

SUSPICION CLINIQUE DE MALADIE DE KAWASAKI

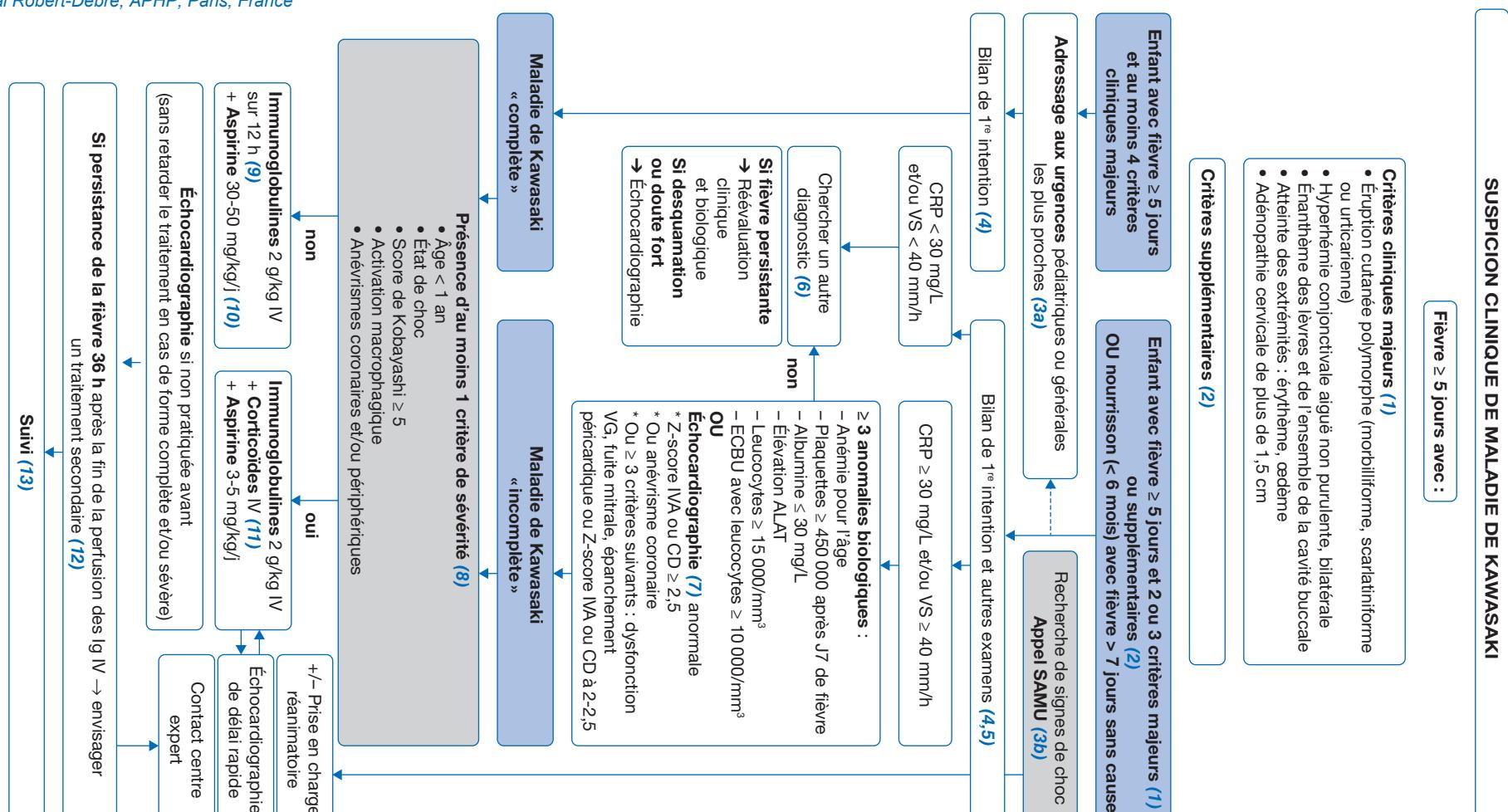
Suspicion de maladie de Kawasaki chez l'enfant

