (3, 63).

La posologie recommandée est donc de 2 g/kg en une perfusion unique, de 10 à 12 heures (3). Deux méta-analyses ont démontré la supériorité d'efficacité d'une

seule forte dose par rapport à des doses plus faibles répétées dans la prévention des AAC (63, 64).

Pendant la perfusion, des symptômes type flushs, frissons, céphalées, myalgies ou nausées sont fréquents (3). Une méningite aseptique est possible mais rare, de résolution spontanée et sans séquelle (3). Plus récemment, des anémies hémolytiques auto-immunes à Coombs positif ont été associées aux perfusions d'IgIV (65).

Les vaccinations avec un agent vivant atténué (Rougeole-Oreillons-Rubéole ou Varicelle) ne doivent pas être réalisées dans les 11 mois suivant une dose d'IgIV (3). Pour les enfants nécessitant une vaccination urgente, elle ne doit pas être retardée, mais la réponse sérologique sera à évaluer à 11 mois de la dose d'IgIV (3).

#### b. L'Aspirine

L'Aspirine a une activité anti-inflammatoire à haute dose et une activité anti-agrégante à dose plus faible. A la phase aiguë de la maladie, ce médicament permet une diminution accélérée de la fièvre (66), mais n'a pas démontré d'efficacité dans la prévention du développement des AAC (3, 67). Au vu des effets secondaires bien connus de l'Aspirine, l'utilité d'une posologie élevée anti-inflammatoire dans la phase initiale de la MK est aujourd'hui questionnée (66-68).

La dose anti-inflammatoire est variable selon les pays : 80 à 100 mg/kg/jour aux Etats-Unis, et 30 à 50 mg/kg/jour en Europe et au Japon (3). Aucune étude publiée ne suggère de supériorité d'efficacité pour une dose en particulier (3). Il n'existe pas de consensus sur la durée de prescription de la dose anti-inflammatoire, mais il est souvent retrouvé dans la littérature une diminution à une dose anti-agrégante après 48 à 72 heures d'apyrexie (3).

La dose anti-agrégante est de 3 à 5 mg/kg/j (3). Elle doit être poursuivie au moins six à huit semaines si le patient ne présente pas d'AAC (3). Dans le cas contraire, l'Aspirine n'est pas arrêté.

Le syndrome de Reye est une encéphalopathie aiguë avec insuffisance hépatique induite par l'utilisation d'Aspirine chez des patients ayant une infection virale concomitante, telle que la varicelle ou la grippe (3). Ce syndrome a été décrit

dans la MK pour les doses anti-inflammatoires de l'Aspirine, mais pas en cas de prise à dose anti-agrégante (3).

L'Aspirine est contre-indiqué dans les six semaines suivant l'administration d'un vaccin contre la varicelle (3). En cas de contage varicelleux, si le patient n'est pas immunisé contre la varicelle, il doit être vacciné et un autre antiagrégant plaquettaire doit être prescrit pendant six semaines, avant de reprendre le traitement par Aspirine (3).

En cas de MK et de coïnfection par la grippe, l'administration d'Aspirine doit être évitée (3).

## **2. Résistance aux immunoglobulines intraveineuses**

La résistance aux immunoglobulines est définie par l'AHA comme une recrudescence ou une persistante de la fièvre au moins 36 heures après la fin de la perfusion d'IgIV (3). Cela concerne entre 10% et 20% des patients traités (69, 70).

La physiopathologie de la résistance aux IgIV est inconnue (3). Une variabilité génétique au niveau du récepteur des immunoglobulines est possible, jouant un rôle dans la réponse aux IgIV (3).

Les études montrent que les patients résistants à la première dose d'IgIV sont à risque majoré de développer des AAC (5, 7, 54, 71).

Des scores prédictifs de résistance aux IgIV ont été élaborés pour identifier au mieux ces patients, dans le but d'instaurer un traitement plus agressif et efficace d'emblée afin de prévenir la formation des complication cardiaques (3).

Il existe trois principaux scores prédictifs de résistance aux IgIV, développés au Japon et exposés dans les Tableaux n°4, 5 et 6 (9-11).



### SCORE DE KOBAYASHI

Sodium $\leq$ 133 mmol/L	+ 2
ASAT $\geq$ 100 UI/L	+ 2
PNN $\geq$ 80 %	+ 2
Délai « début de la fièvre – traitement par IgIV » $\leq$ 4 jours	+ 2
CRP $\geq$ 100 mg/L	+ 1
Age $\leq$ 12 mois	+ 1
Plaquettes $\leq$ 300 G/L	+ 1

**Risque élevé de résistance aux IgIV si score  $\geq$  4, risque bas si  $<$  4**

### SCORE D'EGAMI

ALAT $\geq$ 80 UI/L	+ 2
Plaquettes $\leq$ 300 G/L	+ 1
Age $<$ 6 mois	+ 1
CRP $\geq$ 80 mg/L	+ 1
Délai « début de la fièvre – diagnostic » $<$ 4 jours	+ 1

**Risque élevé de résistance aux IgIV si score  $\geq$  3, risque bas si  $<$  3**

### SCORE DE SANO

CRP $\geq$ 70 mg/L	+ 1
ASAT $\geq$ 200 UI/L	+ 1
Bilirubine totale $\geq$ 15 $\mu$ mol/L	+ 1

**Risque élevé de résistance aux IgIV si score  $\geq$  2, risque bas si  $<$  2**

#### Tableaux n°4, 5 et 6 : Scores japonais prédictifs de résistance aux IgIV (9-11)

Ces scores présentent de bonnes performances au Japon, avec respectivement :

- Une sensibilité de 86% et une spécificité de 68% pour le score de Kobayashi (9).
- Une sensibilité de 78% et une spécificité de 76% pour le score d'Egami (10).
- Une sensibilité de 77% et une spécificité de 86% pour le score de Sano (11).

Seul le score de Kobayashi est validé sur la population japonaise (72).

Les performances des ces trois scores prédictifs sont insuffisantes dans les populations non-japonaises et notamment caucasiennes, avec une sensibilité moyenne autour de 40% (12-15, 73-77).

Partant de ce constat, *Piram et al.* ont élaboré un nouveau score clinico-biologique prédictif de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines, dans une population d'enfants français diagnostiqués entre 2011 et 2014 (16).

Ce score, nommé score Kawanet du nom de la cohorte permettant son élaboration, repose sur l'évaluation de quatre critères : une hépatomégalie clinique, un taux de lymphocytes inférieur ou égal à 2,4 G/L, un taux d'ALAT supérieur ou égal à 30 UI/L et une initiation du traitement par IgIV dans les cinq premiers jours de fièvre (16). Chaque critère est scoré à un point chacun (*Tableau n°7*) (16).

### SCORE KAWANET

Présence d'une hépatomégalie clinique	+ 1
Lymphocytes $\leq$ 2,4 G/L	+ 1
ALAT $\geq$ 30 G/L	+ 1
Délai entre « début de la fièvre – traitement par IgIV » $\leq$ 5 jours	+ 1
<b>Risque élevé de résistance aux IgIV si score <math>\geq</math> 2, risque bas si <math>&lt;</math> 2</b>	

*Tableau n°7 : Score Kawanet français prédictif de résistance aux IgIV (16)*

Dans cette cohorte française, une sensibilité de 77% et une spécificité de 60% ont été mis en évidence pour une limite du score Kawanet supérieur ou égal à deux, prédictive de résistance aux IgIV (16).

Ces performances sur une population européenne multiethnique sont meilleures que celles des scores japonais précédemment appliqués aux populations non japonaises (12-15, 73-77).

### 3. Formes résistantes et intensification du Gold Standard

A ce jour, il n'existe pas de recommandation validée pour traiter les patients présentant une résistance à la première perfusion d'IgIV (3). Selon les centres, ils reçoivent une deuxième dose d'IgIV, une corticothérapie ou de l'Infliximab.

Les recherches actuelles pour identifier les patients résistants aux IgIV dès le diagnostic ont pour but de mieux cibler la population qui pourrait bénéficier d'une intensification initiale du traitement de première intention.

a. Deuxième perfusion d'immunoglobulines

C'est l'option la plus fréquemment utilisée pour traiter les patients résistants à la première cure d'IgIV (3). De nombreux experts, dont l'AHA, recommandent une seconde perfusion à la même dose de 2 g/kg chez les patients non répondeurs (3).

Des séries rétrospectives suggèrent une vraie efficacité clinique sur la rémission de la fièvre notamment, mais le traitement renouvelé par IgIV n'a jamais fait l'objet d'un essai randomisé puissant (3, 7).

b. Les corticoïdes

Alors que la corticothérapie est le traitement de choix de la plupart des vascularites, son utilisation n'est pas recommandée pour la MK, que ce soit en première ou en seconde intention (3). Plusieurs anciennes études rétrospectives avaient mis en évidence une inefficacité des corticoïdes en traitement initial, avec ou sans Aspirine, avec même un risque accru d'atteinte coronaire (78, 79).

Pourtant, les corticoïdes (CTC) sont actuellement largement utilisés en seconde intention, en cas de résistance aux IgIV (3). Les designs des études les évaluant dans ce cadre étant très hétérogènes, il n'existe pas de recommandation (80).

Les patients résistants aux IgIV traités secondairement par CTC semblent présenter une durée de fièvre raccourcie et une normalisation accélérée des paramètres inflammatoires par rapport aux patients traités par une seconde perfusion d'IgIV (81, 82). La prévalence des AAC n'est en revanche pas différente entre les deux schémas de traitement (3, 82).

La corticothérapie prolongée permettrait d'obtenir une apyrexie plus rapide et une prévalence diminuée des AAC par rapport à l'administration d'une dose unique élevée de CTC (3). Mais il n'existe pas d'essai clinique fiable comparant les différentes stratégies de traitement par CTC pour les patients résistants aux IgIV (3).

Donc, les CTC utilisés chez les patients non répondeurs aux IgIV permettraient d'obtenir une rémission clinico-biologique accélérée, mais sans diminution de la prévalence des AAC par rapport à une seconde dose d'IgIV (81, 82). Le schéma stéroïdien optimal n'est pas connu, mais la corticothérapie à plus long terme semble bénéfique (3).

L'utilisation initiale combinée d'une corticothérapie avec le traitement standard par IgIV et Aspirine a beaucoup été étudiée ces dernières années, et semble réduire l'incidence des AAC (80, 83, 84). Dans une revue Cochrane de 2017, le traitement précoce par CTC était aussi associé à une diminution de la durée de l'hyperthermie, du temps d'hospitalisation et du délai de normalisation de la CRP (80).

Il existe aussi une grande hétérogénéité dans le design des études sur les doses utilisées, la durée du traitement, et le délai d'instauration des CTC (80, 83-87). L'utilisation d'une dose unique élevée de 30 mg/kg/jour de Méthylprednisolone par voie intraveineuse, associée aux IgIV et à l'Aspirine, ne semble pas réduire l'incidence des AAC (24, 83). En revanche, la répétition de doses plus modérées de 1 à 6 mg/kg/jour d'équivalent Prednisolone sur une période prolongée supérieure à trois jours, semble montrer une efficacité sur la prévention des complications coronaires (85-87).

L'étude rétrospective de *Kobayashi et al.* de 2013 étudiait l'effet de la corticothérapie associée précocement au traitement de première intention chez des patients classés rétrospectivement résistants à la première cure d'IgIV (88). Avec une corticothérapie intraveineuse de 2 mg/kg/jour jusqu'à apyrexie, puis un relai per os à la même dose jusqu'à négativation de la CRP suivi d'une diminution progressive sur 15 jours, les patients classés résistants rétrospectivement étaient plus souvent répondeurs au traitement que ceux ayant reçu des IgIV et de l'Aspirine seul (88). Ils présentaient également moins de complications coronaires (88). Ces résultats suggèrent un bénéfice à l'association de CTC au gold standard chez les patients classés résistants à la première dose d'IgIV, avec même une possible prévention des AAC (88).

Les auteurs de la revue Cochrane de 2017 concluent que le traitement prolongé par corticoïdes, supérieur ou égal à trois jours, devrait être envisagé chez tous les enfants atteints de MK, et ce dès le diagnostic (80).

A noter que la plupart de ces études ont été réalisées en Asie, avec des patients classés à risque de résistance aux IgIV rétrospectivement selon les scores japonais. Or ces scores prédictifs sont décrits peu sensibles sur les populations caucasiennes (73-77). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour tester plus largement l'efficacité de l'association IgIV, Aspirine et corticothérapie dans les populations non japonaises (3).

### c. L'Infliximab

L'Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie au TNF- $\alpha$ , empêchant l'activation de la cascade inflammatoire, clé de la pathogénèse de la MK (3).

Cette biothérapie peut être utilisée comme alternative à la seconde perfusion d'IgIV chez les patients résistants au gold standard (3). Le traitement par Infliximab en perfusion unique de 5 mg/kg sur 2 heures chez les patients résistants aux IgIV permettrait une diminution des durées d'hyperthermie et d'hospitalisation, comparativement à une seconde perfusion d'IgIV (89, 90). La survenue d'AAC ne semble cependant pas différente entre les deux schémas de traitement (89, 90).

L'ajout d'Infliximab au traitement initial habituel par IgIV et Aspirine permettrait une diminution plus rapide de l'inflammation clinico-biologique, avec une durée raccourcie de la fièvre et une normalisation accélérée des paramètres inflammatoires (91). Mais cette trithérapie ne diminuerait pas le taux de résistance aux IgIV, ni l'incidence des AAC (3, 91).

### d. L'Etanercept

L'Etanercept est un récepteur soluble du TNF- $\alpha$  (3). Le mode d'action est similaire à celui de l'Infliximab.

Les travaux étudiant l'intensification du traitement initial par IVIg et Aspirine avec de l'Etanercept n'ont pas permis de mettre en évidence de diminution significative du taux de résistance aux IgIV (92, 93). Cette association permettrait en revanche une rémission plus rapide de la fièvre comparativement au gold standard (93). L'Etanercept semble aussi améliorer l'évolution des AAC en diminuant les Z-scores à un an de la maladie, en particulier chez les patients présentant des anomalies dès le diagnostic (93).

### e. La Ciclosporine

Cet inhibiteur de la calcineurine est utilisé en troisième intention après échec d'une deuxième dose d'IgIV, des corticoïdes ou de l'Infliximab, en intraveineux à la dose de 3 mg/kg/jour ou per os à 4-8 mg/kg/jour, toutes les 12 heures (3). Une fois

l'apyrexie obtenue avec négativation de la CRP, la posologie est diminuée de 10% tous les 3 jours et le traitement est arrêté lorsque la dose atteint 1 mg/kg/jour (3).

Dans un essai clinique ouvert à un seul bras mené en 2011 au Japon, le traitement par Ciclosporine à dose orale chez 28 patients restés fébriles après l'administration d'une double dose d'IgIV a permis une apyrexie chez 64% des patients après 3 jours de traitement (94).

Chez les patients à risque élevé de résistance aux IgIV, un traitement initial par Ciclosporine, IgIV et Aspirine semble diminuer l'incidence des AAC comparativement à un traitement standard, sans augmentation des effets secondaires (95).

#### f. L'Anakinra

Dans la littérature, des études de cas rapportent l'utilisation réussie de l'Anakinra, antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1, pour le traitement de la MK hautement réfractaire (3).

L'étude rétrospective de *Kone-Paut et al.* a montré une obtention de l'apyrexie en trois à six jours et une décroissance concomitante des marqueurs biologiques chez les 11 patients hautement résistants traités par Anakinra en 3<sup>ème</sup> intention (96). Les AAC déjà constitués ont régressé chez 9 patients (96).

Des essais cliniques prospectifs sont en cours afin d'établir l'efficacité de l'Anakinra dans la MK réfractaire (3).

#### g. Les échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques ont été décrits dans des études non contrôlées comme étant un traitement efficace pour diminuer la fièvre et réduire l'incidence des AAC chez les patients réfractaires aux IgIV (3). De fait d'un manque d'études prospectives bien menées, il s'agit du traitement de dernière intention.

L'intensification du traitement de première intention semble être une piste intéressante pour limiter la résistance aux IgIV et prévenir la survenue d'AAC (3, 80). La corticothérapie reste l'option la plus documentée par les études (80, 83, 84).

Le dépistage des patients à risque de résistance aux IgIV, seule population nécessitant réellement cette intensification, est primordial.

## IV. MATERIELS ET METHODES

### A. Objectif principal

L'objectif principal de cette thèse était l'étude des performances du score Kawanet, prédictif de résistance aux immunoglobulines, sur une cohorte d'enfants français indépendante de celle de l'étude princeps d'élaboration du score (16).

