

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2010

Thèse N° 101/10

# LA MALADIE DE KAWAZAKI (A propos de 23 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/06/2010

PAR

Mme. MERZOUK SIHAM

Née le 23 Avril 1984 à Tahar Essouk

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Enfant - Kawazaki - Fièvre - Desquamation - Anévrisme - Coronaire

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGE
Professeur de Pédiatrie	
M. AKOUDAD HAFID.....	
Professeur agrégé de Cardiologie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

# ABREVIATIONS

AAS	: Acide acétylsalicylique
ADP	: Adénopathies
AEG	: Altération de l'état général
Ag	: Antigènes
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ASLO	: Anticorps antistreptolysines streptococciques O
BPM	: Battement par minute
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD	: Coronaire droite
CG	: Coronaire gauche
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CPK_MB	: Créatinine phospho-kinase
CRP	: Protéine C réactive
Cx	: Artère circonflexe
EBV	: Virus d'Epstein Barr
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
ECG	: Electrocardiogramme
ED	: Examen direct
FC	: Fréquence cardiaque
FR	: Fréquence respiratoire
GB	: Globules blancs
GCS	: Glasgow coma score
gGT	: Gamma glutamyl transférase
GR	: Globules rouges
Hb	: Hémoglobine
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HMG	: Hépatomégalie
Ig	: Immunoglobulines
IGIV	: Immunoglobulines intraveineuses
IM	: Insuffisance mitrale
INR	: International normalized ratio

IT	: Insuffisance tricuspide
IVA	: Inter-ventriculaire antérieure
LDH	: Lactate déshydrogénase
Ly	: Lymphocytes
MAX	: Maximum
MI	: Membres inférieurs
MIN	: Minimum
MK	: Maladie de Kawasaki
MS	: Membres supérieurs
NFS	: Numération formule sanguine
PAL	: Phosphatases alcalines
PL	: Ponction lombaire
PNI	: Programme national d'immunisation
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PQ	: Plaquettes
Sd	: Syndrome
TA	: Tension artérielle
TC	: Tronc commun
TNF- $\alpha$	: Facteur de nécrose tumorale
VGM	: Volume globulaire moyen
VS	: Vitesse de sédimentation

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>ETUDE GENERALE DE LA MALADIE DE KAWASAKI.....</b>	<b>8</b>
I. Historique .....	9
II. Epidémiologie .....	10
III. Anatomie pathologique et physiopathologie .....	14
IV. Etiopathogénie .....	17
V. Clinique.....	21
1- Les critères classiques.....	21
2- Les autres manifestations .....	30
VI. Atteinte cardiovasculaire.....	32
1- L'atteinte cardiaque.....	32
2- Les atteintes vasculaires extracardiaques .....	43
VII. Anomalies biologiques.....	44
VIII. Diagnostic et formes cliniques .....	46
IX. Diagnostic différentiel .....	47
X. Traitement.....	49
1- Traitement initial .....	49
2- Traitement des patients résistants à la thérapie initiale .....	53
3- Prévention de la thrombose en cas d'anévrismes coronariens.....	54
4- Traitement des thromboses.....	55
5- Chirurgie et cathétérisme cardiaque interventionnel.....	56
XI. Evolution et suivi au long cours .....	57
1- Evolution des lésions coronaires .....	57
2- Suivi au long cours des patients atteints de maladie de Kawasaki .....	59
3- Coronarographie et coroscanner ?.....	62
<b>ETUDE PRATIQUE.....</b>	<b>64</b>
I. But de l'étude .....	65
II. Matériel et méthodes .....	65
1- Population d'étude .....	65
2- Méthodes .....	65
3- Données recueillies.....	66
3-1 Données épidémiologiques.....	66
3-2 Manifestations cliniques .....	67

3-3	Données biologiques .....	68
3-4	Anomalies cardiaques.....	69
3-5	Données radiologiques .....	70
3-6	Thérapeutique .....	70
3-7	Evolution .....	71
4-	Analyse statistique.....	71
III.	Observations cliniques.....	72
1-	Première observation .....	72
2-	Deuxième observation.....	77
3-	Troisième observation .....	81
4-	Quatrième observation.....	85
IV.	Tableaux récapitulatifs des observations.....	89
1-	Tableaux IV et V : Données épidémiologiques.....	89
2-	Tableaux VI et VII : Données cliniques.....	91
3-	Tableaux VIII et IX : Explorations para cliniques .....	99
4-	Tableau X : Traitement et évolution.....	103
V.	Résultats .....	104
1-	Epidémiologie .....	104
1-1	Sexe ratio.....	104
1-2	Age .....	104
1-3	Milieu .....	105
1-4	Niveau socioéconomique.....	106
1-5	Saisonnalité .....	106
1-6	Délai de consultation .....	106
1-7	Traitements reçus avant l'admission.....	106
1-8	Antécédents .....	107
1-9	Durée d'hospitalisation.....	107
2-	Etude clinique .....	108
2-1	Motif de consultation .....	108
2-2	Signes d'appel.....	108
2-3	La fièvre.....	111
2-4	Les cinq autres critères .....	111
2-5	Examen cardiovasculaire .....	113

2-6	Autres manifestations.....	114
3-	Résultats biologiques.....	116
3-1	Numération Formule Sanguine .....	116
3-2	Protéine C Réactive, Vitesse de Sédimentation, Fibrinogène.....	118
3-3	Ionogramme, fonction hépatique .....	120
3-4	Examen Cytobactériologique des Urines, Ponction Lombar.....	121
3-5	Enzymes cardiaques.....	121
3-6	Autres examens.....	122
4-	Anomalies cardiaques.....	123
5-	Anomalies radiologiques atypiques.....	125
6-	Traitement.....	126
6-1	Immunoglobulines intraveineuses .....	126
6-2	Aspirine .....	126
6-3	Corticothérapie.....	127
6-4	Effets secondaires du traitement .....	128
7-	Evolution et recul.....	128
VI.	Discussion .....	130
1-	Profils épidémiologique, clinique, biologique et évolutif.....	130
1-1	Données épidémiologiques.....	130
1-2	Etude clinique.....	134
1-3	Bilan biologique .....	137
1-4	L'atteinte cardiaque.....	141
1-5	Evolution .....	142
2-	Difficultés pratiques.....	144
2-1	Les formes atypiques .....	144
2-2	Disponibilité des immunoglobulines .....	145
2-3	Place des corticoïdes.....	146
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>147</b>
	RESUME.....	151
	BIBIOGRAPHIE.....	157
	ANNEXE .....	183

# INTRODUCTION

La maladie de KAWASAKI (MK) est une vascularite systémique aiguë fébrile atteignant avec prédilection le nourrisson et le jeune enfant et dont la gravité est attribuée, en l'absence de diagnostic et de traitement précoce, à des complications cardiovasculaires essentiellement coronariennes [1, 2].

Décrite pour la première fois au Japon en 1967 par Tomisaku Kawasaki à propos d'une série de 50 enfants atteints d'un « nouveau syndrome » : le syndrome « adéno-cutanéomuqueux aigu fébrile », la MK a ensuite été rapportée dans le monde entier [1, 3, 4, 5]. Le tableau clinique associé à une fièvre très élevée et persistante, des signes cutanéomuqueux (conjonctivite, pharyngite, langue framboisée, chéillite, éruption cutanée polymorphe, modifications des extrémités) et des adénopathies (ADP) cervicales non purulentes. D'autres manifestations n'entrant pas dans la définition classique peuvent exister au cours de la maladie et égarer initialement le diagnostic [1, 6]. L'étiopathogénie de ce syndrome reste inconnue et plusieurs théories ont été proposées [6, 7, 8]. En l'absence de test biologique spécifique, son diagnostic se pose sur des critères cliniques après exclusion d'autres diagnostics [1, 9, 10]. Son traitement fait appel aux Immunoglobulines intraveineuses (IGIV) qui permettent de diminuer la fréquence des atteintes coronaires [2, 10].

A partir de 23 observations, recensées dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) HASSAN II de Fès entre Janvier 2001 et Décembre 2009, et de la revue de la littérature, nous nous proposons d'étudier les profils épidémiologique, clinique, biologique, et évolutif de la MK, de faire ressortir les difficultés pratiques (formes atypiques, disponibilité des Immunoglobulines (Ig), place des corticoïdes) et d'élucider l'atteinte cardiaque dans le cadre de la MK.



**ETUDE GENERALE DE LA**  
**MALADIE DE KAWASAKI**

## I. Historique

En Janvier 1961, le Dr. Tomisaku Kawasaki, pédiatre japonais à l'Hôpital de la Croix Rouge à Tokyo, voit son premier cas d'une nouvelle maladie associant une fièvre et des signes cutanéomuqueux chez un enfant de quatre ans et trois mois [9, 11]. Trois ans plus tard, il présente 22 cas, observés depuis 1961, d'un nouveau syndrome nommé « le syndrome cutanéomuqueux et oculaire » (MCOS : Mucocutaneous Ocular Syndrome). En 1965, le Dr. Noboru Tanaka, réalise l'autopsie d'un enfant atteint de ce syndrome, décédé soudainement, mettant en évidence des thromboses coronaires [4].

En 1967, le Dr. Kawasaki décrit en Japonais, un syndrome clinique observé chez 50 nourrissons et jeunes enfants, qu'il appela le « syndrome adéno-cutanéomuqueux » (M.L.N.S. ou M.C.L.S.: Mucocutaneous Lymph-Node Syndrome) [12]. A l'époque, Kawasaki pensait qu'il s'agit une maladie bénigne et sans séquelles et n'imaginait pas qu'un jour elle serait reconnue comme la cause la plus fréquente de cardiopathies acquises chez l'enfant en Asie et en Occident [13, 14, 15]. La publication de l'article de Kawasaki a entraîné de nombreuses controverses dans toute la communauté médicale japonaise, notamment sur le lien possible entre ce nouveau syndrome et de potentielles complications cardiaques [4, 16].

En 1970, financé par le gouvernement japonais, le comité de recherche sur ce syndrome fut créé (Japanese MCLS Research Committee). Il formula la première définition de cas et lança la première enquête épidémiologique nationale [3, 4, 11, 16] dont les résultats résolurent les controverses. Ainsi, lorsqu'en 1974, Kawasaki publia son premier article en anglais sur sa série originale de 50 cas, le lien entre le

« syndrome adéno-cutanéomuqueux » et une vascularite des artères coronaires fut bien établi [3, 4, 9]. En 1976, ce comité a estimé que l'information était suffisamment disponible pour accepter le « syndrome adéno-cutanéomuqueux » comme une entité nosologique qu'on baptisa « la maladie de Kawasaki » [4, 9, 17].

Depuis 1970, les cas se multiplièrent au Japon, aux Etats-Unis et dans le monde entier [4, 17-29]. La cause de cette mondialisation de la MK dans les années 1960-1970 reste inconnue, malgré les multiples explications proposées [4].

Un autre problème d'ordre nosologique a surgi avec l'émergence de la MK : celui du diagnostic différentiel avec la périartérite noueuse du nourrisson dont les caractéristiques cliniques et histologiques sont très voisines, laissant croire qu'il s'agit de deux entités d'une même maladie [4, 7, 16, 23, 30-32].

## II. Epidémiologie

La maladie de Kawasaki est la première cause de cardiopathies acquises chez l'enfant dans les pays industrialisés (dans les pays en voie de développement, la première cause reste le rhumatisme articulaire aigu) [11, 33]. C'est la vascularite la plus fréquente en pédiatrie, après le purpura rhumatoïde [6, 34].

Même si cette maladie a été rapportée dans le monde entier, son incidence varie considérablement en fonction de l'origine ethnique de la population et de la méthode de détermination des cas (elle demeure la plus fréquente dans les populations asiatiques et en particulier au Japon [1, 10]) ; Des rapports récents suggèrent que l'incidence annuelle est d'environ 20 à 25 cas pour 100 000 enfants de moins de cinq ans en Amérique du Nord, avec l'incidence la plus élevée étant de

188/100 000 enfants de moins de cinq ans signalée au Japon [35]. Les séries européennes ont estimé une incidence de la MK entre 3,1 et 8,1 pour 100 000 enfants âgés de moins de cinq ans [36-38].

Globalement, l'incidence de la MK a augmenté régulièrement pendant les dernières décennies, même si cette augmentation n'est pas constante dans tous les pays [33, 39]. On observe une périodicité saisonnière, et des épidémies ont été rapportées avec une augmentation brutale d'incidence sur une période de quelques mois, notamment aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, en Nouvelle Zélande, en Corée, au Taiwan et en Europe [1, 6, 33, 39, 40]. La majorité (80 %) des patients ont moins de cinq ans, avec un pic d'incidence vers l'âge de 12 mois. La maladie est rare avant l'âge de trois mois, et très rare chez les adolescents et les adultes. Elle est plus fréquente chez les garçons, avec un rapport garçon/ fille de 1,5 aux États-Unis (1,3 au Japon) [1, 6, 40] (Tableau I).

Les taux de récurrence (chez le même malade) et de survenue familiale de la MK sont les mieux documentées dans la littérature japonaise, ces taux peuvent être plus faibles dans les autres races et ethnies. La proportion de cas avec une histoire familiale de MK au Japon est d'environ 1% [10]. Les taux de récurrence de la maladie restent faibles : 2,3% aux États-Unis [41], environ 3% au Japon (3,3% lors de la 14<sup>ème</sup> enquête épidémiologique nationale et 3,7% pendant la 18<sup>ème</sup> enquête) [42-44], 2% en Corée, 1,5% à Taiwan et 1,4% en Chine [40].

Au Japon, le taux de mortalité de la maladie de Kawasaki était de 0,08% en 1998. Il est plus élevé chez l'enfant de moins d'un an (0,16%) que chez l'enfant de plus d'un an (0,05%). Ce taux était supérieur à 1 % avant 1975 et supérieur à 0,3%

avant 1984, mais il a diminué à moins de 0,1% après l'introduction du traitement par immunoglobulines intraveineuses (IGIV) [43]. D'après les résultats de la 18<sup>ème</sup> enquête nationale, ce taux a atteint 0,04% en 2005 [44]. Aux États-Unis, le taux de mortalité à l'hôpital est d'environ 0,17% (les chercheurs ont utilisé les données administratives qui peuvent comprendre des réadmissions pour la maladie coronarienne). Pratiquement tous les décès chez les patients avec une maladie de Kawasaki résultent de ses séquelles cardiaques [10].

Afin de connaître le risque à long terme des patients atteints de MK par rapport à la population générale, une étude cohorte a été menée par Yosikazu Nakamura et al. 52 hôpitaux ont collecté les renseignements sur tous les patients ayant un diagnostic nouveau de MK entre Juillet 1982 et Décembre 1992. Ces patients ont été suivis jusqu'au 31 Décembre 2004 ou jusqu'à leur mort. Le Quotient de Mortalité Standardisé (QMS) est de 1,14. Pour les patients sans séquelles cardiaques le QMS après la phase aiguë est de 0,71 mais il augmente à 2,55 pour les hommes ayant des séquelles cardiaques [45].

En France, l'affection est surtout reconnue depuis 1977 [12] et son épidémiologie n'est pas évaluée de façon systématique, mais en 1998, on estimait à environ 200, le nombre de nouveaux cas décrits annuellement [1]. En 2006, une étude descriptive prospective multicentrique (étude cohorte) réalisée au Nord de la France sur une période d'une année a estimé l'incidence de la maladie à neuf pour 100 000 enfants de moins de cinq ans. L'âge moyen des patients était de 37 mois avec 77% des cas âgés de moins de cinq ans et un sexe ratio de 2,9 [36]. Une autre étude, cette fois-ci rétrospective monocentrique, a été réalisée entre juillet 1979 et

Avril 2007 et a recensé 213 patients. L'âge médian au moment du diagnostic était de deux ans (intervalle de 1 jour à 14,7 ans) et le sexe ratio était de 1,5 [41].

Tableau I : Comparaison des caractéristiques épidémiologiques de la MK entre les pays [40].

Pays	Auteurs	Période	Incidence pour 100 000 enfants âgés de < 5ans	Sexe ratio	Pic saisonnier	pic d'âge (mois)	Taux de récurrence (%)	Taux d'anévrismes coronariens (%)
Japon	Yanagawa et al.	1999-2002	137,7	1,3	Jan., Juin-Aout	9-11	ND	17,2
Corée	Park et al.	2003-2005	105	1,52	Mai-Juillet	6-12	2	18,8
Taiwan	Chang et al.	1996-2002	66	1,7	Mai-Juillet	7	1,3	7,3
Chine, Pékin	Du et al.	2000-2004	40,9-55,1	1,83	Printemps et été	12	1,4	20,6
Chine, Hong Kong	Ng et al.	1994-2000	39	1,7	Printemps et été	ND	ND	5
Canada	Newburger et al.	1998-2000	20,6	2,03	Déc.-Jan.	ND	ND	4,1
États-Unis	Holman et al.	2000	17,1	1,5	ND	ND	ND	ND
	Belay et al.	1994-2003	ND	1,5	Jan.-Mars	ND	ND	12,9
Irlande	Lynch et al.	1996-2000	15,2	2,33	Nov.-Jan.	ND	ND	4,6
Nouvelle-Zélande	Heaton et al.	2000-2001	8	1,7	Mars-Mai	ND	ND	26
Danemark	Fischer et al.	1981-2004	3,6	1,58	Nov.-Jan.	4-6	ND	2,3

ND : Donnée non disponible

### III. Anatomie pathologique et physiopathologie

La MK est un syndrome inflammatoire aigu qui prend la forme d'une vascularite systémique. En 2006, un groupe de consensus de la Ligue Européenne Contre le Rhumatisme (the European League Against Rheumatism : EULAR) et de la Société Européenne de Rhumatologie Pédiatrique (the Paediatric Rheumatology European Society : PReS) a proposé une classification des vascularites pédiatriques en fonction de la taille des vaisseaux les plus touchés. La MK fait partie des vascularites ayant un tropisme particulier pour les artères de calibre moyen [46]. Cependant, les examens anatomopathologiques révèlent que, dans une moindre mesure, les artérioles, les artères de plus gros calibre, les capillaires et les veines sont aussi touchés [11, 47, 48].

La particularité de l'artérite de la MK est la présence de lésions à différents stades de progression chez le même patient à un moment donné [49, 50]. La formation et le développement des lésions artérielles surviennent par atteinte progressive des trois tuniques de la paroi vasculaire et impliquent un œdème important ainsi qu'une infiltration par des lymphocytes (Ly) T CD 8+ et des macrophages avec peu ou pas de nécrose fibrinoïde [9]. On constate, tout d'abord, un œdème de la media avec une dissociation des cellules musculaires lisses (qui est plus évidente du côté externe) et un gonflement des cellules endothéliales avec un œdème sous-endothélial ; la limitante élastique interne reste intacte à ce stade [10]. L'augmentation de la perméabilité capillaire, liée à une augmentation de la concentration en Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire (VEGF), pourrait être la cause de l'œdème des parois vasculaires [9, 41, 51]. Vers le 7<sup>ème</sup> -9<sup>ème</sup> jour, on remarque un infiltrat de neutrophiles puis rapidement (vers le dixième jour) de

lymphocytes (essentiellement des lymphocytes T CD8+), de cellules sécrétrices d'IgA et de monocytes/macrophages. Il existe, alors, une destruction de la limitante élastique interne et éventuellement une prolifération des fibroblastes [10]. L'inflammation devient transmurale, provenant à la fois de la lumière et de l'adventice [9] (voir figure 1). Puis, l'inflammation est remplacée par une fibrose progressive avec formation de cicatrices [10]. Les métalloprotéinases (MMP 9 et 2) sont très importantes dans ce processus de remodelage [10, 41].

Lorsque les phénomènes inflammatoires dépassent les processus de guérison, et que la paroi vasculaire devient incapable de résister à la pression artérielle, on assiste à une dilatation de la lumière vasculaire. La destruction de la limitante élastique interne semble jouer un rôle principal dans la formation des anévrismes [11]. La rupture des artères coronariennes est extrêmement rare, mais peut se produire au cours de la phase subaiguë [49, 50].

La sténose progressive résulte du remodelage actif avec prolifération intimale et néoangiogenèse ; l'intima est nettement épaissie et se compose de micro-vaisseaux disposés linéairement et d'une couche qui est riche en cellules musculaires lisses et en couches fibreuses. Plusieurs facteurs de croissance sont hautement exprimés à l'entrée et à la sortie des anévrismes, où ils sont activés par les forces de cisaillement importantes [10]. La prolifération myo-intimale et la sténose se produisent sur une période de plusieurs mois ou années, et ces lésions peuvent rester silencieuses jusqu'au moment de l'occlusion thrombotique aiguë, souvent des décennies après la phase aiguë [49, 50].



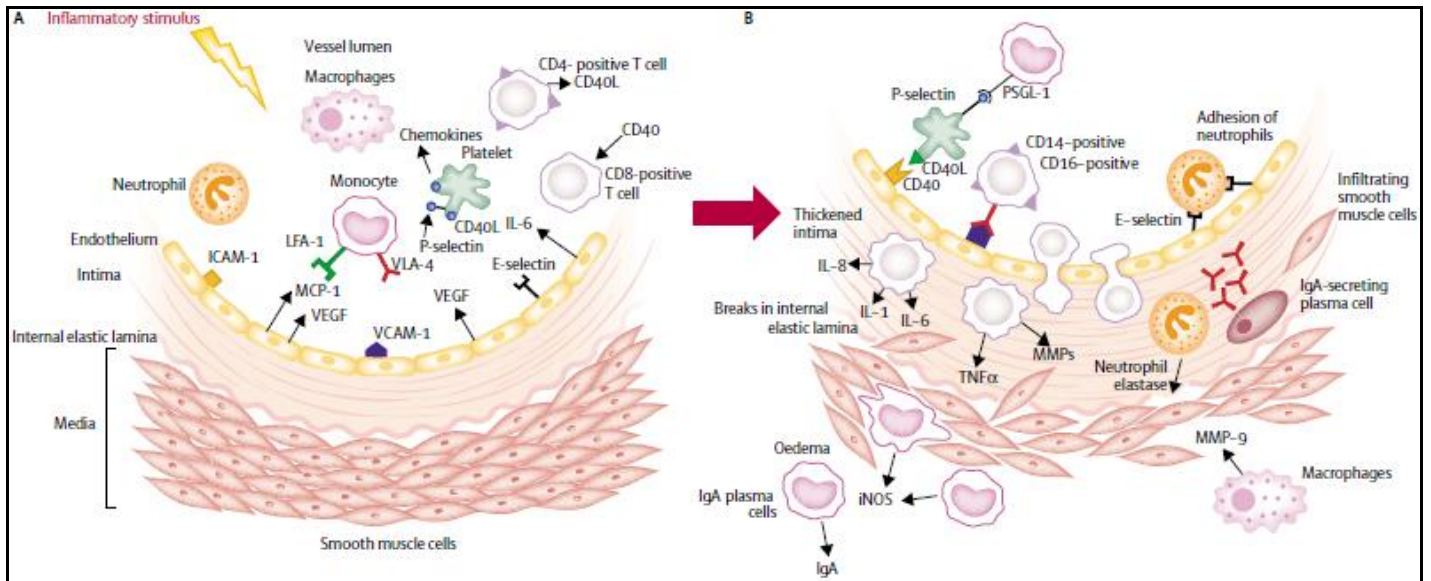


Figure 1 : Hypothèse de l'évolution de la vascularite dans la MK [9].

Un stimulus inflammatoire inconnu déclenche une cascade d'évènements qui, chez des personnes prédisposées génétiquement, engendre une infiltration par des cellules inflammatoires, une prolifération myo-intimale, une destruction de la media et un anévrisme des vaisseaux. A : initialement, des cellules mononuclées circulantes activées et des plaquettes interagissent avec des cellules endothéliales qui expriment à leurs surfaces des molécules d'adhésion : molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1), molécules d'adhésion vasculaire-1 (VCAM-1), les sélectines E et P (E-selectin et P-selectin), engendrant une migration des monocytes activés, des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Les cellules endothéliales activées secrètent une protéine (MPC-1) attirant les monocytes, et du Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire (VEGF) qui accroît la perméabilité vasculaire. B : Puis, les cellules inflammatoires traversent l'endothélium, s'accumulent dans l'intima et libèrent des molécules pro-inflammatoires dont des interleukines (IL) 1, 6 et 8, du Facteur de Nécrose Tumoral ( $TNF-\alpha$ ) et des métalloprotéinases (MMPs). Les polynucléaires neutrophiles libèrent une élastase qui détruit la limitante élastique interne. Les macrophages activés secrètent de l'acide nitrique synthétase (iNOS). Les cellules sécrétrices d'IgA infiltrent la media. L'épaississement de l'intima résulte de l'infiltration et de la prolifération des cellules musculaires lisses.

L'activation du système immunitaire est un élément central de la MK. Des cytokines (Facteur de Nécrose Tumorale (TNF- $\alpha$ ), interleukines 1, 6 et 8) ont des taux sériques et un nombre de récepteurs élevés [48, 52, 53]. Les monocytes/macrophages semblent aussi avoir un rôle important [48, 54-56]. Concernant la répartition et l'état d'activation des lymphocytes T au cours de la MK, de nombreuses données contradictoires ont été rapportées [57-60]. Ainsi, la MK est caractérisée par une lésion des cellules endothéliales qui pourrait être due à une activation marquée du système immunitaire associée à des anticorps cytotoxiques anti-cellules endothéliales [61] et une production accrue de cytokines [48].

#### IV. Etiopathogénie

L'étiopathogénie de la MK reste inconnue. Plusieurs hypothèses ont été émises, mais il est généralement admis que la maladie est déclenchée par un agent infectieux chez des individus génétiquement prédisposés [48].

##### Ø Une étiologie toxique ou environnementale :

Plusieurs agents ont été évoqués incluant les métaux lourds (notamment le mercure) [62], les produits à nettoyer les moquettes [63, 64], les médicaments [7, 10], l'exposition aux animaux domestiques, les vaccins [65], les humidificateurs [66], la résidence à proximité d'une source d'eau [67], les pesticides [10], les acariens [68] et les pollens [69]. Mais aucune étude reproductible n'a permis de mettre en évidence un lien entre l'exposition à l'un de ces agents et la survenue de la MK.

Ø Un processus auto-immun :

Un mécanisme auto-immun a également été proposé (anticorps lytiques vis-à-vis des cellules endothéliales [61, 70]), mais la résolution spontanée de la MK et son caractère non récurrent font que cette théorie soit moins plausible [48].

Ø Une origine infectieuse :

Les aspects cliniques et les arguments épidémiologiques ainsi que les résultats biologiques suggèrent fortement l'implication de certains agents infectieux [9, 10]. La liste des microorganismes évoqués est longue, mais aucune étude reproductible n'a pu incriminer l'un de ces agents, et les méthodes microbiologiques classiques, les recherches sérologiques, l'inoculation aux animaux et les techniques de biologie moléculaire n'ont pas réussi à identifier une cause infectieuse [7, 9, 10, 12, 48, 67, 71-89].

Ø Hypothèse d'un antigène conventionnel :

Les données actuelles évoquent l'implication d'une réponse immunitaire oligoclonale à un antigène conventionnel [50]. Ces idées rejoignent une étude récente, réalisée par Rowley et al., qui suggère qu'un agent infectieux encore non identifié (probablement un virus à ARN), pourrait entrer dans les voies respiratoires et, par l'intermédiaire des macrophages, diffuser vers les organes cibles (notamment les artères coronaires), où les plasmocytes producteurs d'immunoglobulines de classe A et les lymphocytes T CD8 + causeraient des dommages vasculaires [1, 89, 90].

Ø L'hypothèse toxinique :

L'activation du système immunitaire observée au cours de la phase aiguë de la MK pourrait être liée à l'intervention d'un superantigène [1, 7]. Cette hypothèse vient de la capacité des superantigènes à se lier directement à un grand nombre de lymphocytes et de cellules présentatrices d'antigènes et à déclencher une réaction immunitaire disproportionnée et non spécifique [88]. Ainsi, de petites quantités de toxines superantigéniques peuvent stimuler la production explosive de cytokines pro-inflammatoires, comme les interleukines 1, 2 et 6, par les lymphocytes T [91, 92].

Bien que des études antérieures aient démontré de façon indirecte la relation entre les superantigènes et la MK, les données restent controversées. L'isolement de bactéries productrices de superantigènes de patients atteints de la MK pourrait confirmer cette association, mais cela s'avère difficile car ces bactéries peuvent être présentes en faible concentration, difficiles à cultiver, ou non viables au moment de l'apparition de la maladie [60, 91, 93-96].

Le débat se poursuit concernant le mécanisme de l'activation immunitaire initiale, mais le scénario le plus probable, selon certains auteurs, est que des superantigènes et des antigènes conventionnels travaillent ensemble pour diriger une réponse immunitaire persistante aboutissant à la formation des lésions des artères coronaires [92, 96].

Ø Hypothèse génétique :

Le rôle de facteurs génétiques dans la maladie de Kawasaki était suspecté depuis longtemps devant la fréquence de cette affection chez les populations asiatiques (en particulier au Japon) et chez les Américains d'origine japonaise [97, 98].

L'existence de quelques rares cas familiaux ont conduit tout d'abord à la recherche d'un terrain génétique prédisposant, par les études du groupe HLA (Human Leukocyte Antigen), mais les résultats restent très divergents et on n'a pas encore prouvé une association consistante [7, 49, 99-105].

Des études récentes ont suggéré plusieurs polymorphismes fonctionnels relatifs à la susceptibilité à développer la MK ; aucun gène n'a néanmoins pu être mis en relation directe avec la maladie à l'heure actuelle [49]. Dans ce cadre, on a évoqué le rôle de plusieurs variantes fonctionnelles de gènes incluant : le gène de l'inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C (ITPKC) (dont le déficit, secondaire au polymorphisme génétique est responsable d'une activation incontrôlée des lymphocytes T) [106], les gènes de la protéine C réactive (CRP) et du TNF- $\alpha$  [107, 108], le gène de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 (IL-1Ra) [109], le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [110], le gène du facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires (VEGF) [111], le gène du récepteur aux chémokines (CCR5) [112], le gène de la lectine liant le mannose (Mannose-binding Lectin: MBL) [113], le gène de l'interleukine 18 (IL-18) [114], et les gènes des métalloprotéinases (MMP) 3 et 11 [115].

## V. Clinique

Les manifestations cliniques se divisent en : six signes principaux définissant les critères diagnostiques, et en manifestations plus rares n'entrant pas dans la définition classique.

### 1- Les critères classiques

#### Ø La fièvre :

La fièvre d'étiologie inconnue est un élément constant ; elle persiste pendant au moins cinq jours et ne répond pas aux antipyrétiques ni aux antibiotiques. Elle est rémittente ou continue allant de 38°C à 40°C, mais généralement sans prodromes tels que la toux, les éternuements ou la rhinorrhée. En l'absence de traitement approprié, la fièvre persiste pendant une durée moyenne de 11 jours (une à deux semaines), mais elle peut continuer pendant trois à quatre semaines, voire plus. Avec un traitement approprié, la fièvre disparaît généralement dans les deux jours [1, 10, 11].

#### Ø Les modifications des extrémités :

L'atteinte des extrémités est distinctive. Elle commence cinq jours après le début des symptômes, et comporte un érythème diffus des paumes et des plantes et/ou un œdème induré (parfois douloureux) des mains et des pieds (figures 2, 3 et 4). Plus tard, deux à trois semaines après le début de la fièvre et au moment de la convalescence, apparaît une desquamation très caractéristique : elle se fait en grands lambeaux, débute au pourtour des ongles et intéresse essentiellement la

pulpe des doigts, mais peut s'étendre à l'ensemble des paumes et des plantes (Figures 5 et 6). Un à deux mois après l'apparition de la fièvre, on peut noter une striation transversale, également très caractéristique, au niveau des ongles (les lignes de Beau) [7, 10, 11].

Ø L'éruption cutanée :

Une éruption érythémateuse apparaît généralement dans les cinq jours suivant l'apparition de la fièvre ; elle dure une semaine mais peut persister plus longtemps ou récidiver. Elle peut prendre différents aspects : morbilliforme, scarlatiniforme, rash urticarien, érythème polymorphe (lésions érythémato-papuleuses en cocarde) ou éruption micropustulaire ; le plus fréquent est une éruption maculo-papulaire diffuse (figures 7, 8 et 9). C'est une éruption extensive touchant les membres et le tronc. Signalons l'intérêt, pour un diagnostic précoce, du rash périnéal, très évocateur de la maladie, qui apparaît dans les trois à quatre premiers jours et qui desquame entre le cinquième et le septième jour (figure 10) [7, 10, 11].

Ø La conjonctivite :

La conjonctivite est bilatérale, non purulente et prédominante au niveau de la conjonctive bulbaire (figure 11). Elle est habituellement indolore et ne s'accompagne pas de photophobie. Elle débute, généralement, peu après le début de la fièvre (deux à quatre jours) et disparaît rapidement (en une ou deux semaines). L'examen systématique à la lampe à fente peut montrer une uvéite antérieure [7, 10, 11].

Ø Les modifications bucco-pharyngées :

Elles sont frappantes : lèvres sèches, fissurées et pouvant saigner au contact (chéillite), congestion de la muqueuse buccale (stomatite) et pharyngée, et saillie des papilles linguales donnant un aspect de langue framboisée (figures 12, 13, 14, 15 et 16) [7, 10, 11].

Ø L'atteinte des ganglions cervicaux :

C'est la moins fréquente des manifestations classiques ; elle réalise une tuméfaction volumineuse (diamètre supérieur à 1,5 cm), souvent unilatérale, tendue, ferme, douloureuse et qui va évoluer en quelques jours vers la rétrocession sans jamais se suppurer (figure 17) [7, 10, 11].





Figure 2 : Œdème des mains (Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).



Figure 3 : Erythème diffus des paumes des mains [11].



Figure 4 : Œdème et rougeur des pieds [9].



Figure 5 : Desquamation des mains commençant au pourtour des ongles (Cas numéro 20 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).



Figure 6 : Desquamation des mains qui se fait en lambeaux et débute au pourtour des ongles [11].