F. Bajolle¹, U. Meinzer²

Pour le comité de relecture du PNDS Maladie de Kawasaki

¹Unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence M3C, Hôpital Necker-Enfants malades, APHP, Paris, France

²Centre de référence rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant (RAISE), Service de pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris, France



Article validé par : Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale, de la Société Française de Cardiologie (FCPC), Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP), Groupe de Pédiatrie Générale, sociale et environnementale (GPGse), SOciété FRancophone dédiée à l'Etude des Maladies Inflammatoires Pédiatriques (SOFREMP).

Remerciements aux relecteurs : P. Amedro (FCPC), R. Guedj (GFRUP), G. Benoist, E. Launay (GPGse), F. Aeschlimann, P. Pillot (SOFREMP).

Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fanny.bajolle@aphp.fr (F. Bajolle).

IVA : coronaire interventriculaire antérieure

CD : coronaire droite

■ Introduction

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite aiguë des vaisseaux de moyens calibres et à un moindre degré de petits calibres, avec un tropisme particulier pour les artères coronaires. Sa physiopathologie est actuellement toujours inconnue, mais il est communément admis qu'un ou plusieurs agents possiblement infectieux induisent une réponse inflammatoire inappropriée chez un sujet génétiquement prédisposé.

La prévalence de la MK varie en fonction de l'éthnie, avec une incidence 10 à 60 fois plus élevée dans les populations japonaises et d'Asie du Nord-Est, comparées aux populations occidentales. Dans les pays à hauts revenus, cette maladie est la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant. Elle atteint préférentiellement les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, avec une prédominance masculine (M/F : 1,5/1).

■ Suspicion de maladie de Kawasaki : conduite à tenir

Conduite diagnostique

Le diagnostic de la maladie de Kawasaki est essentiellement clinique et établi selon des critères internationaux.

(1) Critères majeurs

Le diagnostic de MK sera classiquement porté en cas de **fièvre d'une durée ≥ 5 jours, associée à au moins 4 critères cliniques d'inflammation cutanéo-muqueuse** parmi les suivants :

- éruption cutanée polymorphe (le plus souvent morbilliforme, scarlatiniforme ou urticarienne) ;
- hyperhémie conjonctivale aiguë non purulente, bilatérale ;
- énanthème des lèvres et de l'ensemble de la cavité buccale : lèvres sèches et fissurées (chéilité), langue framboisée (avec desquamation des papilles filiformes, donnant une surface rouge brillante), stomatite, énanthème pharyngé ;
- atteinte des extrémités : érythème, œdème, desquamation (signe tardif) ;
- adénopathies cervicales dont une de plus de 1,5 cm.

Ces critères internationaux sont une aide importante pour le diagnostic, mais leur absence ne peut l'écartier formellement. Le diagnostic doit ainsi être évoqué systématiquement chez des enfants présentant une fièvre ≥ 5 jours (ou dès 4 jours si tous les autres signes listés ci-dessus sont présents). La plupart des enfants présentent des signes généraux marqués (irritabilité, altération de l'état général) et des signes digestifs. Il est important de préciser que l'apparition de ces signes n'est pas synchrone, et que certains signes peuvent avoir disparu chez

des patients vus tardivement (après 1-2 semaines de fièvre). Dans ce cas, il est essentiel de revoir, avec les parents et les médecins consultés antérieurement, les symptômes initiaux qui seront très précieux pour le diagnostic. Les signes cutanéo-muqueux ne sont pas toujours tous présents au moment du diagnostic ; ils doivent donc être recherchés également rétrospectivement.