### B. Type d'étude

Cette étude rétrospective, observationnelle et monocentrique a été menée sur une période de 15 ans, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2020, au pôle pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

Le recrutement des dossiers était réalisé de manière informatique via la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> édition (CIM 10) et le code «syndrome lymphe-cutanéomuqueux», après une demande écrite auprès du service d'Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale du CHU.

Les données informatisées étaient facilement exploitées. Les dossiers les plus anciens ont été consultés au Bureau Central des Archives du CHU de Bordeaux.

### C. Population étudiée

La population étudiée incluait des patients âgés de moins de 18 ans révolus, ayant été hospitalisés et traités pour une maladie de Kawasaki au sein du pôle de pédiatrie du CHU de Bordeaux.

Les dossiers recrutés étaient analysés et inclus dans l'étude en présence des critères diagnostiques de l'American Heart Association, décrits dans les Parties III. C. Clinique et III. D. Examens complémentaires.

Les patients ne présentant pas ces critères diagnostiques, ayant eu une maladie de Kawasaki comme simple antécédent ou ayant un diagnostic différentiel de MK ont été exclus de l'étude. En lien avec l'épidémie relative au coronavirus 2019 à partir de mars 2020, une attention particulière a été portée sur les diagnostics de MK posés ultérieurement à cette date, afin d'exclure les syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques (PIMS).

Les patients de notre centre bordelais ayant été préalablement inclus dans la base de données Kawanet ont été également exclus. Il s'agissait de cas de MK diagnostiqués entre juin 2010 et novembre 2013.

#### D. Recueil des données et définitions

Des éléments épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques ont été relevés dans les dossiers inclus dans l'étude.

L'origine ethnique des enfants était classée selon celle des parents en trois groupes :

- Groupe 1 : Origine européenne caucasienne,
- Groupe 2 : Origine d'Afrique du Nord ou du Moyen Orient,
- Groupe 3 : Origine « autre », regroupant l'origine africaine, afro-caribéenne, asiatique, et mixte définie par des parents originaires de deux régions différentes, du fait d'un très petit échantillon de patients dans chacun de ces sous-groupes.

La forme clinique de MK a été définie selon les recommandations de l'AHA (*cf. Partie III. C. Clinique*) : typique avec une durée de fièvre supérieure ou égale à cinq jours et la présence d'au moins quatre des cinq critères cliniques principaux parmi exanthème, adénopathie cervicale, conjonctivite aseptique, modification de la muqueuse orale ou des extrémités ; et atypique en présence de fièvre et de moins de quatre critères principaux.

Les AAC étaient aussi rapportées selon la définition de l'AHA, principalement par la détection d'un Z-Score  $\geq 2,5$  à l'échographie 2D des artères coronaires, définissant un anévrisme de petite taille (*cf. Partie III. D. Examens complémentaires*). Les données concernant les AAC ont été relevées sur les rapports échocardiographiques originaux réalisés au CHU de Bordeaux au diagnostic, puis au cours du suivi précoce à un et à deux mois. L'évolution des AAC après deux mois de suivi n'a pas été relevée du fait d'un grand nombre de données manquantes dans les dossiers médicaux. L'étude de l'évolution des AAC à trois, six et 12 mois initialement prévue n'a donc pas pu être réalisée.

D'autres complications cardiaques telles que la myocardite, la péricardite et l'insuffisance cardiaque ont également été rapportées.

Le suivi était défini par le nombre de jours entre le diagnostic et la dernière visite de suivi au CHU de Bordeaux.



La résistance aux IgIV correspondait selon l'AHA à une recrudescence ou à la persistance de la fièvre au moins 36 heures après la fin de la première perfusion d'immunoglobulines.

Les quatre scores prédictifs de résistance aux IgIV suivants ont été testés sur notre population (*cf. Partie F. 2. Résistance aux immunoglobulines intraveineuses*).

Le score de Kawanet (0 à 4 points) incluait une hépatomégalie (+1), un taux d'ALAT  $\geq 30$  UI/L (+1), un taux de lymphocytes  $\leq 2,4$  G/L (+1) et un délai « début de la fièvre au traitement par IgIV »  $\leq 5$  jours (+1), avec un seuil de positivité  $\geq 2$  (16).

Le score de Kobayashi (0 à 11 points) comprenait une natrémie  $\leq 133$  mmol/L (+2), un délai « début de la fièvre au traitement par IgIV »  $\leq 4$  jours (+2), un taux d'ASAT  $\geq 100$  UI/L (+2), une numération des PNN  $\geq 80$  % des leucocytes (+2), un taux de plaquettes  $\leq 300$  G/L (+1), un taux de CRP  $\geq 100$  mg/L (+1) et un âge au diagnostic  $\leq 12$  mois (+1), avec un seuil de positivité  $\geq 4$  points (9).

Le score d'Egami (0 à 6 points) incluait l'âge au diagnostic  $< 6$  mois (+1), un taux d'ALAT  $\geq 80$  UI/L (+2), un taux de plaquettes  $\leq 300$  G/L (+1), un taux de CRP  $\geq 80$  mg/L (+1) et un délai « début de la fièvre au diagnostic »  $< 4$  jours (+1), avec un seuil de positivité  $\geq 3$  (10).

Le score de Sano (0 à 3) comprenait un taux de CRP  $\geq 70$  mg/L (+1), un taux de bilirubine totale  $\geq 15$   $\mu$ mol/L (+1) et un taux d'ASAT  $\geq 200$  UI/L (+1) avec un seuil de positivité  $\geq 2$  (11).

## E. Objectifs secondaires

Les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques rapportés ont permis d'obtenir une description précise de notre cohorte bordelaise. Ces données ont été étudiées en fonction de la forme clinique typique ou atypique de MK. Les caractéristiques de notre population ont été comparées avec celle de l'article du *Dr Piram et al. (16)*, afin de discuter du résultat de notre objectif principal d'étude.

Les trois scores prédictifs japonais ont été testés sur notre population, afin d'examiner leurs performances au sein de notre cohorte.

L'étude des caractéristiques de population et des performances des quatre scores prédictifs de résistance aux IgIV a également été menée sur les trois sous-groupes ethniques, permettant une analyse plus fine de notre population européenne.

Enfin, des facteurs prédictifs de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines intraveineuses ont été recherchés dans notre cohorte française, dans le but de mieux définir l'échantillon de patients à risque.

## F. Analyses statistiques

Les données descriptives ont été exploitées avec le logiciel Prism, et les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du logiciel R.

Les données catégorielles ont été décrites avec leur nombre et pourcentage, et les données quantitatives avec la moyenne et les écarts types (ET). Les valeurs qualitatives ont été comparées par le test du Chi-2 avec correction de Yates si nécessaire, ou par le test exact de Fisher. Les données quantitatives ont été analysées avec le test de Student principalement, le test de Wilcoxon-Mann-Whitney lorsque l'échantillon était inférieur à 25 patients et le test d'Anova lorsque plus de 2 groupes étaient comparés. Tous les tests étaient bilatéraux, avec un  $p < 0,05$  considéré comme statistiquement significatif et signalisé par une étoile « \* » dans les tableaux.

Le calcul de la sensibilité et de la spécificité des quatre scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines a été réalisé sur la population globale, puis sur chacun des trois sous-groupes ethniques.

Des analyses multivariées impliquant des modèles de régression logistique ont été réalisées pour identifier des facteurs associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre population. Les variables significatives avec un  $p \leq 0,2$ , signalisées par deux étoiles « \*\* » dans le tableau d'analyses univariées, ont été incluses dans la « sélection par étape ». Les interactions potentielles entre les variables ont été testées. Les odds-ratios et les intervalles de confiance (IC) à 95% étaient calculés à partir du logiciel R.

## G. Ethique

Le protocole de l'étude n'a pas été désapprouvé par le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, ni par la commission nationale de l'informatique et des libertés.

Toutes les données collectées sont restées confidentielles, seuls les auteurs avaient accès aux données anonymes des patients.

## V. RESULTATS

### A. Diagramme de flux

Sur les 173 dossiers sélectionnés de manière informatique, 119 répondaient aux critères complets d'inclusion de notre étude (*Figure n°22*).

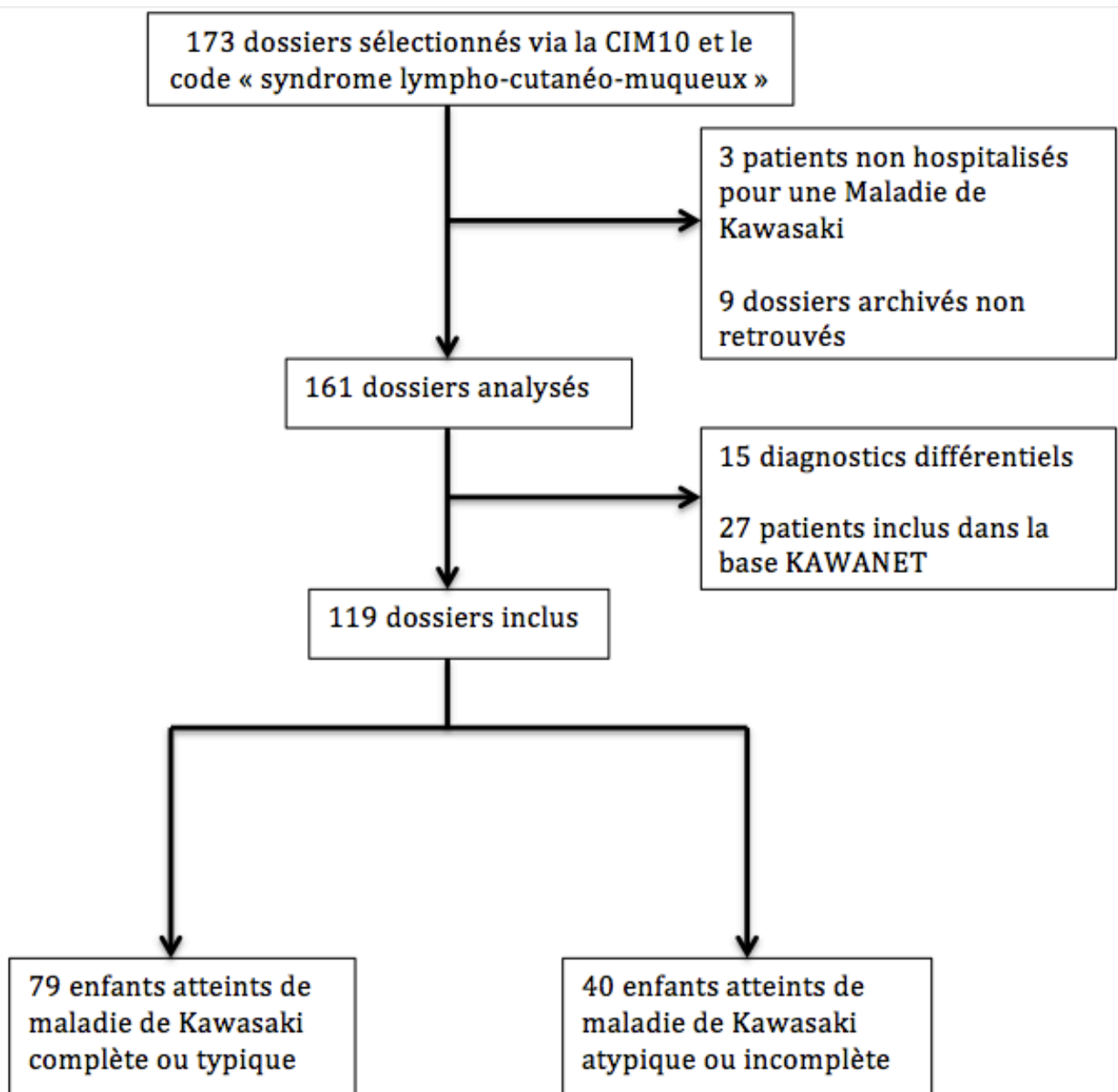
Trois patients ont été exclus du fait d'un codage « syndrome lympo-cutanéomuqueux » pour un antécédent de maladie de Kawasaki, et non pour l'hospitalisation en cours. Ces enfants n'avaient pas été pris en charge au CHU de Bordeaux.

Neuf dossiers n'ont pas été retrouvés au Bâtiment Central des Archives du CHU de Bordeaux.

Sur les 161 dossiers restants analysés, 15 correspondaient à des diagnostics différentiels de maladie de Kawasaki parmi : mononucléose infectieuse, syndrome toxinique staphylococcique, scarlatine, grippe, pseudo-maladie sérique, rougeole et pneumopathie bactérienne à Mycoplasme.

27 patients étaient déjà inclus dans la base de données Kawanet, et donc dans la cohorte de création du score prédictif de résistance aux immunoglobulines décrit dans l'étude du *Dr Piram et al.* (16). Ils ont été exclus afin d'obtenir une nouvelle cohorte indépendante.

Sur les 119 patients inclus dans notre étude, 79 (66%) présentaient une MK typique ou complète selon les critères de l'AHA (*cf. Partie III. C. Clinique*), et 40 enfants (34%) une MK atypique ou incomplète (*Figure n°22*).



*Figure n°22 : Flow-chart des 173 dossiers recensés de Maladie de Kawasaki au pôle de pédiatrie du CHU de Bordeaux entre janvier 2006 et décembre 2020  
CIM 10 : Classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> édition*

## B. Caractéristiques de la population globale

### 1. **Données épidémiologiques et démographiques**

En moyenne, huit cas par an de MK ont été relevés au CHU de Bordeaux entre 2006 et 2020 (*Tableau n°8*), à l'exclusion des 27 patients déjà inclus dans la base Kawanet. Ces derniers avaient été diagnostiqués et traités entre 2010 et 2013.

<b>Année</b>	<b>Nombre de cas de MK</b>
2006	3
2007	5
2008	8
2009	4
2010	11
2011	3
2012	2
2013	7
2014	11
2015	11
2016	15
2017	13
2018	11
2019	7
2020	8

*Tableau n°8 : Nombre de cas par an de MK hospitalisés et traités sur le pôle de pédiatrie du CHU de Bordeaux entre janvier 2006 et décembre 2020*

Sur les 119 patients, 68 étaient des garçons (57%). 51 enfants étaient donc des filles (43%), avec un sexe ratio (SR) garçon/fille de 1,33 (*Tableau n°9*).

L'âge moyen au diagnostic était de 3,6 ans (+/- 3,2), avec un minimum de deux mois et un maximum de 13,8 ans. 89 enfants (75%) avaient moins de cinq ans et 11 patients (9%) avaient moins de six mois.

## 2. Caractéristiques cliniques et paracliniques

La durée moyenne de l'hyperthermie au diagnostic était de 6,4 jours (+/- 2,4).

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés dans notre population globale étaient la conjonctivite aseptique (90%), la chéilite (80%) et l'exanthème diffus (79%). Une hépatomégalie a été retrouvée chez 9 cas (8%) (*Tableau n°9*).

Le syndrome inflammatoire au diagnostic était franc, avec un taux initial moyen de CRP de 146,3 mg/L (+/- 90,8). Une hyperleucocytose moyenne à 16,3 G/L (+/- 6,7) était associée, majoritairement à PNN avec un taux de 11,5 G/L (+/- 5,9). La CRP maximale s'ascensionnait à 166,6 mg/L (+/- 98,8). Le taux de lymphocytes était normal à 3,2 G/L (+/- 1,2). Il n'y avait pas de thrombocytose, avec un taux de 387,3 G/L (+/- 163). Une anémie était retrouvée à 10,8 g/dL (+/- 1,3). La cytolyse hépatique était discrète, avec un taux moyen d'ASAT de 51,3 UI/L (+/- 51,9) et un taux d'ALAT de 59,1 UI/L (+/- 64,3). Une élévation des GGT à 82,9 UI/L (+/- 88,9) était notée.

63 enfants (53%) ont eu un ECBU, 37 (59%) avaient une leucocyturie aseptique. Sur 62 échographies abdominales réalisées (52% des patients), huit hydrocholécystes (13%) ont été retrouvées (*Tableau n°9*).