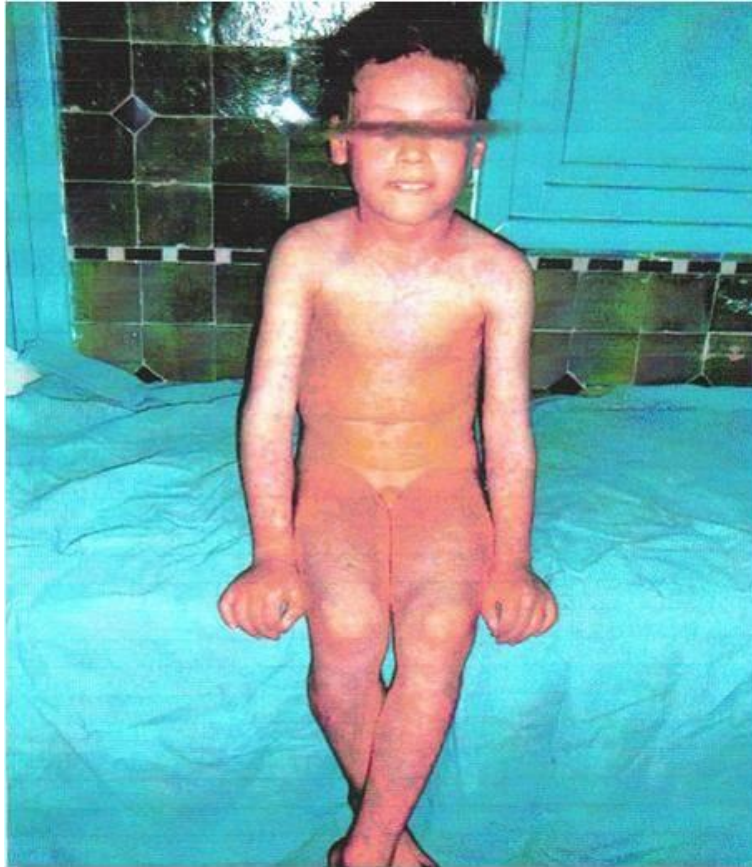


Figure 7 : Exanthème diffus avec début de desquamation (cas numéro 1 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).



Figure 8 : Exanthème diffus [11].



Figure 9 : Eruption cutanée érythémateuse [9].



Figure 10 : Erythème périnéal avec desquamation du siège (Service de Pédiatrie – CHU Hassan II – Fès).



Figure 11 : Rougeur oculaire (conjonctivite bilatérale non purulente) [9].



Figure 12 : Chéillite avec lèvres sèches et fissurées (Service de Pédiatrie – CHU Hassan II – Fès).

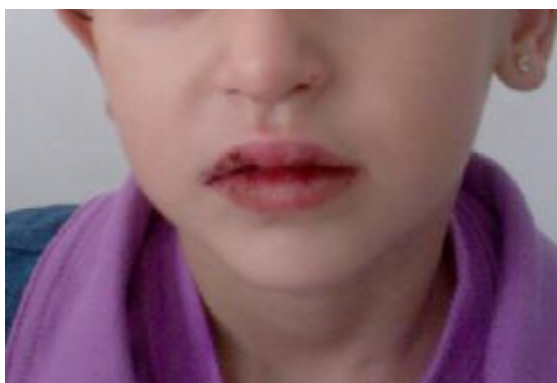


Figure 13 : Chéillite avec lèvres sèches, fissurées et saignant au contact (cas numéro 13 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II – Fès).



Figure 14 : Chéillite [9].





Figure 15 : Chéilite et langue framboisée [11].



Figure 16 : Langue framboisée [9].



Figure 17 : Adénopathies cervicales [11].

## 2- Les autres manifestations

D'autres symptômes cliniques non inclus dans la définition de la maladie peuvent être rencontrés au cours de la MK. Ils font souvent le sujet de rapports de cas dans la littérature.

Les manifestations digestives et/ou hépatiques: assez fréquentes ; elles peuvent être à type de diarrhée, vomissements, douleurs abdominales [1, 7] ou atteintes hépatiques [116, 117]. La présence d'un hydrocholécyste à l'échographie abdominale est également décrite [10, 118-120]. De rares cas se présentent sous la forme d'un abdomen chirurgical [121, 122], d'un syndrome de pseudo-obstruction intestinale [123, 124] ou de colite ischémique [125].

Les manifestations respiratoires : de rares cas d'infiltrats interstitiels et de nodules pulmonaires ont été décrits [126], ainsi que des atteintes pleurales [1, 10, 127, 128].

Les manifestations neuro-méningées : les troubles de conscience ou de comportement sont fréquents si l'on prend en considération la simple apathie ou l'état grognon [7]. Des méningites lymphocytaires aseptiques [7, 129] ou méningo-encéphalites [130] avec convulsions sont également rapportées [131]. Exceptionnellement il peut s'agir d'atteintes vasculaires cérébrales (hémiplégie) [132], de paralysie faciale périphérique transitoire [133] ou de pertes auditives sur les hautes fréquences (20-35 décibels) [1, 10].

Les manifestations oculaires : en plus de la conjonctivite appartenant aux critères classiques, des cas d'uvéites sont décrits [7, 134]. D'autres manifestations

oculaires comprennent la kératite ponctuée superficielle, les opacités vitréennes, l'œdème papillaire, l'ischémie rétinienne, l'occlusion vasculaire, la vascularite périorbitaire [117] et la névrite optique [135].

Les manifestations articulaires : à type d'arthralgies (souvent sans réelles arthrites) de topographies diverses selon le stade de la maladie [1, 7, 10, 136, 137].

Les manifestations génito-urinaires et/ou rénales : des urétrites, des vulvo-vaginites, des orchi-épididymites, une hydrocèle ont été rapportées [7]. Au niveau rénal, protéinurie, hématurie [138] et leucocyturie sont classiques [139, 140]. De rares cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés impliquant des mécanismes divers : syndrome hémolytique et urémique [141], néphrite tubulo-interstitielle [142, 143], et nécrose tubulaire [7]. Des hyponatrémies ont également été décrites [144, 145].

L'atteinte musculaire : de très rares cas de myosite ont été rapportés dans la littérature [7].

Les manifestations ORL : les adénopathies peuvent être localisées à l'espace rétro-pharyngé et être ainsi confondues avec un abcès rétro-pharyngé [146, 147] ; un torticolis peut donc être une présentation de la MK [148]. Des cas d'épiglottite et d'adénopathies compressives ont été rapportés [7].

Erythème et induration de la cicatrice de vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) : ce signe est commun au Japon et dans d'autres pays où la vaccination par le BCG est fréquente [1, 10, 117].



## VI. Atteinte cardiovasculaire

La MK est une vascularite systémique où tous les territoires artériels sont concernés par le développement d'anévrismes, mais leur forte prédilection pour les coronaires conditionne le pronostic vital par les complications cardiaques qui peuvent en résulter [2].

### 1- L'atteinte cardiaque

A la phase aiguë (dix premiers jours), il peut exister une atteinte péricardique, myocardique (très fréquente, sans nécrose myocytaire [9]), endocardique (avec dilatation modérée de la racine aortique) ou valvulaire (en particulier des insuffisances mitrales (IM) régressives dans la moitié des cas [2]) (Figure 18) [10]. L'auscultation peut révéler une tachycardie, un assourdissement des bruits du cœur ou un bruit de galop [7]. Chez les patients présentant une fuite mitrale importante, on entend un souffle pansystolique de régurgitation. Parfois, les patients peuvent présenter des signes de bas débit cardiaque ou d'état de choc suite à l'altération de la fonction myocardique [10, 149]. L'électrocardiogramme (ECG) peut montrer des troubles du rythme et de la conduction, en particulier un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de premier degré. Secondairement, des troubles de la repolarisation ou un allongement du QT peuvent apparaître [7, 10]. A ce stade l'échocardiographie peut objectiver une atteinte myocardique avec diminution des indices de la fonction ventriculaire gauche (Figure 19) et détecter parfois un épanchement péricardique (Figure 20) [7].

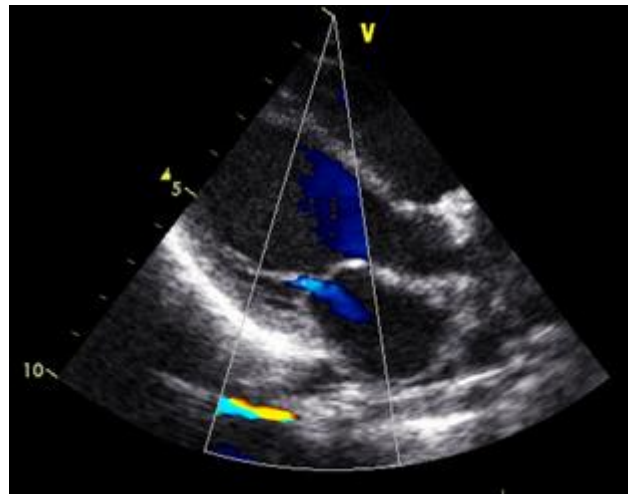


Figure 18 : écho-Doppler cardiaque montrant une fuite mitrale minimale (Cas numéro 21 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).



Figure 19 : échographie cardiaque en mode 2D et TM montrant une myocardite avec une hypo-contraction globale (Cas numéro 12 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).

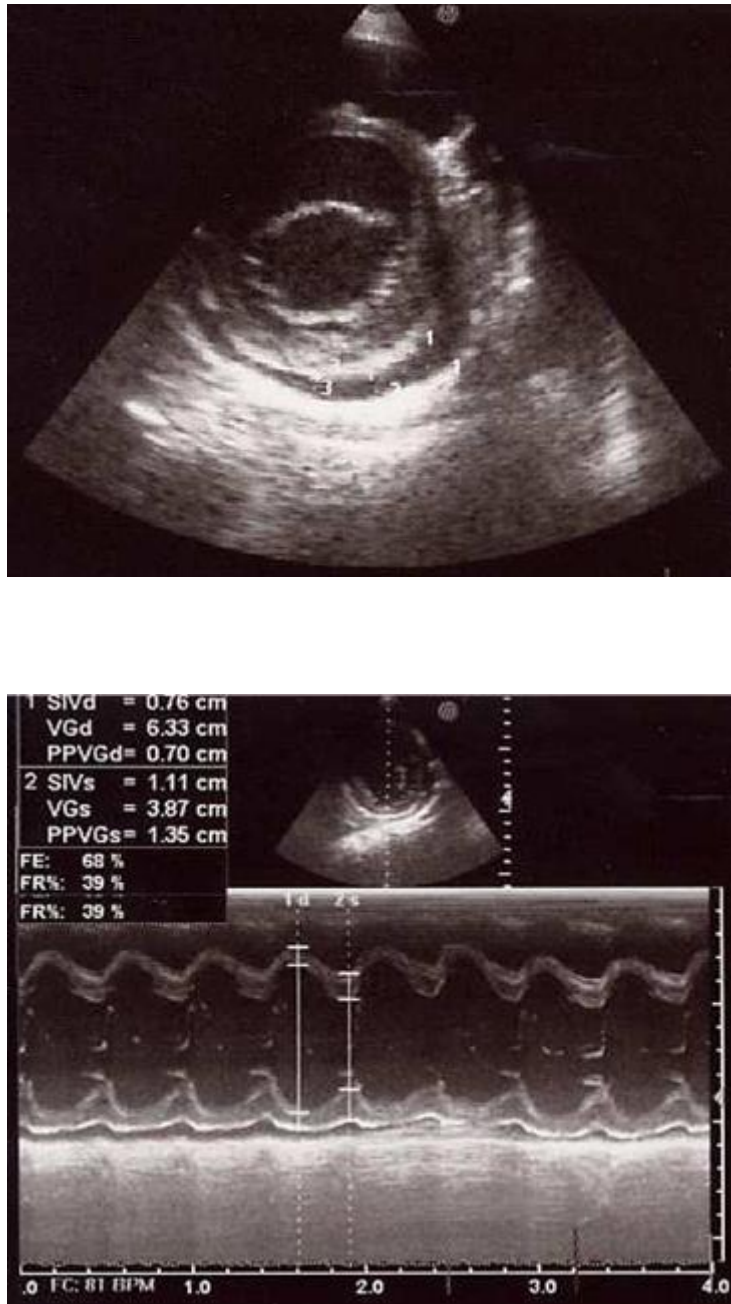


Figure 20 : échographie cardiaque en mode TM et 2D montrant un épanchement hypo-échogène modéré de 2,9-4mm (Service de Pédiatrie CHU Hassan II – Fès).

L'atteinte des artères coronaires est la complication la plus fréquente de la MK. Il s'agit essentiellement d'anévrismes coronariens qui surviennent habituellement dix à 30 jours après le début des symptômes [6]. Mais des anévrismes coronariens ont été détectés trois jours après le début de la maladie [150]. L'imagerie cardiaque est alors un élément essentiel de l'évaluation de tous les patients chez qui une MK est suspectée [10]. Ces anévrismes sont susceptibles de régression si traités, mais aussi de thromboses, d'infarctus, de rupture, de myocardopathie ischémique, ou de mort subite, et à plus long terme de certaines pathologies cardiovasculaires du sujet jeune [1].

L'échographie bidimensionnelle est la technique de choix tant pour le diagnostic que pour la surveillance, en raison de son caractère non invasif, et de sa haute sensibilité (100%) et spécificité (96%) pour la détection des anévrismes sur les troncs coronaires proximaux [2, 7, 10]. Les mesures du diamètre interne des vaisseaux doivent être faites d'un bord interne à l'autre et ne doivent pas être réalisées aux points de jonction qui sont dilatés de façon physiologique [10]. L'évaluation des coronaires doit également préciser le nombre et la localisation des anévrismes éventuels, ainsi que la présence ou l'absence de thrombus intraluminal et la morphologie de l'anévrisme (sacculaire ou fusiforme) (Figures 21, 22, 23, 24 et 25). Une simple dilatation sans perte de parallélisme des bords de la coronaire, une irrégularité de la lumière vasculaire ou une hyper-échogénicité (hyper-réfringence) des parois du vaisseau peuvent témoigner d'une atteinte coronaire débutante (Figures 26, 27 et 28) [2, 10]. En l'absence de complications, l'échocardiographie doit être réalisée au moment du diagnostic, puis deux semaines plus tard, et enfin six à huit semaines après le début de la maladie. Ailleurs, des examens plus fréquents sont requis pour le suivi des cas à haut risque [10].



Figure 21 : Echocardiographie 2D montrant un anévrisme de la coronaire droite mesurant environ 7mm de diamètre (flèche) (Cas numéro 10 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II – Fès).

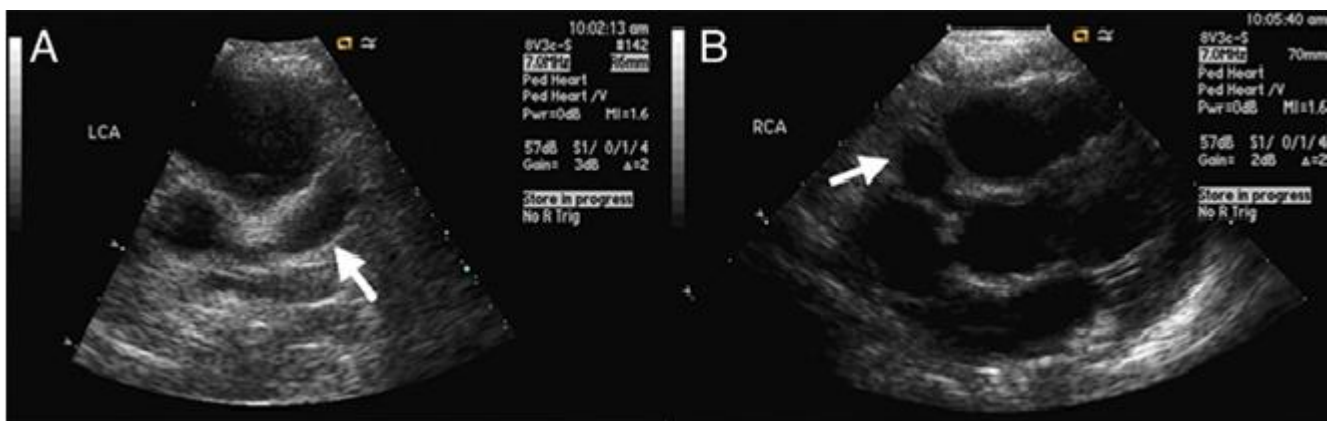
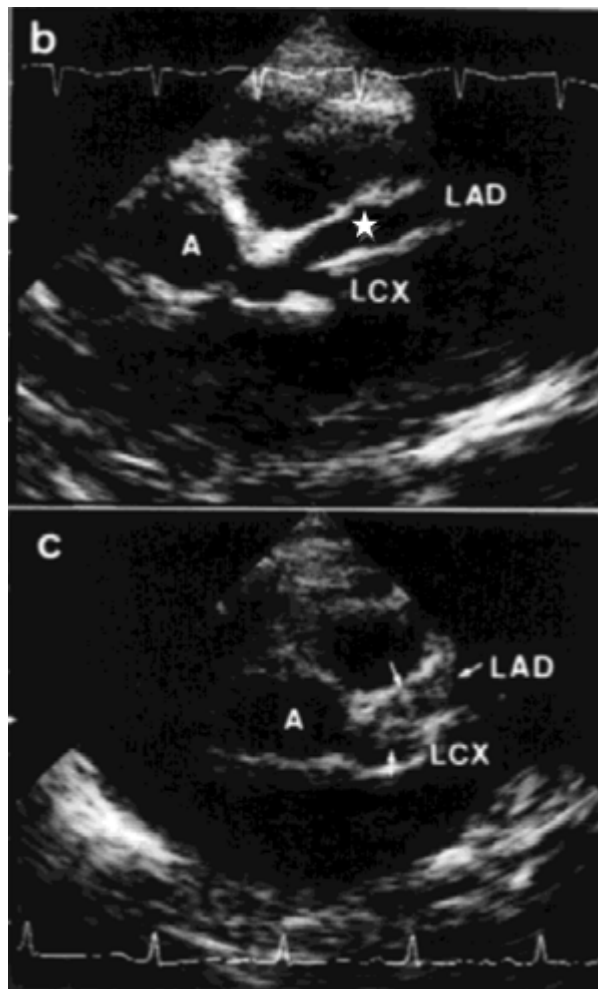


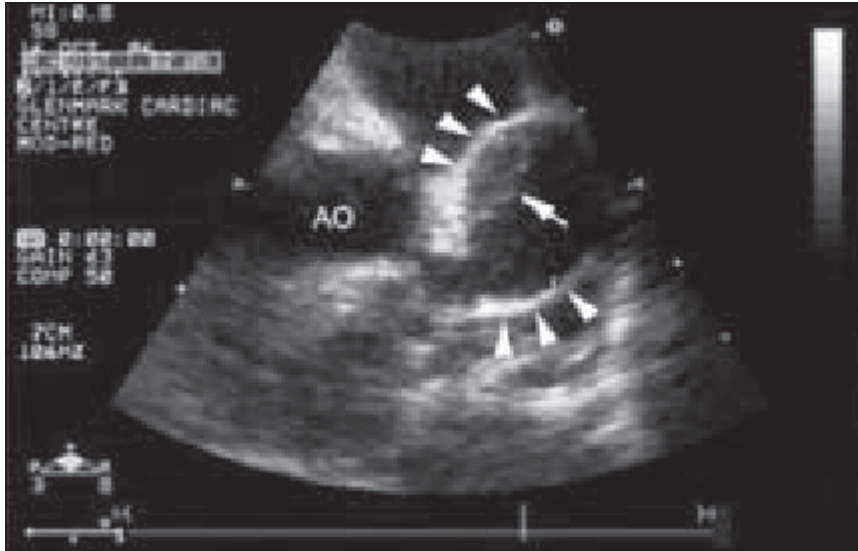
Figure 22 : Echocardiographie trans-thoracique chez un enfant de 2 ans, montrant un anévrisme de l'artère coronaire gauche (A, flèche) et de l'artère coronaire droite (B, flèche). (D'après: Ren X, Banker R. Cardiac Manifestation of Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (Kawasaki Disease). J. Am. Coll. Cardiol. 2009 ; 54 : 89).



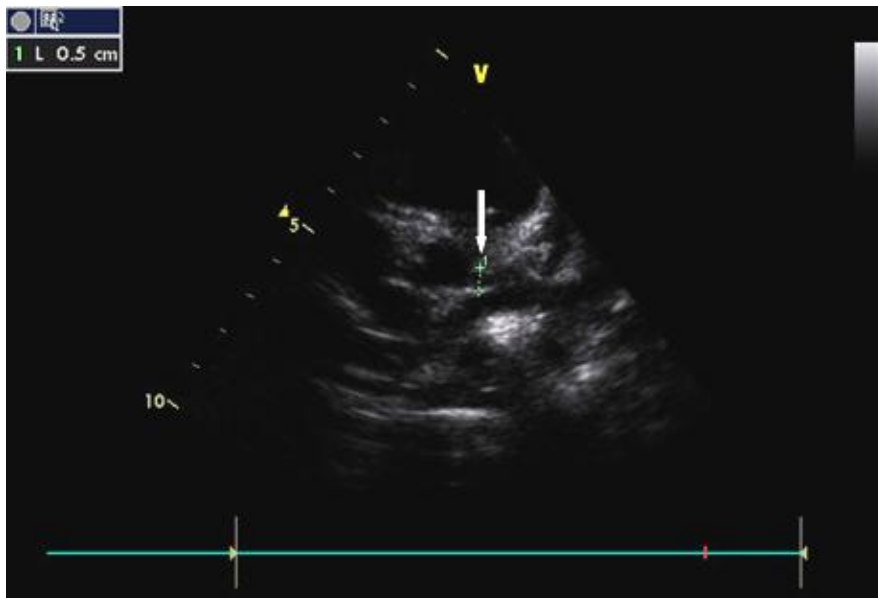
Figure 23 : Echocardiographie 2D montrant deux anévrysmes de la coronaire gauche dont l'un est de 4mm (étoile rouge) et l'autre est géant mesurant 9mm (flèche) sur une échographie, et 8mm (étoile blanche) sur une deuxième échographie (Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).



**Figure 24** : Echocardiographies bidimensionnelles réalisées le 15<sup>ème</sup> (b) et le 29<sup>ème</sup> jour (c) après le début de la MK. b : Anévrismes des artères coronaires circonflexe (LCX) et interventriculaire antérieure (LAD ; étoile), mais sans preuve d'existence de thrombus. c : Plusieurs thrombus (flèches) ont été détectés dans l'artère coronaire gauche au 29<sup>ème</sup> jour. (A indiquant l'aorte). (D'après: NAKAGAWA M, WATANABE N, OKUNO M, KONDO M, OKAGAWA H, TAGA T. Severe Hemolytic Anemia Following High-Dose Intravenous Immunoglobulin Administration in a Patient With Kawasaki Disease. American Journal of Hematology 2000 ; 63:160-161).



**Figure 25** : Echocardiographie 2D montrant un anévrisme de grande taille au niveau de la partie proximale de l'artère inter-ventriculaire antérieure (têtes de flèche) mesurant 18 mm, avec la présence de thrombus (flèche). (D'après: Patil S, Shirodkar S, Pinto R J, Dalvi B. Giant coronary artery aneurysm with a thrombus secondary to Kawasaki disease. Ann Pediatr Card 2008; 1 (1) : 59-61).



**Figure 26** : Echocardiographie 2D montrant une dilatation de la coronaire gauche (CG) à 5 mm (flèche) (Pr. Atmani S. ; Service de Pédiatrie - CHU Hassan II – Fès).





Figure 27 : Echocardiographie 2D montrant une dilatation de l'artère coronaire gauche à 4 mm avec une hyper-réfringence des parois (flèche) (Cas numéro 5 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).



Figure 28 : Echocardiographie 2D montrant une hyper-réfringence des parois de la coronaire droite qui est de diamètre normal (Cas numéro 8 de notre série - Service de Pédiatrie - CHU Hassan II - Fès).

Les sites d'anomalies coronaires, par ordre de fréquence décroissant sont : l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) proximale et la coronaire droite (CD) proximale, suivies du tronc commun (TC) puis de la circonflexe (Cx) et enfin de la portion distale de la coronaire droite et de la jonction entre la coronaire droite et l'inter-ventriculaire postérieure [10].

Les échocardiographistes n'utilisent pas tous les mêmes références pour la définition des anomalies coronaires. Les plus fréquemment utilisées sont les critères du ministère de la santé japonaise, établis en 1984, et qui définissent une anomalie coronaire par un diamètre interne supérieur à 3 mm chez un enfant de moins de cinq ans ou supérieur à 4 mm chez un enfant de cinq ans ou plus, mais également par un diamètre interne d'un segment coronaire supérieur ou égal à 1,5 fois le diamètre d'un segment adjacent, ou encore par la présence d'une lumière coronaire franchement irrégulière [10, 151]. L'« American Heart Association » classe les anévrismes en : petit (diamètre interne inférieur à 5mm), moyen (diamètre interne compris entre 5 et 8mm), et géant (diamètre interne supérieur à 8mm) [10, 152]. Cependant, de Zorzi et al. ont montré, en 1998, que les dimensions des coronaires adaptées à la surface corporelle chez des patients atteints de MK dont les artères coronaires étaient considérées comme normales (selon les critères japonais) étaient supérieures aux valeurs de référence établies (Z scores). Les critères japonais sous-estimaient donc la prévalence des anomalies coronaires et il serait souhaitable de comparer les mesures adaptées à la surface corporelle à celles de la population générale. A noter que les Z scores n'existent que pour le TC, l'IVA proximale et l'artère CD proximale (voir Tableau II) [10, 153, 154].

Tableau II : Z scores : les valeurs moyennes, +2DS et +3DS des diamètres internes des principaux segments coronaires en fonction de la surface corporelle.

segment coronaire	SC (m <sup>2</sup> )	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1	1,2	1,4	1,6	1,8	2
IVA	moyenne	1,2	1,4	1,6	1,8	1,9	2	2,2	2,3	2,5	2,7	2,8	2,9	3
	Moyenne + 2DS	1,5	1,8	2,1	2,3	2,5	2,7	2,8	3	3,3	3,5	3,7	4	4,2
	moyenne + 3DS	1,7	2	2,3	2,5	2,8	3	3,2	3,4	3,8	4	4,3	4,5	4,7
CD	moyenne	1,3	1,4	1,6	1,7	1,8	2	2,1	2,3	2,5	2,7	2,8	3	3,2
	Moyenne + 2DS	1,9	2,1	2,3	2,4	2,6	2,7	2,8	3,1	3,4	3,6	3,8	4	4,3
	moyenne + 3DS	2,2	2,4	2,6	2,8	3	3,1	3,3	3,5	3,8	4,1	4,3	4,5	4,8
TC	moyenne	1,7	1,9	2,1	2,3	2,4	2,5	2,7	2,9	3,1	3,3	3,4	3,6	3,7
	Moyenne + 2DS	2,3	2,6	2,8	3	3,3	3,4	3,6	3,9	4,2	4,4	4,6	4,8	5,1
	moyenne + 3DS	2,7	3	3,2	3,4	3,7	3,9	4	4,3	4,7	4,9	5,2	5,5	5,8

DS : Déviations Standards, IVA : Interventriculaire antérieure, CD : Artère coronaire droite, TC : Tronc commun, SC : Surface corporelle.

(Les valeurs sont tirées des graphiques de KUROTOBI S, NAGAI T, KAWAKAMI N, SANO T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. Pediatrics International 2002 ; 44 : 1-4) [153].

Récemment, Crystal et al. ont noté l'évolution dans le temps des dimensions des artères coronaires, montrant une diminution des Z scores de manière logarithmique par rapport aux valeurs initiales, principalement pendant les deux à trois premiers mois. Plus de 50% des patients inclus étaient classés initialement dans la fourchette normale, ce qui suggère que l'évaluation longitudinale des mesures standardisées des dimensions coronaires peut identifier plus de patients avec une dilatation coronarienne subtile précédemment méconnue et que la définition des

anomalies coronaires pourrait être élargie pour inclure la reconnaissance des changements au fil du temps [155].

L'échocardiographie peut présenter des limites pour l'évaluation et le suivi des patients dans certains cas. Bien que le dépistage échocardiographique des sténoses de l'artère coronaire et des thrombus a été signalé, la sensibilité et la spécificité de l'échocardiographie à ces anomalies n'est pas claire. En outre, la visualisation des artères coronaires devient de plus en plus difficile avec le vieillissement de l'enfant en raison d'une moins bonne échogénicité [10, 156]. L'angiographie, l'échographie intravasculaire, l'échocardiographie transœsophagienne, et d'autres modalités, y compris l'angio-IRM (MRA : magnetic resonance angiography) et le scanner multicoups (ultrafast computed tomography) peuvent être utiles dans l'évaluation de certains patients [10].

Les épreuves de stress myocardique (visant à détecter une ischémie myocardique réversible) sont indiquées pour dépister des anomalies de perfusion myocardique, conséquences fonctionnelles de sténoses ou d'anévrismes coronaires, mais aussi, en l'absence de lésions anatomiquement visibles à la phase aiguë, pour détecter une coronarite oblitérante. Les différents types d'épreuves de stress myocardique incluent classiquement la scintigraphie myocardique au Thallium-201 et l'échocardiographie de stress, sensibilisées par différents agents comme la dobutamine et le dipyridamole [2, 10].

## 2- Les atteintes vasculaires extracardiaques

Elles prédominent au niveau des vaisseaux de gros et moyen calibre, respectant habituellement les artères de petit calibre. Les viscères les plus divers

peuvent être touchés, habituellement sous forme d'anévrismes avec une localisation souvent bilatérale et symétrique. Les gros troncs sont les plus atteints : l'aorte [157], les artères cérébrales [132], sous-clavières, axillaires, humérales, iliaques primitives et fémorales [157]. Les artères de moyen calibre sont également atteintes : splénique, rénale, pancréatique, spermatique, et hépatique [158]. On a enfin rapporté des cas de gangrène distale par atteinte des artères de petit calibre [7, 159].

## VII. Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques au cours de la MK sont caractéristiques [88]. Toutefois, il n'existe aucun marqueur biologique spécifique de la maladie [10].

A la phase aiguë, il existe typiquement une hyperleucocytose avec prédominance des neutrophiles ; environ 50% des patients ont un taux de leucocytes > 15 000/mm<sup>3</sup>. Une leucopénie est rare [10, 88, 160]. Une anémie normochrome normocytaire peut se développer, surtout si le syndrome inflammatoire se prolonge [161]. Exceptionnellement, il peut exister une anémie hémolytique, généralement due au traitement par immunoglobulines, et qui peut nécessiter une transfusion. [10, 88, 162]. Une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C-réactive (CRP) est quasi constante, et peut prendre jusqu'à dix semaines pour retourner aux niveaux normaux [10, 88].

La mise en évidence d'une thrombocytose à la phase tardive (deuxième et troisième semaines) de la maladie constitue pour beaucoup une preuve diagnostique a posteriori, mais son absence n'exclut pas le diagnostic de MK [160]. On a observé quelques cas de thrombopénie initiale, pouvant être associée à une coagulation

intravasculaire disséminée et qui est considérée comme un facteur de risque de développement de maladie coronarienne et d'ischémie myocardique [10, 88].

Le profil lipidique est sensiblement modifié à la phase aiguë de la MK, avec une baisse du taux de cholestérol total et du HDL cholestérol [10, 88, 163].

Les perturbations du bilan hépatique consistent essentiellement en une élévation des transaminases et des gamma-glutamyl transférases (gGT). La bilirubine est rarement élevée. Une hypo-albuminémie est fréquente, associée à une phase aiguë plus grave et plus prolongée [7, 10].

On peut observer une pyurie amicrobienne au stade initial, de même qu'une protéinurie modérée [1]. Chez les patients ayant une ponction lombaire (PL), il existe une méningite aseptique dans 50% des cas avec une pléiocytose à prédominance lymphocytaire [7, 10].

Des études ont montré une élévation du taux de troponine I, mais ceci n'a pas été confirmé par une autre étude et le dosage de la troponine ne fait pas partie du bilan classique de la maladie [10].

Une hypokaliémie peut se voir et semble correspondre à un risque accru d'atteinte coronaire [160, 164]. Des hyponatrémies ont également été décrites [144, 145].

Rappelons enfin la négativité de l'enquête bactériologique et virologique [7].

## VIII. Diagnostic et formes cliniques

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, le diagnostic de la MK reste exclusivement clinique [1] et repose sur les critères classiques précédemment décrits (voir supra).

La définition du diagnostic de MK diffère un peu entre le Japon et les Etats-Unis ; Au Japon, le diagnostic est retenu s'il existe au moins cinq des six critères classiques. Cependant, le diagnostic peut être posé chez un patient présentant uniquement quatre signes, associés à une dilatation ou un anévrisme des artères coronaires à l'échocardiographie ou à l'angiographie coronaire [165]. Aux Etats-Unis, le diagnostic est fait lorsqu'il existe une fièvre de plus de cinq jours associée à, au moins, quatre des cinq autres critères. Un patient qui présente une fièvre et moins de quatre signes principaux peut être diagnostiqué comme ayant la MK si une anomalie des artères coronaires est détectée à l'échocardiographie ou à l'angiographie. Ceci en l'absence d'autre diagnostic pouvant expliquer le tableau clinique [166].

L'attention est attirée sur l'existence de formes atypiques ou incomplètes de MK. Il subsiste une certaine imprécision de terminologie, notamment en langue anglo-saxonne, entre ses deux formes. Actuellement, on considère que les formes atypiques sont des cas dans lesquels le tableau clinique est dominé par un symptôme non classique, ou un symptôme habituel mais d'expression atypique, ou d'intensité inhabituelle [7, 117]. À l'inverse les formes incomplètes associent à une fièvre inexplicée et constante de durée  $\geq 5$  jours, deux ou trois critères principaux de la MK. Ce tableau concerne surtout les jeunes nourrissons ( $< 6$  mois) ayant une

fièvre persistante (volontiers  $\geq 7$  jours) et un syndrome inflammatoire biologique important en l'absence d'autre cause à la maladie, et qui sont aussi à haut risque de développer une atteinte coronarienne [1, 10]. Toutefois, selon ces définitions, un seul patient pourrait en même temps avoir les deux formes cliniques, s'il présente quelques manifestations inhabituelles et ne remplit pas tous les critères requis pour le diagnostic. Par conséquent, la nomenclature et les définitions dans ce contexte peuvent faire l'objet de pièges et de confusion [117].

Un comité d'experts a établi un arbre décisionnel pour aider le praticien lors du diagnostic des formes incomplètes et atypiques de la maladie (Figure 29) [1, 10].

## IX. Diagnostic différentiel

De nombreux états pathologiques peuvent mimer la MK et certains d'entre eux peuvent se révéler difficiles à éliminer. La définition classique de la maladie nécessitant l'exclusion des pathologies cliniquement proches de la MK, un bilan étiologique exhaustif devra les écarter.

En fait, il existe un grand nombre de pathologies évoquées, telles que les infections virales (rougeole, adénovirus, virus d'Epstein-Barr (EBV) et entérovirus), la scarlatine, le syndrome de la peau ébouillantée staphylococcique (SSSS ou staphylococcal scalded skin syndrome), les syndromes du choc toxique staphylococcique et streptococcique, la lymphadénite cervicale bactérienne, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments, le syndrome de Stevens-Johnson, l'arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique, la fièvre pourprée des montagnes rocheuses, la leptospirose et l'acrodynie [10, 117].