	Population globale (n = 119)	MK typique (n = 79)	MK atypique (n = 40)	p
Nombre de G/F (sexe ratio)	68/51 (1,33)	48/31 (1,55)	20/20 (1)	0,31
Age au diagnostic en année, moyenne (ET)	3,6 (3,2)	3,2 (2,6)	4,3 (4)	0,11
Poids en kg, moyenne (ET)	15,5 (9,4)	14,1 (6,9)	18,2 (12,5)	0,06
Taille en cm, moyenne (ET)	96 (24,3)	92,3 (18)	103,9 (32)	0,07
IMC en kg/cm <sup>2</sup> , moyenne (ET)	16 (2)	15,6 (1,8)	16,9 (2)	<b>0,01*</b>
Délai « début de la fièvre et diagnostic » en jours, moyenne (ET)	6,4 (2,4)	6,1 (2,2)	7 (2,7)	0,09
Suivi en mois, moyenne (ET)	9 (15,7)	8,9 (15,5)	9,4 (16)	0,88
<b>Manifestations cliniques, nombre (%)</b>				
Modification des extrémités	83 (70)	65 (82)	18 (45)	<b>&lt;0,001*</b>
Exanthème diffus	94 (79)	71 (90)	23 (58)	<b>&lt;0,001*</b>
Conjonctivite	107 (90)	74 (94)	33 (83)	0,11
Adénopathie cervicale ≥ 1,5 cm	72 (61)	56 (71)	16 (40)	<b>0,002*</b>
Modification de la muqueuse orale	71 (60)	52 (66)	19 (48)	0,08
Chéilite	95 (80)	69 (87)	26 (65)	<b>0,008*</b>
Langue framboisée	53 (45)	33 (42)	20 (50)	0,51
Hépatomégalie	9 (8)	4 (5)	5 (13)	0,26

<b>Examens complémentaires, moyenne (ET)</b>				
CRP maximale en mg/L	166,6 (98,8)	160 (92)	179 (111)	0,35
CRP initiale en mg/L	146,3 (90,8)	142 (86)	154 (101)	0,54
Hémoglobine en g/dL	10,8 (1,3)	10,7 (1,4)	11 (1,1)	0,37
Leucocytes en giga/L	16,3 (6,7)	16,6 (6,7)	15,6 (6,5)	0,47
Lymphocytes en giga/L	3,2 (1,2)	3,2 (2)	3 (1,7)	0,66
PNN en giga/L	11,5 (5,9)	11,8 (6)	11 (5,8)	0,51
Plaquettes en giga/L	387,3 (163)	363 (148)	435 (182)	<b>0,03*</b>
ASAT en UI/L	51,3 (51,9)	51,4 (51,2)	51 (54)	0,98
ALAT en UI/L	59,1 (64,3)	59,6 (67,4)	58 (59)	0,9
GGT en UI/L	82,9 (88,9)	93 (100)	71,7 (76)	0,49
Bilirubine totale en µmol/L	9,2 (11,8)	8,2 (8,6)	11 (15,7)	0,4
Protéines en g/L	66,8 (7,2)	66,5 (7)	67,5 (8)	0,5
Sodium en mmol/L	134,2 (2,8)	134 (2,8)	135 (2,6)	0,06
Potassium en mmol/L	4,3 (0,6)	4,3 (0,6)	4,3 (0,6)	1
Chlore en mmol/L	99,5 (3,5)	99 (3,4)	100 (3,4)	0,07
Urée en mmol/L	3,4 (1,8)	3,1 (1)	4 (2,7)	0,06
Créatinine en µmol/L	25,3 (10,5)	24 (7,9)	28 (14)	0,11
Leucocyturie aseptique, nombre sur échantillon (%)	37/63 (59%)	25/42 (60)	11/20 (55)	1
Hydrocholécyste, nombre sur échantillon (%)	8/62 (13%)	6/41 (15)	2/20 (10)	0,87
<b>Complications cardiaques, nombre (%)</b>				
AAC au diagnostic	28 (24)	16 (20)	12 (30)	0,34
AAC à un mois du diagnostic	19 (17)	12 (15)	7 (18)	0,95
AAC à deux mois du diagnostic	15 (15)	9 (11)	6 (15)	0,93
Myocardite	1 (1)	0	1 (2,5)	0,33
Péricardite	5 (4)	3 (4)	2 (5)	1
Insuffisance cardiaque	1 (1)	0	1 (2,5)	0,33
<b>Traitement, nombre (%)</b>				
Immunoglobulines intraveineuses	113 (95)	77 (97)	36 (90)	0,33
Aspirine	119 (100)	79 (100)	40 (100)	1
Résistance à la 1 <sup>ère</sup> perfusion d'IgIV	18 (15)	12(15)	6(15)	1
Corticoïdes	14 (12)	8 (10)	6 (15)	0,63
Délai « début de la fièvre et traitement par IgIV » en jours, moyenne (ET)	6,5 (2,4)	6,1 (2,2)	7 (2,6)	0,07
Traitement ≥ 10 jours du début de la fièvre	14 (12)	7 (9)	7 (17,5)	0,28

*Tableau n°9 : Caractéristiques des 119 patients de la cohorte, et comparaison selon la forme de maladie de Kawasaki*

*ET : Ecart-type, G/F : Garçon/fille, IMC : Indice de masse corporelle*

### 3. Complications cardiaques et traitements

28 patients (24%) présentaient des anomalies des artères coronaires au diagnostic de MK (*Tableau n°9*). A un mois de suivi, 19 patients (17%) étaient atteints d'AAC, puis 15 enfants (15%) à deux mois.

Une myocardite a été décrite chez un patient (1%), et cinq enfants (4%) ont présenté une péricardite. Une insuffisance cardiaque a compliqué le tableau d'un patient (1%).

113 enfants (96%) ont été traités par immunoglobulines intraveineuses (*Tableau n°9*). Tous les enfants ont reçu de l'Aspirine. Six patients (4%) ont donc été traités uniquement par Aspirine, la totalité entre 2006 et 2008.

18 patients sur les 113 (16%) étaient résistants à la première perfusion d'immunoglobulines et ont nécessité un traitement de seconde intention.

14 patients (12%) ont reçu des corticoïdes, un seul en première intention pour myocardite. Dans les 13 autres cas (93%), les corticoïdes ont été introduits secondairement suite à une résistance aux IgIV, ou pour apparition de dilatation artérielle entre deux semaines et un mois du diagnostic.

Le délai moyen de traitement par IgIV était de 6,5 jours (+/- 2,4). 14 patients (12%) ont reçu le traitement de première intention après dix jours de fièvre.

### 4. Comparaison selon la forme de maladie de Kawasaki

79 patients (66%) présentaient une MK typique, et 40 enfants (34%) une MK atypique (*Figure n°22, Tableau n°9*).

L'âge au diagnostic et le sexe ratio pour les deux formes de MK n'étaient pas significativement différents.

Les patients avec une MK incomplète avaient un indice de masse corporelle (IMC) moyen plus élevé de 16,9 kg/cm<sup>2</sup> (+/- 2), que ceux avec une MK classique qui présentaient un IMC de 15,6 kg/cm<sup>2</sup> (+/- 1,8) ( $p = 0,01$ ), pour une taille et un poids indépendamment non statistiquement différents.

Dans notre cohorte, le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic n'était pas significativement allongé pour les patients présentant une forme atypique.



La fréquence des manifestations cliniques différait selon la forme de MK : les enfants présentant une MK complète avaient plus souvent une modification des extrémités ( $p < 0,001$ ), un exanthème diffus ( $p < 0,001$ ), une adénopathie cervicale typique ( $p = 0,002$ ) ou une chéilite ( $p = 0,008$ ) au diagnostic (*Tableau n°9*).

Sur le plan biologique, les patients atteints de MK atypique avaient un taux de plaquettes significativement plus élevé de 435 G/L (+/- 182), par rapport aux patients présentant une MK complète qui présentaient un taux moyen de 363 G/L (+/- 148) ( $p = 0,03$ ), sans différence significative du taux de CRP initial ou maximal, du taux de leucocytes, de PNN ou de lymphocytes, ou du taux d'hémoglobine. Les valeurs des enzymes hépatiques n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes (*Tableau n°9*).

Les AAC n'étaient pas significativement plus fréquentes au diagnostic, à un ou à deux mois dans l'un des deux groupes (*Tableau n°9*). La survenue des autres complications cardiaques relevées n'était pas non plus différente selon la forme clinique de MK.

Quatre patients (10%) n'ont pas reçu d'IgIV dans le groupe de patients atteints de MK atypique, ainsi que deux enfants (3%) dans le groupe de MK classique (*Tableau n°9*). Il n'y avait pas de différence statistique de prise en charge initiale.

Le taux de résistance à la première dose d'IgIV était identique à 15% des patients dans les deux groupes, et donc non significativement différent selon la forme clinique de MK ( $p = 1$ ).

Huit patients avec une MK typique (10%) et six patients avec une MK incomplète (15%) ont reçu des corticoïdes, sans différence statistique entre les deux groupes ( $p = 0,63$ ).

Le délai entre le diagnostic et l'initiation d'un traitement par immunoglobulines n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

## **5. Comparaison des caractéristiques entre notre population et celle de l'article princeps du score Kawanet**

Les caractéristiques de population ont été comparées entre notre cohorte et celle de l'étude princeps d'élaboration du score Kawanet, dans les limites des données accessibles dans l'article du *Dr Piram et al.* (16) (*Tableau n°10*).

	<b>Population totale n = 119</b>	<b>Population Kawanet n = 425</b>	<b>p</b>
Nombre de G/F (sexe ratio)	68/51 (1,33)	242/182 (1,33)	1
Age au diagnostic en année, moyenne (ET)	3,6 (3,2)	2,8 (2,4)	<b>0,02*</b>
Délai « début de la fièvre et diagnostic » en jours, moyenne (ET)	6,4 (2,4)	6 (3,1)	0,06
Suivi en mois, moyenne (ET)	9 (15,7)	1,2 (1,9)	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Manifestations cliniques, nombre (%)</b>			
Modification des extrémités	83 (70)	298 (70)	1
Exanthème diffus	94 (79)	320 (75)	0,1
Conjonctivite	107 (90)	374 (88)	0,87
Adénopathie cervicale ≥ 1,5 cm	72 (61)	219 (52)	0,35
Modification de la muqueuse orale	71 (60)	392 (92)	<b>&lt;0,0001*</b>
Chéilite	95 (80)	350 (82)	0,28
Langue framboisée	53 (45)	207 (49)	0,06
<b>Taux maximal de CRP, en mg/L</b>	166,6 (98,8)	156 (98)	0,06
<b>Complications cardiaques, nombre (%)</b>			
AAC	28 (24)	163 (38)	<b>0,003*</b>
Myocardite	1 (1)	13 (3)	0,21
Péricardite	5 (4)	75 (18)	<b>0,0003*</b>
Insuffisance cardiaque	1 (1)	4 (1)	1
<b>Traitement, nombre (%)</b>			
Immunoglobulines intraveineuses	113 (95)	420 (99)	0,07
Aspirine	119 (100)	398 (94)	0,25
Résistance à la 1 <sup>ère</sup> perfusion d'IgIV	18 (15)	84 (20)	0,38
Délai « début de la fièvre et traitement par IgIV » en jours, moyenne (ET)	6,5 (2,4)	6,6 (3,6)	0,06
Traitement ≥ 10 jours du début de la fièvre	14 (12)	50 (12)	1

*Tableau n°10 : Comparaison des caractéristiques de population entre notre cohorte et celle de l'article du Dr Piram et al. (16)*

*ET : Ecart-type, G/F : Garçon/fille*

L'étude princeps d'élaboration du score Kawanet incluait un nombre plus important de patients (n = 425) comparativement à notre travail (n = 119) (Tableau n°10).

L'âge moyen au diagnostic était significativement différent entre les deux populations, avec des patients plus jeunes dans l'étude du *Dr Piram et al.* (p = 0,02).

Ces derniers avaient un âge moyen de 2,8 ans (+/- 2,4) au diagnostic, alors que les enfants de notre cohorte étaient moyennement âgés de 3,6 ans (+/- 3,2).

Le sexe ratio était identique entre les deux populations, à 1,33 ( $p = 1$ ).

Le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic n'était pas significativement différent entre les deux cohortes ( $p = 0,06$ ) (*Tableau n°10*).

Les patients de notre étude bordelaise étaient suivis pendant neuf mois en moyenne, durée plus longue que pour les patients inclus dans l'étude princeps du score qui étaient suivis en moyenne 1,2 mois ( $p < 0,0001$ ).

Sur le plan clinique, les enfants inclus dans l'étude du *Dr Piram et al.* présentaient plus souvent une modification de la muqueuse orale par rapport aux patients de notre cohorte ( $p < 0,001$ ). Les autres manifestations cliniques étaient similaires entre les deux populations (*Tableau n°10*). L'hépatomégalie n'a pas pu être comparée.

Sur le plan biologique, la valeur maximale de CRP était le seul marqueur comparable entre les deux groupes, et n'était pas statistiquement différente ( $p = 0,06$ ).

Les AAC étaient significativement plus fréquentes dans la population de l'article du *Dr Piram et al.* avec 38% des cas, alors que 24% des patients dans notre étude présentaient ces complications cardiaques ( $p = 0,03$ ).

Le taux de survenue de péricardites était aussi plus élevé dans la population de l'article princeps ( $p = 0,0003$ ). 18% des patients ont présenté une péricardite dans l'étude du *Dr Piram et al.*, alors que seulement 4% des enfants de notre travail en ont été atteints (*Tableau n°10*).

Le nombre de patients traités par IgIV et par Aspirine était similaire entre les deux groupes d'enfants, sans différence statistique.

Le délai entre le diagnostic de MK et l'initiation d'un traitement par immunoglobulines n'était pas significativement différent entre les deux études ( $p = 0,06$ ) (*Tableau n°10*).

Le taux de résistance à la première perfusion d'IgIV était statistiquement similaire entre les deux groupes de patients ( $p = 0,38$ ). Il s'élevait à 15% des enfants dans notre cohorte bordelaise, et à 20% dans l'article de création du score Kawanet.

### C. Etude des scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines

Les scores de Kawanet, Kobayashi, Egami, et Sano, prédictifs de résistance aux immunoglobulines, ont été testés sur notre population globale de 119 patients (*Tableau n°11*).

Le score Kawanet appliqué à la population totale avait une sensibilité de 44% et une spécificité de 75%, avec un seuil de positivité supérieur ou égal à deux, prédictif de résistance à la première cure d'IgIV (*Tableau n°11*).

Sachant que six patients avaient été traités par Aspirine seul, les scores ont été testés sur l'échantillon de 113 patients ayant bien reçu des immunoglobulines. La sensibilité du score Kawanet était identique à 44% avec une spécificité calculée à 74%, pour le même seuil de positivité supérieur ou égal à deux.

Le score Kawanet n'a pas permis de diagnostiquer dix patients résistants à la première perfusion d'IgIV sur 18 (56%). 25 patients répondeurs à la première dose d'IgIV sur 95 (26%) avaient un score Kawanet positif supérieur ou égal à deux.

	Population totale (n = 119)		Echantillon IgIV et Aspirine (n = 113)	
	Ssb	Spé	Ssb	Spé
<b>Score Kawanet</b>	44	75	<b>44</b>	<b>74</b>
<b>Score de Kobayashi</b>	61	69	61	69
<b>Score d'Egami</b>	50	82	50	82
<b>Score de Sano</b>	38	90	36	94

*Tableau n°11 : Sensibilité (Ssb) et spécificité (Spé) des scores prédictifs de résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre population globale, et dans la population réduite après exclusion des patients non traités par immunoglobulines (Echantillon IgIV + Aspirine)*

Les trois scores japonais appliqués à notre population de patients ayant reçu des IgIV avaient une sensibilité de 36% avec le score de Sano, 50% avec le score d'Egami et 61% avec le score de Kobayashi (*Tableau n°11*).

La spécificité atteignait 69% avec le score de Kobayashi, 82% avec le score d'Egami et même 94% avec le score de Sano.

Dans notre population d'enfants français atteints de la MK traités par IgIV et Aspirine, un grand nombre de patients résistants n'était pas mis en évidence avec ces scores japonais. En revanche, les patients répondeurs aux IgIV de notre cohorte étaient majoritairement dépistés par la négativité de ces tests.

## D. Etude de la population en fonction des ethnies

### 1. Description et comparaison de trois sous-groupes ethniques

Un patient n'a pas pu être classé rétrospectivement sur son origine ethnique.

Parmi les 118 patients, 85 (72%) étaient d'origine caucasienne, 23 (19%) étaient originaires d'Afrique du Nord ou du Moyen-Orient (ANMO), et dix (8%) étaient d'origine « autre » (africain, afro-caribéen, asiatique ou mixte) (*Tableau n°12*).

Le sexe ratio (SR) était significativement différent entre les trois groupes ( $p < 0,001$ ). Il était très majoritairement masculin dans le groupe originaire d'Afrique du Nord/Moyen Orient avec un SR à 6,7. Dans le groupe d'origine caucasienne, le SR était à 1,18, proche de celui de notre population globale (*Cf. tableau n°9*). A l'inverse, le SR était majoritairement féminin dans le groupe d'origine « autre » (SR = 0,25).

L'âge au diagnostic dans les trois groupes n'était pas significativement différent ( $p = 0,26$ ), de même que le délai entre l'apparition de la fièvre et le diagnostic ( $p = 0,9$ ).

	Origine caucasienne (n = 85)	Origine d'Afrique du nord / Moyen-Orient (n = 23)	Origine « autre » (n = 10)	p
Nombre de G/F (sexe ratio)	46/39 (1,18)	20/3 (6,7)	2/8 (0,25)	<b>&lt;0,001*</b>
Age au diagnostic en année, moyenne (ET)	3,8 (3,3)	2,7 (2,3)	4,5 (4,1)	0,26
Poids en kg, moyenne (ET)	15,7 (9,1)	13,2 (5,5)	20,5 (15,5)	0,12
Taille en cm, moyenne (ET)	98,7 (24,2)	86,8 (14,5)	103,7 (35,8)	0,16
IMC en kg/cm <sup>2</sup> , moyenne (ET)	15,9 (1,8)	16,1 (2)	17,1 (3,1)	0,3
Délai « début de la fièvre et diagnostic » en jours, moyenne (ET)	6,5 (2,1)	6,4 (3,3)	6,1 (2,6)	0,9
Suivi en mois, moyenne (ET)	9,3 (16,4)	8,5 (12,8)	9,3 (18,2)	0,98
<b>Manifestations cliniques , nombre (%)</b>				
Modification des extrémités	55 (65)	20 (87)	8 (80)	0,1
Exanthème diffus	64 (21)	19 (83)	10 (100)	0,17
Conjonctivite	80 (94)	17 (74)	9 (90)	<b>0,02*</b>
Adénopathie cervicale ≥ 1,5 cm	49 (58)	14 (61)	8 (80)	0,5
Modification de la muqueuse orale	52 (61)	14 (61)	5 (50)	0,78
Chéilite	67 (79)	19 (83)	8 (80)	0,93
Langue framboisée	39 (46)	11 (48)	3 (30)	0,67
Hépatomégalie	7 (8)	2 (9)	0	1

<b>Examens complémentaires, moyenne (ET)</b>				
CRP maximale en mg/L	168,4 (96,2)	151 (92)	171,4 (132)	0,74
CRP initiale en mg/L	149,6 (90,9)	122 (68)	171 (132)	0,3
Hémoglobine en g/dL	10,8 (1,3)	10,6 (1)	10,7 (1,5)	0,66
Leucocytes en giga/L	16,7 (6,7)	15,9 (7,5)	13,6 (5)	0,4
Lymphocytes en giga/L	3,1 (1,9)	3,2 (1,8)	3,2 (2,2)	0,98
PNN en giga/L	11,9 (5,9)	11,4 (6,9)	9,3 (4,2)	0,42
Plaquettes en giga/L	399 (161)	325 (106)	379 (199)	0,13
ASAT en UI/L	55,2 (59,2)	37,7 (22,6)	50,5 (28)	0,36
ALAT en UI/L	64 (67)	42,7 (41,8)	58,5 (85)	0,38
GGT en UI/L	91,3 (96,4)	61 (52)	34 (19,2)	0,47
Bilirubine totale en µmol/L	10 (13,3)	7,4 (6)	6,2 (3)	0,66
Protéines en g/L	67 (7)	65,1 (8,8)	69,3 (4,3)	0,28
Sodium en mmol/L	134,5 (2,5)	133 (3,4)	133,2 (3,4)	0,11
Potassium en mmol/L	4,3 (0,6)	4,2 (0,5)	4,1 (0,3)	0,72
Chlore en mmol/L	99,5 (3,3)	99,3 (4)	100,3 (4,1)	0,72
Urée en mmol/L	3,3 (1,3)	3,5 (1,5)	4,5 (4,4)	0,16
Créatinine en µmol/L	24,4 (9,5)	24,4 (8)	34,8 (18)	0,2
Leucocyturie aseptique, nombre sur échantillon (%)	22/44 (50)	11/13 (85)	3/5 (60)	0,08
Hydrocholécyste, nombre sur échantillon (%)	5/47 (11)	3/10 (30)	0/4	0,19
<b>Complications cardiaques, nombre (%)</b>				
AAC au diagnostic	19 (22)	5 (22)	4 (40)	0,45
AAC à un mois du diagnostic	12 (15)	3 (13)	4 (40)	0,14
AAC à deux mois du diagnostic	9 (12)	3 (13)	3 (30)	0,19
Myocardite	0	0	1 (10)	0,08
Péricardite	2 (3)	1 (4)	1 (10)	0,06
Insuffisance cardiaque	1 (1)	0	0	0,2
<b>Traitement, nombre (%)</b>				
Immunoglobulines	81 (95)	21 (91)	10 (100)	1
Aspirine	84 (99)	23 (100)	10 (100)	1
Résistance à la 1 <sup>ère</sup> perfusion d'IgIV	12 (14)	6 (26)	0	0,15
Corticoïdes	9 (11)	4 (17)	1 (10)	0,72
Délai « début de la fièvre et traitement par IgIV » en jours, moyenne (ET)	6,5 (2)	6,5 (3,3)	6,1 (2,6)	0,86
Traitement ≥ 10 jours du début de la fièvre	10 (12)	3 (13)	1 (10)	1

*Tableau n°12 : Caractéristiques et comparaison des 118 patients en fonction de leur origine ethnique*

*ET : Ecart types, G/F : Garçon/Fille, IMC : Indice de masse corporelle*

En comparaison avec les patients d'origine caucasienne et d'origine « autre », les patients originaires d'Afrique du Nord ou du Moyen Orient présentaient significativement moins souvent de conjonctivite au diagnostic ( $p = 0,02$ ). Respectivement 94% et 90% des patients en étaient atteints dans les deux premiers groupes, alors que seulement 74% des patients originaires d'Afrique du Nord/Moyen-Orient avaient une conjonctivite aseptique au diagnostic (*Tableau n°12*).

Les autres caractéristiques cliniques n'étaient pas différentes entre les groupes.

L'analyse des examens complémentaires n'a pas mis en évidence de différence significative entre les trois groupes ethniques.

Sur le plan cardiaque, les anomalies des artères coronaires au diagnostic n'étaient pas significativement plus fréquentes dans l'un des trois groupes ethniques ( $p = 0,45$ ). Il n'y avait pas non plus de différence à un mois ( $p = 0,14$ ), ou à deux mois de suivi ( $p = 0,19$ ).

La fréquence des autres complications cardiaques était statistiquement similaire entre les trois groupes (*Tableau n°12*).

12 patients d'origine caucasienne (14%) présentaient une résistance à la première perfusion d'immunoglobulines, ainsi que six patients originaires d'Afrique du Nord ou du Moyen Orient (26%). Tous les patients d'origine « autre » étaient répondeurs aux IgIV. Il n'y avait pas de différence statistique entre les trois groupes concernant la résistance à la première dose d'IgIV ( $p = 0,15$ ).

Un traitement par corticoïdes a été réalisé chez neuf patients d'origine caucasienne (11%), quatre patients originaires d'Afrique du Nord ou du Moyen Orient (17%), et un patient d'origine « autre » (10%), sans qu'une différence statistique ne soit mise en évidence ( $p = 0,72$ ) (*Tableau n°12*).

Le délai « début de la fièvre et initiation du traitement par IgIV » n'était pas significativement différent entre les trois groupes ethniques ( $p = 0,86$ ).

## **2. Application des scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines aux sous-groupes ethniques**

Les quatre scores prédictifs de résistance à la première perfusion d'IgIV ont été appliqués indépendamment aux trois sous-groupes ethniques (*Tableau n°13*).



	Population IgIV/Aspirine (n = 113)		Origine caucasienne (n = 85)		Origine d'Afrique du Nord/Moyen Orient (n = 23)		Origine « autre » (n = 10)	
	Ssb	Spé	Ssb	Spé	Ssb	Spé	Ssb	Spé
<b>Score Kawanet</b>	44	74	42	71	50	<b>82</b>	SO	20
<b>Score Kobayashi</b>	61	69	50	71	<b>83</b>	71	SO	40
<b>Score Egami</b>	50	82	42	79	67	74	SO	20
<b>Score Sano</b>	36	94	40	<b>86</b>	5	<b>100</b>	SO	0

*Tableau n°13 : Sensibilité (Ssb) et spécificité (Spé) des quatre scores prédictifs de résistance à la première perfusion d'IgIV, dans la population totale ayant reçu des immunoglobulines, et dans les trois sous groupes ethniques  
SO : sans objet*

La sensibilité des tests n'a pas pu être rapportée dans le groupe d'origine « autre », car il n'y avait aucun patient résistant à la 1<sup>ère</sup> dose d'immunoglobulines.

La sensibilité calculée à partir du score Kawanet était de 42% pour les enfants d'origine caucasienne et de 50% pour les patients originaires d'Afrique du Nord/Moyen Orient (*Tableau n°13*). La spécificité de ce score était hétérogène, de 20% dans le groupe d'enfants d'origine « autre », 71% pour les patients d'origine caucasienne, et 82% pour les enfants originaires d'Afrique du Nord/Moyen Orient.

Le score de Kobayashi avait une sensibilité de 83% pour les patients originaires d'Afrique du Nord/Moyen Orient, avec une spécificité à 71%. Dans le groupe d'enfants d'origine caucasienne, la sensibilité de ce score était de 50%, avec une spécificité de 71%, performances superposables à celles du score Kawanet.

Le score de Sano avait une sensibilité de 40% pour les patients d'origine caucasienne et de seulement 5% pour les enfants originaires d'Afrique du Nord/Moyen Orient. En revanche, la spécificité était de 100% dans le groupe de ces derniers, de 86% pour les enfants d'origine caucasienne, et de 0% dans le groupe de patients d'origine « autre ».

Le score d'Egami avait une sensibilité de 67% et une spécificité de 74% pour les enfants originaires d'Afrique du Nord/Moyen Orient, et de respectivement 42% et 79% pour les patients d'origine caucasienne (*Tableau n°13*).

## E. Recherche de facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre cohorte

### 1. Comparaison selon le profil de résistance et analyses univariées

Pour rappel, six patients ont été traités par Aspirine seul. La réponse au traitement par IgIV et le profil de résistance étaient donc évaluables et analysables chez 113 patients (95%).

95 patients (84%) ont répondu à la première perfusion d'immunoglobulines. 18 patients (16%) ont eu besoin d'un traitement de deuxième intention (*Tableau n°14*).

L'âge et le sexe n'étaient pas significativement associés à une résistance à la première perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (avec respectivement  $p = 0,7$  et  $p = 0,44$ ).

Dans notre cohorte, le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic de MK n'était pas significativement différent entre les enfants répondeurs et résistants à la première dose d'IgIV ( $p=0,09$ ) (*Tableau n°14*).

	Répondeurs à la 1 <sup>ère</sup> dose d'IgIV (n = 95)	Résistants à la 1 <sup>ère</sup> dose d'IgIV (n = 18)	p
Nombre de G/F (sexe ratio)	51/44 (1,16)	12/6 (2)	0,44
Age au diagnostic en année, moyenne (ET)	3,3 (2,8)	4,3 (4,3)	0,7
Poids en kg, moyenne (ET)	14,7 (8,2)	17,8 (12)	0,54
Taille en cm, moyenne (ET)	94,4 (22,4)	101,6 (27)	0,44
IMC en kg/cm <sup>2</sup> , moyenne (ET)	15,9 (1,9)	16 (2,1)	0,84
Délai « début de la fièvre et diagnostic » en jours, moyenne (ET)	6,4 (2,2)	5,7 (2,3)	0,09**
Suivi en mois, moyenne (ET)	9,5 (16,8)	8,7 (11,6)	0,48
<b>Manifestations cliniques, nombre (%)</b>			
Modification des extrémités	64 (67)	13 (72)	0,79
Exanthème diffus	74 (78)	15 (83)	0,76
Conjonctivite	86 (91)	17 (94)	1
Adénopathie cervicale de plus d'un cm et demi	57 (60)	13 (72)	0,48
Modification de la muqueuse orale	60 (63)	9 (50)	0,43
Chéilite	75 (79)	16 (89)	0,51
Langue framboisée	42 (44)	8 (44)	1
Hépatomégalie	6 (6)	3 (17)	0,16**

<b>Examens complémentaires, moyenne (ET)</b>			
CRP maximale en mg/L	163,5 (101,6)	192,5 (79,5)	0,16**
CRP initiale en mg/L	143,8 (92)	162,7 (82)	0,28
Hémoglobine en g/dL	10,8 (1,1)	10,6 (1,9)	0,9
Leucocytes en giga/L	16,6 (6,9)	16,3 (6,4)	0,97
Lymphocytes en giga/L	3,3 (2)	2,7 (1,6)	0,32
PNN en giga/L	11,6 (6)	12,2 (6,3)	0,6
Plaquettes en giga/L	395 (149)	370 (237,5)	0,11**
ASAT en UI/L	45 (40)	86,6 (90,6)	0,17**
ALAT en UI/L	53,5 (58,3)	87,5 (92)	0,19**
GGT en UI/L	69 (83,6)	119,4 (103,7)	<b>0,04*</b>
Bilirubine totale en µmol/L	7,2 (5,5)	12,9 (14)	0,08**
Protéines en g/L	66,6 (6,9)	68,3 (9,2)	0,5
Sodium en mmol/L	134,4 (2,7)	133,2 (2,8)	0,15**
Potassium en mmol/L	4,3 (0,6)	4,2 (0,7)	0,84
Chlore en mmol/L	99,7 (3,8)	98,6 (3,7)	0,33
Urée en mmol/L	3,4 (2)	3,5 (1)	0,25
Créatinine en µmol/L	24,6 (10,5)	28,2 (11,1)	0,15**
Leucocyturie aseptique, nombre sur échantillon (%)	31/50 (62)	4/9 (44)	0,46
Hydrocholécyste, nombre sur échantillon (%)	5/47 (11)	3/12 (25)	0,34
<b>Complications cardiaques, nombre (%)</b>			
AAC au diagnostic	23 (24)	5 (28)	0,76
AAC à un mois	12 (13)	8 (44)	<b>0,02*</b>
AAC à deux mois	10 (11)	5 (28)	0,06**
Myocardite	1 (1)	0	1
Péricardite	4 (4)	0	1
Insuffisance cardiaque	1 (1)	0	1
<b>Traitement, nombre (%)</b>			
Immunoglobulines	95 (100)	18 (100)	1
Aspirine	95 (100)	18 (100)	1
Corticoïdes	5 (5)	8 (44)	<b>&lt;0,001*</b>
Délai « début de la fièvre et traitement par IgIV » en jours, moyenne (ET)	6,5 (2,2)	5,7 (2,3)	<b>0,0002*</b>
Traitement ≥10 jours du début de la fièvre	9 (9)	2 (11)	0,69

*Tableau n°14 : Etude de la population en fonction de la résistance à la première perfusion d'IgIV, à l'exclusion des six patients n'ayant pas reçu d'IgIV  
ET : Ecarts types, G/F : Garçon/Fille, IMC : Indice de masse corporelle*

L'absence de réponse aux IgIV n'était pas significativement associée à une atteinte clinique particulière.

L'hépatomégalie a été retrouvée chez six patients (6%) dans le groupe d'enfants répondeurs aux IgIV, et chez trois patients (17%) dans le groupe d'enfants résistants, sans différence statistique entre les deux ( $p = 0,16$ ) (*Tableau n°14*).

Biologiquement, les patients résistants à la première perfusion d'IVIg avaient un taux moyen de GGT significativement plus élevé que les patients répondeurs ( $p = 0,04$ ) : il était de 69 UI/L (+/- 83,6) dans le groupe de patients sensibles à la première dose d'IgIV, et de 119,4 UI/L (+/- 103,7) dans le groupe de patients résistants.

Il n'y avait pas d'autre différence significative sur les marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP, leucocytes, PNN, lymphocytes, plaquettes ou hémoglobine) ou hépatiques (ASAT, ALAT ou bilirubine).

Au diagnostic, la fréquence des AAC n'était pas significativement différente entre les deux groupes ( $p = 0,76$ ) (*Tableau n°14*). En revanche à un mois de suivi, les AAC étaient significativement plus souvent retrouvées chez les patients résistants à la première perfusion d'IgIV (44%) que chez les enfants répondeurs (13%) ( $p = 0,02$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la présence des AAC à deux mois de suivi ( $p = 0,06$ ).

La survenue des autres complications cardiaques n'était pas différente entre les deux groupes.