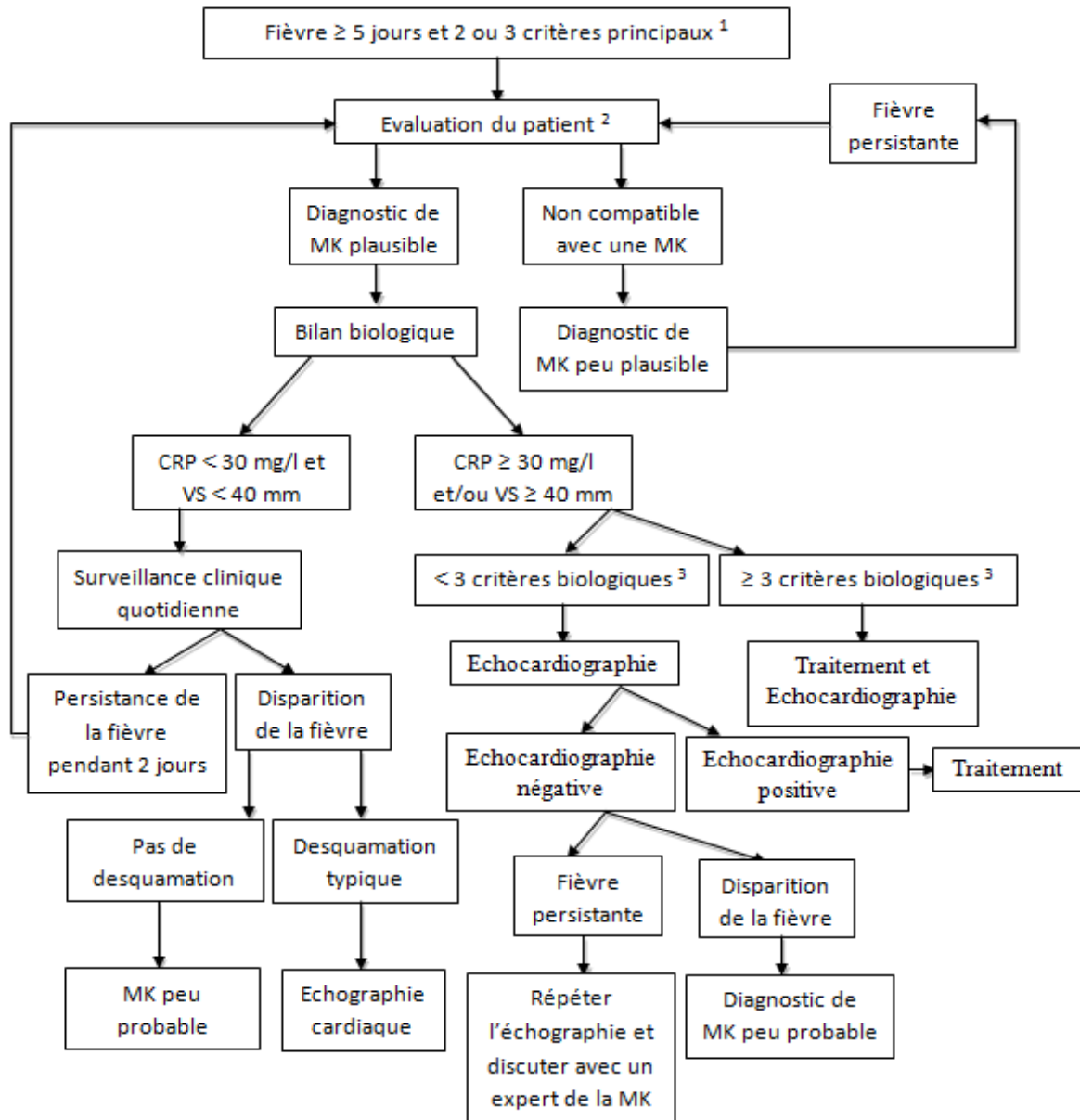


Figure 29 : Evaluation d'une MK incomplète [10].

(1) Un nourrisson  $\leq 6$  mois, présentant une fièvre  $\geq 7$  jours, sans autres explications, avec un syndrome inflammatoire biologique, doit avoir une échocardiographie même en l'absence de critères principaux. (2) Les critères évoquant une MK sont les critères principaux comme décrits précédemment. Les caractéristiques évoquant une autre maladie sont une conjonctivite exsudative, une pharyngite exsudative, des lésions intra-orales discrètes, une éruption bulleuse ou vésiculeuse ou des adénopathies généralisées. (3) les critères biologiques complémentaires sont une albuminémie  $\leq 3$  g/dl, une anémie, une élévation des ALAT, un taux de plaquettes au 7<sup>ème</sup> jour  $\geq 450\ 000/\text{mm}^3$ , un taux de leucocytes  $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$  et une leucocyturie.

## X. Traitement

### 1- Traitement initial

#### Ø Les immunoglobulines intraveineuses :

Des essais contrôlés randomisés ont montré qu'une perfusion unique de 2 g / kg d'immunoglobulines intraveineuses (IGIV), donnée cinq à dix jours après le début de la maladie, fait disparaître la fièvre chez 85-90% des cas dans les 36 heures et réduit significativement le risque d'anévrismes de l'artère coronaire. Deux méta-analyses ont démontré un effet dose-dépendant, avec des doses plus élevées données en une perfusion unique ayant la plus grande efficacité [48]. Les recommandations actuelles comprennent donc : une administration de 2 g/Kg d'immunoglobulines (Ig) en une seule perfusion de dix à 12 heures, associée à l'aspirine [10, 11, 150] ; cette thérapie doit être instaurée dans les dix premiers jours et, si possible, dans les sept premiers jours de la maladie. Un traitement débuté avant le cinquième jour de la maladie ne semble pas réduire les atteintes cardiaques, mais pourrait être associé à un taux plus élevé de deuxième cure d'IGIV [10, 167]. Un traitement par Ig doit être envisagé chez les patients pour qui le diagnostic de MK est fait après le dixième jour, s'ils présentent des signes inflammatoires ou des anomalies coronaires. Cependant il n'existe pas de preuves sur le bénéfice des Ig dans ces circonstances [10]. Certains patients présentent des anomalies coronariennes précoces avant le dixième jour de la maladie ; ces patients doivent recevoir de l'aspirine et des IGIV, bien qu'il n'y ait pas de données sur le bénéfice d'une telle thérapie [150].

Cliniquement, les IGIV réduisent la prévalence des anomalies coronariennes en diminuant l'inflammation tissulaire et l'activation immunitaire. Cependant, leurs mécanismes d'action précis ne sont pas pleinement compris [48]. Les études cliniques comparant l'efficacité des différentes marques d'IGIV n'ont pas réussi à trouver une différence d'efficacité significative entre les diverses préparations commerciales [10, 48].

Même lorsqu'ils sont traités par IGIV à forte dose dans les dix premiers jours de la maladie, 5% des enfants avec la MK développent au moins une dilatation transitoire de l'artère coronaire et 1% des cas font un anévrisme géant [48].

Il existe environ 7,8 à 38,3% de patients chez qui la fièvre persiste ou récidive malgré un traitement initial bien conduit par IGIV, et qui sont à risque accru de développer des anomalies coronariennes [168, 169]. Il est donc intéressant de les identifier rapidement afin de leur donner des traitements supplémentaires. Certaines études ont identifié des caractéristiques démographiques et biologiques, notamment l'âge, le nombre de jours de maladie au début du traitement, la numération plaquettaire, le taux d'hémoglobine, la vitesse de sédimentation, la protéine C-réactive, la lactate déshydrogénase (LDH) et l'alanine aminotransférase, comme facteurs de risque de résistance aux IGIV. Sur la base de ces facteurs, plusieurs systèmes de score ont été élaborés [168].

#### Ø L'aspirine :

L'aspirine reste l'un des piliers du traitement de la MK, en raison de ses actions anti-inflammatoires et anti-thrombotiques. Toutefois, elle ne semble pas diminuer la fréquence d'apparition des anomalies coronariennes [10].

Pendant la phase aiguë de la maladie, l'aspirine est administrée à doses anti-inflammatoires (80 à 100 mg / kg / jour en quatre prises) associée aux IGIV (à noter qu'au Japon, et au Royaume-Uni, on ne donne que 30 à 50 mg/Kg/jour à cause d'une différence de sensibilité à l'aspirine [11, 160]). L'aspirine à forte dose et les IGIV semblent posséder des effets anti-inflammatoires additifs. La durée de l'administration d'aspirine à forte dose varie selon les institutions ; la majorité des centres (notamment au Japon [11]) préconise une réduction des doses dès l'apyrexie du patient (48 à 72 heures après le début du traitement) alors que certains continuent les doses élevées jusqu'au 14ème jour ou 48 à 72 heures après la disparition de la fièvre. Lorsque l'aspirine à forte dose est interrompue, le relais est pris par des doses faibles (3-5 mg / kg / jour, en prise unique). L'aspirine à faible dose a un effet antiagrégant plaquettaire et doit être poursuivie jusqu'à six à huit semaines après le début de la maladie en l'absence d'anomalies coronaires, ou indéfiniment en cas d'atteinte coronarienne [10, 48].

Ø Les corticoïdes :

L'utilité des corticoïdes dans le traitement de la MK n'est pas bien établie, et leur place reste controversée [168].

En 1979, Kato et al ont signalé que les corticoïdes pouvaient accroître le risque d'anévrisme coronarien. Des inquiétudes ont également été soulevées concernant les effets secondaires à l'utilisation des corticoïdes dans ce contexte, y compris les événements thromboemboliques [170, 171]. Un ouvrage de référence publié en 1996 a déclaré que "les corticoïdes sont contre-indiqués dans la MK" [171]. Depuis, plusieurs études ont suggéré que la corticothérapie pouvait être

intéressante à la phase aiguë de la maladie [10]. En 2006, Inoue et al publient les résultats d'une étude multicentrique, prospective, randomisée, montrant un avantage significatif de la combinaison IGIV + corticoïdes (prednisolone 2mg/Kg/jour en trois injections intraveineuses par jour jusqu'à disparition de la fièvre, puis relai per os jusqu'au retour à la normale de la CRP) sur le traitement par IGIV seules pour la prévention des anomalies coronariennes et la résolution plus rapide de l'inflammation [171]. Une méta-analyse, publiée en 2005, concluait que les corticostéroïdes combinés avec l'aspirine semblent réduire significativement l'incidence des anévrismes coronariens lorsqu'ils sont utilisés comme traitement initial de la MK. Cet effet est maintenu lorsque des IGIV sont ajoutées à la thérapie initiale [172]. Okada et al ont également publié un article en 2009 montrant que la méthylprednisolone, associée aux IGIV, est efficace et sûre en tant que traitement initial de la MK [168].

Toutefois, en 2007, Newburger et al ont mené une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, afin de déterminer si l'ajout d'une dose unique de méthylprednisolone (30 mg/Kg, par voie intraveineuse) au traitement initial de la MK (IGIV + aspirine) réduit le risque d'anomalies des artères coronaires. Cette étude a montré que les corticoïdes ne modifiaient pas l'apparition d'anomalies coronariennes, ni le nombre total de jours de fièvre ni d'hospitalisation, mais permettaient un retour plus rapide à la normale de certains marqueurs de l'inflammation. Newburger suggère qu'un traitement initial par corticoïdes n'est recommandé que chez les patients présentant un risque élevé de résistance au traitement initial par IGIV [173].

Ø La pentoxifylline :

C'est un inhibiteur spécifique de la transcription de l'ARN messager du TNF- $\alpha$ . A cause du rôle important que semble jouer le TNF- $\alpha$  dans la cascade inflammatoire au cours de la MK, la pentoxifylline a été évaluée comme un complément à la thérapie standard. Toutefois, la place de la pentoxifylline dans le traitement initial de la maladie de Kawasaki reste incertaine [10].

2- Traitement des patients résistants à la thérapie initiale

Environ 7 à 38% des patients ne répondent pas au traitement initial par IGIV [168] ; L'absence de réponse étant habituellement définie par une fièvre persistante, ou récurrente, pendant au moins 36 heures après la fin de la perfusion initiale d'Ig [171].

Le risque d'anévrismes coronariens est augmenté chez les patients réfractaires au traitement initial et aucun essai clinique contrôlé n'a établi la gestion optimale de ces patients [48]. Des doses supplémentaires d'IGIV, les corticoïdes [174, 175], l'infliximab (anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$ ) [176], ou d'autres traitements (notamment l'abciximab (inhibiteur du récepteur de la glycoprotéine plaquettaire GP IIb-IIIa), l'ulinastatin, les agents cytotoxiques (comme le méthotrexate, le cyclophosphamide et la cyclosporine A) et les échanges plasmatiques [177]) ont été utilisés chez les patients résistants au traitement initial [178]. Mais il existe de nombreux rapports indiquant que les traitements additionnels après échec du traitement initial ne sont pas efficaces pour prévenir les lésions coronaires [10, 168]. Un traitement initial plus efficace et instauré précocement chez les patients à risque

d'être résistants aux IGIV, pourrait réduire le risque d'atteinte des artères coronaires [168].

La place des alternatives thérapeutiques reste ainsi incertaine, mais l'American Heart Association recommande une nouvelle dose d'IGIV à 2 g/kg chez ces patients, alors que les corticoïdes restent réservés aux malades chez qui la fièvre et l'inflammation aiguë persistent malgré deux perfusions d'IGIV [10].

### 3- Prévention de la thrombose en cas d'anévrismes coronariens

Le traitement dépend de la sévérité et de l'extension de l'atteinte coronaire. Il comprend un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine, dipyridamole, clopidogrel) et un traitement anticoagulant (anti-vitamine K type warfarine et héparine de bas poids moléculaire (HBPM)) ou une combinaison des deux thérapies (on associe souvent la warfarine à l'aspirine). Les recommandations se basent sur la physiopathologie de la maladie, des études rétrospectives et l'extrapolation à l'enfant des connaissances chez l'adulte [10].

L'aspirine à faible dose (3 à 5 mg/Kg/jour) est recommandée chez les patients asymptomatiques présentant une atteinte coronarienne légère et stable. Lorsque les lésions s'aggravent (deviennent légères à modérées), l'association de l'aspirine à d'autres molécules type clopidogrel ou dipyridamole, est plus efficace pour inhiber l'activation plaquettaire. Quand un anévrisme est rapidement expansif, le risque de thrombose est particulièrement élevé car les mécanismes endothéliaux et plaquettaires de la formation de thrombus se combinent. La prévention de la thrombose va alors reposer sur l'association de l'héparine et de l'aspirine [2, 10]. Les patients présentant des anévrismes géants sont les plus à risque pour les

thromboses ; leur traitement comprend de faibles doses d'aspirine associées à la warfarine, de façon à obtenir un INR entre 2 et 2,5 [2, 10, 179]. Certains praticiens préfèrent une HBPM à la warfarine, mais ce traitement nécessite deux injections quotidiennes [10].

#### 4- Traitement des thromboses

Lorsque le thrombus s'est formé, son extension peut être rapide et occlure complètement l'artère coronaire [10]. Plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'enfants et de nourrissons traités par des médicaments thrombolytiques (streptokinase, activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) ou urokinase) avec des taux de réussite variables [10, 180]. Mais comme aucun essai randomisé et contrôlé n'a été réalisé chez les enfants, le traitement est basé sur des études réalisées chez les adultes atteints de syndromes coronariens aigus. On dispose de la streptokinase, de l'urokinase, de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et du ténecteplase. Tous les protocoles de thrombolyse incluent l'aspirine et l'héparine fractionnée ou de bas poids moléculaire. L'administration d'un antagoniste de la glycoprotéine IIb-IIIa, comme l'abciximab, associé à l'aspirine et l'héparine (avec ou sans thrombolyse) est prometteur de meilleurs résultats [10].

Une revascularisation en urgence par angioplastie coronaire percutanée peut être proposée en cas d'échec de la thrombolyse [2, 10].

En pratique, le choix de la méthode de revascularisation est guidé par l'expérience du praticien, la disponibilité des différents moyens et de la rapidité de leur mise en route [10].



## 5- Chirurgie et cathétérisme cardiaque interventionnel

Les recommandations actuelles résument les opinions des experts [10]. Les décisions doivent être prises après une discussion multidisciplinaire faisant intervenir des cardiologues interventionnels expérimentés, des spécialistes en pédiatrie cardiovasculaire, et des chirurgiens cardiovasculaires [10].

À distance de l'épisode aigu, en cas de lésions obstructives coronaires, une revascularisation myocardique (par pontages aorto-coronariens ou par angioplastie coronaire percutanée) est envisageable à condition que l'ischémie myocardique soit réversible sur les tests fonctionnels [2, 10]. En cas d'infarctus du myocarde récidivant, la plupart des experts indiquent la chirurgie étant donné le pronostic très défavorable [10].

Le pontage peut être réalisé avec des greffons artériels (artère mammaire interne ou artère gastro-épiploïque) ou veineux (veine saphène interne). Le pontage minimalement invasif (the off-pump) utilisant l'artère mammaire interne a été récemment signalé. D'autre part, le cathétérisme cardiaque interventionnel comprend l'angioplastie avec ballonnet, l'ablation rotationnelle et la mise en place de stents [181].

En l'absence de preuve objective d'ischémie myocardique, la revascularisation n'est pas recommandée dans les lignes directrices récentes pour la maladie coronaire chez l'adulte. Cependant, la revascularisation chez les patients avec une MK reste controversée [181]. Dans ce cas, il peut être plus important d'observer attentivement ces patients afin d'évaluer la présence d'une ischémie avant

d'effectuer un geste de revascularisation. L'héparine et l'exercice physique, ou d'autres traitements peuvent également être efficaces pour ces patients [181- 183].

L'indication d'une transplantation cardiaque est réservée aux rares cas de dysfonction myocardique sévère et irréversible, et de lésions coronariennes pour lesquelles une revascularisation n'est pas réalisable [2].

## **XI. Evolution et suivi au long cours**

### **1- Evolution des lésions coronaires**

En l'absence de traitement, les anévrismes (ou ectasies) coronaires se constituent à la phase aiguë chez 15 à 25 % des enfants, et peuvent conduire à un infarctus du myocarde, une mort subite, ou une cardiopathie ischémique [2, 10, 184].

Les lésions coronariennes évoluent avec le temps (Figure30). Un à deux ans après le début de la maladie, 50 à 67% des anévrismes ont totalement régressé. La probabilité de régression des anévrismes semble être déterminée dans une large mesure par leur taille initiale ; les petits anévrismes étant ceux qui régressent le plus. Cependant, les anévrismes peuvent persister ou évoluer vers la sténose ou l'occlusion (avec ou sans recanalisation et/ou développement de circulation collatérale), de même, les artères peuvent garder des tortuosités anormales. La rupture d'un anévrisme coronaire peut se produire dans les premiers mois, mais elle est exceptionnelle [10, 185].

A distance de la phase aiguë, la paroi vasculaire reste plus rigide qu'une paroi saine, avec un certains degré d'épaississement de l'intima, de dysfonction endothéliale et une réponse altérée aux agents vasodilatateurs. Ainsi, les enfants présentant des anévrismes coronariens, et même ceux chez qui une dilatation coronarienne n'a jamais été détectée, semblent être à risque accru de développer une athérosclérose à l'âge adulte. En outre, les patients victimes de MK semblent avoir un risque cardiovasculaire plus important, avec une pression artérielle plus élevée et plus d'adiposité [2, 10, 184].

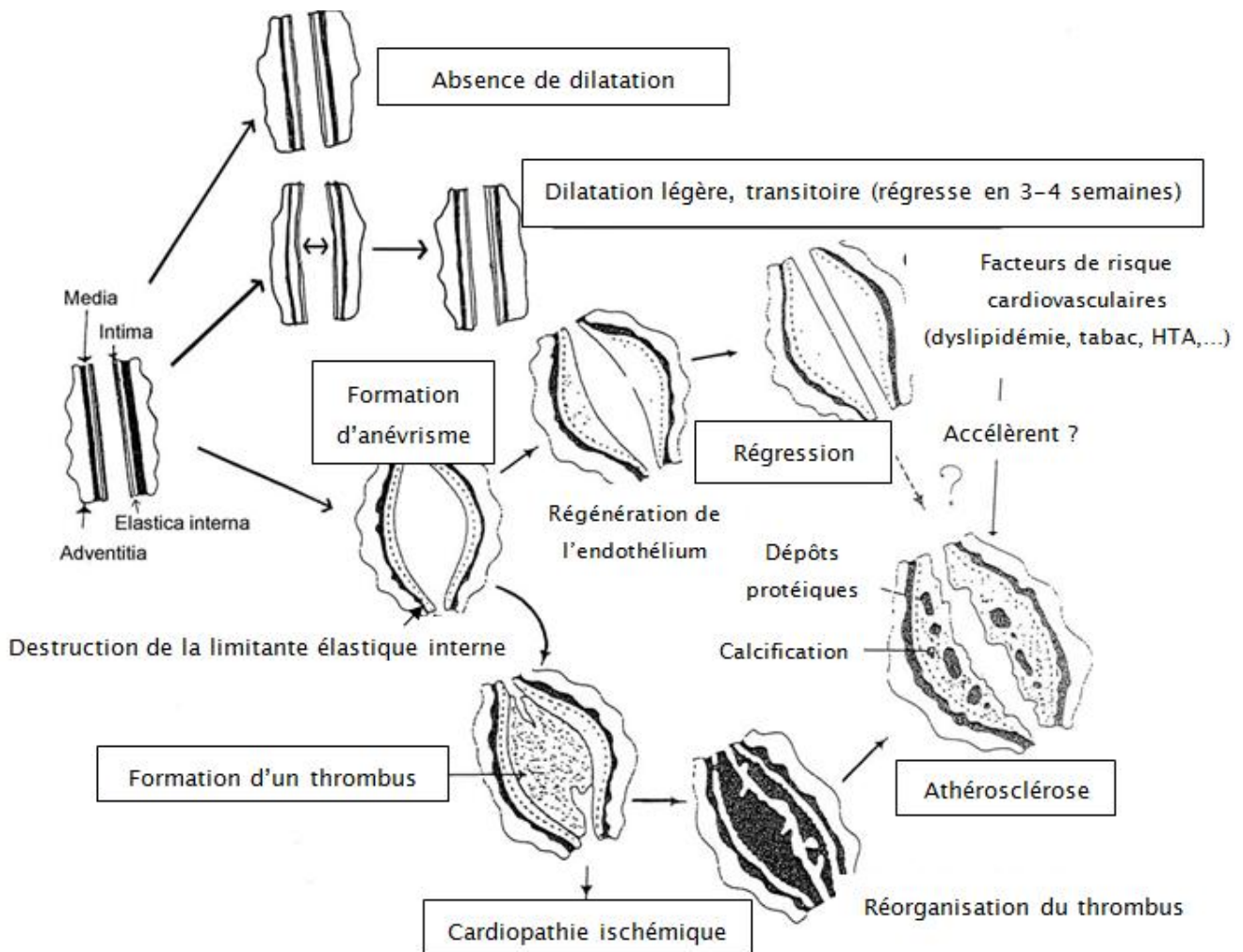


Figure 30 : Evolution des anévrismes coronariens [186].

## 2- Suivi au long cours des patients atteints de maladie de Kawasaki

La surveillance des enfants ayant eu une MK doit se poursuivre à distance de la phase aiguë et sa prise en charge doit être adaptée en fonction du niveau de risque de complications (Tableau III). L' « American Heart Association » (AHA) a établi une stratification du risque d'infarctus du myocarde basée sur l'aspect échographique des coronaires :

- ✓ Niveau I : Absence d'anomalies coronaires à l'échocardiographie, à aucun stade de la maladie.
- ✓ Niveau II : Dilatation transitoire disparaissant six à huit semaines après le début de la maladie.
- ✓ Niveau III : Anévrisme unique, petit ou moyen ( $3 \text{ mm} < \text{diamètre} < 6 \text{ mm}$  ou Z score compris entre 3 et 7), sur au moins une artère coronaire.
- ✓ Niveau IV : Au moins un anévrisme grand ou géant ( $\text{diamètre} > 6 \text{ mm}$ ), ou des anévrismes multiples sur une même artère coronaire.
- ✓ Niveau V : Obstruction de l'artère coronaire confirmée par la coronarographie [10].

Tableau III : Recommandations du suivi à long terme en fonction de la stratification du risque d'infarctus du myocarde [10].

Niveau du risque	Thérapie pharmacologique	Restrictions de l'activité physique	Tests de suivi et de diagnostic	Tests invasifs recommandés
I	Aucune, au-delà des 6 à 8 premières semaines	Aucune restriction au-delà de 6 à 8 semaines	Consultation et évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire tous les 5 ans	Aucun
II	Aucune, au-delà des 6 à 8 premières semaines	Aucune restriction au-delà de 6 à 8 semaines	Consultation et évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire tous les 3 à 5 ans	Aucun
III	Aspirine à faible dose (3-5 mg /kg/j), au moins jusqu'à la régression de l'anévrisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avant l'âge de 11 ans: aucune restriction au-delà de 6-8 semaines.</li> <li>- Entre 11 et 20 ans: activité physique guidé par les résultats d'une épreuve de stress myocardique réalisée tous les 2ans.</li> <li>- Sports violents ou d'endurance sont déconseillés pour les patients sous antiagrégants plaquettaires.</li> </ul>	Suivi annuel par un cardiologue avec ECG et échocardiographie, combiné avec une évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire. Epreuve de stress myocardique tous les 2 ans (chez les enfants de plus de 10 ans).	Angiographie, si le test non invasif suggère une ischémie myocardique

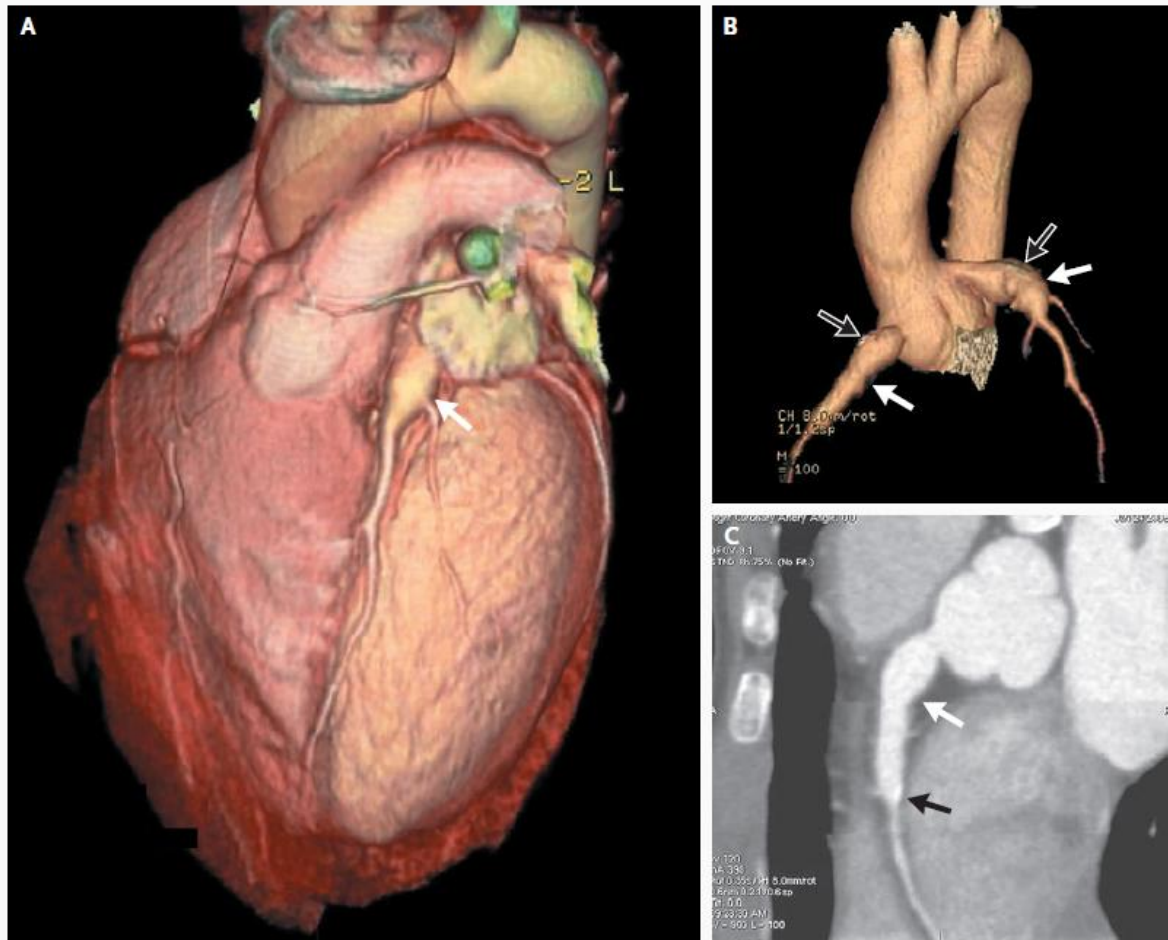
Niveau du risque	Thérapie pharmacologique	Restrictions de l'activité physique	Tests de suivi et de diagnostic	Tests invasifs recommandés
IV	<p>Traitement antiagrégant plaquettaire à long terme.</p> <p>Ajouter la warfarine (INR cible entre 2 et 2,5) en cas d'anévrisme géant.</p> <p>N.B. : préférer l'HBPM chez le nourrisson et le jeune enfant (car INR difficile à surveiller) ; HBPM utilisée au début du traitement par warfarine ou lors de la réintroduction de la warfarine après une chirurgie.</p>	<p>Les sports violents ou d'endurance doivent être évités en raison du risque hémorragique ; Les autres activités physiques sont guidées par les résultats des épreuves de stress myocardique.</p>	<p>Suivi semestriel avec ECG et échocardiographie ;</p> <p>Epreuve de stress myocardique annuelle</p>	<p>Première angiographie 6-12 mois après la phase aiguë ou plus tôt s'il existe des signes clinique de souffrance myocardique.</p> <p>Répéter l'angiographie si la clinique, la biologie ou les tests non invasifs suggèrent une ischémie myocardique</p>
V	<p>Traitement à long terme par aspirine à faible dose; ajouter la warfarine ou l'HBPM si un anévrisme géant persiste; Discuter l'utilisation de bêtabloquants pour réduire la consommation myocardique en O<sub>2</sub>.</p>	<p>Les sports violents ou d'endurance doivent être évités en raison du risque hémorragique ; Les autres activités physiques sont guidées par les résultats des épreuves de stress myocardique.</p>	<p>Suivi semestriel avec ECG et échocardiographie ;</p> <p>Epreuve de stress myocardique annuelle</p>	<p>L'angiographie est recommandée pour évaluer le réseau collatéral et guider le choix du moyen thérapeutique (chirurgie ou angioplastie)</p>

### 3- Coronarographie et coroscanner ?

La coronarographie reste la technique d'imagerie de référence pour mettre en évidence les anomalies de la lumière des artères coronaires et pour évaluer le degré de développement de la circulation collatérale. Mais elle ne peut être utilisée comme moyen d'évaluation de routine des patients atteints de MK, étant donné son caractère invasif et l'irradiation des patients. Elle garde essentiellement un intérêt quand une procédure invasive va être réalisée (chirurgie ou angioplastie coronaire) [156].

Le scanner coronaire multicoupes (64-Slice MSCT coronary angiography) (MSCT : Multiple-sliced Spiral Computed Tomography) est une technique non invasive qui permet d'examiner le réseau coronaire dans son ensemble. En effet, il permet la détection et la mesure des anévrismes coronariens et la détection des calcifications coronaires [41, 156]. Une étude comparant échographie et coroscanner a mis en évidence la supériorité de ce dernier pour la visualisation des anévrismes coronaires dans les segments distaux. En ce qui concerne la mise en évidence des sténoses, l'angioscanner a une sensibilité de 94% et une spécificité de 97%. Cependant, il expose le patient à une irradiation importante, ce qui le rend incommode pour le suivi des enfants atteints de MK, et son interprétation reste en outre difficile au niveau des lésions sévèrement calcifiées [156].

Ainsi, le scanner coronaire est une technique prometteuse, mais il faut garder à l'esprit que vu sa réalisation difficile et ses limites, seuls les patients chez qui une coronarographie est envisagée peuvent bénéficier de cet examen qui reste non invasif [41, 156].



**Figure 31:** Anévrismes des artères coronaires chez un garçon de neuf ans, six ans après le diagnostic d'une MK. L'image 3D du Coeur (A) montre un anévrisme de l'artère coronaire gauche (Flèche). L'image 3D de l'aorte et des artères coronaires (B) montre un anévrisme de l'artère coronaire gauche mesurant 11mm de diamètre et un anévrisme fusiforme de l'artère coronaire droite mesurant 8,5 mm de diamètre (Flèches blanches) avec des calcifications de la paroi (Flèches noires). La reconstruction 2D (C) montre un anévrisme de la partie proximale de l'artère coronaire droite (Flèche blanche) avec une paroi légèrement calcifiée (Flèche noire). Les images ont été acquises avec un scanner multicoupe à 64-détecteurs. (Images des Docteurs Hauschildt John et James Mathewson, Rady Children's Hospital, San Diego, Californie) [50].



# ETUDE PRATIQUE

## I. But de l'étude

Ce travail a pour objectif premier de rapporter les profils épidémiologique, clinique, biologique et évolutif de la maladie de KAWASAKI, afin de mieux caractériser cette pathologie dans notre contexte. Il a également pour but d'étudier l'atteinte cardiaque dans le cadre de la MK et de discuter les difficultés pratiques concernant les formes atypiques, la disponibilité des immunoglobulines et la place des corticoïdes.

## II. Matériel et méthodes

### 1- Population d'étude

Nous avons effectué une étude rétrospective incluant les enfants chez qui le diagnostic de MK a été retenu et qui ont été hospitalisés ou suivis au service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) HASSAN II de Fès sur une période de neuf ans : de janvier 2001 à Décembre 2009.

### 2- Méthodes

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

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

Nous avons pu regrouper 23 cas de MK. Les données relatives au séjour hospitalier ont été relevées à partir du dossier médical avec remplissage d'une fiche d'exploitation individuelle pour chaque malade. (Voir annexe)

### 3- Données recueillies

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

#### 3-1 Données épidémiologiques

- Ø Age de survenue de la maladie ;
- Ø Sexe ;
- Ø Milieu urbain ou rural ;
- Ø Ville d'origine ;
- Ø Niveau socioéconomique ;
- Ø Mois ou saison de prise en charge ;
- Ø Délai de consultation ;
- Ø Traitements reçus avant l'admission ;
- Ø Antécédents ;
- Ø Durée d'hospitalisation.

### 3-2 Manifestations cliniques

Le motif de consultation mentionné dans le dossier médical a été noté. Toutefois, quelques patients ont été diagnostiqués comme MK dans un autre établissement et secondairement transférés dans notre service pour complément de prise en charge (le cas de deux patientes).

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

Les données de l'examen général n'étaient pas toujours complètes dans les dossiers, mais on a noté l'état général du malade quand il était mentionné, la température à l'admission pour tous les malades, la fréquence cardiaque (FC) quand elle était présente, le poids, la présence de pâleur ou d'ictère. La tension artérielle (TA) n'a pu être déterminée car ce renseignement n'était que rarement présent dans les dossiers.

Les cinq critères de MK, autres que la fièvre, ont été recueillis ; à savoir l'exanthème (exanthème et/ou érythème du siège et/ou desquamation), les modifications des extrémités (rougeur et/ou œdème et/ou desquamation), la conjonctivite non purulente, l'énanthème (chéilite et/ou stomatite et/ou pharyngite et/ou langue framboisée) et les adénopathies (de taille supérieure à 1,5 cm).

Les éléments de l'examen cardiovasculaire ont été analysés à la recherche de tachycardie, d'arythmie, de souffle cardiaque, de signes d'insuffisance cardiaque congestive et d'un assourdissement des bruits du cœur.

Les signes cliniques n'entrant pas dans la définition classique de la MK ont été également recherchés et sont répartis-en :

- Ø Manifestations articulaires à type de douleur à la mobilisation et/ou de gonflement articulaire ;
- Ø Manifestations neurologiques ;
- Ø Manifestations digestives ;
- Ø Manifestations oculaires autres que la conjonctivite (objectivées par examen ophtalmologique et fond d'œil) ;
- Ø Autres manifestations (otorhinolaryngologiques, pleuro pulmonaires,...).

### 3-3 Données biologiques

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

- Ø La Numération Formule Sanguine (NFS) à l'admission ;
- Ø La Vitesse de Sédimentation (VS), la Protéine C Réactive (CRP) et le Fibrinogène à l'admission ;

Les valeurs maximales que pouvaient atteindre les taux de globules blancs (GB), de plaquettes (PQ), de la VS et de la CRP ont été notées (quand une surveillance biologique était présente dans le dossier), ainsi que le délai d'atteinte de ce taux maximal par rapport au premier jour de fièvre.

- Ø Le bilan hépatique : transaminases, phosphatases alcalines (PAL), gamma Glutamyl Transférase (gGT), bilirubine directe et indirecte ;

∅ La natrémie, la protidémie, les taux d'urée et de créatinine plasmatiques ;

∅ L'Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU) : leucocyturie, hématurie, examen direct (ED), antigènes (Ag) solubles et culture. Si l'ECBU n'a pas été fait, on s'est basé sur les résultats de la bandelette urinaire ;

∅ La biochimie, la cytologie et la bactériologie du liquide céphalo-rachidien quand une ponction lombaire (PL) a été réalisée ;

∅ Le dosage des enzymes cardiaques : Créatinine Phospho-Kinase (CPK-MB) et Troponine : on a noté uniquement si ce dosage était positif ou négatif ;

∅ Les autres examens en fonction de leur disponibilité dans les dossiers des malades.

### 3-4 Anomalies cardiaques

Les anomalies cardiaques ont été définies après étude détaillée des électrocardiogrammes (ECG), de la radiographie thoracique et des échographies-Doppler cardiaques. Ces dernières ont été réalisées par le Professeur ATMANI.

Pour les échographies cardiaques nous avons considéré comme significatives les anomalies suivantes :

∅ Les épanchements péricardiques ;

∅ Les myocardites ;

∅ Les dilatations des artères coronaires ;

∅ Les anévrismes coronariens quelle que soit leur taille ;

∅ La présence d'une simple hyper-réfringence des parois des coronaires ;

∅ Les insuffisances mitrales (IM).

L'affirmation de l'existence d'une dilatation ou de toute autre anomalie coronarienne a été laissée à l'appréciation du praticien réalisant l'examen échocardiographique. Cependant, les critères employés par l'écho-cardiographiste pour juger de l'existence d'une dilatation étaient ceux du ministère japonais de la santé et qui définissent une anomalie coronaire par un diamètre interne supérieur à 3 mm chez un enfant de moins de cinq ans ou supérieur à 4 mm chez un enfant de cinq ans ou plus. Plus récemment, on a eu recours à l'échelle se rapprochant de critères établis en fonction de la surface corporelle (Z scores).

### 3-5 Données radiologiques

Les manifestations radiologiques atypiques ont été définies en étudiant :

- Ø La radiographie thoracique à la recherche d'atteinte pleuro-pulmonaire ;
- Ø L'échographie abdominale à la recherche d'un hydrocholécyste ou de toute autre anomalie ;
- Ø Les autres examens radiologiques telles que les radiographies des membres, échographies-Doppler artérielles ;...

### 3-6 Thérapeutique

Les paramètres étudiés sont :

- Ø Nombre de patients traités par les IGIV, les modalités d'administration et la date de la perfusion par rapport au début de la fièvre ;
- Ø Nombre de patients traités par acide acétylsalicylique (AAS), la dose utilisée, la durée du traitement et le délai d'administration par rapport au début de la fièvre ;

Ø Mise en place d'une corticothérapie, son type, sa dose et son délai d'administration ;

Ø Présence d'effets secondaires aux différents traitements.

### 3-7 Evolution

L'évolution a été estimée défavorable ou favorable en fonction de la présence ou non de complications liées à la MK.

Nous avons également étudié les paramètres suivants :

Ø Le délai d'apyrexie après le début du traitement et la durée totale de la fièvre ;

Ø Le délai de disparition de la conjonctivite et de la chéillite par rapport au début du traitement ;

Ø La survenue de complications (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, décès, ...) ;

Ø L'évolution après la sortie avec le recul qu'on a pour ces malades.

Les délais de disparition de la desquamation cutanée et des adénopathies n'ont pas été notés vus qu'ils sont rarement précisés dans les dossiers.

### 4- Analyse statistique

L'analyse statistique a été obtenue à l'aide du logiciel informatique Excel. Les statistiques descriptives utilisées sont le pourcentage, la moyenne, la médiane, l'écart type, le minimum et le maximum.



### III. Observations cliniques

Dans ce chapitre nous allons présenter quatre cas cliniques sélectionnés à partir de notre série, et ceci pour élucider la présentation de la MK dans notre contexte.

#### 1- Première observation

Nawal A., une fille de cinq ans, deuxième d'une fratrie de trois, fille d'une mère âgée de 25 ans, femme au foyer, et d'un père âgé de 30 ans, sans profession, originaire et habitant la région d'IMOUZER, de bas niveau socioéconomique.

Elle a été référée de l'Hôpital IBN ALKHATIB le 28/03/2007 pour complément de prise en charge d'un syndrome (Sd) de KAWASAKI.

Elle n'a aucun antécédent pathologique notable.

L'histoire de la maladie remonte à 18 jours avant son admission par l'installation d'arthralgies des grandes articulations (épaules, coudes, genoux, chevilles), insomniantes et d'allure inflammatoire, avec douleur, limitation du mouvement et gonflement articulaire au niveau des deux poignets. Par ailleurs, la famille rapporte la notion de rougeur oculaire et de larmoiement bilatéral et la présence d'une toux grasse sans autres signes associés. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée, d'amaigrissement et d'altération de l'état général (AEG).

Cette symptomatologie a motivé la famille à consulter au centre de santé où la fillette a été mise sous traitement antipyrétique (ibuprofène) sans amélioration d'où

la consultation à l'Hôpital IBN ALKHATIB où la patiente a été mise sous antibiotique (amoxicilline+acide clavulanique) sans résultat.

Devant ce tableau, le diagnostic de maladie de Kawasaki a été évoqué et la patiente a bénéficié le 22/03/2007 d'une échocardiographie puis fut mise sous aspirine 100 mg/Kg/jour.

Le 25/03/2007, la patiente a présenté une épistaxis qui a imposé l'arrêt de l'aspirine et son remplacement par une corticothérapie orale (prednisone 2mg/Kg/Jour, avec les mesures adjuvantes), puis la patiente fut adressée au CHU pour complément de prise en charge.

L'examen clinique à l'admission avait trouvé une patiente apyrétique à 37,4°C, avec une fréquence respiratoire (FR) à 24 cycles par minute, une fréquence cardiaque (FC) à 108 battements par minute (BPM), une tension artérielle (TA) à 11/06 cm Hg, un poids et une taille corrects. On note une hyperhémie conjonctivale, une chéilite, une desquamation en maillot et une desquamation du tronc et des quatre membres (y compris les paumes et les plantes). Le reste de l'examen, notamment articulaire, était sans particularités.

Le bilan biologique a montré :

Ø Un Sd inflammatoire avec une VS à 110/135 mm, une CRP à 44 mg/l et un fibrinogène élevé à 5,47 g/l ;

Ø A la NFS, une anémie hypochrome microcytaire à 9,4 g/dl d'hémoglobine (Hb) avec une ferritinémie normale à 36,3ng/ml, une hyperleucocytose à 15 200 GB/mm<sup>3</sup> avec une prédominance neutrophile (84%) et une thrombocytose importante à 1 090 000 PQ/ mm<sup>3</sup> ;

Ø Une hypo gamma-globulinémie à 5,9 g/l ;

Ø Le reste du bilan normal (fonction rénale, ionogramme, protidémie, bilan hépatique, ECBU, taux de prothrombine (TP), protéinurie de 24 heures et sérologie de Widal et Félix).

La radiographie thoracique était normale, ainsi que les radiographies du bassin et des deux genoux.

L'ECG a montré un trouble de la repolarisation à type d'ondes T négatives en V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub> et V<sub>5</sub>.

L'échocardiographie faite pendant l'hospitalisation à l'hôpital IBN ALKHATIB a objectivé un anévrisme coronarien sur la coronaire droite (CD) mesurant 7 mm.

Le contrôle fait à J<sub>3</sub> puis à J<sub>9</sub> d'hospitalisation au CHU a montré le même constat (Figure 32).

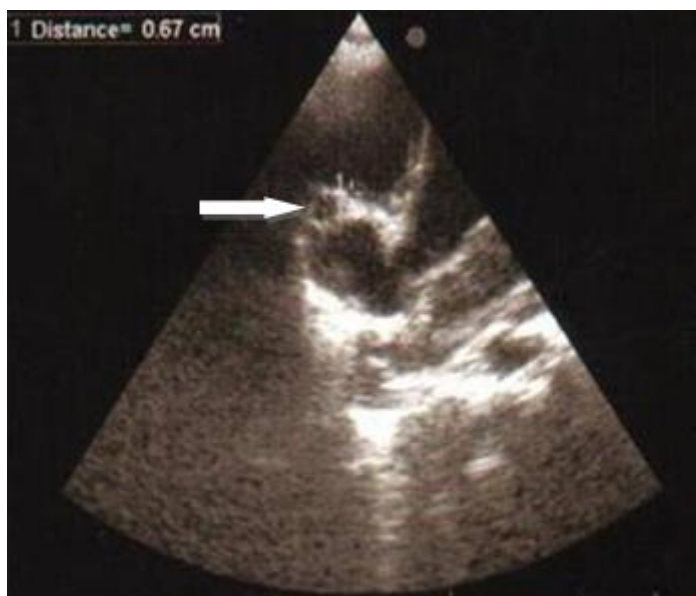


Figure 32 : Echographie cardiaque en mode 2D montrant la coronaire droite dilatée dans sa région distale et mesurant 6,7 mm de diamètre.

L'échographie abdominale ainsi que l'échographie-Doppler des gros troncs artériels sont revenues normales.

Le diagnostic de MK a été retenu en dehors de toute autre maladie pouvant expliquer ce tableau.

La prise en charge a consisté à continuer la corticothérapie initiée à l'Hôpital IBN ALKHATIB à la dose de 2 mg/Kg/Jour, puis dégression progressive jusqu'à l'arrêt après une durée totale de traitement de 36 jours en intra-hospitalier.

En outre, on a réintroduit le traitement par AAS à dose anti inflammatoire de 100 mg/kg/Jour en quatre prises depuis le 30/03/2007.

Parallèlement, une surveillance clinique, biologique, électro-cardiographique et échographique régulière a été instaurée.

Un examen ophtalmologique avec fond d'œil réalisé le 12/04/2007 s'est avéré normal, la conjonctivite ayant disparu le 29/03/2007.

Cliniquement, la patiente s'est améliorée progressivement avec, à J<sub>20</sub> d'hospitalisation, la disparition de la chéillite et de la desquamation cutanée.

Sur le plan biologique, on a assisté à une diminution progressive du syndrome inflammatoire et une normalisation de la CRP le 04/05/2007, ce qui a permis le passage à 5 mg/Kg/Jour d'aspirine après 38 jours de traitement anti-inflammatoire.

L'ECG s'est normalisé à partir du 03/04/2007.

La surveillance écho-cardiographique quasi-hebdomadaire a noté une amélioration très discrète avec une CD d'aspect en fuseau mesurant 6 mm de diamètre, sans trouble de la cinétique globale ou segmentaire ni épanchement.

Depuis sa sortie le 30/04/2007, la patiente a été revue à plusieurs reprises en consultation jusqu'au 11/10/2007 où elle a été vue pour la dernière fois. Elle était cliniquement normale, avec le même constat écho-cardiographique d'où le maintien du traitement antiagrégant plaquettaire à base d'AAS à la dose de 5 mg/Kg/Jour et la discussion d'une angiographie. Le traitement anticoagulant a été discuté mais non instauré vues les difficultés de suivi de ce type de traitement qui demeure difficile voire impossible en raison des barrières socioéconomiques et géographiques (la patiente habite la région d'Imouzer dans le milieu rural).

Depuis cette date, la patiente ne s'est jamais représentée en consultation et quand on s'est renseigné auprès de sa famille, malheureusement, on a appris que son traitement a été arrêté et qu'elle eut une mort subite.

## 2- Deuxième observation

Najlae M., une enfant âgée de quatre ans et demi, quatrième d'une fratrie de quatre, vaccinée selon le programme national d'immunisation (PNI), fille d'une mère âgée de 35 ans, femme au foyer, et d'un père décédé, originaire et habitant Fès, de bas niveau socio-économique, est référée de l'Hôpital IBN ALKHATIB le 22/06/2007 pour prise en charge d'une MK.

Aucun antécédent personnel ou familial ne lui est connu.

Le tableau clinique remonte à une semaine avant son admission par l'apparition d'une fièvre importante, non chiffrée, continue et rebelle aux antipyrétiques associée à une tuméfaction latéro-cervicale bilatérale, douloureuse gênant les mouvements de latéralisation du cou. Cette symptomatologie s'est enrichie trois jours plus tard par une rougeur oculaire bilatérale, indolore, et non prurigineuse, une inflammation de la cavité buccale et des lèvres, un érythème cutané généralisé notamment palmo-plantaire, associé à un œdème des quatre membres (mains et pieds). Par ailleurs la famille rapporte la notion de diarrhée liquide fétide. Devant cette symptomatologie, la patiente a été hospitalisée à IBN ALKHATIB le 18/06/2007 où le diagnostic de MK a été évoqué, un bilan biologique a été réalisé et la patiente fut mise sous traitement médical à base d'antibiotique (amoxicilline) et d'anti-inflammatoires (aspirine 250 mg, quatre fois par jours), puis elle a été adressée au CHU pour échocardiographie et complément de prise en charge.

L'examen a trouvé une fille en mauvais état général, avec une température à 37,8°C, une FR à 28 cycles par minute, une FC à 100 BPM, un poids et une taille dans

les normes. On note une hyperhémie conjonctivale bilatérale avec des sécrétions claires, une chéllite, un érythème fessier avec desquamation périnéale, des modifications des extrémités à type d'œdème et de rougeur palmo-plantaire, des adénopathies latéro cervicales bilatérales (sous-angulo-maxillaires et jugulo-carotidiennes) sensibles, mobiles par rapport aux deux plans, sans signes inflammatoires en regard et dont la plus grande mesure 2 cm de diamètre, et un torticolis. Le reste de l'examen était normal.

Devant ce tableau clinique, le diagnostic de MK dans sa forme complète est posé.

Le bilan complémentaire biologique a révélé :

- Ø Un Sd inflammatoire (VS=48/85mm et CRP=119 mg/l) ;
- Ø Une hyperleucocytose avec une prédominance des neutrophiles (19 100 GB/mm<sup>3</sup>, dont 64% de polynucléaires neutrophiles (PNN) et 30% de lymphocytes (Ly)) avec une Hb et des PQ dans les normes ;
- Ø Une fonction rénale normale ;
- Ø Des transaminases, une bilirubine et des PAL normales ;
- Ø Une gGT élevée à 109 U/l ;
- Ø Une CPK-MB négative ;
- Ø Un ECBU négatif ;
- Ø Une PL faite à l'Hôpital IBN ALKHATIB était en faveur d'une méningite aseptique (Leucocytes= 19 GB/mm<sup>3</sup> dont 73% de polynucléaires, Hématies= 3 GR/mm<sup>3</sup>, Glucorrachie = 0,93 g/l, ED négatif et culture stérile).

L'ECG a révélé un trouble de la repolarisation (ondes T négative en antéro-septo-apical). Les radiographies thoracique et du rachis cervical étaient normales.

A l'échocardiographie on a trouvé : une bonne fonction du ventricule gauche ; pas de trouble de la cinétique globale ou segmentaire ; un épanchement péricardique minime ; pas d'atteinte coronaire (CD=2 mm et CG (IVA) = 2 mm). L'échographie abdominale a révélé une vésicule biliaire distendue à contenu trans-sonore mesurant 3,4 mm de diamètre antéropostérieur, à paroi fine, faisant évoquer un hydrocholécyste.

On a continué le traitement par AAS débuté à l'Hôpital IBN ALKHATIB, à la dose anti-inflammatoire de 100 mg/Kg/Jour en quatre prises, jusqu'à normalisation des paramètres biologiques. Devant la présence d'une forme évolutive de la MK sans accès aux immunoglobulines, on a démarré dès le premier jour d'hospitalisation une corticothérapie à base de prednisolone à la dose de 2mg/Kg/Jour associée aux mesures adjuvantes nécessaires.

Le traitement instauré a permis une apyrexie en quatre jours (par rapport au début du traitement anti-inflammatoire) avec une durée totale de la fièvre de sept jours. Une desquamation des extrémités est apparue le 26/06/2007 (J<sub>12</sub> d'évolution). Le 05/07/2007, on a assisté à la disparition des adénopathies et de la desquamation périnéale. Quatre jours plus tard, la patiente n'avait ni chéilite, ni conjonctivite, ni torticolis.

La CRP est redevenue normale à J<sub>19</sub> d'hospitalisation, autorisant le passage au traitement antiagrégant plaquettaire par AAS à la dose de 5 mg/Kg/Jour (qui sera éventuellement maintenu pendant trois mois). Quand à la corticothérapie, on a



commencé la diminution progressive de la dose par paliers de 10 mg chaque semaine jusqu'à arrêt du traitement.

Parallèlement, un bilan cardiaque fait d'ECG et d'échographie-Doppler cardiaque est réalisé et répété de façon quasi-hebdomadaire : il a montré à J<sub>18</sub> d'évolution de la maladie la persistance de l'épanchement péricardique minime avec apparition d'une dilatation légère de la CG sans amputation du parallélisme ni anévrisme (Figure 33). Le contrôle fait après dix jours a révélé un épanchement péricardique minime avec des coronaires normales. L'ECG s'est normalisé dès le quatorzième jour d'évolution.



**Figure 33** : Echocardiographie en mode 2D réalisée à J<sub>18</sub> d'évolution de la maladie, objectivant une légère dilatation de l'artère coronaire gauche à 4 mm.

Après disparition presque complète des symptômes (sauf la desquamation des extrémités), la sortie a été autorisée, au terme de 25 jours d'hospitalisation, sous antiagrégants plaquettaires et corticothérapie. L'enfant est convoquée en consultation pour assurer un suivi et surveiller la diminution de la dose de

corticothérapie. Elle a été revue une seule fois, à trois mois et l'échocardiographie de contrôle était normale.

### 3- Troisième observation

Le nourrisson Oussama Z., âgé de 18 mois, vaccination en cours selon le PNI, fils unique d'une mère âgée de 29 ans, femme au foyer et d'un père âgé de 30 ans, maçon de profession, originaire et habitant Fès, de bas niveau socioéconomique, est admis le 12/10/2007 pour fièvre prolongée.

Il n'a aucun antécédent notable.

Le début de ses symptômes remonte à une semaine avant son admission par l'apparition d'une tuméfaction latéro-cervicale droite douloureuse associée à une éruption érythémateuse du tronc et des quatre membres, plusieurs épisodes de vomissements postprandiaux précoces et une diarrhée liquidienne (quatre à six selles par jour) évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'altération de l'état général (AEG). Ce tableau a motivé la famille à consulter chez un pédiatre privé le 05/10/2007. Celui-ci l'a mis sous traitement antipyrétique et antibiotique (amoxicilline+acide clavulanique). Devant l'aggravation de l'état du nourrisson, la famille a consulté à l'Hôpital IBN ALKHATIB (où il a été mis sous triméthoprim-sulfaméthoxasole (BACTRIM®) et ultra levures) puis chez un autre pédiatre privé qui l'a adressé au CHU.

L'examen clinique à l'admission trouve un nourrisson en mauvais état général, somnolent, irritable, score de Glasgow (GCS) à 14, fébrile à 39,3°C, avec une FC à 100 BPM, une FR à 40 cycles par minutes, un poids et une taille dans les normes. Le

garçon présente par ailleurs une hyperhémie conjonctivale, une chéillite (voir figure 34), un érythème diffus de la muqueuse bucco-pharyngée, une langue framboisée, un exanthème maculo-papuleux, une desquamation périnéale (voir figure 35), des modifications des extrémités, à type d'œdème induré douloureux et d'érythème palmo-plantaire, et une adénopathie latéro-cervicale droite douloureuse mesurant 1cm de diamètre.

L'examen cardiovasculaire objective un discret souffle systolique au foyer mitral. Le reste de l'examen demeure normal.

Le bilan biologique a mis en évidence :

Ø Un Sd inflammatoire fait d'une VS accélérée à 125 mm la première heure et d'une CRP supérieure à 150 mg/l ;

Ø A la NFS, une anémie normochrome normocytaire (Hb=8,6 g/dl, CCMH=32%, VGM=78%) avec un fer sérique normal, une hyperleucocytose à 25 000 GB/mm<sup>3</sup> à prédominance des neutrophiles (PNN=73% et Ly=24%) une légère thrombocytose à 410 000 PQ/mm<sup>3</sup> ;

Ø Une hyponatrémie à 125 mEq/l ;

Ø Des PAL élevées à 312 U/l ;

Ø Une méningite aseptique à la PL (ED, culture et Ag solubles négatifs avec des leucocytes=11 GB/mm<sup>3</sup> et 1 GR/mm<sup>3</sup>) ;

Ø Une leucocyturie aseptique à l'ECBU (leucocytes= 150 400 GB/ml, hématies=1400 éléments/ml, avec un ED, une culture et des Ag solubles négatifs) ;

Ø Les autres examens biologiques étaient normaux (fonction rénale, glycémie, les autres éléments de l'ionogramme sanguin, protidémie, transaminases, bilirubine, gGT, bilan lipidique, CPK-MB, Troponine et sérologie de la leptospirose).

Le bilan radiologique fait de la radiographie thoracique et de l'échographie abdominale était normal. L'écho-Doppler cardiaque a objectivé une fuite mitrale minime sans autres anomalies.

Devant ce tableau fait d'une fièvre prolongée plus de cinq jours rebelle au traitement antipyrétique et antibiotique, une conjonctivite, un énanthème, un exanthème (avec desquamation périnéale) et des modifications des extrémités, associé à un syndrome inflammatoire biologique important sans autres explications, le diagnostic de MK a été retenu.

La prise en charge a consisté en un traitement associant :

Ø La prescription d'une perfusion d'IGIV à la dose de 2g/Kg sur 12 heures à la seringue auto pousseuse, toutefois ce traitement n'était administré qu'après deux semaines d'évolution de la maladie (le 18/10/2007), à cause de l'indisponibilité des immunoglobulines ;

Ø Un traitement anti-inflammatoire par AAS à la dose de 100mg/Kg/Jour en quatre prises, entamé au troisième jour après l'admission du malade.

Un jour après le début du traitement anti-inflammatoire, l'état général du malade commençait à s'améliorer avec baisse légère de la température, disparition de la somnolence et reprise progressive de l'activité du bébé.



Figure 34 : Chéilite fissurée.



Figure 35 : Desquamation périnéale.

La régression de la fièvre et du Sd inflammatoire biologique, lente au départ, a été plus nette après perfusion d'IGIV. Ainsi on a observé une apyrexie le lendemain de la perfusion d'Ig. La diminution de la CRP était plus rapide après l'administration de ce traitement et on a assisté à une normalisation de l'Hb et du taux de GB. Le taux de PQ a continué à augmenter pour atteindre un taux maximum de 717 000 PQ/mm<sup>3</sup>, après deux semaines d'hospitalisation. Une desquamation palmo-plantaire est apparue le lendemain de la perfusion d'Ig.

Au bout de vingt-cinq jours d'hospitalisation, le nourrisson est redevenu cliniquement normal, le contrôle échographique s'est avéré sans anomalie et il est alors déclaré sortant sous traitement anti-inflammatoire.

Le bébé a été revu en consultation quatre jours après sa sortie, l'examen clinique était sans particularités et le bilan inflammatoire était négatif. En conséquence, on est passé à 5 mg/Kg/Jour d'AAS ; cette dose était maintenue pendant trois mois avec suivi du patient en consultation. Cependant il s'est présenté après trois mois, où il était normal, mais depuis il n'a plus été revu.

#### 4- Quatrième observation

Mohammed M., nourrisson de dix mois, deuxième d'une fratrie de deux, vaccination en cours selon le PNI, fils d'une mère âgée de 28 ans, femme au foyer et d'un père âgé de 38 ans, guide touristique, originaire et habitant Fès, de bas niveau socio-économique, est admis le 23/12/2009 pour fièvre prolongée.

Il ne présente aucun antécédent notable.

L'histoire de sa maladie remonte au 12/12/2009 par l'installation brutale d'une fièvre chiffrée à 40-41°C, avec rhinorrhée, pharyngite, toux sèche et voix rauque. Ceci a motivé la famille à consulter chez un médecin généraliste qui a mis le nourrisson sous traitement antipyrétique sans amélioration. Puis la famille a consulté chez un pédiatre qui a ajouté un antibiotique (amoxicilline+acide clavulanique) après réalisation d'un bilan biologique fait de NFS et CRP. Il y a une semaine, la symptomatologie s'est enrichie par l'apparition de conjonctivite bilatérale, chéillite, érythème fessier et, depuis un jour, un œdème des extrémités.

A l'admission, on trouve un nourrisson en mauvais état général, fébrile à 40,3°C, tachycarde à 120 BPM, avec une TA à 10/05 cm Hg, un poids et une taille normaux. On note un érythème fessier, une chéillite, une stomatite, une pharyngite ainsi qu'un œdème des mains et des pieds. Le patient ne présente pas de conjonctivite, cependant il a un érythème palpébral avec une fine desquamation. L'examen clinique révèle également une distension abdominale avec hépatomégalie (HMG) à deux travers de doigt, une otite moyenne aiguë droite congestive et des râles ronflant diffus.

Les examens complémentaires biologiques réalisés à l'admission ont montré :

Ø Une CRP élevée à 49 mg/l ;

Ø A la NFS, il existe une légère anémie hypochrome microcytaire avec Hb=9,8g/dl et ferritinémie normale, le taux des GB est normal alors que celui des PQ est très élevé à 1 006 000 PQ/mm<sup>3</sup> ;

N.B. : le bilan réalisé par la pédiatre privé avait objectivé une CRP à 28 mg/l, une légère anémie hypochrome microcytaire à 10,1 g/dl d'Hb, une hyperleucocytose (GB=18 000/mm<sup>3</sup> dont PNN=49% et Ly=42%) et une thrombocytose à 545 000 PQ/mm<sup>3</sup>.

Ø Le reste du bilan est normal (fonction rénale, ionogramme, protidémie, transaminases, ECBU).

On constate un discret épaissement des parois bronchiques en paracardique droit à la radiographie thoracique.

L'échographie-Doppler cardiaque révèle des pressions de remplissage très légèrement élevées au niveau des veines et oreillettes, un épanchement péricardique minime de 4 mm d'épaisseur, sans végétation visible, et une bonne fonction du ventricule gauche, sans fuite mitrale, ni lésion obstructive droite ou gauche, ni atteinte coronarienne (TC=2 mm, IVA=2 mm, Cx=2 mm, absence d'hyper-réfringence, et pas d'amputation du parallélisme).

A l'échographie abdominale, on trouve une légère augmentation de la taille du foie, qui mesure 11 cm sur la ligne médio-claviculaire et qui est d'échostructure homogène, sans autre anomalie décelable.

Devant ce tableau rassemblant une fièvre prolongée depuis plus de cinq jours et résistante au traitement antipyrétique et antibiotique, une atteinte cutanée (érythème fessier, érythème et fine desquamation palpébrale), un énanthème (chéilite, stomatite, pharyngite), un œdème des extrémités et une conjonctivite, la MK a été fortement suspectée. Néanmoins, vue la présence de manifestations atypiques de la MK (signes d'infection des voies aériennes supérieures et inférieures, otite moyenne aiguë congestive, hépatomégalie), d'autres diagnostics ne sont pas écartés, notamment une virose (grippe ou autre).

Dans ce cadre et parallèlement au traitement anti-inflammatoire par AAS à la dose de 100 mg/Kg/Jour initié le 24/12/09, on a démarré un traitement antiviral contre la grippe à base d'Oseltamivir (TAMIFLU® Laboratoire Roche) pendant cinq jours et on a demandé les sérologies virales suivantes : grippe A/H1N1, EBV et Parvovirus B19.



L'évolution était favorable avec, un jour après le début du traitement, une diminution du syndrome inflammatoire clinique et biologique (apyrexie, CRP=16mg/l, VS=13/24, GB=10 000 éléments/mm<sup>3</sup>), une régression de la thrombocytose atteignant 839 000 PQ/mm<sup>3</sup> et une persistance de l'anémie hypochrome microcytaire (Hb=8,7 g/dl). Le 28/12/2009, suite à la disparition de tous les signes cliniques, le patient est déclaré sortant après réalisation d'une échographie-Doppler cardiaque. Celle-ci a montré un épanchement clair hypoéchogène circonférentiel mais prédominant à gauche sans signe de tamponnade et de contraction. Les résultats des sérologies réalisées sont revenus négatifs. Avant la sortie du malade, la décision était de retenir avec grande prudence le diagnostic de MK, ainsi on a maintenu le traitement anti-inflammatoire par AAS, auquel on a associé un macrolide et on a prévu une surveillance hebdomadaire jusqu'à disparition de l'épanchement péricardique.

Le nourrisson a été vu en consultation le 05/01/2010, l'échographie-Doppler cardiaque était normale. Ceci a poussé à revoir le diagnostic de MK et à penser à arrêter l'AAS après dix jours de traitement supplémentaires, mais l'apparition, 12 jours après la sortie (c'est-à-dire après quatre semaines d'évolution de la maladie), d'une desquamation diffuse et en lambeau à laquelle une valeur diagnostique rétrospective a été accordée, nous laisse perplexes.