Les patients résistants aux IgIV ont significativement eu plus souvent recours à un traitement par corticoïdes ( $p < 0,001$ ) : huit patients sur 18 (44%) dans le groupe d'enfants résistants à la première perfusion d'IgIV, contre seulement cinq enfants sur 95 (5%) dans le groupe de patients répondeurs. Les huit patients du groupe d'enfants résistants aux IgIV ont reçu cette corticothérapie en seconde intention du fait de la résistance aux IgIV. Quatre patients du groupe d'enfants répondeurs aux IgIV ont reçu des CTC à cause de l'apparition d'une dilatation artérielle entre deux et quatre semaines du diagnostic, et le cinquième pour myocardite aiguë.

Le délai entre le début de la fièvre et la mise en place du traitement par IgIV était significativement plus court chez les patients résistants à la première perfusion ( $p = 0,0002$ ). Ils étaient traités en moyenne à 5,7 jours (+/- 2, 3) de fièvre, alors que les patients sensibles à la première dose d'IgIV étaient traités en moyenne à 6,5 jours (+/- 2,2) de fièvre (*Tableau n°14*).

Le retard au traitement par IgIV avec une perfusion à ou après dix jours de fièvre n'était pas plus fréquent chez les patients résistants à la première perfusion d'IgIV ( $p = 0,69$ ).

Après analyses univariées, les facteurs significativement associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre cohorte étaient le taux de GGT, la présence d'AAC à un mois du diagnostic, le traitement par corticoïdes et le délai entre le début de la fièvre et l'initiation des IgIV ( $p < 0,05$ ). Chez les patients résistants à la première dose d'IgIV comparativement à ceux qui étaient répondeurs, le taux initial de GGT était significativement augmenté, des AAC étaient plus fréquemment retrouvés à un mois du diagnostic, les enfants étaient plus souvent traités par corticoïdes et le traitement par IgIV était initié dans un délai raccourci.

## 2. Analyses multivariées des facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines

### a. Analyse multivariée des facteurs composant le score Kawanet

Nous avons d'abord étudié par régression logistique les quatre paramètres du score Kawanet appliqués à notre cohorte (Tableau n°15).

Variables	Odds ratio [IC à 95%]	p
Taux d'ALAT $\geq 30$ UI/L	0,99 [0,03 ; 3,1]	0,99
Hépatomégalie clinique	4,01 [0,69 ; 20]	0,1
Taux de lymphocytes $\leq 2,4$ G/L	1,08 [0,33 ; 3,38]	0,89
Délai « début de la fièvre et traitement par IgIV » $\leq 5$ jours	<b>8,4 [2,55 ; 28,8]</b>	<b>0,0005*</b>

Tableau n°15 : Analyse multivariée des facteurs composant le score Kawanet appliqué à notre cohorte bordelaise

IC : Intervalle de confiance

Après analyse multivariée en ajustant sur les autres facteurs, la seule variable du score Kawanet significativement associée à une résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre cohorte était le délai entre le début de la fièvre et

l'initiation du traitement par IgIV inférieur ou égal à cinq jours, avec un odds-ratio de 8,4 et un intervalle de confiance (IC) de [2,55 ; 28,8] ( $p = 0,0005$ ). Les patients traités par IgIV dans les cinq premiers jours de fièvre auraient donc un risque plus élevé de résistance à la première dose d'IgIV (*Tableau n°15*).

Les trois autres variables (taux d'ALAT supérieur ou égal à 30 UI/L, hépatomégalie clinique et taux de lymphocytes inférieur ou égal à 2,4 G/L) ne semblaient pas être associées à une résistance aux IgIV dans notre cohorte.

b. Analyse multivariée des facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines issus de notre étude

Nous avons ensuite réalisé une régression logistique multivariée « pas à pas » appliquée à tous les facteurs potentiellement associés à la résistance aux IgIV ayant un  $p < 0,2$  en analyse univariée, signalisés par deux étoiles « \*\* », incluant donc aussi les facteurs avec  $p < 0,05$  signalisés avec une « \* », dans le *Tableau n°14*.

Ces facteurs étaient : le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic, la présence d'une hépatomégalie, le taux de CRP maximal (en mg/L), de plaquettes (en G/L), d'ALAT (en UI/L), d'ASAT (en UI/L), de GGT (en UI/L), de bilirubine totale (en  $\mu\text{mol/L}$ ), de sodium (en mmol/L), de créatinine (en  $\mu\text{mol/L}$ ), la présence d'AAC à un mois du diagnostic, la présence d'AAC à deux mois du diagnostic, le recours aux corticoïdes et le délai entre le début de la fièvre et l'initiation du traitement par IgIV.

Certains facteurs ont été exclus d'emblée de l'analyse, comme :

- Le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic ( $p = 0,09$ ), étant très probablement fortement lié au délai entre le début de la fièvre et l'initiation du traitement par IgIV ( $p = 0,0002$ ), le traitement étant toujours débuté immédiatement après la pose du diagnostic.
- La natrémie ( $p = 0,15$ ), du fait de moyennes très proches quantitativement entre le groupe de patients résistants aux IgIV (133,2 mmol/L), et répondeurs (134,4 mmol/L), n'en faisant probablement pas un facteur pertinent.
- Les taux de GGT et de bilirubine totale (respectivement  $p = 0,04$  et  $p = 0,08$ ), pour cause de valeurs manquantes dans le recueil de données.
- Le recours aux corticoïdes ( $p < 0,001$ ), ce traitement étant instauré en seconde intention du fait justement de la résistance aux IgIV chez tous nos patients non répondeurs.

Le délai inférieur ou égal à cinq jours entre le début de la fièvre et l'initiation des IgIV étant statistiquement associé à la résistance aux IgIV dans l'analyse des critères du score Kawanet (*Tableau n°15*), nous avons repris cette même limite.

Dans notre population bordelaise après analyse multivariée « pas à pas » en ajustant sur les autres facteurs, le délai entre le début de la fièvre et l'initiation du traitement par IgIV inférieur ou égal à 5 jours était très significativement associé à une résistance à la première perfusion d'IgIV avec un OR à 9,3 et un IC de [2,2 ; 35] ( $p = 0,0006$ ) (*Tableau n°16*).

De même, après ajustement sur les autres facteurs, la présence d'anomalies des artères coronaires à un mois du diagnostic était significativement associée à une résistance aux IgIV avec un OR à 4,75 et un IC de [1,3 ; 17] ( $p = 0,02$ ).

<b>Variables</b>	<b>Odds ratio [IC à 95%]</b>	<b>p</b>
Délai « début de la fièvre et traitement par IgIV » $\leq$ 5 jours	<b>9,3 [2,2 ; 35]</b>	<b>0,0006*</b>
Anomalies des artères coronaires à un mois du diagnostic	<b>4,75 [1,3 ; 17]</b>	<b>0,02*</b>

*Tableau n°16 : Facteurs significativement associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre cohorte après analyse multivariée « pas à pas ». IC : Intervalle de confiance*

Dans notre cohorte, les autres facteurs testés n'étaient pas significativement associés à la résistance aux IgIV après analyse multivariée « pas à pas ».

### c. Analyse multivariée avec catégorisation des variables quantitatives

Nous avons ensuite converti les variables quantitatives significatives avec  $p < 0,2$  en variables catégorielles, après analyse de la distribution de chaque variable dans les deux groupes, afin d'obtenir des limites utiles à la recherche d'un score prédictif de résistance aux IgIV.

Les variables exclues de l'analyse multivariée précédente (*cf. Partie IV. E. 2. b. Analyse multivariée des facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines issus de notre étude*) l'étaient également pour les mêmes raisons (délai entre le

début de la fièvre et le diagnostic, taux de GGT, de bilirubine, de sodium et recours à une corticothérapie). Les variables catégorisées étaient le taux de CRP supérieur à 100 mg/L, le taux de plaquettes inférieur à 300 G/L, le taux d'ASAT supérieur à 70 UI/L et le taux d'ALAT supérieur à 50 UI/L. Les autres facteurs significatifs en analyse univariée étaient de nouveau inclus au modèle : la présence d'une hépatomégalie, la présence d'AAC à un mois du diagnostic, la présence d'AAC à deux mois du diagnostic, et le délai entre le début de la fièvre et l'initiation du traitement par IgIV, avec la même limite inférieure ou égale à 5 jours.

L'analyse du taux de créatinine semblait plus pertinente avec la mesure de la clairance de la créatinine, mais des valeurs de taille manquaient dans le recueil de données pour calculer la formule de Schwartz. Ce facteur a été exclu du modèle.

Après analyse multivariée « pas à pas » en ajustant sur les différents facteurs, un délai entre le début de la fièvre et l'initiation du traitement par IgIV inférieur ou égal à cinq jours était significativement lié à une résistance à la première perfusion d'IgIV avec un OR à 11,1 et un IC de [2,8 ; 50] ( $p < 0,001$ ) (*Tableau n°17*).

De même après ajustement, la présence d'AAC à un mois du diagnostic était significativement associée à un échec du traitement de première intention par IgIV, avec un OR à 4,6 et un IC de [1,2 ; 19] ( $p = 0,02$ ).

<b>Variables</b>	<b>Odds-Ratio [IC à 95%]</b>	<b>p</b>
Taux de plaquettes < 300 G/L	3,1 [0,8 ; 12]	0,09
Taux d'ASAT > 70 UI/L	4,1 [0,9 ; 18]	0,06
Présence d'une hépatomégalie	3,9 [0,5 ; 26]	0,17
Délai « début de la fièvre et traitement par IgIV » ≤ 5 jours	<b>11,1 [2,8 ; 50]</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Anomalies des artères coronaires à 1 mois du diagnostic	<b>4,6 [1,2 ; 19]</b>	<b>0,02*</b>

*Tableau n°17 : Etude multivariée des facteurs associés à une résistance à la première dose d'IgIV dans notre cohorte après catégorisation des variables quantitatives. IC : Intervalle de confiance*

Après ajustement, les autres facteurs testés n'étaient pas significativement associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV.



## VI. DISCUSSION

L'identification précoce de la résistance aux IgIV est un enjeu essentiel de la maladie de Kawasaki de l'enfant afin d'initier des thérapies efficaces d'emblée, permettant de limiter les complications graves, et particulièrement les AAC.

Le score Kawanet a été développé en contexte d'absence de score prédictif de résistance aux IgIV dans les populations autres que japonaises (16). Dans la cohorte française multiethnique de l'étude de *Piram et al.*, ce score a été élaboré grâce à l'identification de facteurs prédictifs de résistance aux IgIV (16). Une sensibilité de 77% et une spécificité de 60% ont été obtenues (16).

### A. Confrontation des résultats aux données de littérature

#### 1. Performances des scores prédictifs de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines

##### a. Performances du score Kawanet

En appliquant le score Kawanet à notre cohorte de 113 enfants français ayant été traités par IgIV et Aspirine, nous avons trouvé une sensibilité de 44% et une spécificité de 74%.

Nous avons comparé les caractéristiques de notre cohorte avec celles de l'étude princeps d'élaboration du score Kawanet, dans la limite des données accessibles dans l'article de *Piram et al.* (16) (Tableau n°10).

L'âge au diagnostic, l'atteinte de la muqueuse orale, la survenue d'AAC et de péricardite, ainsi que la durée du suivi étaient les cinq variables statistiquement différentes entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ) (Tableau n°10). La différence d'âge et/ou de présentation clinique au diagnostic a donc pu influencer sur la disparité de performances du score entre les deux populations, qui n'étaient peut-être pas totalement comparables.

A noter que dans l'étude de *Piram et al.*, les AAC étaient relevées au diagnostic et dans le « suivi précoce de la maladie », sans définition plus précise de ce suivi (16). Notre comparaison s'effectuait avec les AAC au diagnostic de MK, à

l'échographie initiale réalisée avant dix jours de fièvre chez tous nos patients. La survenue d'AAC a donc pu être sous-estimée dans notre population par rapport à celle du travail de *Piram et al.*, ne connaissant pas la durée maximale entre le début de la fièvre et leur échographie la plus tardive (16). La différence retrouvée de survenue des péricardites entre les deux groupes était peut-être liée à la taille des échantillons, nettement plus large dans l'étude de *Piram et al.* La durée du suivi n'a pas influé sur la résistance aux IgIV.

L'hépatomégalie, le taux d'ALAT et le taux de lymphocytes n'ont pas pu être comparés entre notre cohorte et celle de l'étude princeps du score Kawanet (16). Des différences significatives potentielles pour ces critères ont pu aussi influencer sur la non-concordance notable des résultats entre les deux études.

Mais il est intéressant de constater que le délai entre le début de la fièvre et l'initiation des IgIV n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes, étant le seul critère du score Kawanet ayant pu être indépendamment comparé entre les deux populations (*Tableau n°10*). De même, le taux de résistance aux IgIV n'était pas différent entre les deux groupes.

Devant cette importante différence de performances du score entre notre travail et l'étude princeps, nous nous sommes aussi interrogés sur l'influence potentielle des 27 patients bordelais exclus de notre cohorte, car déjà inclus dans la base Kawanet et donc dans l'étude de *Piram et al.* (16).

En appliquant le score Kawanet à cet échantillon, nous avons mis en évidence une sensibilité de 50% et une spécificité de 62%, performances plus proches de celles mises en évidence dans notre cohorte, que de celles de l'étude de création du score. L'exclusion de cet échantillon n'a probablement pas influencé nos résultats.

Il n'existe pas encore de donnée de littérature concernant les performances diagnostiques du score Kawanet sur d'autres cohortes, mais deux posters illustrant des études en cours de publication ont été présentés à l'European Congress of Kawasaki Disease (EURO-KIDs) de 2021 (97, 98).

Le premier poster a été rédigé par une équipe parisienne début 2021 (97). En testant le score Kawanet sur leur population de 186 patients, la sensibilité retrouvée était de 50%, avec une spécificité à 68,3% (97). Il n'y avait pas de description précise de la population, et le nombre de patients résistants à la première dose d'IgIV n'était

pas renseigné. Les performances décrites du score étaient proches de celles mises en évidence dans notre population.

Le second poster illustre une étude milanaise sur une cohorte de 93 patients (98). 36 patients (39%) étaient résistants à la première perfusion d'IgIV (98), pourcentage plus élevé que celui retrouvé dans notre population, qui était de 15%. La définition de la résistance à la première dose d'IgIV était la persistance ou la recrudescence de la fièvre après la première perfusion sans délai imposé, pouvant peut-être expliquer la plus grande proportion de patients classés résistants (98). Dans cette population, le score Kawanet avait une sensibilité de 33,3% et une spécificité de 70,2% (98).

Ces deux études non publiées au moment de l'écriture de ce travail mettraient donc en évidence des performances diagnostiques du score Kawanet similaires à celles retrouvées dans notre cohorte (97, 98).

Pour expliquer un tel écart de performances du score entre la population de l'étude de *Piram et al.* et notre cohorte, en dehors des différences rapportées entre les deux populations qui n'étaient peut-être pas totalement comparables, un effet centre pourrait être évoqué. Nos résultats semblent superposables à ceux des posters rédigés par *Beaujour et al.* (97), et *Baselli et al.* (98), cet effet centre serait plutôt attribuable à la population princeps de l'article de *Piram et al.* (16). Elle était pourtant issue d'une étude multicentrique, avec inclusion prospective dans la base de données Kawanet. Un centre a cependant pu enrichir de façon plus importante la base.

Mais, le caractère monocentrique de notre étude, ainsi que des deux travaux présentés sous forme de posters (97, 98), a aussi pu influencer les résultats, induisant des particularités liées aux populations locales dans chacune de ces trois études.

Sur notre population multiethnique et indépendante d'enfants français atteints de MK, les performances du score Kawanet semblent être insuffisantes, et ne permettraient pas de prédire de façon fiable le risque de résistance aux IgIV. Notre population était peut-être différente de celle de l'article princeps (16), avec deux cohortes qui n'étaient donc pas totalement comparables. D'autres travaux, notamment prospectifs, sont indispensables afin de discuter de la validité du score.

## b. Performances des scores japonais

Globalement, les performances diagnostiques des scores de Kobayashi, d'Egami et de Sano dans notre cohorte étaient similaires à celles déjà décrites dans la littérature concernant les populations non japonaises (12-15, 73-77).

Pour illustrer, une étude de 2018 sur une population israélienne de 282 enfants décrivait 52 patients résistants à la première perfusion d'IgIV (18,4%) (12). Le score de Kobayashi calculé sur 219 enfants présentait une sensibilité de 31,5% avec une spécificité de 67% (12). Le score d'Egami testé sur 236 enfants avait une sensibilité de 23% et une spécificité de 77% (16). Le score de Sano calculé sur 223 enfants avait une sensibilité de 23% et une spécificité de 88% (12).