## IV. Tableaux récapitulatifs des observations

### 1- Tableaux IV et V : Données épidémiologiques

Tableau IV : Données épidémiologiques

Cas N°	Nom et Prénom	Age (mois)	Sexe	Milieu	Origine	Nv S-E	Saison	ATCD	Délai de c/s (jours)
1	X	72	M	Rural	Fès	Bas	Printemps	0	7
2	Ouafae S.	108	F	Urbain	Fès	Bas	Printemps	0	5
3	Hajar C.	18	F	Urbain	Fès	Moyen	Automne	0	2
4	Chaimae B.	36	F	Urbain	Fès	Bon	Hiver	0	7
5	Elmahdi A.	12	M	-	-	-	Printemps	0	7
6	Mohammed L.	24	M	Urbain	Fès	Bas	Printemps	0	10
7	Fatima A.	60	F	-	-	-	Printemps	0	11
8	Imad K.	17	M	Urbain	Fès	Bas	Printemps	0	9
9	Yassine C.	30	M	Urbain	Fès	Moyen	Eté	0	6
10	Nawal A.	60	F	Rural	Imouzer	Bas	Printemps	0	18
11	Najlae M.	54	F	Urbain	Fès	Bas	Eté	0	7
12	Haitam B.	19	M	Urbain	Elhoceima	Moyen	Eté	0	5
13	Marwa A.	38	F	-	-	-	Automne	0	16
14	Oussama Z.	18	M	Urbain	Fès	Bas	Automne	0	7
15	Yassmine N.	36	F	Urbain	Fès	Bas	Hiver	0	30
16	Hajar S.	84	F	Urbain	-	-	Printemps	0	13
17	Ayman H.	31	M	Urbain	Fès	Moyen	Printemps	0	5
18	Reda K.	60	M	Urbain	Oujda	Bon	-	0	11
19	FatimaZahra M.	72	F	Urbain	Fès	Moyen	Hiver	0	7
20	Youssef S.	16	M	Urbain	Fès	Bas	Printemps	0	10
21	Sara H.	36	F	Rural	Ain Louh	Bas	Printemps	0	7
22	Aya C.	39	F	Urbain	Midelt	Moyen	Eté	0	6
23	Mohammed M.	10	M	Urbain	Fès	Bas	Hiver	0	11

Tableau V : Données épidémiologiques

Cas N°	Traitement reçu avant l'admission	Date d'entrée	Date de sortie	Durée d'hospitalisation (jours)
1	ATP + ATB	Mai 2001	-	-
2	ATP + ATB	20/06/2001	-	-
3	-	18/09/2002	22/10/2002	35
4	ATP + ATB	10/02/2003	-	-
5	ATP + ATB	10/03/2005	-	-
6	ATP + ATB	27/03/2005	01/04/2005	6
7	ATB	18/03/2005	-	-
8	ATP + ATB	26/05/2006	-	-
9	ATP + ATB	11/07/2006	14/07/2006	4
10	ATP + ATB + AAS + corticoïdes	28/03/2007	30/04/2007	34
11	ATP + ATB + AAS	22/06/2007	16/07/2007	25
12	ATP + ATB	10/07/2007	17/07/2007	8
13	ATB	17/09/2007	-	-
14	ATP + ATB	12/10/2007	05/11/2007	25
15	-	2008	-	-
16	ATB	03/05/2008	-	-
17	-	Mai 2008	-	-
18	ATP + ATB + corticoïdes	-	-	-
19	ATP + ATB	15/02/2009	17/02/2009	3
20	AAS	30/03/2009	31/03/2009	2
21	ATP	11/04/2009	14/04/2009	4
22	ATP + ATB	13/08/2009	17/08/2009	5
23	ATP + ATB	23/12/2009	28/12/2009	6

N° : Numéro, Nv S-E : niveau socioéconomique, ATCD : antécédents, c/s : consultation, M : masculin, F : féminin, - : donnée non disponible, ATP : antipyrétique, ATB : antibiotique

2- Tableaux VI et VII : Données cliniques

Tableau VI : Eléments de l'interrogatoire

Tableau VII : Eléments de l'examen clinique

Tableau VI : Eléments de l'interrogatoire

Cas N°		1	2	3	4	5	6
Motif de consultation		F°C	F°C	F°C et atteinte dermatologique	F°C et ischémie des MI	F°C	F°C et atteinte dermatologique
Signes fonctionnels	Fièvre	+	+	+	+	+	+
	Eruption cutanée	+	-	+	-	-	+
	Rougeur oculaire	-	-	-	-	-	+
	Chéilite	-	-	-	-	-	+
	ADP	-	-	-	-	-	-
	Douleur articulaire	-	-	-	-	+	+
	Gonflement articulaire	-	-	-	-	-	-
	Diarrhée	-	-	-	-	-	-
	Vss	-	-	-	-	-	-
	Maux de tête	+	-	-	-	-	-
	Irritabilité	-	-	-	-	-	-
	Anorexie	-	-	-	-	-	-
	AEG	-	+	-	+	-	-
	Œdème des extrémités	-	-	-	-	-	-
	Asthénie	+	-	-	-	-	-
	Bronchite	-	-	+	-	+	-
	Pharyngite	-	-	-	+	-	+
	Glossite	-	-	-	-	-	+
	Stomatite	-	-	-	-	-	-
	Dysphagie	-	-	-	-	-	-
Desq. Cutanée	-	-	-	-	-	-	
Autres signes	-	-	-	ischémie des MI	boiterie; IF du MSG	-	

Cas N°		7	8	9	10	11	12	13
Motif de consultation		F°C et atteinte dermato	F°C	F°C et atteinte dermato	Référée pour MK	Référée pour MK	F°C et atteinte dermato	F°C, ADP et chéilite
Signes fonctionnels	Fièvre	+	+	+	+	+	+	+
	Eruption cutanée	+	+	+	-	+	+	+
	Rougeur oculaire	-	+	-	+	+	+	+
	Chéilite	+	+	-	-	+	-	+
	ADP	+	+	-	-	+	-	+
	Douleur articulaire	+	-	-	+	-	-	+
	Gonflement articulaire	-	-	-	+	-	-	-
	Diarrhée	-	-	+	-	+	+	-
	Vss	-	-	+	-	-	-	-
	Maux de tête	-	-	-	-	-	-	-
	Irritabilité	-	-	+	-	-	-	-
	Anorexie	-	-	+	-	-	-	-
	AEG	-	-	-	+	-	-	-
	Œdème des extrémités	+	+	-	-	+	-	+
	Asthénie	-	-	-	-	-	-	-
	Bronchite	-	-	-	-	-	-	-
	Pharyngite	+	-	-	-	-	-	-
	Glossite	-	-	+	-	-	-	-
	Stomatite	-	-	+	-	+	-	-
	Dysphagie	-	-	+	-	-	-	-
Desq. cutanée	-	-	-	-	-	-	-	
Autres	-	-	brûlures mictionnelles	Toux grasse	Torticolis	-	-	

Cas N°	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Motif de consultation	F°C	F°C	F°C	F°C	F°C	F°C, atteinte dermato et chéilite	F°C et atteinte dermato	F°C et atteinte dermato	F°C	F°C	
Signes fonctionnels	Fièvre	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Eruption cutanée	+	-	+	+	+	+	+	+	+	
	Rougeur oculaire	-	-	+	-	+	-	+	+	-	+
	Chéilite	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+
	ADP	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
	Douleur articulaire	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
	Gonflement articulaire	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Diarrhée	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	Vss	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	Maux de tête	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Irritabilité	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
	Anorexie	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	AEG	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Œdème des extrémités	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+
	Asthénie	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	Bronchite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	Pharyngite	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
	Glossite	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	Stomatite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Dysphagie	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Desq. cutanée	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	
Autres	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Rhinorrhée	

Vss : vomissements, Desq. : Desquamation, F°C : fièvre

IF du MSG : impotence fonctionnelle du membre supérieur gauche

atteinte dermato : atteinte dermatologique, + : signe présent, - : signe absent



Tableau VII : Eléments de l'examen clinique

Cas N°		1	2	3	4	5	6	7	8
Examen général	état général			ABEG	MEG		ABEG		ABEG
	T°C	39	40	38	39	38	37,5	37	37,7
	TA (cmHg)								
	FC (BPM)			110			86		100
	Poids (Kg)						11		9
Conjonctivite		+	+	+	+	+	-	-	+
Eruption cutanée	Exanthème	+	+	+	+	-	+	-	+
	Type	Maculo-papules	Macules	Morbiliforme	Macules		Pseudo-urticarien		Non identifié
	Localisation	Diffuse	Diffuse	Membres	Non précisée		Face		Périnée
Desquamation	Du tronc	-	-	-	-	-	+	+	-
	Périnéale	-	-	-	-	-	+	-	+
Enanthème	Chéillite	+	+	+	+	+	+	-	+
	Stomatite	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pharyngite	-	-	+	+	-	-	-	+
	Langue framboisée	-	-	+	+	-	+	-	+
Modifications des extrémités	Œdème induré des mains et des pieds	-	-	+	-	+	-	-	+
	Rougeur des paumes et des plantes	-	-	-	-	+	-	-	+
	Desquamation des bouts des doigts et des orteils	-	-	-	-	-	-	+	-
	Desquamation des paumes et des plantes	-	-	-	-	-	+	-	-
ADP		+	-	+	+	-	-	-	-
Le reste de l'examen		-	Somnolence	-	Ischémie des 2 MI	Douleur à la mobilisation articulaire	RHJ	-	-

Cas N°		9	10	11	12	13	14	15	16
Examen général	état général	ABEG		MEG	BEG		MEG		
	T°C	39,7	37,4	37,8	39	38	39,3	37,4	37
	TA (cmHg)	9/5	11/6						
	FC (BPM)	120	108	100	100		100		
	Poids (Kg)	15	15	15	12		10	8,8	
Conjonctivite		-	+	+	+	-	+	-	+
Eruption cutanée	Exanthème	+	-	+	+	-	+	+	-
	Type	Pseudo-urticarien		Non identifié	Erythème polymorphe		Maculo-papules	Non identifié	
	Localisation	Diffuse		Périnée	Tronc et membres		Non précisée	Extrémités	
Desquamation	Du tronc	-	+	-	-	-	-	-	-
	Périnéale	-	+	+	-	+	+	-	-
Enanthème	Chéillite	+	+	+	+	+	+	+	+
	Stomatite	+	-	-	-	-	+	-	-
	Pharyngite	+	-	-	-	-	+	-	-
	Langue framboisée	+	-	-	-	-	+	-	-
Modifications des extrémités	Œdème induré des mains et des pieds	+	-	+	-	-	+	-	+
	Rougeur des paumes et des plantes	+	-	+	+	-	+	-	+
	Desquamation des bouts des doigts et des orteils	-	-	-	-	-	-	+	-
	Desquamation des paumes et des plantes	-	+	-	-	+	-	-	-
ADP		+	-	+	-	-	-	-	-
Le reste de l'examen		-	-	Torticolis	-	-	Somnolent, GCS=14 ; Souffle cardiaque	-	-

Cas N°		17	18	19	20	21	22	23
Examen général	état général	Grognon			Grognon		ABEG	MEG
	T°C	39,7	39	37	37	38,6	38,5	40,3
	TA (cmHg)			11/6	11/5	9/5		10/5
	FC (BPM)			90	110	90	92	120
	Poids (Kg)	12	17	24	11	15	12	8,4
Conjonctivite		+	-	-	+	+	+	-
Eruption cutanée	Exanthème	+	+	+	+	+	+	+
	Type	Non identifié	Scarlatini forme	Non identifié	Non identifié	Erythème polymorphe	Macules	Non identifié
	Localisation	Non précisée	Tronc	Non précisée	Face	Diffuse	Non précisée	Périnée
Desquamation	Du tronc	-	-	-	-	-	-	-
	Périnéale	-	+	-	+	-	-	-
Enanthème	Chéillite	+	+	+	+	+	+	+
	Stomatite	-	-	-	-	-	-	+
	Pharyngite	-	+	+	-	-	-	+
	Langue framboisée	-	-	+	-	+	-	-
Modifications des extrémités	Œdème induré des mains et des pieds	+	-	-	+	+	+	+
	Rougeur des paumes et des plantes	-	-	-	-	-	+	-
	Desquamation des bouts des doigts et des orteils	-	+	-	-	-	-	-
	Desquamation des paumes et des plantes	-	+	-	-	-	-	-
ADP		-	-	-	-	-	-	-
Le reste de l'examen		-	-	-	-	-	Souffle cardiaque ; douleur à la mobilisation articulaire	HMG à 2TDD ; OMA droite congestive ; râles ronflants diffus

T°C : température, ABEG : assez bon état général, MEG : mauvais état général, BEG : bon état général, TDD : travers de doigts, OMA : otite moyenne aiguë, RHJ : reflux hépato-jugulaire, + : signe présent, - : signe absent.

3- Tableaux VIII et IX : Explorations para cliniques

Tableau VIII : Données biologiques

Tableau IX : Données électriques et radiologiques

Tableau VIII : Données biologiques (N : normal, AAN : anticorps anti-nucléaires, EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques)

	Cas N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bilan inflammatoire	VS (mm)	50	40	80/120	80/100	45/98	57/99		130/136		110/135	48/85
	CRP (mg/l)			80	80	62,3	75	60	106,6	211	44	119
	Fibrinogène (g/l)										5,47	
NFS à l'admission	HB (g/dl)	N	N	8,6	9	9	7,2	12,1	9	11,2	9,4	11,8
	GB (Taux/mm <sup>3</sup> )	N	N	N	N	12 600	19 300	17 480	14 900	14 000	15 200	19 100
	PNN (%)	N	N	N	N	44	82	74,4	68	46	84	64
	Ly (%)	N	N	N	N	52	15	15,6	30	44	10	30
	PQ (Taux /mm <sup>3</sup> )	691 000	667 000	721 000	N	620 000	690 000	327 000	696 000	311 000	1 090 000	174 000
Fonction rénale ± ionogramme				Normal			Normal		Normal	Hyponatrémie	Normal	Normal
Bilan hépatique											Normal	gGT élevée
Enzymes cardiaques	CPK_MB								Positive			Positive
	Troponine								Négative			
PL		Négative	Négative	Négative	Négative							Méningite aseptique
ECBU		Négatif	Négatif	Négatif		Négatif	Négatif				Négatif	Négatif
Autres bilans biologiques		ASLO normaux	ASLO normaux	Ferritine normale		- ASLO normaux - Latex-Waler-Rose, AAN et Coombs direct : Négatifs - EPP: Sd inflammatoire	Ferritine normale				- Ferritinémie normale - Sérologie Widal négative - Gammaglobulines diminuées - Protéinurie 24H négative	

	Cas N°	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Bilan inflammatoire	VS (mm)		84	125	144	87/120		192			12/24	16/38	13/24
	CRP (mg/l)	186	96	150	63	94	94	98	43	35	83	292	49
	Fibrinogène (g/l)			3,1		8,31							
NFS à l'admission	HB (g/dl)	11,6	9,8	8,6	8,9	9,7	8,1	N	10,7	10,4	10,9	10	9,8
	GB (Taux/mm <sup>3</sup> )	16 800	9 500	25 100	17 100	15 300	13 900	16 000	9 150	11 420	11 210	15 300	14 100
	PNN (%)	87	52	73	N	73	62	N	42,8	50,6	40,3	71,6	75
	Ly (%)	8	40	24	N	20	28	N	40,7	33,5	46,9	22,8	20
	PQ (Taux /mm <sup>3</sup> )	230 000	315 000	410 000	342 000	577 000	510 000	N	285 000	940 000	130 000	496 000	1 006 000
Fonction rénale ± ionogramme		Normal	Normal	Hyponatrémie					Normal	Hyponatrémie	Hyponatrémie et hypo protidémie	Normal	Normal
Bilan hépatique		Normal	Cytolyse hépatique	PAL élevées					Normal		Normal	gGT élevée	Normal
Enzymes cardiaques	CPK_MB			Négative			Négative						
	Troponine			Négative						Négative			
PL				Méningite aseptique									
ECBU		Leucocyturie aseptique	Négatif	Leucocyturie aseptique		Négatif	Infection urinaire à <i>E.coli</i>					Négatif	Négatif
Autres bilans biologiques		- ASLO normaux - Sérologies EBV et Parvovirus B19 : infections anciennes		- Fer sérique normal - Sérologie leptospirose négative	ASLO normaux	- ASLO élevés - Sérologie Widal-Felix Négative			- ASLO élevés		- LDH élevées - Taux de prothrombine normal		- Ferritine normale - Sérologies EBV, Grippe A/H1N1 et Parvovirus B19 négatives

Tableau IX : Données électriques et radiologiques

Cas N°	ECG	Rx thoracique	Echo-Doppler cardiaque	Echo abdominale	Autres bilans
1	-	-			
2	-	-			
3	-	-	-		
4			-		Echo-Doppler des MI : thrombose totale des 2 artères tibiales postérieures à leur 1/2 environ
5		-	CG dilatée à 4 mm sans amputation du parallélisme	-	Radiographie et échographie du MS gauche : normales
6	-		Hyper réfringence et légère dilatation sans rupture du parallélisme des coronaires	-	
7			-		
8	-	-	Hyper réfringence surtout de la CD		
9	-		Dilatation légère de l'IVA et de la CD à 4 mm		
10	Trouble de repolarisation	-	Anévrisme de la CD à 7 mm au niveau de sa partie distale	-	Echo-Doppler des gros troncs artériels et radiographie du bassin et des genoux : normales
11	Trouble de repolarisation	-	- CG légèrement dilatée - péricardite	Hydrocholécyste	Radiographie du rachis cervical normale
12	-	-	- Myocardite - IM stade I-II et IT minime	-	
13	-	-	Hyper réfringence de la CD		
14		-	Fuite mitrale minime	-	
15		-	Hyper réfringence de la CD	-	
16		-	-		
17		-	-	-	
18		-	-		
19	-	-	-		
20	-	-	-	-	
21	-	-	Fuite mitrale minime		
22		-	- Péricardite - IM minime sur valves légèrement remaniées		
23		Sd bronchique	Péricardite	HMG homogène	

Rx : Radiographie, Echo : Echographie, + : présence d'anomalie, - : examen normal

4- Tableau X : Traitement et évolution

Tableau X : Traitement et évolution

Cas N°	Traitement				Evolution		
	IGIV	Aspirine	Corticothérapie	Effets secondaires	Favorable	Complications	Recul
1		+		-	+		Perte de vue
2		+		-	+		Perte de vue
3	+	+		-	+		Plusieurs consultations
4		+		-	-	Amputation des 2 jambes	(Adressée à Rabat)
5		+		-	+		3 mois
6		+		-	+		3mois
7		+		-	+		2 semaines
8		+		-	+		3 mois
9		+		Allergie à l'AAS	+		3 mois
10		+	+	Epistaxis	-	Décès	5mois et demi
11		+	+	-	+		3 mois
12	+	+		-	+		7 mois
13		+		-	+		3 mois
14	+	+		-	+		3 mois
15		+		-	+		3 mois
16		+		-	+		3 mois
17		+		-	+		2 semaines
18		+		-	+		2 semaines
19	+	+		-	+		2 semaines
20		+		-	+		1 mois
21		+		-	+		3 mois
22	+	+		-	+		4 mois
23		+		-	+		Suivi en cours



## V. Résultats

### 1- Epidémiologie

#### 1-1 Sexe ratio

Dans notre série, on note une très légère prédominance féminine : 12 filles et 11 garçons, soit un sexe ratio de 1,09.

Tableau XI : Répartition des cas selon le sexe.

		Effectif	Pourcentage
Sexe	Féminin	12	52,17%
	Masculin	11	47,83%

#### 1-2 Age

L'âge de nos patients varie entre dix mois et neuf ans avec une moyenne de trois ans et cinq mois et une médiane de trois ans.

La tranche d'âge la plus atteinte est celle entre un et quatre ans ; elle représente environ 60% des cas (figure 36).

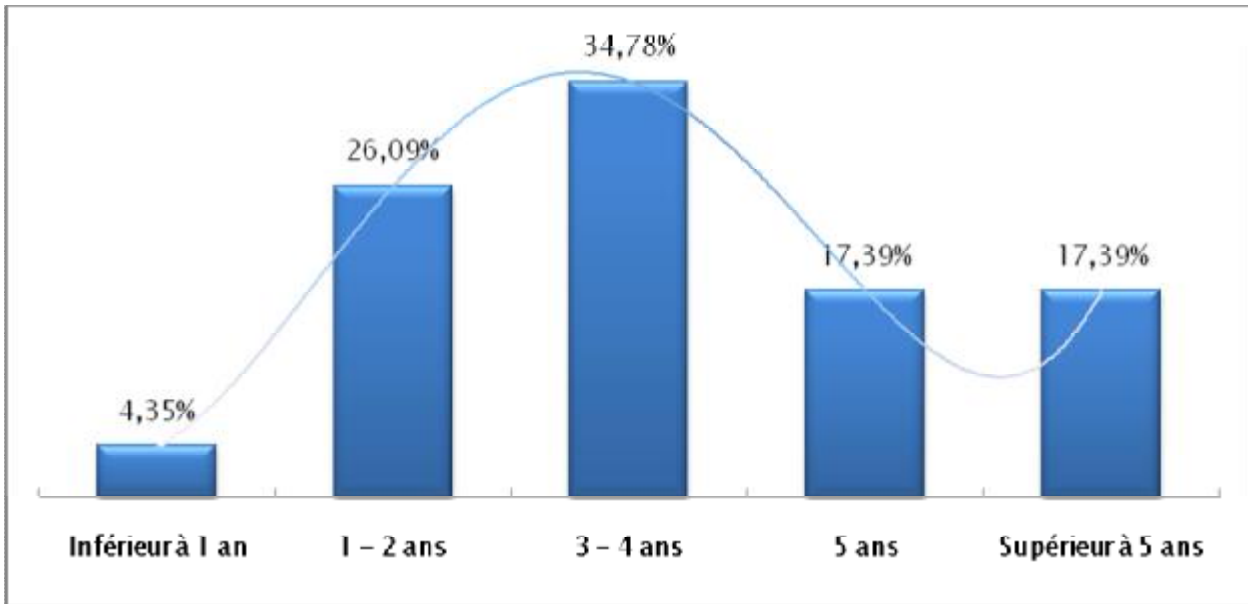


Figure 36 : Répartition des cas selon l'âge.

### 1-3 Milieu

La majorité de nos malades étaient issus du milieu urbain (figure 37). Dans notre série, quatorze patients étaient originaires de Fès, un de Midelt, un d'Imouzer, un d'El Hoceima, un d'Oujda et un d'Ein Louh.

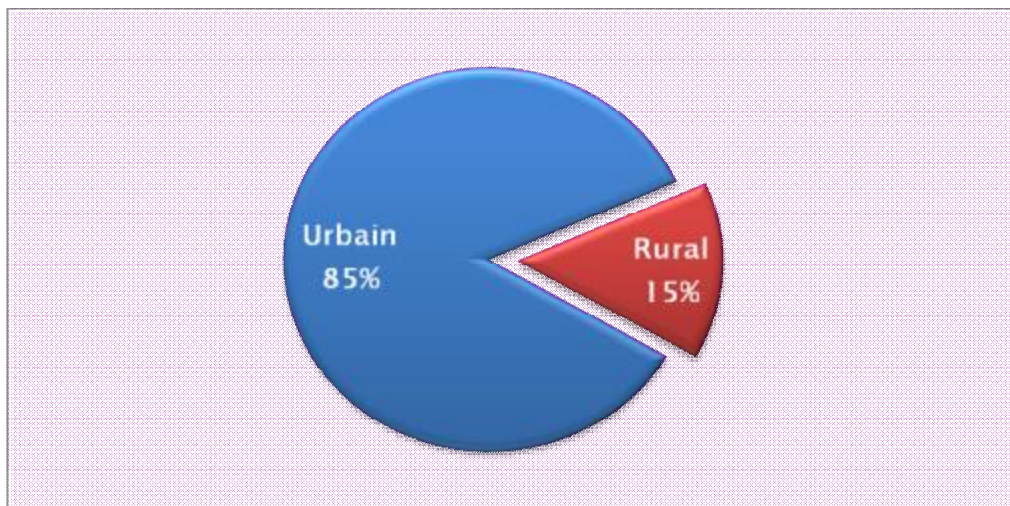


Figure 37 : Répartition des cas selon le milieu d'origine.

1-4 Niveau socioéconomiqueTableau XII : Niveau socioéconomique des patients.

Niveau socioéconomique	Bon	Moyen	Bas
Effectif	2	6	11
Pourcentage	10,53%	31,58%	57,89%

1-5 Saisonnalité

On note une nette recrudescence de la maladie en printemps.

Tableau XIII : Saison de révélation de la maladie chez nos malades.

Saison	Printemps	Eté	Automne	Hiver
Effectif	11	4	3	4
Pourcentage	50%	18,18%	13,64%	18,18%

1-6 Délai de consultation

Le délai de consultation était en moyenne de neuf jours avec des extrêmes de deux et 30 jours et une médiane d'une semaine.

1-7 Traitements reçus avant l'admission

Ces données n'étaient disponibles que pour 20 malades, ceux-ci ont tous reçu un traitement avant leurs admissions au service (figure 38).

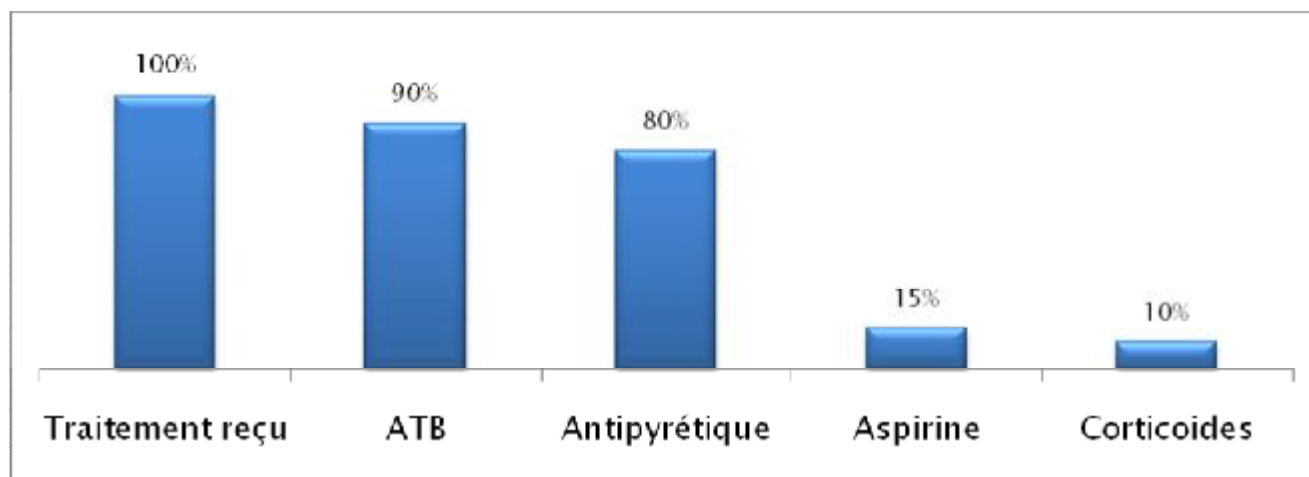


Figure 38 : le traitement reçu avant l'admission chez vingt de nos malades.

#### 1-8 Antécédents

Il n'existe pas d'antécédents notables à nos malades, notamment pas de consanguinité ni de cas familiaux.

#### 1-9 Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation est de 13 jours avec des extrêmes entre deux et 35 jours. Cependant, cette donnée était précisée pour 12 patients uniquement, pour les autres, soit qu'ils étaient suivis en consultation soit que les dates d'entrée ou de sortie du service n'étaient pas mentionnées dans les dossiers.

Tableau XIV : Durée d'hospitalisation des patients.

	Effectif	Moyenne	Médiane	Ecart type	Min	Max
Durée d'hospitalisation (jours)	12	13,08	6	12,73	2	35

## 2- Etude clinique

### 2-1 Motif de consultation

Un ou plusieurs symptômes ont été inscrits dans les dossiers comme motifs de consultation.

Le motif de consultation le plus fréquent était la fièvre (observée chez 21 malades), suivie de l'atteinte dermatologique puis la chéillite ; les adénopathies étant le motif le plus rare. Deux malades étaient diagnostiquées comme MK dans un autre établissement puis secondairement référées chez nous pour complément de prise en charge et une malade était admise pour ischémie fébrile des membres inférieurs (MI).

Tableau XV : Les différents motifs de consultation rapportés par nos malades.

motif de consultation	Effectif	Pourcentage
Fièvre	21	91,30%
Atteinte dermatologique	8	34,78%
Référée pour Sd de Kawasaki	2	8,70%
Chéillite	2	8,70%
ADP	1	4,35%
Ischémie des MI	1	4,35%

### 2-2 Signes d'appel

Chez nos patients, les signes d'appel rapportés dans l'histoire de la maladie sont très variables, ils sont dominés par la fièvre prolongée, l'éruption cutanée, la rougeur oculaire, la chéillite, les œdèmes des extrémités, les adénopathies et les douleurs articulaires (figure 39 et tableau XVI).

Le signe le plus constant est la fièvre ; qui est présente chez tous les cas. Elle marque le début de l’histoire de la maladie chez les patients de notre série.

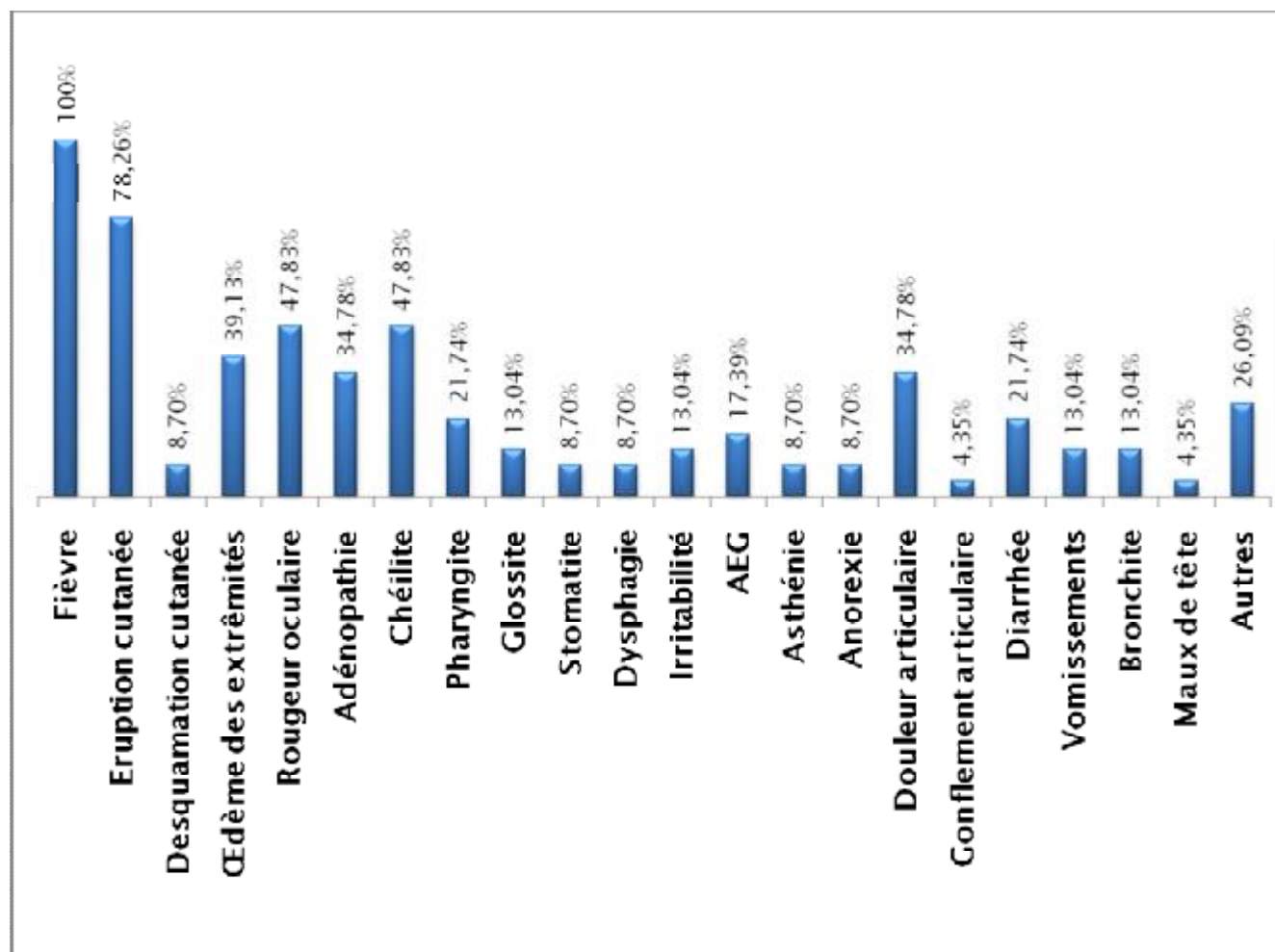


Figure 39 : Répartition des signes fonctionnels présentés par les malades.

(Autres signes d’appel : ischémie des MI, boiterie et impotence fonctionnelle du membre supérieur (MS) gauche, brûlures mictionnelles, toux grasse, torticolis, rhinorrhée.)

Tableau XVI : Fréquence des signes fonctionnels rapportés chez nos patients.

Signes fonctionnels	Effectif	Pourcentage
Fièvre	23	100%
Eruption cutanée	18	78,26%
Rougeur oculaire	11	47,83%
Chéillite	11	47,83%
Adénopathie	8	34,78%
Œdème des extrémités	9	39,13%
Douleur articulaire	8	34,78%
Gonflement articulaire	1	4,35%
Diarrhée	5	21,74%
Maux de tête	1	4,35%
Irritabilité	3	13,04%
Anorexie	2	8,70%
AEG	4	17,39%
Asthénie	2	8,70%
Pharyngite	5	21,74%
Bronchite	3	13,04%
Glossite	3	13,04%
Stomatite	2	8,70%
Dysphagie	2	8,70%
Desquamation cutanée	2	8,70%
Vomissements	3	13,04%
Douleur abdominale	0	0%
Ictère	0	0%
Somnolence	0	0%
Troubles du comportement	0	0%
Myalgies	0	0%
Rash périnéal	0	0%
Autres signes d'appel	6	26,09%

(Autres signes d'appel : ischémie des MI, boiterie et impotence fonctionnelle du MS gauche, brûlures mictionnelles, toux grasse, torticolis, rhinorrhée.)

### 2-3 La fièvre

Définie comme une température corporelle (intra-rectale) supérieure ou égale à 37,8°C.

Elle est objectivée à l'examen clinique chez 14 malades (soit 60,87% des cas). La valeur moyenne de la température à l'admission était de 38,34°C, avec une médiane de 38°C, un écart-type de 1,04 et des extrêmes de 37 et 40,3.

### 2-4 Les cinq autres critères

Les signes les plus fréquemment retrouvés à l'examen clinique dans cette étude sont l'énanthème (95,65%), l'exanthème (91,30%), les modifications des extrémités (82,61%), et la conjonctivite (65,22%) ; les adénopathies étant le signe le plus rare (21,74%) (Tableau XVII).

Le tableau XVIII montre les différents types d'éruption cutanée présentés par nos malades ainsi que le siège de cette éruption.



Tableau XVII : Fréquence des critères classiques de la MK dans notre série.

Critères classiques		Effectif	Pourcentage
Eruption cutanée	Total	21	91,30%
	Exanthème	18	78,26%
	Desquamation du siège	8	34,78%
	Desquamation du tronc	3	13,04%
Modifications des extrémités	Total	19	82,61%
	Œdème	12	52,17%
	Erythème	8	34,78%
	Desquamation des bouts de doigts et des orteils	3	13,04%
	Desquamation des paumes et des plantes	4	17,39%
Enanthème	Total	22	95,65%
	Chéillite	22	95,65%
	Stomatite	3	13,04%
	Langue framboisée	8	34,78%
	Pharyngite	8	34,78%
Conjonctivite		15	65,22%
Adénopathies		5	21,74%

Tableau XVIII : Type et localisation de l'éruption cutanée chez nos 18 malades présentant un exanthème.

Exanthème		Effectif	Pourcentage	
Type	Pseudo urticarien	2	11,11%	
	Scarlatiniforme	1	5,56%	
	Erythème polymorphe	2	11,11%	
	Morbiliforme	1	5,56%	
	Autres	Macules	3	16,67%
		Maculo-papuleux	2	11,11%
	Non identifié	7	38,89%	
Localisation	Tronc	6	33,33%	
	Extrémités	5	27,78%	
	Périnéal	7	38,89%	
	Membres	6	33,33%	
	Face	6	33,33%	
	Non précisé	5	27,78%	

#### 2-5 Examen cardiovasculaire

L'examen cardiovasculaire était anormal chez quatre patients (soit 17,39% des cas) ; Ainsi on a noté une tachycardie à 120 BPM chez un malade âgé de deux ans et demi, un discret souffle systolique au foyer mitral chez deux malades et un discret reflux hépato jugulaire isolé chez un autre malade.

## 2-6 Autres manifestations

De nombreux signes cliniques n'appartenant pas aux critères classiques sont souvent présents au cours de la MK. Leur nature et leur fréquence dans notre étude sont comme suit :

- Ø Signes généraux : ils étaient précisés dans 12 dossiers uniquement ; Ainsi on a noté une altération de l'état général chez quatre enfants (soit 33,33% des cas) alors que cinq malades étaient en assez bon état général (soit 41,67% des cas) et un malade était en bon état général (soit 8,33% des cas). Deux malades étaient grognons (soit 16,67% des cas).
- Ø L'atteinte articulaire : deux malades ont présenté une douleur à la mobilisation articulaire sans arthrite vraie.
- Ø L'atteinte neuro-méningée : deux enfants étaient somnolents à l'admission.
- Ø Les manifestations abdominales : un enfant avait une distension abdominale avec une hépatomégalie à deux travers de doigts.
- Ø Manifestations ORL : un cas avait une otite moyenne aiguë congestive.
- Ø Manifestations broncho-pulmonaires : un patient a présenté des râles ronflants diffus à l'examen pleuro-pulmonaire.
- Ø Manifestations ophtalmologiques : l'examen ophtalmologique avec fond d'œil n'a été fait que chez un seul patient ; il était réalisé après disparition de la rougeur oculaire et son résultat était normal.
- Ø Autres manifestations : un patient présentait un torticolis et un autre avait une ischémie du tiers inférieur des deux jambes (Figure 40).



Figure 40 : Œdème avec ischémie des membres inférieurs.

### 3- Résultats biologiques

#### 3-1 Numération Formule Sanguine

Les différents paramètres de la NFS à l'entrée des patients sont répertoriés dans le tableau XIX.

Tableau XIX : NFS à l'admission.

NFS	Moyenne	Médiane	Ecart type	Min	Max
HB (g/dl)	9,79	9,75	1,30	7,2	12,1
CCMH (%)	32,57	32	1,92	30,2	36,9
VGM (fl)	72,74	73	7,90	55,3	85,9
GB (Taux/mm <sup>3</sup> )	15 129,47	15 200	3 745,03	9 150	25 100
PNN (%)	64,1	68	15,37	40,3	87
Ly (%)	28,26	28	13,11	8	52
PQ (Taux /mm <sup>3</sup> )	534 666,67	510 000	271 653,33	130 000	1 090 000

Une anémie était retrouvée dans 65,22% des cas. C'est une anémie hypochrome microcytaire avec une ferritinémie normale (en faveur d'une anémie inflammatoire).