De même dans l'étude allemande de *Jakob et al.* de 2018 sur 301 patients, 47 (16%) étaient résistants à la première dose d'IgIV (14). Les performances des trois scores étaient similaires aux autres études sur population caucasienne, dont la notre, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 53% et de 71% pour le score de Kobayashi, de 28% et de 94% pour le score de Sano, et de 49% et de 76% pour le score d'Egami (14).

Ces trois scores ont été développés au Japon (9-11). La définition de la résistance aux IgIV n'était pas uniforme : dans l'étude validant le score de Kobayashi par exemple, les patients étaient classés résistants à la première perfusion d'IgIV en cas de persistance de l'hyperthermie à plus de 24 heures de la fin de la première dose, ou de recrudescence de la fièvre sans durée donnée (72). Ce délai plus court par rapport à la définition de l'AHA (3) a pu probablement induire un sur-diagnostic de patients résistants aux IgIV.

Cette étude de 2011 de validation externe du score de Kobayashi sur population japonaise utilisait un seuil du score supérieur ou égal à 5 (72), différent de celui de l'étude princeps de 2006, où le seuil était supérieur ou égal à 4 (9).

Une uniformisation des définitions est requise pour comparer les résultats.

Il n'existe pas d'étude de validation pour les scores d'Egami et de Sano.

Les performances de ces trois scores semblent insuffisantes pour dépister les patients résistants aux IgIV dans notre cohorte. Ces résultats sont conformes à d'autres études sur populations non-japonaises (12-15, 73,77), du fait peut-être de designs non-uniformes pour l'élaboration des scores (9-11, 72).

## 2. Etude des caractéristiques de la cohorte

Les caractéristiques de notre population d'enfants français atteints de MK concordaient globalement avec celles précédemment décrites dans la littérature.

### a. Caractéristiques de la population globale

Le sex-ratio était effectivement en faveur des garçons avec un âge au diagnostic majoritairement inférieur à cinq ans pour 75% des enfants (17-21).

Le diagnostic était le plus souvent posé après cinq jours de fièvre, permettant de valider le critère clinique majeur de l'hyperthermie selon l'AHA (3). Les autres critères cliniques principaux étaient présents à l'interrogatoire ou au diagnostic dans plus de 60% des cas. Logiquement, la majorité des enfants avaient donc une forme typique de MK (66%) (3).

La présence de l'adénopathie cervicale, typiquement unilatérale et supérieure à 1,5 cm (3), a probablement été surestimée dans cette étude, car aucune distinction de taille n'apparaissait dans les dossiers, autre que la mention « centimétrique ».

Le profil biologique de la population globale concordait avec les données de littérature (45).

Sur le plan cardiaque, 24% des patients de notre population présentaient des anomalies des artères coronaires au diagnostic, chiffre superposable aux données de littérature qui rapportent 25 à 30 % de complications coronaires avant le traitement par immunoglobulines (3, 4, 55, 99).

Les AAC survenant principalement entre le 10<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour de la maladie (3), nous avons pu être exhaustif sur le recueil de cette complication dans notre étude, bien que le suivi après deux mois n'ait pu être réalisé pour cause de données incomplètes dans les dossiers.

16% des enfants de notre cohorte étaient résistants à la première perfusion d'immunoglobulines. Ce chiffre est concordant avec les données de la littérature, où 10% à 20% des patients traités sont rapportés résistants (3, 69, 70).

## b. Caractéristiques de la population selon la forme de la maladie

Dans notre cohorte, 34% de patients étaient atteints d'une MK incomplète, chiffre plus élevé que dans la littérature où la forme incomplète est plutôt décrite autour de 20% des patients (17, 21).

Cela peut s'expliquer par un effet centre, avec recrutement des cas moins typiques et donc plus difficiles à diagnostiquer sur le centre hospitalier universitaire, après prise en charge primaire inefficace.

L'expérience des médecins travaillant au CHU et prenant en charge ces enfants présentant une fièvre prolongée ou des signes cliniques précoces évocateurs de MK est également probablement plus aguerrie pour permettre de poser le diagnostic de MKA avant l'apparition de tous les critères requis.

Dans notre cohorte, l'âge au diagnostic n'était pas différent entre les deux formes de MK. Les enfants atteints de MK atypique n'étaient pas plus jeunes (moins de six mois de vie notamment) ou plus vieux (plus de cinq ans) comme souvent décrit dans la littérature (37, 38). Ce résultat peut être expliqué par notre effectif de 119 patients, probablement trop petit pour mettre en évidence cette différence.

Les enfants avec une MK incomplète avaient un IMC plus élevé que ceux avec une MK classique ( $p = 0,01$ ). Nous n'avons trouvé aucune étude associant ce facteur à la forme atypique.

Le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic n'était pas significativement différent entre les deux formes cliniques, tout comme le délai entre le début de l'hyperthermie et l'initiation du traitement par IgIV. Nous n'avons donc pas mis en évidence de retard au diagnostic et à la prise en charge chez les patients atteints de MK atypique, comme possiblement attendu et rapporté dans les études (37, 38).

Ces résultats peuvent également être expliqués par la prise en charge au CHU, avec des médecins aguerris au diagnostic de MK et un plateau technique permettant de réaliser rapidement les examens complémentaires si nécessaires au diagnostic. En l'absence de retard au diagnostic, la prise en charge thérapeutique est logiquement mise en place rapidement par la suite.

De façon cohérente, les enfants présentant une MK typique avaient plus souvent une modification des extrémités ( $p < 0,001$ ), un exanthème diffus ( $p <$

0,001), une adénopathie cervicale typique ( $p = 0,002$ ) ou une chéilite ( $p = 0,008$ ), ces critères cliniques principaux permettant de poser le diagnostic.

Sur le plan biologique, les patients atteints de MK incomplète avaient un taux de plaquettes significativement plus élevé ( $p = 0,03$ ) que les patients avec une MK classique, suggérant une maladie évoluant plus insidieusement, avec inflammation prolongée (45), mais sans différence significative sur les taux de CRP, leucocytes, ou d'hémoglobine. Ces résultats peuvent aussi être expliqués par l'effectif de 119 patients, possiblement trop petit pour mettre en évidence ces différences.

Logiquement, comme la forme de MK atypique ne présentait pas de retard au diagnostic et à la prise en charge dans notre cohorte, la fréquence des AAC n'était pas différente dans les deux groupes, ni au diagnostic, ni à un puis deux mois de suivi (37, 38).

Mais la présence d'AAC étant considérée comme un critère spécifique du diagnostic de MK, et en particulier dans les cas de MK atypique où le diagnostic est plus difficile à poser (3), cette absence de différence suggère que la présence d'AAC n'a pas été déterminante pour poser le diagnostic de MKA dans notre population.

Le taux de résistance à la première dose d'IgIV était identique dans les deux groupes de patients, suggérant que le profil de résistance aux IgIV dans notre cohorte ne serait pas associé à la forme de MK. Il n'y a pas non plus d'association établie entre la résistance aux IgIV et la forme de MK dans la littérature (3).

### **3. Analyse des résultats en sous groupes ethniques**

Il est bien admis que l'incidence de la MK varie selon l'origine ethnique, avec un taux plus élevé chez les patients d'origine asiatique que chez les patients caucasiens ou nord-américains (*cf. Partie III. 1. Epidémiologie*) (17-21). De même, la présentation clinique et la réponse au traitement peuvent différer en fonction de l'origine ethnique du patient, avec par exemple une résistance à la première perfusion d'IgIV rapportée plus fréquente chez les patients d'origine africaine (100).

Dans le contexte, il nous paraissait intéressant de décrire notre population multiethnique en sous groupes, et d'y tester les différents scores de résistance à la première dose d'IgIV.

Mais notre cohorte était assez hétérogène, avec un groupe d'enfants d'origine « autre » de petite taille regroupant seulement dix patients, comparativement au groupe d'enfants d'origine caucasienne comptant 85 patients, et au groupe d'enfants originaires d'Afrique du Nord/Moyen-Orient de 23 patients. De plus, ce groupe rassemblait des ethnies différentes : africains, afro-caribéens, asiatiques et mixtes, chaque échantillon avec des caractéristiques bien individualisables dans d'autres études (100).

La comparabilité entre nos trois groupes ethniques est donc discutable du fait d'effectifs différents et d'une grande variété d'ethnies dans le groupe « autre ».

Le sexe ratio (SR) était très majoritairement masculin dans le groupe d'enfants originaires d'Afrique du Nord/Moyen Orient, avec un SR à 6,7. A l'inverse, le SR était majoritairement féminin dans le groupe de patients d'origine « autre » (SR = 0,25), allant à l'encontre des données de littérature (3, 17-21). Ce résultat est probablement biaisé par le faible échantillon du groupe.

Il n'a pas été trouvé de différence clinique significative entre les 3 groupes, autre que la conjonctivite plus fréquente chez les patients originaires d'Afrique du Nord et du Moyen Orient. Nous n'avons pas trouvé d'étude ayant relevé cette association.

Dans notre population, l'origine ethnique n'influe pas sur le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic, sur les paramètres clinico-biologiques autres, sur le développement des complications cardiaques, ou sur le profil de résistance aux IgIV, peut être du fait d'un groupe d'origine « autre » en effectif insuffisant, regroupant des patients d'origines très diverses, notamment asiatique et africaine.

Il n'existe qu'un très petit nombre de publications étudiant les caractéristiques des patients atteints de MK en fonction de leur origine ethnique, probablement en rapport avec des questions éthiques évidentes (3, 12, 100).

*Arane et al.* ont suggéré dans leur étude israélienne que l'origine ethnique pouvait être un facteur associé à la résistance aux IgIV, avec des patients d'origine arabe rapportés plus fréquemment résistants aux IgIV que les enfants d'origine juive (12). De même dans l'étude de *Padilla et al.* aux Etats-Unis, les patients d'origine afro-américaine atteints de MK avaient un taux de résistance aux IgIV augmenté, un



syndrome inflammatoire plus franc et une durée d'hospitalisation allongée, par rapport aux enfants américains blancs (100).

Les quatre scores prédictifs de résistance aux IgIV ont été testés dans les trois sous groupes ethniques. La sensibilité des tests n'a pas pu être rapportée dans le groupe d'origine « autre » car il n'y avait aucun patient résistant aux IgIV.

Les performances du score Kawanet étaient globalement similaires dans les trois sous-groupes de notre cohorte. Dans l'étude de *Piram et al.*, les performances dans les sous-groupes ethniques étaient intéressantes, avec notamment une sensibilité calculée à 74% et une spécificité à 57% dans le groupe d'enfants d'origine caucasienne, et une sensibilité à 80% et une spécificité à 65% dans le groupe de patients originaires d'Afrique du Nord/Moyen-Orient (16). Les échantillons étaient plus conséquents dans cette étude, avec 236 patients d'origine caucasienne et 50 enfants originaires d'Afrique du Nord/Moyen-Orient (16), pouvant expliquer la différence de résultats.

Le score de Kobayashi avait de bonnes performances dans le groupe de patients originaires d'Afrique du Nord/Moyen-Orient, avec une sensibilité rapportée de 83%, et une spécificité de 71% dans notre étude. Ces performances intéressantes pour ce score dans un sous-groupe de population non-japonaise avaient aussi été retrouvées dans l'étude de *Piram et al.*, avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 68% dans ce groupe ethnique (16). Dans leur étude, le score de Kobayashi était encore plus intéressant pour les patients d'origine africaine/afro-caribéenne avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 69% (16).

Le score de Sano avait globalement une faible sensibilité, mais avec une spécificité de 100% dans le groupe originaire d'Afrique du Nord/Moyen-Orient. Le score d'Egami présentait des performances insuffisantes dans les trois sous-groupes ethniques. Ces résultats étaient concordants avec l'étude de *Piram et al.* (16).

#### **4. Etude des facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre cohorte**

De nombreuses études ont travaillé sur les facteurs prédictifs de résistance aux IgIV dans les populations non-japonaises, dans le but de traiter rapidement et efficacement ces patients à risque de complications (12-16, 73, 76-77).

Pour rappel, après analyses univariées, les facteurs associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre population étaient le taux élevé de GGT, la fréquence augmentée d'AAC à un mois du diagnostic, le traitement plus fréquent par corticoïdes et le délai raccourci entre le début de la fièvre et l'initiation des IgIV.

Après analyses multivariées dans notre cohorte, le délai entre le premier jour d'hyperthermie et l'initiation des IgIV inférieur ou égal à cinq jours, et la présence d'AAC à un mois du diagnostic étaient les deux seuls facteurs associés à la résistance aux IgIV.

a. Facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre étude

Dans notre population, le délai entre le début de la fièvre et le traitement par IgIV était significativement différent entre les patients résistants et les enfants répondeurs aux IgIV ( $p = 0,0002$ ). Après analyse multivariée des facteurs composant le score Kawanet dans notre cohorte, ce délai inférieur ou égal à cinq jours était la seule variable significativement associée à une résistance aux IgIV, avec un OR à 8,4 (IC = [2,55 ; 28,8]). Après analyse multivariée des facteurs associés à la résistance aux IgIV de notre étude, les résultats étaient semblables pour cette même limite inférieure ou égale à cinq jours, avec un OR à 11,1 (IC = [2,8 ; 50]).

De plus en plus de travaux suggèrent qu'un délai raccourci entre le début de la fièvre et l'initiation des IgIV serait associé à une résistance aux IgIV (12, 15, 76, 101). Une méta-analyse récente de 2018 a repris 28 articles étudiant les facteurs prédictifs de résistance aux IgIV sur un total de 4442 patients (101). Le délai de traitement par IgIV inférieur ou égal à quatre jours du début de la fièvre était significativement associé à une résistance à la première dose d'IgIV (101).

Cette variable est déjà intégrée au score de Kobayashi (délai « début de la fièvre-traitement par IgIV »  $\leq 4$  jours) (9) et au score Kawanet (délai « début de la fièvre-traitement par IgIV  $\leq 5$  jours ») (16). Le score d'Egami utilise le délai entre le début de la fièvre et le diagnostic, et non la mise sous IgIV, inférieur ou égal à quatre jours (10). Cette variable est très proche, puisqu'une fois le diagnostic de MK posé, le traitement par IgIV est débuté rapidement.

Les données de littérature ne sont cependant pas toutes équivoques. Dans l'étude polonaise de *Berdej-Szczot et al.* de 2017, le seul paramètre associé à la

résistance aux IgIV était la durée de la fièvre avant le diagnostic de MK qui à l'inverse était significativement plus longue chez leurs patients résistants, autour de 13 jours (77). Mais l'échantillon de patients était petit (n = 73), et donc peut-être non représentatif ou généralisable.

La relation entre la résistance aux IgIV et un délai « début de la fièvre-traitement par IgIV » raccourci peut être expliquée par une possible présentation initiale d'emblée plus bruyante ou plus grave des patients résistants. Tous les critères cliniques sont rarement présents d'emblée, apparaissant plutôt de manière décalée et nécessitant une anamnèse précise (*Figure n°7*). Si avant cinq jours de fièvre, le diagnostic a pu être posé, nous pouvons supposer que c'est du fait d'une maladie plus parlante cliniquement ou plus grave, et donc possiblement plus à risque d'être résistante à la première perfusion d'IgIV. Mais le diagnostic de MK reposant sur l'expérience du clinicien qui reconnaîtra plus ou moins rapidement l'association des critères cliniques, cet effet est non mesurable.

Nous pouvons également nous demander si l'utilisation précoce des IgIV à la phase aiguë, pendant les cinq premiers jours de la MK, est bien efficace. Les IgIV ont un effet anti-inflammatoire global, avec une modulation probable de la production des cytokines, une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs et une diminution de la synthèse des anticorps (61). Mais dans les 5 premiers jours de la MK, l'inflammation n'est peut-être pas encore modulable par les IgIV. Il n'y a pas à notre connaissance d'étude permettant d'étayer cette hypothèse physiopathologique.

Le facteur « délai entre le premier jour d'hyperthermie et l'initiation du traitement par IgIV » semble donc être un critère intéressant pour orienter vers une résistance à la première dose d'IgIV. Le traitement des patients non répondeurs semble être globalement plus précoce (3, 101).

A un mois de suivi dans notre étude, les AAC étaient significativement plus fréquentes chez les patients résistants que chez les patients répondeurs à la première perfusion d'IgIV ( $p = 0,02$ ). Après analyse multivariée dans notre cohorte, la présence d'AAC à un mois du diagnostic était associée à une résistance à la première dose d'IgIV, avec un OR à 4,6 (IC = [1,2 ; 19]).

La résistance à la première perfusion d'IgIV est un facteur prédictif admis de développement d'AAC (3, 54), pouvant expliquer notre résultat significativement différent à un mois du suivi entre les deux groupes.

De même, l'absence de différence statistique concernant la fréquence des AAC au diagnostic entre patients résistants et répondeurs aux IgIV peut être expliquée par la cinétique de formation des anévrismes, qui surviennent plutôt entre le 10<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour d'évolution de la maladie (3).

Mais dans la littérature, une étude rétrospective iranienne de 2018 a mis en évidence deux principaux facteurs de résistance à la première dose d'IgIV : la pose du diagnostic avant le 5<sup>ème</sup> jour de fièvre et la présence d'AAC à l'échographie initiale, sans précision du délai moyen de réalisation de cet examen (69). Ils suggéraient que les AAC étaient plus précoces chez les patients résistants aux IgIV et qu'elles pouvaient participer à réaliser un diagnostic rapide chez ces patients (69).

La même année, une équipe française a rétrospectivement étudié le lien entre la première échographie cardiaque et la résistance à la première dose d'IgIV (102). Au total, 157 enfants ont été inclus. L'échocardiographie initiale était réalisée après un délai médian de sept jours de fièvre et était anormale dans 31% des cas. La présence initiale d'anomalies échocardiographiques (AAC, épanchement péricardique, dysfonction du ventricule gauche, et anomalies valvulaires) était fortement associée à la résistance aux IgIV et au développement de lésions des artères coronaires dans les 6 premières semaines de la maladie (102).

L'absence de différence statistique concernant la fréquence des AAC à l'échographie initiale entre nos deux groupes de patients sensibles et résistants aux IgIV peut être due à un échantillon insuffisant de patients dans le groupe résistants de notre étude (n = 18).

A deux mois de suivi, nous n'avons pas non plus retrouvé de différence statistique sur la présence des AAC. Ce résultat peut aussi être dû au faible échantillon de patients résistants (n = 18). Avec un échantillon plus grand, nous pouvons supposer que la différence aurait été significative, les AAC persistant dans environ la moitié des cas et régressant dans les deux ans suivant le diagnostic (55).

Biologiquement, les patients résistants à la première dose d'IgIV dans notre cohorte avaient un taux moyen de GGT significativement plus élevé que les patients sensibles (p = 0,04). Le taux de bilirubine n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes (p = 0,08), mais ce résultat a probablement été sous-estimé du fait de données manquantes. De ce fait, nous n'avons pas pu inclure ces deux variables dans nos analyses multivariées.

Il semblerait qu'une cholestase hépatique soit un marqueur intéressant pour dépister les patients à risque de résistance aux IgIV. Indépendamment, la bilirubine totale est déjà un facteur reconnu de résistance aux IgIV dans les études (75, 103, 104), de même que le taux de GGT (70).

Une étude chinoise de 2020 a travaillé sur l'hyperbilirubinémie chez 390 enfants atteints de MK (105). 120 patients (33%) avaient un taux de bilirubine totale augmenté, que les auteurs expliquaient par l'hémolyse induite par la fièvre prolongée, ou par des lésions hépatiques directes entraînant une obstruction du transport et de l'excrétion de la bilirubine. Dans le groupe avec hyperbilirubinémie, les patients étaient significativement plus résistants à la première perfusion d'IgIV que dans le groupe sans hyperbilirubinémie (105).

Le taux de bilirubine est l'un des critères du score prédictif de Sano (11).

Enfin, les patients résistants dans notre cohorte avaient significativement plus souvent recours à un traitement par corticoïdes ( $p < 0,001$ ). Ce résultat est expliqué par la mise en place de la corticothérapie en seconde intention chez tous ces patients, suite à la résistance à la première dose d'IgIV. Ce facteur n'était donc pas pertinent dans la recherche d'élément prédictif de résistance aux IgIV et n'aurait pas dû être inclus.

b. Autres facteurs non-associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre cohorte

Après analyse multivariée « pas à pas » sur les facteurs potentiellement associés à la résistance aux IgIV de notre étude, les variables autres que le délai entre le début de la fièvre et l'instauration du traitement par IgIV inférieur ou égal à cinq jours, et la présence d'AAC à un mois du diagnostic, ne ressortaient pas significatives de nos modèles de régression logistique. L'échantillon de patients résistants ( $n = 18$ ) était en nombre possiblement insuffisant.

Néanmoins, trois facteurs semblaient intéressants après analyses multivariées : le taux d'ASAT supérieur à 70 UI/L avec un OR de 4,1 et un IC de [0,9 ; 18], le taux de plaquettes inférieur à 300 G/L avec un OR de 3,1 et un IC de [0,8 ; 12], et la présence d'une hépatomégalie clinique avec un OR de 3,9 et un IC de [0,5 ; 26].

Le taux d'ASAT est un facteur déjà associé à la résistance aux IgIV, qui figure dans les scores de Kobayashi et de Sano, avec des limites respectives  $\geq 100$  et  $\geq 200$  UI/L (9, 11, 13, 15).

Nous pouvons donc supposer que notre limite supérieure à 70 UI/L choisie pour l'analyse multivariée avec catégorisation des variables quantitatives n'était pas assez élevée pour mettre en évidence une différence statistique. Elle a pourtant été choisie après analyse de la distribution des valeurs d'ASAT dans les deux groupes.

Le taux de plaquettes a également déjà été décrit comme facteur prédictif de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines, avec cette même limite inférieure à 300 G/L dans l'étude de *Kim et al.* (75). D'autres études ont montré que le taux de plaquettes était significativement plus bas chez les patients résistants à la première dose d'IgIV par rapport aux patients répondeurs (70, 101). Nous pourrions l'expliquer par une maladie potentiellement plus grave chez les patients résistants, avec une inflammation plus intense qui favoriserait l'agrégation plaquettaire, la formation de thromboses, et donc une thrombopénie sanguine (101).

Dans l'étude de *Berdej-Szczot et al.* de 2017, un taux au contraire plus élevé de plaquettes a été significativement associé au développement d'AAC (77). Mais l'échantillon de l'étude était petit ( $n = 13$ ), pouvant induire un résultat non généralisable (77).

Enfin l'hépatomégalie clinique, qui est un facteur constituant le score Kawanet (16), pourrait également être un critère clinique intéressant pour dépister les patients potentiellement résistants à la première cure d'IgIV, mais n'a pas été statistiquement associé tel quel dans notre étude.

En dehors de l'étude de *Piram et al.* où ce facteur était prédictif de résistance aux IgIV (16), l'hépatomégalie clinique a été associée au développement des AAC dans une étude chinoise de 2017, avec un OR à 8 ( $p < 0,001$ ) (106).

L'hépatomégalie est un critère clinique, parfois difficile à évaluer, et potentiellement opérateur-dépendant. Il a pu être sous-estimé dans notre étude.

L'association de ces trois facteurs avec la résistance aux IgIV serait à étudier dans un échantillon plus conséquent de patients résistants.

## B. Validité et limites de l'étude

Cette étude descriptive et analytique a été menée de façon rétrospective sur une période longue de 15 ans, dans le but de recruter le plus grand nombre de patients atteints de maladie de Kawasaki, pathologie restant rare.

Ce type d'étude nous a permis de recueillir les informations nécessaires pour tester le score Kawanet sur notre cohorte, objectif principal de cette thèse.

Nous avons également pu analyser les particularités démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de notre population globale. Les trois scores japonais prédictifs de résistance à la première perfusion d'IgIV ont également été étudiés. Une analyse plus spécifique en sous-groupes ethniques a permis de discuter des caractéristiques de chaque échantillon de population et d'y appliquer les quatre scores prédictifs de résistance.

Grâce à des analyses univariées puis multivariées, nous avons pu mettre en évidence des facteurs associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre cohorte d'enfants bordelais.

A notre connaissance, il s'agit du premier travail étudiant les performances du score Kawanet sur une autre cohorte d'enfants, indépendante de celle de l'article du *Dr Piram et al.* publié en février 2020 (16).

Comme décrit dans la première partie de la discussion (*cf. Partie VI. A. Confrontation des résultats aux données de littérature*), nos résultats sont globalement conformes aux données de la littérature existantes, notamment concernant les caractéristiques globales de la population, l'incidence des patients résistants à la première perfusion d'immunoglobulines et celle des anomalies des artères coronaires.

Les performances du score Kawanet, bien que différentes de celles de l'article princeps de *Piram et al.* (16), sont cohérentes avec celles décrites dans les deux posters présentés au congrès EURO-KIDs 2021 (97, 98).

Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, il n'y a pas eu de patients perdus de vue, tous les dossiers sélectionnés ont pu être analysés et traités selon les critères d'inclusion ou d'exclusion.

Nous n'avons pas relevé d'information orale. Tous les éléments d'intérêt étaient extraits directement des dossiers informatiques, ou papiers pour quelques patients, permettant une limitation du biais d'information.

Les données de chaque dossier étaient relevées sur une période rétrospective courte, avec un schéma identique pour tous les patients, limitant le biais de suivi. Les échographies cardiaques étaient faites au diagnostic de MK, puis à un mois et à deux mois de suivi. Elles étaient réalisées par la même équipe de cardiopédiatres suivant les recommandations de l'AHA (3), et permettant ainsi une reproductivité en limitant le biais d'information.

Concernant l'étude des facteurs associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV, nous avons réalisé des analyses multivariées afin de limiter d'éventuels biais de confusion.

Cependant, le design de notre étude entraîne aussi des limites, principalement du fait de son recueil rétrospectif.

Des données étaient en effet manquantes ou ont été limitées par ce qui était rapporté dans le dossier médical électronique par les professionnels de santé, entraînant un biais de classification.

Avec la sélection rétrospective des cas via la CIM-10, nous nous sommes aussi exposés à une possible perte de données par mauvais codage, et donc à un biais de sélection.

Nos résultats proviennent d'un unique centre et peuvent par conséquent ne pas être généralisables à d'autres populations. L'étude implique un possible effet centre, avec un biais de recrutement. S'agissant d'un CHU, les cas étaient peut-être plus graves, ou les diagnostics retardés par une prise en charge primaire hors centre. Nous pouvons aussi supposer que les patients ayant une maladie de Kawasaki moins graves ou parlantes n'ont pas été inclus car possiblement traités dans de plus petites structures de soins que le CHU. Inversement, certains patients avec des complications graves, notamment cardiaques, ont pu être hospitalisés directement en dehors du pôle de pédiatrie, comme en cardiopédiatrie.

Le suivi à moyen et à long terme n'a pas pu être réalisé à plus de deux mois du diagnostic, par manque de données archivées. Les consultations et les échographies cardiaques ont probablement été assurées par des cardiologues en libéral ou dans d'autres centres qu'à Bordeaux, données non évaluables rétrospectivement.

Enfin, la classification ethnique avec le sous-groupe « autre » regroupant les patients d'origine africaine, afro-caribéenne, asiatique et mixte ne permettait pas d'évaluer indépendamment les caractéristiques de population d'intérêt comme les enfants originaires d'Asie ou d'Afrique.



## C. Perspectives

Après analyse multivariée, le délai entre « le début de la fièvre et l'initiation des immunoglobulines intraveineuses » inférieur ou égal à cinq jours, et la présence d'AAC à un mois du diagnostic étaient des facteurs associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV dans notre cohorte.

Intégrer un paramètre concernant les anomalies cardiaques, comme le Z-score à l'échographie, aux scores prédictifs de résistance aux IgIV paraît donc être intéressant.

Un score prédictif de résistance au traitement de première intention impose d'être performant au diagnostic, afin d'intensifier la prise en charge initialement chez les patients à risque. Mais dans notre population, la présence d'AAC à la première échographie cardiaque n'était pas significativement associée à une résistance aux IgIV. Ce résultat peut être induit par un effectif trop petit de l'échantillon de patients résistants (n = 18). Mais on peut aussi expliquer cette absence de différence statistique par la cinétique de formation des anévrismes, qui surviennent plutôt entre le 10<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour d'évolution de la maladie (3).

L'autre facteur associé à la résistance aux IgIV dans notre cohorte était le délai très court, inférieur ou égal à cinq jours, entre le début de la fièvre et le traitement par IgIV. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'avant cinq jours, les AAC ne sont pas encore constituées chez ces patients (3). L'échographie cardiaque au diagnostic sera donc probablement normale, ne faisant à priori pas un bon critère de diagnostic des patients résistants aux IgIV.

Mais dans la littérature, comme évoqué dans la *Partie VI. A. 4. a. Facteurs associés à la résistance aux immunoglobulines dans notre étude*, deux études rétrospectives de 2018 ont trouvé une association significative entre la présence des AAC à l'échographie initiale et la résistance aux IgIV (69, 105). Dans la seconde étude, l'échographie était réalisée à sept jours du diagnostic (105). Ces études suggèrent que chez les patients résistants aux IgIV, les AAC seraient plus précoces, survenant probablement avant 10 jours d'évolution, et pourraient participer à réaliser un diagnostic plus rapide de ces patients à risque de complications (69, 105).

Ces éléments font donc discuter l'intérêt d'une échographie cardiaque systématique au diagnostic, même en cas de maladie de Kawasaki typique. Une

anomalie initiale pourrait orienter vers une résistance aux IgIV (69, 105). D'autres études sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

La maladie de Kawasaki a une part génétique reconnue dans sa physiopathologie (3, 29, 30). Les études épidémiologiques montrent qu'elle est plus fréquente en Asie de l'Est qu'en Amérique du Nord ou en Europe, étayant cette hypothèse (17-20). Plusieurs études d'association pangénomique ont identifié des loci de susceptibilité pour la MK (3, 29-30). Récemment, une étude taïwanaise de 2017 a trouvé 11 loci de nucléotides peptiques significativement associés à la résistance aux IgIV, et a proposé un modèle prédictif à partir de ces résultats génétiques pour dépister une résistance aux IgIV chez les patients atteints de MK (107).

Nous pouvons émettre l'hypothèse que si ces variations génétiques sont potentiellement responsables de la résistance à la première perfusion d'IgIV chez certains patients, elles peuvent aussi induire une survenue plus précoce des AAC et donc expliquer les résultats des études citées ci-dessus (69, 105).

Intégrer ces mutations génétiques identifiées (107) au faisceau d'arguments permettant d'identifier les patients résistants aux IgIV semble intéressant, mais cette hypothèse nécessite de solides études pour être validée.

Dans la littérature, d'autres facteurs prédictifs de résistance aux IgIV ont été rapportés comme la proportion de polynucléaires neutrophiles (PNN) (75, 102), le taux de procalcitonine (PCT) (108), d'albumine (12, 76, 102, 109), ou d'IL-6 (110).

Dans notre cohorte, la proportion de PNN et le taux de PCT n'étaient pas significativement associés à la résistance aux IgIV. Le taux d'albumine était un critère semblant intéressant, mais manquant dans la plupart de nos dossiers, car très rarement prélevé en pratique courante. Il n'a donc pas pu être testé dans notre travail. De nombreuses études associent l'albuminémie basse à une résistance aux IgIV (15, 76, 102, 109). Cette hypoalbuminémie pourrait être expliquée par l'inflammation intense causée par la vascularite avec cascade immunitaire, entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire et de potentielles lésions hépatiques, avec fuite d'albumine et diminution de sa synthèse (3).

Le taux d'IL-6 n'est pas un paramètre biologique prélevé en pratique courante chez les patients atteints de maladie de Kawasaki. L'étude de *Wu et al.* retrouvait une association forte entre un taux d'IL-6 élevé et la résistance aux IgIV (110). Ils ont

mis en évidence une sensibilité de 60% et une spécificité de 66,3% pour un taux d'IL-6 supérieur ou égal à 26,4 pg/mL, prédictif de résistance aux IgIV (110).

La méta-analyse la plus récente étudiant les facteurs prédictifs de résistance aux IgIV regroupait 18 études asiatiques et cinq non-asiatiques (111). Elle date de 2020 et regroupait 16 688 patients (111). La résistance aux IgIV était significativement associée à une anémie sévère, une hypoalbuminémie, une thrombopénie, une augmentation du taux de VS, de bilirubine totale, d'ALAT et de polynucléaires neutrophiles (111). Mais le design des études incluses différait concernant la définition de la résistance aux IgIV et la dose d'IgIV administrée, induisant des biais (111).

Un score prédictif de résistance à la première perfusion d'immunoglobulines dans les populations caucasiennes reste à élaborer, avec des pistes de recherche variées. Un traitement initial d'emblée intensifié permettrait de prévenir la formation des AAC chez ses patients à risque globalement majoré, avec amélioration du pronostic à court et à long terme.