Le taux des leucocytes à l'admission était normal chez 52,17% des cas et augmenté chez 47,83% des cas (chez 11 patients, soit 47,83% des cas, ce taux était  $\geq 15\ 000$  GB/mm<sup>3</sup>). Il se situait entre 9 150 et 25 100 GB/mm<sup>3</sup>. Les chiffres maximum au cours de l'évolution atteignaient 9 500 à 27 200 GB/mm<sup>3</sup> dans un délai moyen d'environ 14 jours par rapport au début de la fièvre (délai minimum de deux jours et maximum de 38 jours). Une augmentation des PNN était retrouvée dans 43,48% des cas et une lymphopénie dans 8,7% des cas.

Le taux de plaquettes n'était pas toujours élevé à l'admission, il augmentait en général au cours de l'évolution. A l'admission, 47,83% des cas avaient une thrombocytose (11 malades), 4,35% une thrombopénie (un malade) et 47,83% un taux de PQ normal. Le taux maximum était de 606 090 PQ/mm<sup>3</sup> en moyenne et il était obtenu en moyenne vers le 15<sup>ème</sup> jour de fièvre.

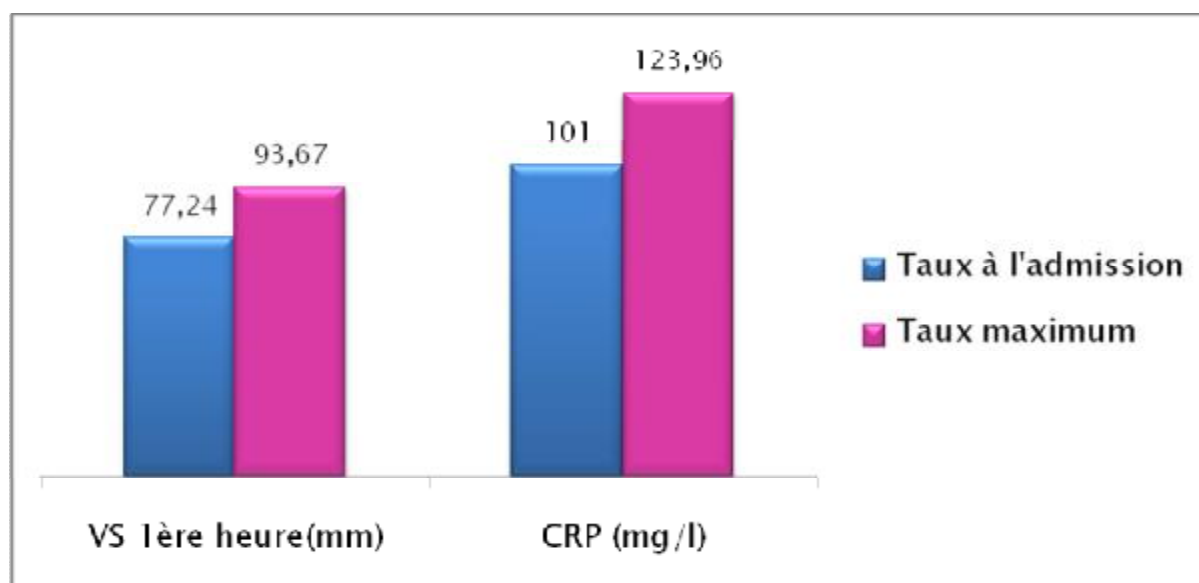
Tableau XX : Données concernant la cinétique plaquettaire.

	Moyenne	Médiane	Ecart type	Min	Max
PQ MAX (Taux /mm <sup>3</sup> )	606 090,91	714 000	333 944,14	130 000	1 090 000
Délai par % à J <sub>1</sub> de fièvre	15	11	8,79	6	30

Remarque : le cas numéro 21 avait une thrombopénie à l'admission à 130 000 PQ/mm<sup>3</sup>, ce taux a continué à baisser pendant l'hospitalisation pour atteindre un taux minimum de 97 000 PQ/mm<sup>3</sup>. On n'a pas trouvé dans le dossier des examens complémentaires essayant d'explorer cette thrombopénie.

### 3-2 Protéine C Réactive, Vitesse de Sédimentation, Fibrinogène

Les taux de la CRP et de la VS ont été étudiés à l'admission du patient. Les valeurs maximum que pouvaient atteindre ces marqueurs durant l'évolution ont été notées (figure 41).



**Figure 41** : CRP et VS, taux à l'admission et taux maximum (moyennes).

Les valeurs de ces deux marqueurs à l'entrée sont élevées, en faveur d'un syndrome inflammatoire biologique important (tableau XXI). Ces taux ont tendance à augmenter au cours de l'évolution de la maladie (tableau XXII) puis à diminuer progressivement après le début du traitement pour revenir à des valeurs normales.

Tableau XXI : Variabilité de la CRP et de la VS à l'admission.

	Effectif des cas	Moyenne	Médiane	Ecart type	Min	Max
VS 1ère heure (mm)	17	77,24	80	50,30	12	192
VS 2ème heure (mm)	11	89	99	41,97	24	136
CRP (mg/l)	21	101	83	62,80	35	292

Tableau XXII : Cinétique de la VS (à la première heure) et de la CRP.

	Moyenne	Médiane	Ecart type	Min	Max
VS MAX (1ère heure) (mm)	93,67	105	37,72	45	130
Délai par % à J <sub>1</sub> de fièvre	14	10	8,74	7	27
CRP MAX (mg/l)	123,96	98	63,24	49	292
Délai par % à J <sub>1</sub> de fièvre	9,87	9	5,22	2	23

Le fibrinogène n'a été dosé que chez trois malades. Il était normal dans un cas et augmenté dans deux cas avec un taux de 5,47g/l chez le premier et de 8,31g/l chez le second.



### 3-3 Ionogramme, fonction hépatique

#### Ø Ionogramme et fonction rénale :

Dans notre étude, la fonction rénale a été explorée chez 14 malades par le dosage de la créatinine et de l'urée plasmatiques ; ces dosages se sont révélés normaux dans tous les cas.

La natrémie, dosée chez neuf malades, était normale chez cinq cas et basse chez quatre cas (soit 44,44% des cas). Avec un taux moyen de 133 mEq/l et des extrêmes de 125 et 140 mEq/l.

La protidémie a été dosée chez sept malades ; elle était normale chez six d'entre eux et diminuée (à 55 g/l) dans un cas.

#### Ø Bilan hépatique :

Sur les neuf patients chez qui les transaminases ont été dosées, un seul cas de cytolysé hépatique a été retrouvé avec un taux des ASAT à 192 UI/l et des ALAT à 103 UI/l.

La bilirubine dosée chez deux malades était normale.

Le taux des PAL était élevé chez un cas sur les quatre dosages effectués ; celui des gGT l'était chez deux cas sur les cinq dosages réalisés.

### 3-4 Examen Cytobactériologique des Urines, Ponction Lombar

Trois des 14 cas chez qui l'ECBU a été réalisé (soit 21,43% des cas) présentaient un résultat anormal ; deux cas avaient une leucocyturie aseptique (isolée) et un cas avait une infection urinaire à *Escherichia coli*.

La PL réalisée chez six patients était normale dans quatre cas et pathologique dans les deux autres (soit 33,33% des cas étudiés). Dans ces deux cas il s'agissait d'une méningite aseptique.

### 3-5 Enzymes cardiaques

La Troponine a été dosée chez trois malades ; elle était toujours négative.

Sur les quatre cas chez qui on a dosé les CPK\_MB, un seul dosage est revenu positif (le dosage de la Troponine était négatif pour ce patient et l'échographie cardiaque a montré une hyper-réfringence de la CD qui a disparu après traitement).

3-6 Autres examens

Les résultats des autres examens biologiques réalisés chez les patients de notre série sont répartis dans le tableau XXIII.

Tableau XXIII : Résultats des autres examens biologiques réalisés chez nos patients.

Examen para clinique		Nombre d'examens réalisés	Résultat
ASLO		7	- 5 dosages négatifs - 2 dosages positifs (518 et 520 UI/l)
Ferritine		4	normale
fer sérique		1	normal
LDH		1	élevée (410 U/l)
Taux de prothrombine		2	normal
Protéinurie de 24 heures		1	négative
Gammaglobulines		1	diminuées
Electrophorèse des protéines plasmatiques		1	Sd inflammatoire
Sérologie Latex-Waler-Rose		1	négative
Sérologies	Widal et Félix	2	négative
	Leptospirose	1	négative
	EBV et Parvovirus B19	2	- 1 résultat négatif - 1 résultat en faveur d'infection ancienne
	Grippe A/H1N1	1	négative

#### 4- Anomalies cardiaques

La radiographie thoracique faite chez 19 malades n'a objectivé aucune anomalie de la silhouette cardiaque.

L'ECG a été réalisé à l'admission chez 13 malades ; il était normal chez 11 malades et il a montré un trouble de la repolarisation à type d'ondes T négatives chez deux malades (soit 15,38% des cas).

L'échographie-Doppler cardiaque a été réalisée chez 21 malades. Elle était normale chez huit malades (soit 38,10% des cas) et anormale chez 13 malades (soit 61,90% des cas).

Deux de nos malades n'ont pas pu bénéficier de l'échographie-Doppler cardiaque parce que cet examen n'était pas disponible au service pendant la période de leur hospitalisation et leurs familles respectives n'avaient pas les moyens pour la réaliser à titre externe.

La fréquence des anomalies rencontrées chez les patients qui ont pu bénéficier de l'échographie-Doppler cardiaque est représentée dans la figure 42 et dans le tableau XXIV.

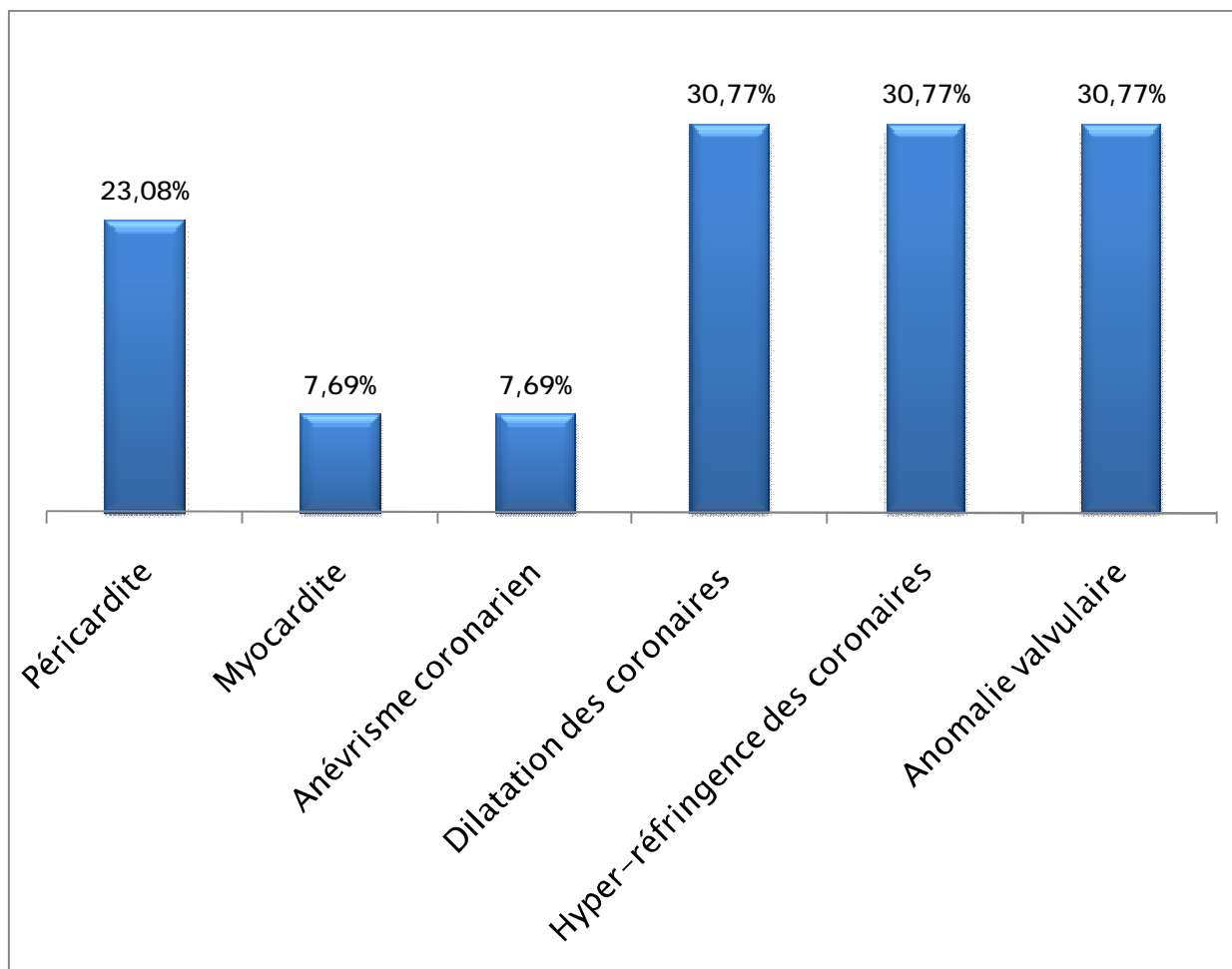


Figure 42 : Fréquence des anomalies rencontrées à l'échographie-Doppler cardiaque (par rapport aux 13 patients chez qui l'échographie cardiaque était anormale).

Tableau XXIV : fréquence des anomalies cardiaques retrouvées dans notre étude.

	nombre de cas	Pourcentage (par rapport au nombre d'échocardiographies réalisées)
Atteinte coronarienne (anévrisme + dilatation)	5	23,81% (5/21)
Anévrisme	1	4,76%
Dilatation	4	19,05%
Hyper-réfringence	4	19,05%
Péricardite	3	14,29%
Myocardite	1	4,76%
Atteinte valvulaire	4	19,05%

Subséquentement, on a noté un cas d'anévrisme coronarien de 7 mm, quatre cas de dilatation coronarienne légère, et quatre cas d'hyper-réfringence des parois des coronaires. La péricardite a été mise en évidence chez trois cas. L'atteinte valvulaire a été observée chez quatre patients dont trois cas de fuite mitrale minime, et un cas d'insuffisance mitrale (IM) stade I-II avec insuffisance tricuspide (IT) minime et hypo contractilité globale liées à une myocardite.

Une angiographie coronaire a été discutée chez la patiente présentant l'anévrisme coronarien (cas numéro 10), suite à la persistance de la dilatation de la CD à 6 mm après sept mois d'évolution de la maladie, mais elle n'a pu être réalisée ; vu le manque de moyens financiers.

## 5- Anomalies radiologiques atypiques

On a observé dans notre série les anomalies radiologiques atypiques suivantes :

- Ø Sur les 19 radiographies thoraciques effectuées, on a mis en évidence un Sd bronchique (soit 5,26% des cas) ;
- Ø Un cas d'hydrocholécyste et un cas d'hépatomégalie homogène sur les dix échographies abdominales réalisées dans notre série ;
- Ø Une thrombose totale des deux artères tibiales postérieures à leur moitié environ à l'échographie-Doppler vasculaire des MI faite chez une patiente présentant une ischémie des deux jambes.

## 6- Traitement

### 6-1 Immunoglobulines intraveineuses

Cinq malades ont reçu une cure d'IGIV. Quatre enfants à la dose de 2 g/Kg en une seule perfusion de 12 heures, et un enfant à la dose totale de 2g/Kg en deux perfusions quotidiennes successives de six heures à raison de 1g/Kg/Jour chacune.

Le délai moyen d'administration des Ig (par rapport au début de la fièvre) était compris entre six et 14 jours avec une moyenne de neuf jours environ. Trois malades ont reçu le traitement pendant la première semaine, tandis qu'un malade l'a reçu au huitième jour et un autre au 14<sup>ème</sup> jour. Le premier enfant (cas numéro 22) était vu au sixième jour d'évolution et le traitement n'a été disponible que deux jours après, alors que le second (cas numéro 14) était vu après une semaine d'évolution de la maladie et les Ig n'étaient disponibles qu'au septième jour d'hospitalisation. Heureusement, ces deux patients n'ont pas présenté de complications cardiovasculaires de la MK.

### 6-2 Aspirine

Tous nos enfants ont reçu de l'AAS à la dose anti-inflammatoire de 80 à 100 mg/Kg/Jour en quatre à six prises quotidiennes, suivie, après disparition du Sd inflammatoire biologique (normalisation de la VS et/ou de la CRP), d'un relais à la dose de 5 mg/Kg/Jour en une prise, pendant au moins trois mois.

La dose anti-inflammatoire a été maintenue pendant une durée comprise entre quatre et 38 jours avec une moyenne de 18,5 jours. Un de nos

patients a présenté une allergie à l'aspirine qui nous a obligés à arrêter l'AAS après quatre jours de traitement et à passer aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac Difal®).

La dose antiagrégante plaquettaire a été maintenue pendant sept mois chez un patient présentant une myocardite ayant bien évolué sous traitement (cas numéro 12). Le cas numéro 10 (l'enfant qui a présenté un anévrisme coronarien) a été perdu de vue après cinq mois et demi de traitement antiagrégant plaquettaire et on a appris par la suite qu'elle est décédée après l'arrêt de traitement. Pour les autres, le traitement antiagrégant plaquettaire a été prescrit pour une durée de trois mois en principe.

En général, on commençait le traitement anti-inflammatoire juste après l'admission des patients au service. Le délai moyen d'administration du traitement était de dix jours en moyenne avec une médiane de sept jours et des extrêmes de deux et 30 jours. Le cas numéro 15 a été vu en consultation très tardivement ; après un mois d'évolution, et c'est à ce moment là qu'on a démarré l'aspirine.

### 6-3 Corticothérapie

Elle a été administrée chez deux patientes présentant des formes évolutives sans accès aux Ig : la première est la fille Nawal A. ayant un anévrisme coronarien (cas numéro 10) et la deuxième est Najlae M. ayant une péricardite et une CG légèrement dilatée (cas numéro 11). Toutes les deux ont bénéficié d'une corticothérapie prolongée à la dose initiale de 2 mg/Kg/Jour puis régression progressive, sur une durée totale de 36 jours chacune. Le traitement est débuté au 15<sup>ème</sup> jour d'évolution chez la première et au septième jour chez la seconde.



#### 6-4 Effets secondaires du traitement

Deux patients ont présenté des effets secondaires au traitement par AAS (soit 8,7% des cas) : une allergie ayant nécessité un arrêt précoce du traitement et une épistaxis ayant disparu après arrêt transitoire de l'aspirine ; qui est reprise par la suite sans occasionner d'autres épisodes.

#### 7- Evolution et recul

L'évolution était favorable chez 21 malades (soit 91,30% des cas) et défavorable chez les deux autres.

Elle est marquée par l'amélioration progressive de l'état général et la disparition du syndrome inflammatoire clinique et biologique chez tous les malades. Le délai moyen de disparition de la fièvre, par rapport au début du traitement, était d'environ quatre jours (extrêmes de 1 à 12 jours). La durée totale de la fièvre varie de sept à 33 jours (moyenne de dix jours).

La desquamation des extrémités est apparue entre le deuxième et le 35<sup>ème</sup> jour d'évolution (moyenne de 17 jours), celle du siège est apparue au dixième jour en moyenne.

Le délai de disparition de la conjonctivite varie entre un et 21 jours après le début du traitement (moyenne de huit jours environ), celui de la chéilite varie entre un et 30 jours (moyenne de 13 jours).

Nous avons observé deux cas compliqués de la MK :

- Ø Un cas d'anévrisme coronarien droit, qui a évolué au départ vers une légère diminution de taille, mais suite à l'arrêt du traitement, l'enfant a eu une mort subite.
- Ø Un cas de gangrène des membres inférieurs secondaire à une thrombose vasculaire des deux artères tibiales postérieures, ayant comme conséquence une amputation des deux jambes et laissant ainsi des séquelles fonctionnelles et esthétiques.

Après leurs sorties, 20 enfants ont continué à se présenter en consultation pour le suivi. Dix-neuf d'entre eux gardaient des échographies-Doppler cardiaques normales tout au long du suivi, alors qu'une patiente a présenté une amélioration échographique transitoire suivie d'une issue fatale après arrêt du suivi et du traitement. Deux malades étaient perdus de vue (cas numéros 1 et 2) et une patiente était adressée à Rabat pour une prise en charge médico-chirurgicale adaptée suite à une gangrène des deux membres inférieurs (cas numéro 4), mais ses parents ont opté pour son transfert en Espagne où une amputation des deux jambes a été réalisée ,avec une prise en charge médicale qui ne nous a pas été précisée, ainsi qu'une rééducation fonctionnelle ultérieure.

En général, pour les malades qui ne présentaient pas d'anomalies échocardiographiques, le suivi se poursuit au moins jusqu'à J<sub>15</sub> d'évolution (ou jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire biologique), sinon on continuait à revoir ces malades en consultation de cardio-pédiatrie pendant au moins trois mois après leur sortie de l'hôpital. Le recul des malades est ainsi compris entre deux semaines et sept mois avec une médiane de trois mois.

## VI. Discussion

A l'issue de cette analyse, il nous est apparu intéressant de discuter les points suivants : les profils épidémiologique, clinique, biologique et évolutif de la maladie de Kawasaki, l'atteinte cardiaque et les difficultés pratiques (formes atypiques, disponibilité des Immunoglobulines et place des corticoïdes).

### 1- Profils épidémiologique, clinique, biologique et évolutif

#### 1-1 Données épidémiologiques

##### Ø La fréquence de la maladie de Kawasaki dans le service

La MK est une pathologie dont l'incidence est faible dans notre contexte ; ceci peut être constaté sur le nombre limité de cas (23 cas) qu'on a pu recueillir sur une période de neuf ans (1<sup>er</sup> Janvier 2001 – 31 Décembre 2009) pour un centre hospitalier qui prend en charge la Wilaya de Fès (Fès, la province de Sefrou et la province de Taounate) et vers qui convergent les pathologies cardiovasculaires pédiatriques. Cette incidence a augmenté pendant les trois dernières années (cinq cas en 2007, trois cas en 2008 et cinq cas en 2009). Ceci est dû à une meilleure connaissance du syndrome dans notre formation hospitalière. L'incidence réelle de la MK reste inconnue dans notre pays. Toutefois, une étude sur les vascularites de l'enfant, réalisée au sein de notre CHU en 2001-2003, a conclu que la MK est la vascularite la plus fréquente de l'enfant dans notre contexte après le purpura rhumatoïde, et qu'elle reste sous-diagnostiquée car elle est relativement méconnue [34].

### Ø L'âge

Dans notre série, l'âge des enfants varie entre dix mois et neuf ans avec une moyenne de trois ans et cinq mois et une médiane de trois ans. Un enfant (4,35%) est âgé de moins d'un an, 18 enfants (soit 60,87% des cas) appartiennent à la tranche d'âge de un à quatre ans et 34,78% sont âgés de cinq ans et plus. Notre série concorde avec les données de la littérature. En effet la MK est essentiellement pédiatrique. L'âge de prédilection se situe avant cinq ans et rarement des cas d'adolescents et d'adultes ont été rapportés. La majorité des cas est âgée de moins de cinq ans (65,22% dans notre série contre 77% dans une série française [36], 78,3% dans une série américaine [187], 73% dans une étude canadienne [33]). La moyenne d'âge est de 37 mois en France [36] et la médiane est de 3,4 ans aux Etats-Unis [187]. Cependant, les études épidémiologiques montrent une moyenne d'âge plus basse au Japon et en Asie (1,7 ans en moyenne au Taiwan [40] et un pic d'incidence entre neuf et 11 mois au Japon [44]).

Bien que la majorité des patients soit diagnostiquée avant l'âge de cinq ans, il est important de ne pas exclure le diagnostic de MK chez les grands enfants (surtout ceux âgés de plus de neuf ans), car ils ont un risque plus important de développer une atteinte coronaire [188].

### Ø Le sexe

Le sexe de nos malades est masculin dans 11 cas (47,83%) et féminin dans 12 cas (52,17%), ce qui ne concorde pas avec les séries pédiatriques où la prédominance masculine est nette (voir tableau I) [39].

### Ø L'origine de nos malades

L'origine est citadine chez la majorité de nos malades, issus de la région de Fès ou généralement du Nord-est du Maroc avec un climat tempéré continental et sec, ce qui ne semble pas être un facteur prédisposant dans la littérature.

### Ø La prédominance saisonnière

Dans notre série, la répartition des 23 cas selon les saisons montre une nette recrudescence en printemps. Les données de la littérature sont très variables en fonction des pays. Une recrudescence au printemps et en été a été signalée en Chine, en été au Taiwan et en Corée (voir tableau I) [40]. Une étude réalisée au Canada a objectivé une recrudescence en hiver et la même constatation est faite en Europe et aux Etats-Unis [33]. Au Japon, il existe un pic en Janvier et une augmentation d'incidence en été avec les taux les plus faibles remarquables au mois d'Octobre [44, 189].

### Ø Le délai de consultation et la prise en charge avant l'admission

Le délai de consultation était en moyenne de neuf jours avec des extrêmes de deux et 30 jours et une médiane d'une semaine. Une de nos malades (cas numéro 15) est admise après un mois d'évolution de la fièvre, probablement à cause des obstacles socio-économiques (enfant issue d'un bas niveau socio-économique). Elle présentait une anorexie et un amaigrissement important ainsi qu'un exanthème, une desquamation des extrémités et une chéilite. Le diagnostic a été posé après un bilan biologique montrant un syndrome inflammatoire très important, et des ASLO normaux, ainsi qu'une échocardiographie faite à l'admission, qui a mis en évidence une hyper-réfringence de la coronaire droite.

On peut constater au cours du recueil des données que de nombreux patients (au moins 20 de nos 23 malades) avaient consulté leurs médecins traitants, parfois à maintes reprises avant établissement du diagnostic. Ils étaient souvent traités avant l'admission par antibiotiques (90% des cas) et antipyrétiques (80% des cas). Malheureusement, l'antibiothérapie est considérée à tort comme un traitement de la fièvre ou encore de la fièvre résistante aux antipyrétiques, sans essayer de porter un raisonnement logique à la recherche de son étiologie. En effet, on note une large administration des antibiotiques chez nous, et sans indication justifiée, ce qui risque de porter préjudice à leur efficacité dans l'avenir.

Deux filles ont été diagnostiquées comme ayant la MK dans une autre formation puis secondairement transférées chez nous (cas numéros 10 et 11) ; toutes les deux ont été mises sous aspirine et une des deux a reçu une corticothérapie. Un patient (cas numéro 18) a été mis sous corticoïdes par son médecin traitant puis il a consulté chez nous. Un autre patient (cas numéro 20) a reçu un traitement anti-inflammatoire par aspirine prescrit par un pédiatre privé, puis il a présenté une aggravation clinique et a été emmené au CHU.

Ainsi, on peut noter que peu de médecins (généralistes ou pédiatres privés) suspectent la MK devant une éruption fébrile de l'enfant, et que cette pathologie reste méconnue dans notre contexte. Ceci peut être partiellement dû à la fréquence des formes atypiques et incomplètes de la maladie (la fréquence des formes incomplètes dans la littérature varie de 15% à environ 76% des cas selon l'âge des enfants ; les formes incomplètes semblant plus fréquentes chez les nourrissons de moins de six mois [190]), à l'absence de marqueur biologique spécifique, à la nature subjective et non spécifique des principaux signes cliniques et à leur

apparition potentiellement tardive et à des moments différents au cours de l'évolution de la maladie.

## 1-2 Etude clinique

### Ø La fièvre

Elle est objectivée à l'interrogatoire chez tous nos malades (100% des cas) et à l'examen clinique chez 14 patients (60,87% des cas). Ceci peut être expliqué par le fait que le délai de consultation des malades qui étaient apyrétiques à l'admission (neuf patients) allait de sept à 30 jours. En outre, tous ces patients étaient mis sous traitement antipyrétique par leurs médecins traitants et trois étaient mis sous aspirine à dose anti-inflammatoire avant leur admission. Les patients ayant consulté avant le septième jour de la maladie (six malades) étaient tous fébriles à l'admission.

Dans notre étude, il s'agit d'une fièvre élevée (38,34°C en moyenne et allant jusqu'à 40,3°C), se prolongeant au delà de cinq jours et qui, en l'absence de traitement approprié, persiste pendant une à deux semaines, voire plus. Ceci concorde parfaitement avec les données de la littérature [10, 11].

### Ø Les cinq autres critères

La fréquence des cinq critères classiques de la MK par ordre décroissant est de 95,65% pour l'énanthème, 91,30% pour l'éruption cutanée, 82,61% pour l'atteinte des extrémités, 65,22% pour la conjonctivite, et 21,74% pour les adénopathies (Tableau XVII). Ainsi, l'éruption cutanée et les modifications bucco-pharyngées sont les manifestations les plus fréquentes, suivies par l'atteinte des extrémités et la conjonctivite ; les adénopathies étant le signe le plus rare dans notre contexte. Dans

la littérature, la fréquence des manifestations principales de la MK varie selon les différentes séries, mais on remarque, en général, que le signe le plus fréquemment retrouvé varie d'une série à l'autre (il s'agit de l'éruption cutanée dans certaines études, de la conjonctivite ou de l'atteinte bucco-pharyngée dans d'autres), tandis que les adénopathies constituent le critère le moins souvent mis en évidence dans la plupart des études (Tableau XXV), chose qui est remarquée également chez nous.

Cependant, on note que les adénopathies sont beaucoup moins fréquemment retrouvées chez nous qu'ailleurs ; ceci pourrait être expliqué par le fait que les adénopathies évoluent habituellement en quelques jours vers la rétrocession sans jamais de suppuration [7, 10, 11]. En effet, on retrouve dans les dossiers de sept de nos malades une notion d'adénopathies cervicales, mentionnée dans l'histoire de la maladie mais non objectivée par l'examen clinique.



Tableau XXV : Proportion des différents signes cliniques classiques de la MK dans notre série et dans les séries de la littérature.

	Nombre de cas	Atteinte bucco-pharyngée	Eruption cutanée	Atteinte des extrémités	Conjonctivite	Adénopathies
Japon (Yanagawa H) [189]	32 266	89.3%	88.4%	81.9%	92.6%	68.6%
Etats-Unis (Yellen E S) [191]	195	88%	94%	69%	94%	43%
Royaume-Uni (Dhillon R) [192]	163	86%	96%	88%	78%	83%
Australie (Royle J A) [192]	137	93%	95%	93%	90%	43%
Jamaïque (Pierre R) [192]	57	84%	75%	60%	81%	42%
Guadeloupe (Tourneux P) [193]	56	100%	82,10%	89,30%	89,30%	55,40%
Nouvelle-Zélande (Heaton P) [192]	49	91%	94%	80%	94%	59%
Trinité et Tobago (Guelmo E) [194]	45	73.3%	75.6%	48.9% *	42.2%	57.8%
Australie (Singh-Grewal D) [195]	45	91.1%	93.3%	60%	93.3%	77.8%
France (Perrin L) [190]	59	88,1%	84,7%	74,6%	83%	35,6%
Tunisie (KOURDA M) [196]	25	96%	76%	non précisé ‡	56%	56%
CHU de Rabat [197]	27	96,3%	92,6%	96,3%	59,2%	62,9%
Notre série	23	95,65%	91,30%	82,61%	65,22%	21,74%

(\* 48,9% correspond à la fréquence de l'atteinte des extrémités sous forme de desquamation ; ‡ la fréquence de l'atteinte des extrémités en général n'est pas précisée dans cette série tunisienne, mais on note un érythème palmo-plantaire dans 20% des cas, un œdème des extrémités dans 24% des cas, et une desquamation dans 56% des cas).

### 1-3 Bilan biologique

#### Ø La numération formule sanguine

On retrouve dans notre étude des anomalies couramment décrites dans la littérature et pouvant être utilisées en cas de doute diagnostique car elles orientent vers le diagnostic de MK.

- Une anémie plutôt hypochrome microcytaire en faveur d'une origine inflammatoire chez 65,22% des cas. Dans la littérature on trouve qu'une anémie peut se développer si le syndrome inflammatoire se prolonge, mais elle est habituellement normochrome normocytaire [10]. La fréquence de l'anémie varie en fonction des séries : 36% dans une étude prospective multicentrique réalisée au nord de la France [36], 60% dans une série américaine [191], 71,1% dans une série trinitadienne [194] et 100% dans la série du CHU Avicenne de Rabat [197]. Dans une étude rétrospective réalisée au CHU du Kremlin-Bicêtre portant sur 59 patients, on retrouve une anémie dans 82,7% des cas et il s'agissait, comme chez nous, d'une anémie plutôt microcytaire non régénérative d'origine inflammatoire [190].

- Une hyperleucocytose (taux  $\geq 15\ 000$  GB/mm<sup>3</sup>) est présente chez 47,83% de nos patients. Celle-ci était plutôt en rapport avec une augmentation des polynucléaires neutrophiles ; puisqu'il s'agissait d'une hyperleucocytose à PNN chez dix patients (43,48% des cas de notre série). Environ 50% des cas dans la littérature présentent une hyperleucocytose dans le cadre de la MK [10, 36, 191]. Ces données concordent avec celles de notre étude.

- Un trait caractéristique de la MK au cours de la phase tardive est une thrombocytose, avec un nombre de plaquettes allant de 500 000 à plus de

1million/mm<sup>3</sup> (700 000/mm<sup>3</sup> en moyenne). La thrombocytose est rarement présente pendant la première semaine de la maladie mais apparaît généralement pendant la deuxième semaine, avec un pic à la troisième semaine et un retour progressif à la normale dans quatre à huit semaines [10]. Ceci correspond aux données de notre étude. En effet, le taux de plaquette à l'admission était normal dans 47,83% des cas, avec une valeur moyenne de 534 666,67 ± 271 653,33/mm<sup>3</sup>. Il augmentait généralement au cours de l'évolution pour atteindre un taux maximum de 606 090/mm<sup>3</sup> en moyenne (médiane = 714 000 /mm<sup>3</sup>) aux environs du 15<sup>ème</sup> jour d'évolution de la maladie. Ce taux a atteint un chiffre > 1 000 000/mm<sup>3</sup> chez deux malades.

Une patiente a présenté une thrombopénie qu'on n'a pas expliquée dans son dossier. Son suivi échocardiographique a permis de mettre en évidence une fuite mitrale minime sans anomalie des artères coronaires. Dans la littérature, on a décrit quelques cas de thrombopénie initiale qui peut être associée à une coagulation intra-vasculaire disséminée et qu'on considère comme facteur de risque d'atteinte coronarienne et d'ischémie myocardique [10, 88].

#### Ø Les marqueurs de l'inflammation

Une élévation de la VS et de la CRP semble universelle au cours de la MK [10]. Dans notre étude, les taux de la VS et de la CRP étaient augmentés dès l'admission des malades, ce qui est en faveur d'un syndrome inflammatoire important. La CRP était ≥ 30mg/l chez 100% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude américaine portant sur 195 patients [191]. Ces taux continuaient à augmenter durant l'évolution de la maladie (taux maximum de la VS et de la CRP à 93,67mm/1<sup>ère</sup> heure et 123,96mg/l, respectivement) puis ils diminuaient

progressivement après l'instauration du traitement anti-inflammatoire, pour revenir aux limites normales.

Cependant, on note que ces deux paramètres n'étaient pas dosés chez tous nos patients, alors que dans les recommandations de l'American Heart Association, la mesure de chacun de ces deux marqueurs est conseillée [10].

#### Ø Les autres anomalies biologiques

- Dans cette étude, le dosage de la natrémie a été réalisé chez neuf patients dont quatre présentaient une hyponatrémie soit un pourcentage de 44,44%, avec des dosages à 130mEq/l (cas numéro 9 et 21), 125mEq/l (cas numéro 14) et 131mEq/l (cas numéro 20). L'hyponatrémie, d'origine peu claire, est fréquente dans la MK et elle peut présenter un argument supplémentaire en faveur du diagnostic [10, 144, 145] ; Watanabe et al décrivent une fréquence de 44,7% dans une série de 114 cas [144], et on note une fréquence de 54,5% dans une petite série canadienne [145].

- Les anomalies du bilan hépatique dans notre série étaient comme suit : un cas de cytolysse hépatique (le cas numéro 13) (1/9 soit une fréquence de 11,11%), un patient présentait un taux de PAL élevé (le cas numéro 14) (1/4 soit 25%), et deux patients avaient une augmentation des gGT (les cas numéro 11 et 22) (2/5 soit 40%). Des modifications des taux des transaminases sont souvent mises en évidence au cours de la MK et seraient retrouvées dans environ 20% des cas quand elles sont recherchées de manière prospective [190]. Yellen et al rapportent une fréquence d'augmentation des alanine-aminotransférases de 49% dans une étude rétrospective

portant sur 195 patients [191]. Dans une autre étude, les gGT sont élevées chez environ 67% des cas [10].

- Sur les 14 ECBU réalisés, trois cas de leucocyturie (21,4%) ont été mis en évidence. Il s'agissait d'une leucocyturie aseptique chez deux patients (14,3%) et d'un cas d'infection urinaire (7,1%).

La leucocyturie aseptique semble pouvoir être considérée comme une caractéristique assez spécifique de la MK [190]; elle fait partie des critères biologiques à prendre en considération dans le « Diagnostic Guidelines » établis par l'American Heart Association et elle peut être utile lorsqu'il s'agit de formes incomplètes de la maladie [10, 166]. L'incidence de la leucocyturie au cours de la MK est entre 10% et 63% [140]. Cependant, il ne faut pas exclure la possibilité d'une infection urinaire au cours de la MK, et si un germe est mis en évidence, il faudra instaurer un traitement antibiotique adéquat et continuer les explorations radiologiques à réaliser en cas d'infection urinaire chez l'enfant et le nourrisson. En effet, dans une étude publiée en 2010 incluant 285 patients atteints de MK (dont 210 ont eu une recherche de leucocyturie par bandelettes urinaires uniquement, et 75 ont bénéficié d'un ECBU complet), on a noté une leucocyturie chez 29,5% des cas bénéficiant de bandelettes urinaires, et parmi les patients chez qui l'ECBU a été réalisé : 45,3% avaient une leucocyturie aseptique et 13,4% avaient une infection urinaire [140].

- Une méningite aseptique a été objectivée chez 33,33% des cas (2/6), ce qui correspond aux données de la littérature. Puisque chez environ 50% des patients ayant une ponction lombaire, on découvre une méningite aseptique avec pléiocytose et des valeurs normales de glycose et de protéines [10].

-Toutes les sérologies réalisées dans notre série n'ont pas permis de mettre en évidence un agent infectieux pouvant être responsable du tableau clinique. Cependant il faut garder à l'esprit que même quand un agent infectieux est isolé, ceci ne permet pas d'exclure le diagnostic de la MK.

#### 1-4 L'atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque constitue la gravité de la MK, d'où la nécessité d'un dépistage systématique et d'une surveillance cardiovasculaire étroite.

Dans notre série, un seul cas de tachycardie à 120 BPM est noté, mais l'enfant était fébrile à 39,7°C ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la fréquence cardiaque. On a également observé un discret souffle systolique au foyer mitral chez deux malades (l'échographie cardiaque a révélé une IM minime chez ces deux cas), et un discret reflux hépato-jugulaire isolé chez un autre malade (l'échocardiographie a révélé une dilatation légère avec hyper-réfringence sans rupture du parallélisme des coronaires).

A l'ECG, on a objectivé un trouble de la repolarisation à type d'ondes T négatives chez 15,38% des cas. Cependant la surveillance électrocardiographique n'était réalisée que chez 13 patients.

Les anomalies échocardiographiques décrites dans la littérature et rencontrées dans notre étude sont représentées dans le tableau XXVI. Dans la littérature, les taux d'atteintes coronariennes retrouvés sont très variables ; certains sont moins importants que les nôtres alors que d'autres sont plus élevés (chose qui pourrait être expliquée par des critères échocardiographiques différents d'une étude à l'autre). Toutefois, on note une forte prévalence des lésions valvulaires découvertes

à l'échocardiographie par rapport aux données de la littérature ; on ne trouve pas d'explication à cette différence.

**Tableau XXVI : Atteinte cardiaque dans notre série et dans la littérature.**

	Nbr de cas	Atteinte coronarienne	Anévrisme	Dilatation	Hyper-réfringence	Péricardite	Myocardite	Atteinte valvulaire
Notre étude	21	23,8% (5/21)	4,76%	19,05%	19,05%	14,3%	4,76%	19,05%
Singh-Grewal D [195]	45	27,3%	6,8%	20,45%	-	-	4,5%	-
Kato H [186]	2117	-	15,3%	18,8%	-	13,1%	29,1%	1,5%
Lega J C [198]	210	23,8%	11,9%	12,86%	12,4%	14,76%	-	1,9%
Tourneux P [193]	56	17,8%	0	17,8%	-	17,8%	0	0
Chantepie A [199]	49	28,6%	14,3%	14,3%	-	24,5%	-	-
Heaton P [192]	49	28,57%	2,04%	26,53%	-	4%	-	4%
Nakamura Y [44]	19138	Atteinte cardiaque= 13,6%	1,8%	10,3%	-	-	-	1,7%
Park Y W [200]	8692	18,6%	3,1%	17,3%	-	-	-	-
Baer A Z [201]	100	64%	19%	45%	-	-	-	-

(- : donnée non précisée ; Nbr de cas : nombre de cas inclus dans l'étude ayant eu une échocardiographie ; Atteinte coronarienne : dilatation + anévrisme).

### 1-5 Evolution

L'évolution a été favorable dans la grande majorité des cas (91,3%), avec une amélioration clinique et biologique progressive. Sur un recul de deux semaines à sept mois (médiane de trois mois), seulement deux complications ont été déplorées : un seul décès (soit une mortalité globale de 4,35%) et un cas de gangrène des deux membres inférieurs à cause d'une thrombose des deux artères

tibiales postérieures ayant conduit à une amputation des deux jambes avec des séquelles fonctionnelles, esthétiques et psychologiques graves.

Le suivi échocardiographique a été assuré chez 21 malades durant leurs hospitalisations (les deux autres patients étaient admis au cours d'une période où cet examen n'était pas disponible au service), et chez 20 enfants après leurs sorties.

Le rythme de cette surveillance est schématisé dans la figure 43.

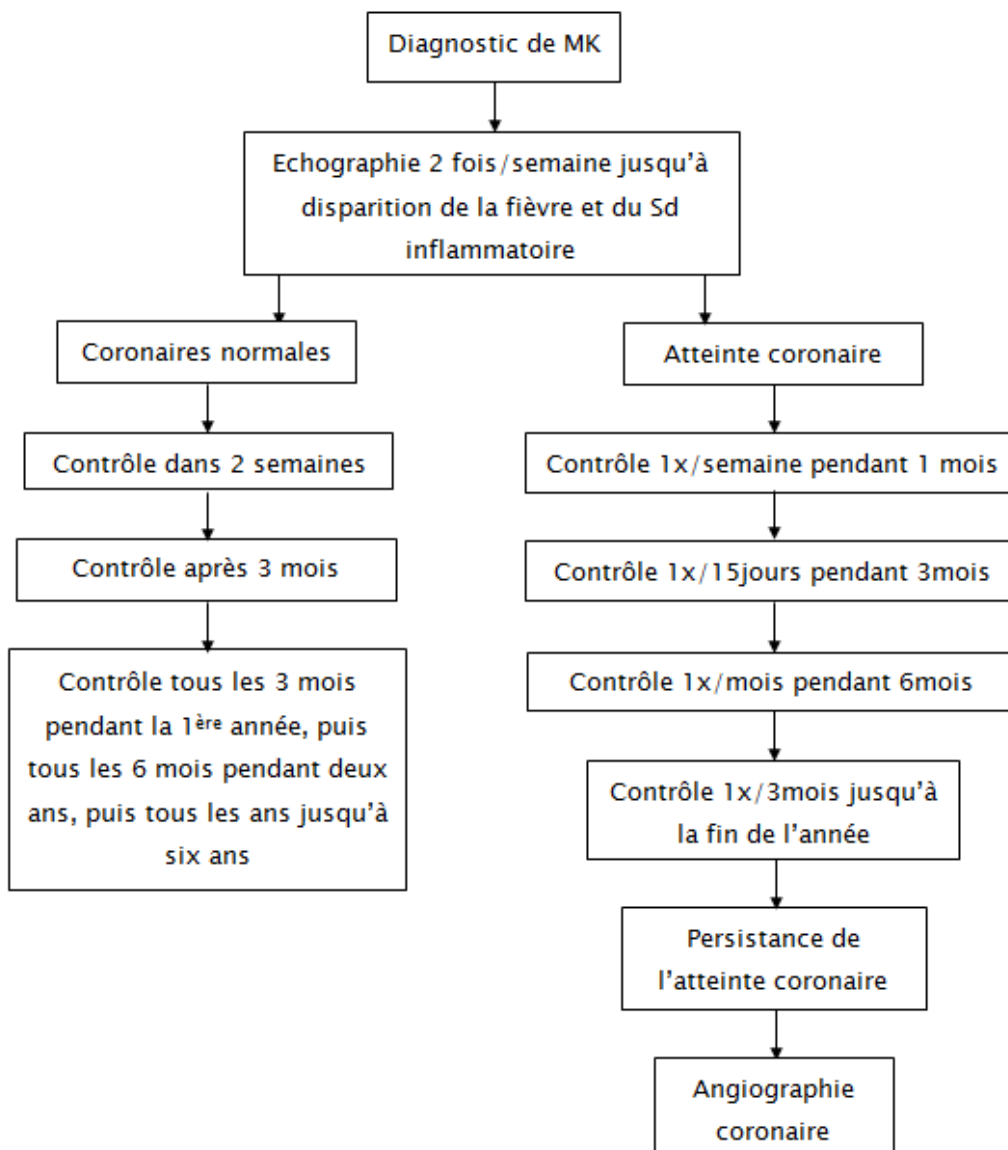


Figure 43 : Rythme de la surveillance échocardiographique de nos patients.



Les échocardiographies réalisées au cours de la dernière consultation chez 19 patients étaient normales, alors que celle de la patiente présentant un anévrisme de la CD a objectivé une légère régression de la taille de celui-ci ; (deux patients étant perdus de vue après leur sortie et une malade transférée dans une autre formation). Ceci montre une faible incidence des complications liées à la MK, malgré les difficultés pratiques rencontrées dans notre contexte.

## 2- Difficultés pratiques

### 2-1 Les formes atypiques

Il existe plusieurs symptômes non inclus dans la définition classique de la MK, mais qui peuvent être rencontrés au cours de cette maladie. Ces signes peuvent être au premier plan de la symptomatologie clinique ou prendre une part importante dans la plainte du patient et de sa famille, définissant ainsi des formes atypiques de la maladie. Les formes atypiques incluent des cas dans lesquels le tableau clinique est dominé par un symptôme non classique, ou un symptôme habituel mais d'expression atypique ou d'intensité inhabituelle [7, 117]. Cette définition devrait aussi inclure les patients qui présentent des signes cliniques rarement décrits dans le syndrome de Kawasaki [117]. La fréquence de ces signes atypiques chez nous et dans d'autres séries de la littérature est représentée dans le tableau XXVII.

On constate donc la grande variété de ces manifestations atypiques qui se présentent fréquemment au cours de la MK et qui peuvent égarer initialement le diagnostic et être à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique. Ceci peut être noté sur le nombre important d'antibiotiques prescrits avant le diagnostic de MK. Il est donc important d'examiner l'enfant dans sa totalité et d'évoquer une MK

même en présence de signes atypiques. Il semble également primordial de prévenir les parents de consulter de nouveau rapidement en cas de persistance de la fièvre ou d'apparition d'un nouveau signe clinique.

Tableau XXVII : Fréquence des manifestations atypiques dans notre étude et dans la littérature.

Manifestations atypiques		Notre étude	CHU Rabat [197]	Perrin L [190]	Tourneux P [193]	Baker A L [202]
Manifestations digestives	Diarrhée	21,74%	22,20%	18,60%	28,60%	33%
	Vomissement	13,04%	25,90%	28,90%	32,10%	53%
	Hépatomégalie	4,35%	-	13,60%	-	-
	Hydrocholécyste	10%	11,10%	5,70%	-	-
Manifestations articulaires	Douleur	34,78%	14,80%	20,30%	17,90%	24%
	Gonflement articulaire	4,35%	-	-	-	
Manifestations neuro- mningées	Irritabilité	- à l'interrogatoire : 13,04%; - à l'examen : 16,67%	-	10,20%	14,30%	60%
	Méningite	33,33%	3,70%		12,50%	-
Manifestations pulmonaires		17,39%	-	27,10%	26,80%	39%
Manifestations ORL	Rhinorrhée	4,35% (cas 23)	-	34%	19,60%	32%
	Otite	4,35% (cas 23)	-			-
Altération de l'état général		33,33%	-	71%	-	24%

## 2-2 Disponibilité des immunoglobulines

Les recommandations actuelles concernant le traitement de la MK comprennent une association de l'aspirine à une dose de 2g/kg d'IGIV, instauré dans les dix premiers jours et, si possible, dans les sept premiers jours de la maladie [10]. Cependant, dans notre étude, uniquement cinq enfants ont pu bénéficier d'un traitement par

IGIV (soit 21,74% des cas) dont quatre seulement avant le dixième jour de la fièvre. Ceci est dû au coût élevé de ce traitement et à son accessibilité difficile lors des années précédentes. Les IGIV étaient achetées par les familles des patients, et un grand nombre de malades n'a pas pu se les procurer par manque des moyens financiers. En effet, 57,89% de nos patients étaient issus d'un niveau socioéconomique défavorisé, et uniquement 10,53% avaient un bon niveau socioéconomique, ce qui limite la disponibilité de ce traitement chez nous.

### 2-3 Place des corticoïdes

La place des corticoïdes dans le traitement de la MK reste controversée [168]. Certains auteurs suggèrent qu'il serait intéressant de les combiner avec l'aspirine et/ou les IGIV [168, 171, 172], alors que d'autres stipulent que ce traitement n'avait aucun bénéfice quant à l'apparition des atteintes coronaires, mais permettait uniquement un retour plus rapide à la normale de certains marqueurs de l'inflammation [173]. Dans notre étude, deux patientes ont reçu une corticothérapie prolongée à la dose initiale de 2mg/kg/Jour per os, devant la présence de formes évolutives sans accès aux immunoglobulines (anévrisme coronarien et péricardite). L'évolution clinique et biologique de ces deux patients était favorable. Sur le plan échocardiographique, la première patiente (cas numéro 10) a présenté une légère diminution de la taille de l'anévrisme, mais par la suite elle a arrêté le traitement antiagrégant plaquettaire et a eu une mort subite, alors que la deuxième patiente (cas numéro 11) a présenté une légère dilatation transitoire de la CG qui a disparu après presque un mois d'évolution de la maladie.

# CONCLUSION

La MK est une vascularite systémique essentiellement pédiatrique, décrite à travers le monde entier et d'étiologie mystérieuse. Sa prévalence au Maroc reste inconnue, mais elle est certainement plus importante que ne le reflète cette série limitée qui n'est probablement que la partie visible de l'iceberg.

L'analyse de notre série de 23 observations colligées sur une période de neuf ans nous permet de retenir :

Ø Sur le plan épidémiologique :

- L'âge de nos malades varie entre dix mois et neuf ans avec la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre un et quatre ans (environ 60% des cas) ;
- La prédominance saisonnière est nette : 50% des cas diagnostiqués en printemps ;
- Le délai de consultation était long chez certains patients à cause des barrières socio-économiques fréquentes chez nous ;
- Une large prescription des antibiotiques, et de façon non justifiée, devant une fièvre prolongée et résistante aux antipyrétiques.

Ø Sur le plan clinique :

- La fièvre est constante chez tous nos malades, les modifications bucco-pharyngées sont notées chez 22 malades, l'éruption cutanée chez 21 malades, l'atteinte des extrémités chez 19 malades, la conjonctivite chez 15 malades, et les adénopathies sont palpées chez cinq malades ;
- A côté des signes principaux, on a noté des manifestations atypiques faites de : arthralgies (huit cas), diarrhée (cinq cas), vomissements (trois cas) manifestations pulmonaires (quatre cas), altération de l'état général (quatre cas),

irritabilité (trois cas), manifestations ORL (un cas), gonflement articulaire (un cas) et hépatomégalie (un cas).

Ø Sur le plan biologique :

- Un syndrome inflammatoire important chez tous les malades ; une anémie chez 65,22% des cas, une hyperleucocytose chez 47,83% des cas et une thrombocytose atteignant 606 090/mm<sup>3</sup> en moyenne aux environs du 15<sup>ème</sup> jour d'évolution.
- Une cytolyse hépatique est constatée dans un cas et un hydrocholécyste dans un autre. Une hyponatrémie est présente chez quatre patients, une leucocyturie aseptique chez deux patients et une méningite aseptique chez deux autres.

Ø Le bilan cardiovasculaire réalisé de façon systématique a objectivé : des lésions coronariennes chez huit cas (dont un anévrysme coronarien droit, quatre dilatations et quatre cas d'hyper-réfringence), quatre cas d'insuffisance mitrale, trois cas de péricardite, un cas de myocardite et un cas d'atteinte vasculaire périphérique avec une thrombose totale des deux artères tibiales postérieures.

Ø Sur le plan thérapeutique : l'aspirine est toujours prescrite ; uniquement cinq enfants ont pu bénéficier des IGIV à cause des problèmes d'accessibilité de ce traitement et de son coût élevé. La place des corticoïdes reste controversée ; ils ont été utilisés chez deux enfants présentant une forme évolutive sans accès aux Ig.

Ø L'évolution était favorable chez 21 patients. On a déploré un décès et une gangrène des membres inférieurs avec amputation des deux jambes.

Au terme de ce travail, notre but est de signaler que :

- Ø La MK existe au Maroc, même si elle reste méconnue ;
- Ø En l'absence de test spécifique, le diagnostic de cette affection reste clinique. Il peut s'avérer difficile notamment dans les formes atypiques et incomplètes ;
- Ø Le médecin traitant doit rapidement évoquer ce diagnostic devant une fièvre persistante du jeune enfant et rester vigilant à l'apparition de signes nouveaux évoquant la MK ;
- Ø Le pronostic est déterminé par le risque d'anévrisme coronarien, d'infarctus du myocarde et de mort subite, mais il peut être prévu par un traitement précoce associant aspirine et IGIV.

Même si de grands progrès, relatifs au traitement et à la compréhension de l'histoire naturelle de cette pathologie, ont été établis, la recherche d'un marqueur biologique spécifique et de l'étiologie de la MK, et l'étude de ses répercussions à l'âge adulte restent non concluantes. L'espoir actuel réside dans les travaux d'immunologie, de microbiologie et de génétique qui, tout en donnant de nouvelles pistes de recherches, ne manqueront pas de rendre l'étude de cette maladie encore plus passionnante.

# RESUME



## RESUME

La maladie de KAWASAKI est une vascularite pédiatrique touchant les artères de moyen calibre. Le diagnostic est clinique mais les formes atypiques sont fréquentes. Sa gravité est attribuée aux complications cardiovasculaires, essentiellement coronariennes.

L'objectif de cette étude rétrospective, réalisée au service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2001 et Décembre 2009, est de rappeler les aspects épidémiologique, clinique, biologique et évolutif de cette maladie, d'étudier l'atteinte cardiaque et de souligner les difficultés pratiques.

Nous avons colligé 23 cas. L'âge moyen était de trois ans et demi, et le délai moyen de consultation de neuf jours. On note une recrudescence de la maladie en printemps.

La fièvre est constante ; elle est élevée, prolongée et résistante aux antipyrétiques. La chéillite est notée chez 22 malades, les manifestations cutanées chez 21 malades, les modifications des extrémités chez 19 malades, la conjonctivite chez 15 malades, les adénopathies chez cinq malades et les arthralgies chez huit malades.

Le syndrome inflammatoire important est la règle. Une cytolyse hépatique est constatée dans un cas et un hydrocholécyste dans un autre. Une hyponatrémie est présente chez quatre patients, une leucocyturie aseptique chez deux patients et une méningite aseptique chez deux autres.

L'échographie-Doppler a permis de révéler huit cas d'atteinte coronaire (dont un anévrysme coronarien droit), quatre cas d'insuffisance mitrale, trois cas de péricardite, un cas de myocardite et un cas d'atteinte vasculaire périphérique avec une thrombose totale des deux artères tibiales postérieures.

L'aspirine est administrée chez tous les patients. Seulement cinq patients ont bénéficié des Immunoglobulines avec une amélioration spectaculaire, et la corticothérapie est donnée à deux patients.

L'évolution était bonne, néanmoins, on a noté un seul décès et un cas de gangrène des membres inférieurs nécessitant l'amputation des deux jambes.

L'atteinte coronaire fait toute la gravité de la maladie de KAWASAKI, mais elle peut être évitée par un traitement précoce associant aspirine et immunoglobulines intraveineuses, en particulier dans les formes atypiques.

## SUMMARY

Kawasaki disease is a pediatric vasculitis affecting medium-sized arteries. The diagnosis is clinical but atypical forms are frequent. Its severity is attributed to cardiovascular complications, mainly coronary artery lesions.

The aim of this retrospective study, conducted at the Pediatric Service of the University Hospital of Fez between January 2001 and December 2009, is to recall epidemiological, clinical, biological and evolutionary aspects of the disease, to study the cardiac findings and to highlight the practical difficulties.

Twenty three cases were studied. The mean age was three years and a half, and the mean time to consultation was nine days. There are higher hospitalization rates during the spring months.

Fever is constant; it is high spiking, persistent and resistant to antipyretics. Changes of lips were noted in 22 patients, skin rash in 21 patients, extremity changes in 19 patients, conjunctival injection in 15 patients, cervical lymphadenopathy in five patients and arthralgia in eight patients.

Elevation of acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)) is the rule. Increase of serum transaminase was observed in one case and gallbladder hydrops in another one. Hyponatremia is present in four patients, sterile pyuria in two patients and aseptic meningitis in two others.

The Doppler ultrasonography permitted a diagnosis of eight cases of coronary disease (including a right coronary artery aneurysm), four cases of mitral regurgitation, three cases of pericarditis, one case of myocarditis and one case of systemic artery abnormalities with thrombotic occlusion of both posterior tibial arteries.

Aspirin was administered in all patients. Only five patients have benefited from intravenous immunoglobulin with a dramatic improvement. Corticosteroids were used in two cases.

The evolution was good; however, there were one death and one case of gangrene of the lower limbs that required amputation of both legs.

The coronary artery abnormalities represent the seriousness of Kawasaki disease; nevertheless they can be avoided by timely treatment combining aspirin and intravenous immunoglobulin, especially in atypical cases.

## ملخص

مرض كاوازاكي هو التهاب وعائي يؤثر أساسا على الشرايين المتوسطة القطر عند الأطفال. تشخيص المرض يعتمد على معايير سريرية، ولكن هناك أشكالا غير نمطية متكررة. تعزى خطورة هذا الداء للمضاعفات القلبية و الوعائية الناجمة عنه، و التي تصيب بشكل رئيسي الشرايين التاجية.

هذا العمل عبارة عن دراسة بأثر رجعي أجريت في مصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس بين يناير 2001 و دجنبر 2009، وقد كان الهدف منها التذكير بالخصائص الوبائية، والسريية، و البيولوجية والتطورية للمرض، وكذا تتبع الآثار القلبية و الإشارة إلى الصعوبات العملية.

لقد تمت دراسة 23 حالة. بلغ معدل عمر المرضى ثلاث سنوات ونصف، ومتوسط المهلة لمراجعة الطبيب تسعة أيام، كما أن المرض يظهر نمطا موسميا حيث شخضت معظم الحالات في فصل الربيع.

ارتفاع درجات الحرارة ثابت عند جميع المرضى، كما أنه مستمر لفترات طويلة ومقاوم لمضادات الحمى. لوحظ التهاب الشفة عند 22 مريضا، و الطفح الجلدي عند 21 مريضا، والتغيرات في الأطراف عند 19 مريضا، و التهاب الملتحمة عند 15 مريضا، و انتفاخ الغدد الليمفاوية عند خمسة مرضى وآلام المفاصل عند ثمانية مرضى.

المتلازمة الالتهابية البيولوجية هي القاعدة. و لوحظ انحلال الخلايا الكبدية في حالة واحدة و التهاب المرارة المتورمة في حالة أخرى. انخفاض تركيز الصوديوم في الدم موجود عند أربعة مرضى، و البيلة القححية العقيمة عند اثنين من المرضى و التهاب السحايا العقيم عند اثنين آخرين.

كشفت الموجات فوق الصوتية والدوبلر عن ثمان حالات إصابة في شرايين القلب التاجية (بما في ذلك حالة تمدد الشريان التاجي الأيمن)، وأربع حالات قصور تاجي، وثلاث حالات التهاب التامور، و حالة التهاب عضلة القلب وحالة إصابة في الأوعية الدموية المحيطة مع تخثر الدم و انسداد تام في كلا شرياني الساق الخلفيين.

تلقى جميع المرضى علاجاً بالأسبرين. وقد استفاد خمسة مرضى فقط من الغلوبولين المناعي مع تحسن كبير في حالاتهم، و تم وصف الكورتيكوستيرويد لاثنتين من المرضى.

في دراستنا كان التطور جيدا لدا معظم الحالات، إلا أنه سجلت وفاة حالة واحدة و حالة أخرى من غنغرينا الأطراف السفلية التي تطلبت بتر ساقى المريض.

إصابات الشريان التاجي تمثل خطورة هذا المرض، ولكن يمكن الوقاية منها عن طريق العلاج المبكر الذي يجمع بين الأسبرين و الغلوبولين المناعي عن طريق الوريد، و لا سيما في الحالات الغير النمطية.

# BIBLIOGRAPHIE

1. BOURRILLON A.  
La maladie de Kawasaki sous toutes ses facettes.  
Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 (5) : 825-8.
2. LAMBERT V.  
Les complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki.  
Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 (5) : 829-31.
3. 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 ; 54 : 271-6.
4. BURNS JC, KUSHNER HI, BASTIAN JF, SHIKE H, SHIMIZU C, MATSUBARA T, et al.  
Kawasaki disease : A brief history.  
Pediatrics 2000 ; 106 (2) : e27.
5. Kawasaki disease [editorial].  
The Lancet 1976 ; 307 (7961) : 675-6.
6. CIMAZ R, LEGA J-C.  
La maladie de Kawasaki.  
Rev Prat 2007 ; 57 (18) : 1985-8
7. FLORET D, GILLET Y.  
Maladie de Kawasaki.  
In : BEGUE P, ASTRUC J. Dir  
Pathologie infectieuse de l'enfant.  
Paris : Editions Masson ; 1999.  
p. 545-556.
8. MAHR A.  
Kawasaki disease  
Orphanet Encyclopedia [on line] 2004; [Consulté le 25/03/2010].  
Available from: URL: <<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-kawasaki.pdf>>.
9. BURNS JC, GLODÉ MP.  
Kawasaki syndrome.  
The Lancet 2004 ; 364 : 533-44.

10. 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 ; 110 : 2747-71.

11. KAWASAKI T.

Kawasaki disease.

Proc Jpn Acad Ser B 2006 ; 82 : 59-71.

12. BEGUE P, QUINET B, LEROY F, BARON S.

Maladie de Kawasaki.

Médecine et Maladies Infectieuses 1987 ; 11 bis : 643-50.

13. KAWASAKI T, TAKAHASHI M.

Kawasaki disease: introduction.

Progress in Pediatric Cardiology 1997 ; 6 (3) : 179.

14. KATO H, ICHINOSE E.

Cardiovascular involvement in Kawasaki disease.

Acta Paediatr Jpn 1984 ; 26 : 132-45.

15. ARIFI AA, AHMAD M, AL ASSAL A, NAJA I, NAJM HK.

Coronary insufficiency in children : review of literature and report of a rare case with unknown aetiology.

Journal of the Saudi Heart Association 2010 ; 22 (2) : 43-46.

16. KUSHNER HI, BURNS JC, BASTIAN JF, TURNER CH.

The histories of Kawasaki disease.

Progress in Pediatric Cardiology 2004 ; 19 : 91- 7.

17. WESTON WL, HUFF JC.

The mucocutaneous lymph node syndrome: a critical reexamination [review articles].

Clinical and Experimental Dermatology 1981 ; 6 (2) : 167-78.



18. VALAES T.  
Mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) in Athens, Greece.  
Pediatrics 1975 ; 55 : 295.
19. GOLDSMITH RW, GRIBETZ D, STRAUSS L.  
Mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) in the continental United States.  
Pediatrics 1976 ; 57 : 431-5.
20. YANAGAWA H, SHIGEMATSU I, KUSAKAWO S, KAWASAKI T.  
Epidemiology of Kawasaki disease in Japan.  
Acta Paed Jap 1979 ; 21 (1) : 1-10.
21. STEPHENSON SR.  
Kawasaki disease in Europe.  
The Lancet 1977 ; 309 (8007) : 373-4.
22. CORBEEL L, DELMOTTE B, STANDAERT L, CASTEELS-VAN DAELE M, EECKELS R, DELLA PORTA G, et al.  
Kawasaki disease in Europe.  
The Lancet 1977 ; 309 (8015) : 797-8.
23. MAJEED HA, OLSON IA.  
Kawasaki disease in Kuwait : a report of two cases.  
Acta Paediatr Scand 1978 ; 67 (4) : 525-8.
24. NEWTON-JOHN HF.  
Kawasaki disease in Melbourne. A report of eleven cases.  
Aust Paediatr J 1980 ; 16 (1) : 57-62.
25. SHIGEMATSU I, TAMASHIRO H, SHIBATA S, KAWASAKI T, KUSAKAWA S.  
Worldwide survey on Kawasaki disease  
The Lancet 1980 ; 315 (8175) : 976-7.
26. MORENS DM, ANDERSON LJ, HURWITZ ES.  
National surveillance of Kawasaki disease.  
Pediatrics 1980 ; 6 : 21-5.

27. GOEL KM, GALEA P, ARNEIL GC.  
Kawasaki disease in british children.  
The Lancet 1983 ; 321 (8339) : 1440.
28. NOVELLI VM, MARSHALL WC, HENDRICKSE W, LEVIN M, SMALLHORN J, GAILBRAITH A, et al.  
Kawasaki disease in London.  
The Lancet 1983 ; 322 (8342) : 172-3.
29. TAMBURLINI G, STRINATI R.  
Kawasaki disease in North-East Italy.  
The Lancet 1983 ; 321 (8328) : 822-3.
30. FETTERMAN GH, HASHIDA Y.  
Mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS): A disease widespread in Japan which demands our attention.  
Pediatrics 1974 ; 54 : 268-70.
31. LANDING BH, LARSON EJ.  
Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same ? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan.  
Pediatrics 1977 ; 59 : 651-62.
32. SMITH AD.  
Infantile polyarteritis and Kawasaki disease.  
Acta Paediatr Scand 1977 ; 66 (3) : 381-4.
33. LIN YT, MANLHIOT C, CHING JCY, HAN RK, NIELD LE, DILLENBURG R, et al.  
Repeated systematic surveillances of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006.  
Pediatrics International 2010 ; Accepted Article ;  
DOI: 10.1111/j.1442-200X.2010.03092.x.
34. SIDATT M. Les vascularites de l'enfant : Revue de la littérature illustrée par onze cas [thèse]. Rabat : Université de Rabat ; 2003.

35. McCRINDLE BW.  
Kawasaki disease : a childhood disease with important consequences into adulthood.  
Circulation 2009 ; 120 : 6-8.
36. HEUCLIN T, DUBOS F, HUE V, GODART F, FRANCAERT C, VINCENT P, et al.  
Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography.  
The Journal of Pediatrics 2009 ; 155 (5) : 695-9.
37. HARNDEN A, ALVES B, SHEIKH A.  
Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data.  
BMJ 2002 ; 324 : 1424-5.
38. TAUBERT KA.  
Epidemiology of Kawasaki disease in the United States and worldwide.  
Progress in Pediatric Cardiology 1997 ; 6 : 181-5.
39. NAKAMURA Y, YANAGAWA H.  
The worldwide epidemiology of Kawasaki disease.  
Progress in Pediatric Cardiology 2004 ; 19 : 99- 108.
40. HUANG W-C, HUANG L-M, CHANG I-S, CHANG L-Y, CHIANG B-L, CHEN P-J, et al.  
Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006.  
Pediatrics 2009 ; 123 : e401-e405.
41. AMERICAN HEART ASSOCIATION  
Abstracts of the 9<sup>th</sup> International Kawasaki Disease Symposium, Taipei, Taiwan, 10-12 April, 2008. [on line] 2008 ; [Consulté le 31/03/2010].  
Available from : URL : <<http://www.heart.org/presenter.jhtml?identifier=3056034>>
42. HIRATA S, NAKAMURA Y, YANAGAWA H.  
Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors : from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan.  
Acta Paediatr 2001 ; 90 : 40-44.

43. YANAGAWA H, NAKAMURA Y, YASHIRO M, OJIMA T, TANIHARA S, OKI I, et al.  
Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan.  
Pediatrics 1998 ; 102 : e65.
44. NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R, OKI I, KAYABA K, YANAGAWA H.  
Increasing incidence of Kawasaki disease in Japan: Nationwide survey.  
Pediatrics International 2008 ; 50 : 287-90.
45. NAKAMURA Y, ASO E, YASHIRO M, UEHARA R, WATANABE M, OKI I, et al.  
Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan : Mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population.  
Circ J 2008; 72 : 134-8.
46. KELLY A, TIZARD EJ.  
Vasculitis in children.  
Paediatrics and child health 2010 ; 20 (2) : 65-72.
47. GUILLEVIN L, PAGNOUX C, GUILPAIN P.  
Classification des vascularites systémiques.  
Presse Med. 2007; 36: 845-53.
48. GALEOTTI C, BAYRY J, KONE-PAUT I, KAVERI SV.  
Kawasaki disease: Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin.  
Autoimmun Rev 2010 ; 9 (6) : 441-8.
49. ELEFThERIOU D, BROGAN PA.  
Vasculitis in children.  
Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2009 ; 23 : 309-23.
50. BURNS JC.  
The riddle of Kawasaki disease.  
N Engl J Med 2007 ; 356 (7) : 659-61.