## VII. CONCLUSION

Dans notre étude rétrospective, monocentrique et indépendante d'enfants français atteints de la maladie de Kawasaki, les performances du score Kawanet étaient insuffisantes, ne permettant pas de dépister au diagnostic les patients résistants à la première perfusion d'IgIV de façon fiable.

Les scores japonais appliqués à notre population n'étaient pas plus performants, en dehors du score de Kobayashi qui présentait une sensibilité et une spécificité intéressantes dans le sous-groupe de patients originaires d'Afrique du Nord-Moyen Orient.

Deux facteurs associés à une résistance à la première perfusion d'IgIV ont été identifiés dans notre cohorte : le délai entre « le début de la fièvre et l'initiation des immunoglobulines intraveineuses » inférieur ou égal à cinq jours, et la présence d'anomalies des artères coronaires à un mois du diagnostic.

Un score prédictif de résistance à la première dose d'immunoglobulines dans les populations non-japonaises est indispensable pour initier un traitement efficace d'emblée chez les patients à risque, et prévenir les complications cardiaques.

L'intégration dans ce score d'un délai court entre « le début de la fièvre et l'initiation des immunoglobulines intraveineuses » semble être pertinent. Bien que non retrouvées dans notre cohorte, des anomalies initiales à l'échographie cardiaque pourraient aussi orienter vers une résistance aux IgIV.

L'étude des performances du score Kawanet nécessite d'autres travaux, et notamment prospectifs, permettant de s'affranchir des nombreux biais induits par le design rétrospectif.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974 Sep;54(3):271-6.
- (2) Kawasaki T. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1-38.
- (3) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-99.
- (4) Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2004;14(5):361-6.
- (5) Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003 Apr;24(2):145-8.
- (6) Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Jul;154(7):694-9.
- (7) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Dec;17(12):1144-8.
- (8) Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, Phornphutkul C. Management and outcome of intravenous gammaglobulin-resistant Kawasaki disease. *Singapore Med J*. 2006 Sep;47(9):780-4.
- (9) 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.

- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Arane K, Mendelsohn K, Mimouni M, Mimouni F, Koren Y, Brik Simon D, et al. Japanese scoring systems to predict resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease were unreliable for Caucasian Israeli children. *Acta Paediatr*. 2018 Dec;107(12):2179-84.
- (13) Fabi M, Andreozzi L, Corinaldesi E, Bodnar T, Lami F, Cicero C, et al. Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort. *Eur J Pediatr*. 2019 Mar;178(3):315-22.
- (14) Jakob A, von Kries R, Horstmann J, Hufnagel M, Stiller B, Berner R, et al. Failure to Predict High-risk Kawasaki Disease Patients in a Population-based Study Cohort in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Sep;37(9):850-5.
- (15) 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):831-35.e3.
- (16) Piram M, Darce Bello M, Tellier S, Di Filippo S, Boralevi F, Madhi F, et al. Defining the risk of first intravenous immunoglobulin unresponsiveness in non-Asian patients with Kawasaki disease. *Sci Rep*. 2020 Feb 20;10(1):3125.
- (17) Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. *Pediatr Int*. 2019 Apr;61(4):397-403.
- (18) Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;29(6):483-8.
- (19) Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J*. 2010 Aug;69(8):194-7.

- (20) Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85.
- (21) 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):695-9.e1.
- (22) Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul;28(1):253-7.
- (23) Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38998.
- (24) Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Sep 13;22(10):75.
- (25) Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*. 2005 Jul;9(4):185-94.
- (26) Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Rand KH, Tretiakova MS, Perlman EJ, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a « new » virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2011 Apr 1;203(7):1021-30.
- (27) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J*. 2014;78(10):2521-62.
- (28) Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr*. 2003 Jun;92(6):694-7.
- (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) Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Feb;4(1):16-25.

- (31) Aranda F. Maladie de Kawasaki: état des connaissances et études de cas. Thèse Doctorat : Sciences médicales : Pédiatrie : Limoges : 2019.
- (32) Marsaud C, Koné-Paut I. Maladie de Kawasaki. *J Pediatr Pueric*. 2018 Nov;31(5):225-34.
- (33) Piram M. Signes cutanés des maladies de système et des vascularites. Cours n°19, Diplôme Interuniversitaire de Dermatologie Pédiatrique (DIU). Société Française de Dermatologie Pédiatrique. 2019-2020.
- (34) Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, Salgado A, Shimizu C, Kruk P, et al. Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1259-63, 1263.e1-2.
- (35) 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.
- (36) Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):430-3.
- (37) Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):e1434-40.
- (38) Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Oct;50(10):952-6.
- (39) Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr*. 1991 May;118(5):680-6.
- (40) Kim JH, Yu JJ, Lee J, Kim M-N, Ko HK, Choi HS, et al. Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2012 Dec;55(12):470-3.
- (41) Jaggi P, Kajon AE, Mejias A, Ramilo O, Leber A. Human adenovirus infection in Kawasaki disease: a confounding bystander? *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):58-64.



- (42) Song E, Kajon AE, Wang H, Salamon D, Texter K, Ramilo O, et al. Clinical and Virologic Characteristics May Aid Distinction of Acute Adenovirus Disease from Kawasaki Disease with Incidental Adenovirus Detection. *J Pediatr*. 2016 Mar;170:325-30.
- (43) Santé publique France. (page consultée le 01/09/2021). Banque de données en santé publique, [en ligne]. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims>
- (44) Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Jun;38:51-7.
- (45) Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Dec;30(12):1022-6.
- (46) Shike H, Kanegaye JT, Best BM, Pancheri J, Burns JC. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):440-3.
- (47) Bonnet D. (page consultée le 06/07/2021). L'échographie au quotidien dans un hôpital pédiatrique, *Réalités cardiologiques*, 2010, [en ligne]. <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/02>
- (48) Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e234-41.
- (49) Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 4;57(1):86-92.
- (50) De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998 Aug;133(2):254-8.

- (51) Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y, Ueda K, Shimizu C, Sun X, et al. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):3825-8.
- (52) Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010 Feb;31(2):242-9.
- (53) 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 Venereol*. 2014 Dec;141(12):S253-4.
- (54) 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.
- (55) 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*. 2011 Jun;49(6):459-67.
- (56) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986 Aug 7;315(6):341-7.
- (57) Muniz J-CG, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):239-44.
- (58) Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Tremoulet AH, Molkara DP, Frazer JR, et al. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with Fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Sep;31(9):924-6.
- (59) Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783-9.
- (60) Taddio A, Rossi ED, Monasta L, Pastore S, Tommasini A, Lepore L, et al. Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):223-8.

- (61) Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(7):819-25.
- (62) Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. (page consultée le 23 avril 2021). Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4) :CD004000, [en ligne]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544780/>
- (63) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997 Dec;131(6):888-93.
- (64) 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.
- (65) Nolan BE, Wang Y, Pary PP, Luban NLC, Wong ECC, Ronis T. High-dose intravenous immunoglobulin is strongly associated with hemolytic anemia in patients with Kawasaki disease. *Transfusion*. 2018 Nov;58(11):2564-71.
- (66) Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C, et al. Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6):e20170098.
- (67) Baumer JH, Love SJL, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. (page consultée le 23 avril 2021). Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004175, [en ligne]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004175.pub2/full>
- (68) Lee G, Lee SE, Hong YM, Sohn S. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *Korean Circ J*. 2013 Mar;43(3):182-6.
- (69) Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Israeli Kawasaki Group. Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Feb;7(1):25-9.
- (70) Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008 Jul;153(1):117-21.

- (71) Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Feb;27(2):155-60.
- (72) Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Takeuchi K, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Feb;30(2):145-7.
- (73) Shashaani N, Shiari R, Karimi A, Salehi S, Ghanaei R, Hassas Yeganeh M, et al. Determination of the Relationship Between Kobayashi, Sano, and Egami Criteria and Prevalence of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Coronary Artery Aneurysm in Iranian Children with Kawasaki Disease. *Open Access Rheumatol*. 2020 Aug 26;12:187-92.
- (74) Song R, Yao W, Li X. Efficacy of Four Scoring Systems in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children with Kawasaki Disease in a Children's Hospital in Beijing, North China. *J Pediatr*. 2017 May;184:120-4.
- (75) Kim BY, Kim D, Kim YH, Ryoo E, Sun YH, Jeon I-S, et al. Non-Responders to Intravenous Immunoglobulin and Coronary Artery Dilatation in Kawasaki Disease: Predictive Parameters in Korean Children. *Korean Circ J*. 2016 Jul;46(4):542-9.
- (76) Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015 Apr;100(4):366-8.
- (77) Berdej-Szczot E, Małecka-Tendera E, Gawlik T, Firek-Pędras M, Szydłowski L, Gawlik A. Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children with Kawasaki disease. *Kardiol Pol*. 2017;75(3):261-6.
- (78) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics*. 1979 Feb;63(2):175-9.
- (79) Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr*. 2003 Jun;142(6):601-3.
- (80) Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. (page consultée le 25 avril 2021). Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children.

Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 27;1(1):CD011188, [en ligne].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464937/>

(81) Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study. *Pediatr Cardiol*. 2013 Apr;34(4):959-63.

(82) Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013 Jan;99(2):76-82.

(83) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):663-75.

(84) Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):336-41.

(85) 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.

(86) Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):e17-23.

(87) 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.

(88) Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013 Aug;163(2):521-6.

(89) Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011 Apr;158(4):644-649.e1.

- (90) Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep*. 2018 Jan 31;8(1):1994.
- (91) 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.
- (92) Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, Portman MA. Prospective open-label trial of Etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2010 Dec;157(6):960-966.e1.
- (93) Portman MA, Dahdah NS, Slee A, Olson AK, Choueiter NF, Soriano BD, et al. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019 Jun;143(6):e20183675.
- (94) Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Cyclosporin: A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Oct;30(10):871-6.
- (95) Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1128-37.
- (96) Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev*. 2018 Aug;17(8):768-74.
- (97) Beaujour G. (page consultée le 20 juillet 2021). Predicting resistance to immunoglobulin in Kawasaki disease in European patients: investigating the performance of the KAWANET score in an independent monocentric French cohort. Poster S5-P14 présenté au congrès EURO-KIDs, 2021 Jan, [en ligne]. <https://www.alphavisa.com/euro-kids/2021/e-posters-2.php>
- (98) Baselli LA. (page consultée le 20 juillet 2021). Performance of the new Kawanet scoring system for the risk of IVIG resistance in an Italian cohort of

patients. Poster S5-P03 présenté au congrès EURO-KIDs, 2021 Jan, [en ligne]. <https://alphavisa.com/euro-kids/2021/e-posters-2.php>

(99) Son MBF, Gauvreau K, Kim S, Tang A, Dedeoglu F, Fulton DR, et al. Predicting Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease at a North American Center: An Assessment of Baseline z Scores. *J Am Heart Assoc.* 2017 May 21;6(6):e005378.

(100) Padilla LA, Collins JL, Idigo AJ, Lau Y, Portman MA, Shrestha S. Kawasaki Disease and Clinical Outcome Disparities Among Black Children. *J Pediatr.* 2021 Feb;229:54-60.e2.

(101) Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y, Xu Q, Sun L, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *Eur J Pediatr.* 2018 Aug;177(8):1279-92.

(102) Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, Beyler C, Melki I, Faye A, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IVIg and development of coronary artery lesions. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jul 18;16(1):48.

(103) Wu S, Liao Y, Sun Y, Zhang C-Y, Zhang Q-Y, Yan H, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in children. *World J Pediatr.* 2020 Dec;16(6):607-13.

(104) Qian W, Tang Y, Yan W, Sun L, Lv H. A comparison of efficacy of six prediction models for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Ital J Pediatr.* 2018 Mar 9;44(1):33.

(105) Cheng F, Kang L, Zhang F, Ma H, Wang X, Dong Y, et al. Analysis of hyperbilirubinemia in patients with Kawasaki disease. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 4;99(36):e21974.

(106) Bai L, Feng T, Yang L, Zhang Y, Jiang X, Liao J, et al. Retrospective analysis of risk factors associated with Kawasaki disease in China. *Oncotarget.* 2017 Apr 29;8(33):54357-63.

(107) Kuo H-C, Wong HS-C, Chang W-P, Chen B-K, Wu M-S, Yang KD, et al. Prediction for Intravenous Immunoglobulin Resistance by Using Weighted Genetic Risk Score Identified From Genome-Wide Association Study in Kawasaki Disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 Oct;10(5):e001625.

(108) Shao S, Luo C, Zhou K, Hua Y, Wu M, Liu L, et al. Predictive value of serum procalcitonin for both initial and repeated immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a prospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Nov 27;17(1):78.

(109) Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, Grasa Lozano CD, Aracil Santos J, et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One*. 2019 May 20;14(5):e0215665.

(110) Wu Y, Liu FF, Xu Y, Wang JJ, Samadli S, Wu YF, et al. Interleukin-6 is prone to be a candidate biomarker for predicting incomplete and IVIG nonresponsive Kawasaki disease rather than coronary artery aneurysm. *Clin Exp Med*. 2019 May;19(2):173-81.

(111) Liu G, Wang S, Du Z. Risk Factors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children With Kawasaki Disease: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Pediatr*. 2020 Apr 21;8:187.



## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »

**TITRE : Performances du score Kawanet et étude des facteurs de résistance aux immunoglobulines dans une cohorte multiethnique monocentrique d'enfants français atteints de la maladie de Kawasaki.**

**Objectifs** : 10 à 20 % des patients atteints de la maladie de Kawasaki sont résistants à la première perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV), et sont à risque majoré de développer des anomalies des artères coronaires. L'identification précoce de ces patients est cruciale afin d'intensifier le traitement initial. Les scores prédictifs de résistance aux IgIV existants ont montré des performances insuffisantes sur les populations non-japonaises. L'objectif principal de cette thèse est d'étudier le score français Kawanet récemment décrit sur une population indépendante multiethnique.

**Matériels et méthodes** : Les dossiers médicaux de tous les enfants atteints de la maladie de Kawasaki et hospitalisés au CHU de Bordeaux en France ont été rétrospectivement analysés, entre 2006 et 2020. Les scores prédictifs de résistance aux immunoglobulines, Kawanet et trois tests japonais, ont été étudiés. Les facteurs associés à la résistance aux IgIV dans notre population ont été identifiés par analyse multivariée.

**Résultats** : Au total, 119 enfants ont été inclus. 16% des patients étaient résistants à la première dose d'immunoglobulines. Le score Kawanet a montré une sensibilité de 44%, et une spécificité de 74%. Le score de Kobayashi avait des performances intéressantes dans le sous-groupe d'enfants originaires d'Afrique du Nord/Moyen-Orient. Les facteurs associés à une résistance aux IgIV étaient un délai entre « le début de la fièvre et le traitement par IgIV »  $\leq$  à 5 jours, et la présence d'anomalies des artères coronaires à un mois du diagnostic.

**Conclusion** : Dans notre population française multiethnique d'enfants atteints de la maladie de Kawasaki, les performances du score Kawanet étaient insuffisantes pour dépister les patients résistants à la première perfusion d'immunoglobulines.

---

**TITLE: Performances of the Kawanet score and study of predictors for immunoglobulin resistance in a multiethnic and monocentric cohort of French children with Kawasaki disease.**

**Objectives**: 10 to 20% of patients with Kawasaki disease are refractory to initial intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy, and are at highest risk of developing coronary artery abnormalities. Early identification of these patients is crucial to intensify initial treatment. Scoring systems to predict IVIG resistance showed insufficient performances in non-Japanese populations. The main objective is to study the French Kawanet score recently described, on an independent multiethnic population.

**Materials and methods**: We retrospectively reviewed medical records of all children with Kawasaki disease at the Bordeaux University Hospital in France, between 2006 and 2020. Scoring systems to predict IVIg resistance, Kawanet and three Japanese tests, were studied. Factors associated with resistance to IVIG in our population have been identified by multivariate analysis.

**Results**: Overall, 119 children were included. 16% of patients were unresponsive to the initial IVIg treatment. Kawanet score showed a sensitivity of 44%, and a specificity of 74%. Kobayashi's score had interesting performances in the North Africa / Middle East subgroup of children. Significant predictors of IVIg unresponsiveness were a delay between "onset of fever and treatment with IVIg"  $\leq$  5 days, and presence of coronary artery abnormalities at one month after diagnosis.

**Conclusion**: In our multi-ethnic French population with Kawasaki disease, performances of Kawanet score were insufficient to detect patients refractory to initial IVIg therapy.

---

**MOTS CLES** : Maladie de Kawasaki, facteurs prédictifs, résistance aux immunoglobulines intraveineuses, anomalies des artères coronaires

---

**DISCIPLINE** : Pédiatrie

**UFR DES SCIENCES MEDICALES** : Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, Espace Santé Case 16, 33076 BORDEAUX