51. YASUKAWA K, TERAJ M, SHULMAN ST, TOYOZAKI T, YAJIMA S, KOHNO Y, et al.  
Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease.  
Circulation 2002 ; 105 : 766-9.
52. ASANO T, OGAWA S.  
Expression of IL-8 in Kawasaki disease.  
Clin Exp Immunol 2000 ; 122 : 514-9.
53. LEUNG DY, COTRAN RS, KURT-JONES E, BURNS JC, NEWBURGER JW, POBER JS.  
Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease.  
The Lancet 1989 ; 334 (8675) : 1298-302.
54. KATAYAMA K, MATSUBARA T, FUJIWARA M, KOGA M, FURUKAWA S.  
CD14+/CD16+ monocyte subpopulation in Kawasaki disease.  
Clin Exp Immunol 2000 ; 121 : 566-70.
55. ARIGA S, KOGA M, TAKAHASHI M, ISHIHARA T, MATSUBARA T, FURUKAWA S.  
Maturation of macrophages from peripheral blood monocytes in Kawasaki disease: immunocytochemical and immunoelectron microscopic study.  
Pathology International 2001; 51: 257-63.
56. KOGA M, ISHIHARA T, TAKAHASHI M, UMEZAWA Y, FURUKAWA S.  
Activation of peripheral blood monocytes and macrophages in Kawasaki disease: ultrastructural and immunocytochemical investigation.  
Pathology International 1998 ; 48 : 512-7.
57. IKEDA K, YAMAGUCHI K, TANAKA T, MIZUNO Y, HIJIKATA A, OHARA O, et al.  
Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease.  
Clinical and Experimental Immunology 2010 ; 160 (2) : 246-55.
58. MATSUBARA T, ICHIYAMA T, FURUKAWA S.  
Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease.  
Clin Exp Immunol 2005 ; 141: 381-7.

59. FURUNO K, YUGE T, KUSUHARA K, TAKADA H, NISHIO H, KHAJOEE V et al.  
CD25+CD4+ regulatory T cells in patients with Kawasaki disease.  
J Pediatr 2004 ; 145 : 385-90.
60. BROGAN PA, SHAH V, CLARKE LA, DILLON MJ, KLEIN N.  
T cell activation profiles in Kawasaki syndrome.  
Clinical and Experimental Immunology 2008 ; 151 (2) : 267-74.
61. FUJIEDA M, OISHI N, KURASHIGE T.  
Antibodies to endothelial cells in Kawasaki disease lyse endothelial cells without  
cytokine pretreatment.  
Clin Exp Immunol 1997 ; 107 : 120-6.
62. ORLOWSKI JP, MERCER RD.  
Urine Mercury Levels in Kawasaki Disease.  
Pediatrics 1980 ; 66 ; 633-6.
63. PATRIARCA PA, MORENS DM, ROGERS MF, SCHONBERGER LB, KAMINSKI RM,  
BURNS JC, et al.  
Kawasaki syndrome: association with the application of rug shampoo.  
The Lancet 1982 ; 320 (8298) : 578-80.
64. FATICA NS, ICHIDA F, ENGLE MA, LESSER ML.  
Rug shampoo and Kawasaki disease.  
Pediatrics 1989 ; 84 : 231-4.
65. ODEMIS E, KARADAG A, TONBUL A, DEGIRMENCIOGLU H, DOGAN G, TURKAY S.  
Is rug shampoo forgotten but continuing risk factor for Kawasaki disease?  
Medical Hypotheses 2007 ; 68 (6) : 1416-7.
66. HARNDEN A, TAKAHASHI M, BURGNER D.  
Kawasaki disease.  
BMJ 2009 ; 338 : b1514.
67. SHULMAN ST, ROWLEY AH.  
Etiology and pathogenesis of Kawasaki disease.  
Progress in Pediatric Cardiology 1997 ; 6 : 187-92.

68. FURUSHO K, SATO K, SOEDA T, KIMOTO K, OKABE T, HIROTA T, et al.  
Mite Antigen in Kawasaki Disease.  
*Acta Paediatr Jpn* 1983 ; 25 (2) : (71)147- (80) 156.
69. Awaya A, Sahashi N.  
The etiology of Kawasaki disease: does intense release of pollen induce pollinosis in constitutionally allergic adults, while constitutionally allergic infants develop Kawasaki disease?  
*Biomedicine and Pharmacotherapy* 2004 ; 58 : 136-40.
70. GRUNEBaum E, BLANK M, COHEN S, AFEK A, KOPOLOVIC J, MERONI PL, et al.  
The role of anti-endothelial cell antibodies in Kawasaki disease – in vitro and in vivo studies.  
*Clin Exp Immunol* 2002 ; 130 : 233-40.
71. HAMASHIMA Y, KISHI K, TAsAKA K.  
Rickettsia-like bodies in infantile acute febrile mucocutaneous lymph-node syndrome.  
*The Lancet* 1973 ; 302 (7819) : 42.
72. EDLINGER EA, BENICHOu JJ, LABRUNE B.  
Positive Ehrlichia canis serology in Kawasaki disease.  
*The Lancet* 1980 ; 315 (8178) : 1146-7.
73. SWABY ED, FISHER-HOCH S, LAMBERT HP, STERN H.  
Is Kawasaki disease a variant of Q fever?  
*The Lancet* 1980 ; 316 (8186) : 146.
74. IWANAGA M, TAKADA K, OSATO T, SAEKI Y, NORO S, SAKURADA N.  
Kawasaki disease and Epstein-Barr Virus.  
*The Lancet* 1981 ; 317 (8226) : 938-9.
75. MONTAGNAC R, BAATARD R, LESAVRE Ph, LENOIR G, SCHILLINGER F.  
Syndrome de Kawasaki et virus d'Epstein-Barr. Réflexions à partir d'une observation.  
*Médecine et Maladies Infectieuses* 1983 ; 13 (8) : 460-4.

76. KATO H, INOUE O, KOGA Y, SHINGU M, FUJIMOTO T, KONDO M, et al.  
Variant strain of *Propionibacterium acnes*: a clue to the aetiology of Kawasaki disease.  
The Lancet 1983 ; 322 (8364) : 1383-8.
77. YAMAMOTO T.  
Etiology of the mucocutaneous lymph node syndrome, and the Streptococcus hypothesis.  
Acta Paediatr Jpn 1983 ; 25 (2) : 118(42)-126(50).
78. LAMBERT HP, FISHER-HOCH SP, GROVER SA.  
Kawasaki disease and *Coxiella burnetii*.  
The Lancet 1985 ; 326 (8459) : 844.
79. WEIR WRC, BOUCHET VA, MITFORD E, TAYLOR RFH, SMITH H.  
Kawasaki disease in European adult associated with serological response to *Coxiella burnetii*.  
The Lancet 1985 ; 326 (8453) : 504.
80. SHULMAN ST, ROWLEY AH.  
Does Kawasaki disease have a retroviral aetiology?  
The Lancet 1986 ; September 6 : 545-6.
81. VIRABEN R, DUPRE A.  
Kawasaki disease associated with HIV infection.  
The Lancet 1987 ; June 20 : 1430-1.
82. OKANO M, THIELE GM, SAKIYAMA Y, MATSUMOTO S, PURTILO DT.  
Adenovirus infection in patients with Kawasaki disease.  
Journal of Medical Virology 1990 ; 32 : 53-7.
83. NIGRO G, ZERBINI M, KRZYSZTOFIK A, GENTILOMI G, PORCARO MA, MANGO T, et al.  
Active or recent Parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease.  
The Lancet 1994 ; 343 : 1260-61.
84. BURNS JC, MATSUBARA T.  
Kawasaki disease : Recent advances.  
Trends Cardiovasc Med 1995 ; 5 : 3-7.



85. ROWLEY AH.  
The etiology of Kawasaki disease: a conventional infectious agent.  
Progress in Pediatric Cardiology 2004 ; 19 : 109– 13.
86. ESPER F, SHAPIRO ED, WEIBEL C, FERGUSON D, LANDRY ML, KAHN JS.  
Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki disease.  
The Journal of Infectious Diseases 2005 ; 191 : 499–502.
87. SHIMIZU C, SHIKE H, BAKER SC, GARCIA F, VAN DER HOEK L, KUIJPERS TW, et al.  
Human Coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease.  
The Journal of Infectious Diseases 2005 ; 192 : 1767–71.
88. BAIG A, ABUHAMMOUR W.  
Kawasaki disease.  
Journal of Pediatric Infectious Diseases 2008 ; 3 : 5–12.
89. STRAFACE E, GAMBARDELLA L, METERE A, MARCHESI A, PALUMBO G, CORTIS E, et al.  
Oxidative stress and defective platelet apoptosis in naïve patients with Kawasaki disease.  
Biochemical and Biophysical Research Communications 2010 ; 392 : 426–30.
90. ROWLEY AH, BAKER SC, SHULMAN ST, GARCIA FL, FOX LM, KOS IM, et al.  
RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease.  
PLoS ONE 2008 ; 3 (2) : e1582.
91. SUENAGA T, SUZUKI H, SHIBUTA S, TAKEUCHI T, YOSHIKAWA N.  
Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with Kawasaki disease.  
J. Pediatr 2009 ; 155 : 266–70.
92. YEUNG RSM.  
The etiology of Kawasaki disease: a superantigen-mediated process.  
Progress in Pediatric Cardiology 2004 ; 19 : 115–22.

93. LEUNG DYM, MEISSNER HC, FULTON DR, MURRAY DL, KOTZIN BL, SCHLIEVERT PM.  
Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome.  
The Lancet 1993 ; 342 : 1385-88.
94. MATSUBARA K, FUKAYA T, MIWA K, SHIBAYAMA N, NIGAMI H, HARIGAYA H, et al.  
Development of serum IgM antibodies against superantigens of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* In Kawasaki disease.  
Clinical and Experimental Immunology 2006 ; 143 (3) : 427-34.
95. LEUNG DYM, MEISSNER CH, SHULMAN ST, MASON WH, GERBER MA, GLODE MP, et al.  
Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease.  
J Pediatr 2002 ; 140 : 742-6.
96. NAGATA S, YAMASHIRO Y, OHTSUKA Y, SHIMIZU T, SAKURAI Y, MISAWA S, et al.  
Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki disease.  
Immunology 2009 ; 128 : 511-20.
97. FUJITA Y, NAKAMURA Y, SAKATA K, HARA N, KOBAYASHI M, NAGAI M, et al.  
Kawasaki disease in families.  
Pediatrics 1989 ; 84 : 666-9.
98. HUANG F-Y, CHANG T-Y, CHEN M-R, HSU C-H, LEE H-C, LIN S-P, et al.  
Genetic variations of HLA-DRB1 and susceptibility to Kawasaki disease in Taiwanese children.  
Human Immunology 2007 ; 68 : 69-74.
99. KATO S, KIMURA M, TSUJI K, KUSAKAWA S, ASAI T, JUJI T, et al.  
HLA antigens in Kawasaki disease.  
Pediatrics 1978 ; 61 : 252-5.
100. KRENSKY AM, BERENBERG W, SHANLEY K, YUNIS EJ.  
HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome in New England.  
Pediatrics 1981 ; 67 : 741-3.

101. KASLOW RA, BAILOWITZ A, LIN FYC, KOSLOWE P, SIMONIS T, ISRAEL E.  
Association of epidemic Kawasaki syndrome with the HLA-A2, B44, C W5 antigen combination.  
Arthritis and Rheumatism 1985 ; 28 (8) : 938-40.
102. IWATA F, HANAW Y, TAKASHIMA H, SHIMOURA K, NISHIBAYASHI Y.  
Kawasaki disease in a father and son.  
Acta Paediatr Jpn 1992 ; 34 : 84 – 6.
103. FILDES N, BURNS JC, NEWBURGER JW, KLITZ W, BEGOVICH AB.  
The HLA class II region and susceptibility to Kawasaki disease.  
Tissue Antigens 1992 ; 39 : 99-101.
104. KIM J-J, HONG S-J, HONG YM, KIM S, KANG M-J, KIM K-J, et al.  
Genetic variants in the HLA-G region are associated with Kawasaki disease.  
Human Immunology 2008 ; 69 : 867-71.
105. LIN Y-J, WAN L, WU J-Y, SHEU JJ-C, LIN C-W, LAN Y-C, et al.  
HLA-E gene polymorphism associated with susceptibility to Kawasaki disease and formation of coronary artery aneurysms.  
ARTHRITIS & RHEUMATISM 2009 ; 60 (2) : 604-10.
106. 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 ; 40 (1) : 35-42.
107. CHEUNG YF, HUANG GY, CHEN SB, LIU XQ, XI L, LIANG XC, et al.  
Inflammatory gene polymorphisms and susceptibility to Kawasaki disease and its arterial sequelae.  
Pediatrics 2008 ; 122 : e608-e614.
108. VABRES P.  
Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?  
Annales de dermatologie et de vénéréologie 2008 ; 135 Suppl 7 : 343-53.

109. WU S-F, CHANG J-S, WAN L, TSAI C-H, TSAI F-J.  
Association of IL-1Ra gene polymorphism, but no association of IL-1b and IL-4 gene polymorphisms, with Kawasaki disease.  
Journal of Clinical Laboratory Analysis 2005 ; 19 : 99-102.
110. SHIM YH, KIM HS, SOHN S, MI HONG Y.  
Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Kawasaki disease.  
J Korean Med Sci 2006 ; 21 : 208-11.
111. BREUNIS WB, BIEZEVELD MH, GEISSLER J, OTTENKAMP J, KUIPERS IM, LAM J, et al.  
Vascular endothelial growth factor gene haplotypes in Kawasaki disease.  
Arthritis & Rheumatism 2006 ; 54 (5) : 1588-94.
112. BREUNIS WB, BIEZEVELD MH, GEISSLER J, KUIPERS IM, LAM J, OTTENKAMP J, et al.  
Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease.  
Clinical and Experimental Immunology 2007 ; 150 : 83-90.
113. SATO S, KAWASHIMA H, KASHIWAGI Y, FUJIOKA T, TAKEKUMA K, HOSHIKA A.  
Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with Kawasaki disease in the Japanese.  
International Journal of Rheumatic Diseases 2009 ; 12 : 307-10.
114. CHEN S-Y, WAN L, HUANG Y-C, SHEU JJ-C, LAN Y-C, LAI C-H, et al.  
Interleukin-18 gene 105A/C genetic polymorphism is associated with the susceptibility of Kawasaki disease.  
Journal of Clinical Laboratory Analysis 2009 ; 23 : 71-6.
115. BAN JY, KIM SK, KANG SW, YOON KL, CHUNG JH.  
Association between polymorphisms of matrix metalloproteinase 11 (MMP-11) and Kawasaki disease in the Korean population.  
Life Sciences 2010 ; 86 (19-20) : 756-9.
116. CENTENARI C, CAPRAI S, VITUCCI P, PANTANI E, PALLA G, UGHI C, et al.  
PA54-Hepatic presentation of Kawasaki disease [abstracts].  
Digestive and Liver Disease 2008 ; 40 (10) : A104-A105.

117. CIMAZ R, SUNDEL R.  
Atypical and incomplete Kawasaki disease.  
Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009 ; 23 (5) : 689-97.
118. VALENTINI P, AUSILI E, SCHIAVINO A, ANGELONE DF, FOCARELLI B, DE ROSA G, et al.  
Acute cholestasis: Atypical onset of Kawasaki disease.  
Digestive and Liver Disease 2008 ; 40 : 582-4.
119. BEN MANSOUR LS, BEN HALIMA N, ALOULOU H, MAALEJ B, KAMMOUN T, MAHFOUDH A, et al.  
SFP-P122 – Pédiatrie générale et sociale – Cholestase fébrile inaugurale d'une maladie de Kawasaki.  
Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 (2) : 979.
120. DESGRIPES A, BLANC P, DEBRAY D, CARBAJAL R, PAUPE A, LENCLÉN R, et al.  
Cholestase aiguë inaugurale d'une maladie de Kawasaki.  
Archives de Pédiatrie 1996 ; 3 (7) : 694-6.
121. ZULIAN F, FALCINI F, ZANCAN L, MARTINI G, SECCHIERI S, LUZZATTO C, et al.  
Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease.  
J Pediatr 2003 ; 142 : 731-5.
122. WHEELER RA, NAJMALDIN AS, SOUBRA M, GRIFFITHS DM, BURGE DM, ATWELL JD.  
Surgical presentation of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome).  
Br J Surg 1990 ; 77 : 1273-4.
123. TIAO M-M, HUANG L-T, LIANG C-D, KO S-F.  
Atypical Kawasaki disease presenting as intestinal pseudo-obstruction.  
J Formos Med Assoc 2006 ; 105 (3) : 252-5.
124. AKIKUSA JD, LAXER RM, FRIEDMAN JN.  
Intestinal pseudoobstruction in Kawasaki disease.  
Pediatrics 2004 ; 113 : e504-e506.

125. THABET F, BELLARA I, TABARKI B, KCHAOU H, SELMI H, YACOUB M, et al.  
Colite ischémique et syndrome d'hémophagocytose compliquant une maladie de Kawasaki.  
Archives de pédiatrie 2004 ; 11 (3) : 226-8.
126. FREEMAN AF, CRAWFORD SE, FINN LS, LOPEZ-ANDREU JA, FERRANDO-MONLEON S, PEREZ-TAMARIT D, et al.  
Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease.  
Pediatric Pulmonology 2003 ; 36 : 102-6.
127. FALCINI F, VITALE A, LA TORRE F, CONTI G, FEDE C, CALCAGNO G.  
Refractory pneumonia and high fever.  
The Lancet 2009 ; 373 : 1818.
128. YAVUZ T, NISLI K, YILMAZ C, DINDAR A.  
Large pleural effusion necessitates chest tube drainage in a patient with Kawasaki disease.  
Journal of Paediatrics and Child Health 2007 ; 43 : 191-2.
129. OHTSUKA C, WATANABE K, HONDA T, LNOUE N, KANEDA Y, FURUKAWA S.  
Complications of the central nervous system in Kawasaki disease.  
Acta Paediatr Jpn 1983 ; 25 (2) : 176(100)-179(103).
130. BHARDWAJ P, KAUSHAL RK, GUPTA H.  
Kawasaki disease presenting atypically as meningoencephalitis.  
J Pediatr Neurosc 2009 ; 4 : 138-9.
131. YOSHIKAWA H, ABE T.  
Febrile convulsion during the acute phase of Kawasaki disease.  
Pediatrics International 2004 ; 46 : 31-2.
132. LAXER RM, DUNN HG, FLODMARK O.  
Acute hemiplegia in Kawasaki disease and infantile polyarteritis nodosa.  
Developmental Medicine & Child Neurology 1984 ; 26 : 814-8.
133. WRIGHT H, WADDINGTON C, GEDDES J, NEWBURGER JW, BURGNER D.  
Facial nerve palsy complicating Kawasaki disease.  
Pediatrics 2008 ; 122 : e783-e785.

134. LAPOINTE N, CHAD Z, LACROIX J, JACOB J-L, URBANSKI P, POLOMENO R, et al.  
Kawasaki disease: association with uveitis in seven patients.  
*Pediatrics* 1982 ; 69 : 376-9.
135. YOUSEF N, ALHMOOD A, MAWRI F, KADDURAH A, DISKIN D, ABUHAMMOUR W.  
Bilateral optic neuritis in a patient with Kawasaki disease.  
*Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2009 ; 4 : 301-3.
136. JEN M, BRUCIA LA, POLLOCK AN, BURNHAM JM.  
Cervical spine and temporomandibular joint arthritis in a child with Kawasaki disease.  
*Pediatrics* 2006 ; 118 : e1569-e1571.
137. GONG GWK, MCCRINDLE BW, CHING JC, YEUNG RSM.  
Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease.  
*J Pediatr* 2006 ; 148 : 800-5.
138. MOTOYAMA O, TARUI H, ISHIHARA C, KOMATSU H, MATSUYAMA G, SAWADA K, et al.  
Kawasaki disease presenting with macroscopic hematuria.  
*Pediatrics International* 2008 ; 50 : 260-1.
139. WATANABE T, ABE Y, SATO S, UEHARA Y, IKENO K, ABE T.  
Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney.  
*Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 987-91.
140. JAN S-L, WU M-C, LIN M-C, FU Y-C, CHAN S-C, LIN S-J.  
Pyuria is not always sterile in children with Kawasaki disease.  
*Pediatrics International* 2010 ; 52 : 113-7.
141. FERRIERO DM, WOLFSDORF JI.  
Hemolytic uremic syndrome associated with Kawasaki disease.  
*Pediatrics* 1981 ; 68 : 405-6.
142. VEIGA PA, PIERONI D, BAIER W, FELD LG.  
Association of Kawasaki disease and interstitial nephritis.  
*Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 421-3.

143. ROUSSET-ROUVIERE C, GARAIX F, CAILLIEZ M, BRUNO D, COULIBALY B, DANIEL L, et al.  
Rein et vascularite chez l'enfant.  
Archives de Pédiatrie 2009 ; 16 (6) : 529-31.
144. WATANABE T, ABE Y, SATO S, UEHARA Y, IKENO K, ABE T.  
Hyponatremia in Kawasaki disease.  
Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 778-81.
145. LAXER RM, PETTY RE.  
Hyponatremia in Kawasaki Disease  
Pediatrics 1982 ; 70 : 655.
146. HUNG M-C, WU K-G, HWANG B, LEE P-C, MENG CCL.  
Kawasaki disease resembling a retropharyngeal abscess — Case report and literature review.  
International Journal of Cardiology 2007 ; 115 : e94-e96.
147. LANGLEY EW, KIRSE DK, BARNES CE, COVITZ W, SHETTY AK.  
Retropharyngeal edema: an unusual manifestation of Kawasaki disease.  
The Journal of Emergency Medicine 2009 ; [article in press].  
DOI:10.1016/j.jemermed.2008.08.004.
148. RUNEL-BELLIARD C, LASSERRE S, QUINET B, GRIMPREL E.  
Un torticolis fébrile : présentation atypique d'une maladie de Kawasaki.  
Archives de Pédiatrie 2009 ; 16 (2) : 115-7.
149. KANEGAYE JT, WILDER MS, MOLKARA D, FRAZER JR, PANCHERI J, TREMOULET AH, et al.  
Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome.  
Pediatrics 2009 ; 123 : e783-e789.
150. DAJANI AS, TAUBERT KA, GERBER MA, SHULMAN ST, FERRIERI P, FREED M, et al.  
Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children.  
Circulation 1993 ; 87 : 1776-80.



151. MCCRINDLE BW, LI JS, MINICH LLA, COLAN SD, ATZ AM, TAKAHASHI M, et al.  
Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements.  
Circulation 2007 ; 116 : 174-9.
152. DAJANI AS, TAUBERT KA, TAKAHASHI M, BIERMAN FZ, FREED MD, FERRIERI P, et al.  
Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association.  
Circulation 1994 ; 89 : 916-22.
153. KUROTOBI S, NAGAI T, KAWAKAMI N, SANO T.  
Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease.  
Pediatrics International 2002 ; 44 : 1-4.
154. 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 ; 133 : 254-8.
155. CRYSTAL MA, MANLHIOT C, YEUNG RSM, SMALLHORN JF, MCCRINDLE BW.  
Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range.  
International Journal of Cardiology 2009 ; 136 : 27-32.
156. MAVROGENI S, PAPADOPOULOS G, KARANASIOS E, COKKINOS DV.  
How to image Kawasaki disease: A validation of different imaging techniques.  
International Journal of Cardiology 2008 ; 124 : 27-31.
157. CANTER CE, BOWER RJ, STRAUSS AW.  
Atypical Kawasaki disease with aortic aneurysm.  
Pediatrics 1981 ; 68 : 885-8.
158. NATHANSON M, DIEU S, SELLIER N, GAUDELUS J.  
Anévrismes précoces de l'artère hépatique dans une maladie de Kawasaki.  
Archives de Pédiatrie 1996 ; 3 Suppl 1 : S401.
159. DURALL AL, PHILLIPS JR, WEISSE ME, MULLETT CJ.  
Infantile Kawasaki disease and peripheral gangrene.  
J Pediatr 2006 ; 149 : 131-3.

160. ROYLE J, BURGNER D, CURTIS N.  
The diagnosis and management of Kawasaki disease.  
J Paediatr Child Health 2005 ; 41 : 87-93.
161. FREEMAN AF, SHULMAN ST.  
Issues in the diagnosis of Kawasaki disease.  
Progress in Pediatric Cardiology 2004 ; 19 : 123-8.
162. GORDON DJ, SLOAN SR, DE JONG JLO.  
A pediatric case series of acute hemolysis after administration of intravenous immunoglobulin.  
American Journal of Hematology 2009 ; 84 (11) : 771-2.
163. NEWBURGER JW, BURNS JC, BEISER AS, LOSCALZO J.  
Altered lipid profile after Kawasaki syndrome.  
Circulation 1991 ; 84 : 625-31.
164. KOYANAGI H, NAKAMURA Y, YANAGAWA H.  
Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease.  
Acta Pædiatr 1998 ; 87 : 32-6.
165. AYUSAWA M, SONOBE T, UEMURA S, OGAWA S, NAKAMURA Y, KIYOSAWA N, et al.  
Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition).  
Pediatrics International 2005 ; 47 : 232-4.
166. AHA Scientific Statements ; Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association.  
Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease.  
Circulation 2001 ; 103 : 335-6.
167. MUTA H, ISHII M, EGAMI K, FURUI J, SUGAHARA Y, AKAGI T, et al.  
Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan.  
J Pediatr 2004 ; 144 : 496-9.

168. WENG K-P, HSIEH K-S, HO T-Y, HUANG S-H, LAI C-R, CHIU Y-T, et al.  
IL-1B polymorphism in association with initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Taiwanese children with Kawasaki disease.  
Circ J 2010 ; 74 : 544 – 51.
169. 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 ; 153 : 117-21.
170. KATO H, KOIKE S, YOKOYAMA T.  
Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement.  
Pediatrics 1979 ; 63 : 175-9.
171. 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 ; 149 : 336-41.
172. WOODITCH AC, ARONOFF SC.  
Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children.  
Pediatrics 2005 ; 116 : 989-95.
173. NEWBURGER JW, SLEEPER LA, MCCRINDLE BW, MINICH LLA, GERSONY W, VETTER VL, et al.  
Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease.  
N Engl J Med 2007 ; 356 : 663-75.
174. OGATA S, BANDO Y, KIMURA S, ANDO H, NAKAHATA Y, OGIHARA Y, et al.  
The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy.  
Journal of Cardiology 2009 ; 53 : 15-19.

175. HASHINO K, ISHII M, IEMURA M, AKAGI T, KATO H.  
Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy.  
*Pediatrics International* 2001 ; 43 : 211-7.
176. BURNS JC, BEST BM, MEJIAS A, MAHONY L, FIXLER DE, JAFRI HS, et al.  
Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease.  
*J Pediatr* 2008 ; 153 : 833-8.
177. HARADA T, ITO S, SHIGA K, INABA A, MACHIDA H, AIHARA Y, et al.  
A report of two cases of Kawasaki disease treated with plasma exchange.  
*Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2008 ; 12 (2) : 176-9.
178. UEHARA R, YASHIRO M, OKI I, NAKAMURA Y, YANAGAWA H.  
Re-treatment regimens for acute stage of Kawasaki disease patients who failed to respond to initial intravenous immunoglobulin therapy: Analysis from the 17th nationwide survey.  
*Pediatrics International* 2007 ; 49 : 427-30.
179. SUDA K, KUDO Y, HIGAKI T, NOMURA Y, MIURA M, MATSUMURA M, et al.  
Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease.  
*Circ J* 2009 ; 73 : 1319-23.
180. WILLIAMS RV, TCHENG WY, MINICH LLA.  
Anticoagulation in the acute and long-term management of Kawasaki disease.  
*Progress in Pediatric Cardiology* 2004 ; 19 : 179-88.
181. MUTA H, ISHII M.  
Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for stenotic lesions after Kawasaki disease.  
*J Pediatr* 2010 ; [article in press].  
DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.01.032.
182. SUDA K, MASTUMOTO M, MIYANISHI S.  
Intermittent heparin infusion in children with ischemic heart disease caused by Kawasaki disease.  
*International Journal of Cardiology* 2009 ; 133 (3) : 417-9.

183. TATENO S, TERAJ M, NIWA K, JIBIKI T, HAMADA H, YASUKAWA K, et al.  
Alleviation of myocardial ischemia after Kawasaki disease by heparin and exercise therapy.  
Circulation 2001 ; 103 : 2591-7.
184. KAVEY R-EW, ALLADA V, DANIELS SR, HAYMAN LL, MCCRINDLE BW, NEWBURGER JW, et al.  
Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients : A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics.  
Circulation 2006 ; 114 : 2710-38.
185. SENZAKI H.  
Long-term outcome of Kawasaki disease.  
Circulation 2008 ; 118 : 2763-72.
186. KATO H.  
Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences.  
Progress in Pediatric Cardiology 2004 ; 19 : 137- 45.
187. SON MBF, GAUVREAU K, MA L, BAKER AL, SUNDEL RP, FULTON DR, et al.  
Treatment of Kawasaki disease: Analysis of 27 US Pediatric Hospitals from 2001 to 2006.  
Pediatrics 2009 ; 124 : 1-8.
188. MANLHIOT C, YEUNG RSM, CLARIZIA NA, CHAHAL N, MCCRINDLE BW.  
Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum.  
Pediatrics 2009 ; 124 : e410-e415.
189. YANAGAWA H, NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R, OKI I, KAYABA K.  
Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999 – 2002.  
Pediatrics International 2006 ; 48 : 356-61.

190. PERRIN L, LETIERCE A, GUITTON C, TRAN T-A, LAMBERT V, KONE-PAUT I.  
Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients.  
Joint Bone Spine 2009 ; 76 : 481-5.
191. 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 ; 125 : e234-e241.
192. HEATON P, WILSON N, NICHOLSON R, DORAN J, PARSONS A, AIKEN G.  
Kawasaki disease in New Zealand.  
Journal of Paediatrics and Child Health 2006 ; 42 : 184-90.
193. TOURNEUX P, DUFILLOT D, BELLOY M, BORALEVI F, CEVALLOS L, KRIM G.  
Épidémiologie de la maladie de Kawasaki en Guadeloupe.  
Presse Med 2005 ; 34 : 25-8.
194. GUELMO E, JONES A, OJIEGBE J, VANTERPOOL H, WILLIAMS C, MUNGRUE K.  
Epidemiological trends of Kawasaki disease among paediatric patients admitted to the Wendy Fitzwilliam Paediatric Hospital, Trinidad, during 2004—2007.  
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2009 ; 103 : 823—6.
195. SINGH-GREWAL D, WONG M, ISAACS D.  
Diagnosis, treatment and outcome of Kawasaki disease in an Australian tertiary setting: A review of three years experience.  
J Paediatr Child Health 2005 ; 41 : 495-9.
196. KOURDA M, BOUAZIZ A, FARID O, HAMDY M, BEN BECHER S, BOUSNINA S, et al.  
P315-La maladie de Kawasaki.  
Ann Dermatol Venerol 2005 ; 132 Suppl 3 : 263-4.
197. CHERKANI M. Le syndrome adéno-cutanéomuqueux de Kawasaki ; Expérience de l'Hôpital d'enfants de Rabat (à propos de 27 cas) [thèse]. Rabat : Université de Rabat ; 2002.

198. LEGA JC, BOZIO A, GOUTON M, SASSOLAS F, DUCREUX C, DI FILIPPO S.  
317- Cardiac features of Kawasaki disease in France: a single-center experience.  
Archives of Cardiovascular Diseases Supplements 2010 ; 2 (1) : 103.
199. CHANTEPIE A, MAURAN P, LUSSON JR, VAILLANT MC, BOZIO A.  
Complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki : résultats d'une enquête  
cardiopédiatrique multicentrique française.  
Archives de Pédiatrie 2001 ; 8 (7) : 713-9.
200. PARK YW, HAN JW, PARK IS, KIM CH, YUN YS, CHA SH, et al.  
Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Korea, 2000-2002.  
Pediatrics International 2005 ; 47 : 382-7.
201. BAER AZ, RUBIN LG, SHAPIRO CA, SOOD SK, RAJAN S, SHAPIR Y, et al.  
Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki  
syndrome.  
Arch Pediatr Adolesc Med 2006 ; 160 : 686-90.
202. 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 ; 154 : 592-5.

# ANNEXE





- Chéillite
- Stomatite
- Pharyngite
- Langue framboisée
- Œdème des mains et des pieds
- Rougeur des paumes et des plantes
- Desquamation des bouts des doigts et des orteils
- Desquamation des paumes et des plantes
- Desquamation du tronc
- Desquamation périnéale
- Rash périnéal
- Stries transversales des ongles
- ADP
- Ex articulaires
  - £ Douleur à la mobilisation
  - £ Gonflement articulaire
- Ex cardiaque
 

£ Souffle	£ OMI	£ Galop
cardiaque	£ TVJ	£ Assourdissement des
£ Arythmie	£ RHJ	BDC
- Ex neurologique
- Ex abdominal
- Ex ophtalmologique avec fond d'œil
- Le reste de l'examen :

Examens complémentaires

▼ Biologique

	J1	J	J	J	J	J	J
VS							

	J1	J	J	J	J	J	J
CRP							

	J1	J	J	J	J	J	J
NFS							
HB							
CCMH							
VGM							
GB							
PNN							
Ly							
PLQ							

- Ionogramme :

§ Urée

§ Créatinine

§ Glycémie

§ Natrémie

§ Protidémie

- Transaminases:

§ SGOT :

§ Bilirubine : Totale :

§ PAL :

§ gGT :

SGPT :

Directe :

Indirecte :

- Fibrinogène
- CPK-MB
- Troponine
- LCR
- ECRU
- Compte d'ADDIS :
- Dosage des IgE
- Dosage du Complément
- Autres examens biologiques

✓ ECG:

✓ Radio de thorax :

✓ Echo-Coeur:

- Péricardite
- Myocardite
- Anévrisme
- Taille des artères coronaires
- Forme des artères coronaires

✓ Echo-abdominale :

- Cholécystite                      Oui ☒                      Non ☒
- Autres :

✓ Autres bilans radiologiques :

## Traitement :

- ✓ IG :
  - Dose :
  - Durée :
  - Délai d'administration par rapport au début de la fièvre :
  
- ✓ Aspirine :
  - Dose :
  - Durée :
  - Délai d'administration :
  
- ✓ Corticothérapie :
  - Type :
  - Dose :
  - Durée :
  - Délai d'administration :
  
- ✓ Effets secondaires :

## Evolution

- ✓ Favorable
- ✓ Délai d'apyrexie après le début du traitement
- ✓ Durée totale de la fièvre
- ✓ Date d'apparition de la desquamation périnéale
- ✓ Date de la disparition de la desquamation périnéale
- ✓ Date d'apparition de la desquamation des extrémités
- ✓ Date de disparition de la desquamation des extrémités
- ✓ Date de disparition de la conjonctivite
- ✓ Date de disparition de la chéilite
- ✓ Date de disparition des adénopathies
- ✓ Complication :
  - Infarctus cardiaque
  - Insuffisance cardiaque
  - Trouble du rythme
  - Décès
  - Autre complication
  
- ✓ Après la sortie :
  - Date de la dernière consultation :
  - Evolution :