(2) Critères supplémentaires

Des critères supplémentaires doivent également faire évoquer le diagnostic de MK lorsqu'ils sont associés à une fièvre ≥ 5 jours :

- cardiovasculaires : état de choc, anomalie coronaire, myocardite, péricardite, fuites valvulaires, dilatation aortique, anévrismes extracardiaques (vaisseaux du cou, artères rénales, spléniques, hépatiques, pancréatiques, génitales) ou gangrène ;
- digestifs/urinaires : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, hydrocholécyste, dysfonction hépatique, ictere, pancréatite, urétrite/méatite, hydrocèle ;
- respiratoires : toux, infiltrat péribronchique et interstitiel, nodules pulmonaires ;
- neuro-méningés : troubles de la conscience, irritabilité extrême, méningite aseptique, paralysie faciale, hypoacusie ;
- articulaires : arthrite, arthralgies (hyperleucocytose du liquide synovial en cas de ponction) ;
- autres : uvéite antérieure, érythème au niveau de la cicatrice de BCG, desquamation du siège, phlegmon rétropharyngé, perte d'audition.

Aussi, bien que ne faisant pas partie des critères internationaux, l'irritabilité, l'érythème du périnée avec desquamation précoce et l'inflammation sur la cicatrice du BCG sont une aide au diagnostic de MK.

Certaines situations doivent également faire évoquer le diagnostic : nourrissons de moins de 6 mois avec fièvre prolongée > 7 jours sans cause, nourrissons avec fièvre prolongée et méningite aseptique inexpliquée, nourrissons ou enfants avec fièvre prolongée et choc inexpliqué avec des cultures bactériennes négatives, nourrissons ou enfants avec fièvre prolongée et lymphadénite cervicale sans réponse aux antibiotiques et nourrissons ou enfants avec fièvre prolongée et phlegmon rétropharyngé ou paratrachéal sans réponse aux antibiotiques.

(3) Orientation

(3a) Compte tenu du risque de complications cardiaques précoces, la seule suspicion diagnostique suffit à **adresser l'enfant dans un centre hospitalier** pour avis, bilan biologique et prise en charge thérapeutique la plus précoce possible.

(3b) Si le patient a des signes d'insuffisance cardiaque (pâleur, polypnée, tachycardie, sueurs, hépatomégalie, instabilité tétonnelle), un transfert médicalisé (SAMU) est indispensable.

(4) Bilan paraclinique de première intention

Les examens à réaliser dès la suspicion du diagnostic sont : la numération formule sanguine (NFS) avec compte plaquettaire, le dosage de la C-réactive protéine (CRP) et/ou de la vitesse de sédimentation (VS) à la recherche d'un syndrome inflammatoire, un bilan hépatique (transaminases, gGT, bilirubine), un dosage de l'albumine et un examen cytobactériologique des urines (ECBU) ainsi qu'un ECG (recherche de troubles de la repolarisation ou de troubles de conduction en faveur d'une myocardite). Le syndrome inflammatoire biologique (polynucléose et CRP élevée), s'il n'est pas spécifique, a une grande valeur pour le diagnostic. L'absence de syndrome inflammatoire, une leucopénie et/ou une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire sont des arguments en faveur d'une cause virale plus que d'une MK.

D'autres examens peuvent être discutés selon la présentation clinique : sérologies virales (dont sérothèque, à prélever avant le traitement par immunoglobulines), test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A (en cas d'angine ou d'atteinte du siège notamment), échographie abdominale, ponction lombaire, ponction articulaire (en cas de doute sur une arthrite septique), triglycéridémie, ferritinémie, hémostase (en cas de doute sur un syndrome d'activation macrophagique).

Dans le contexte de pandémie COVID-19, le diagnostic de syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C = *Multi-system inflammatory syndrome in children* ou PIMS = *Paediatric inflammatory multisystem syndrome*) peut également être évoqué chez un enfant fébrile ayant été exposé au SARS-CoV-2 dans les 4 à 6 semaines qui précédent (Tableau 1). Il convient alors de réaliser un dosage du NT-ProBNP ou BNP et de la troponinémie. Une recherche d'expansion des lymphocytes T Vb21.3 peut être proposée (positive dans 75 % des cas).

(5) Autres paramètres paracliniques

Certains enfants peuvent présenter des formes incomplètes (ne réunissant pas tous les critères cliniques majeurs) ou des formes atypiques (avec des manifestations rares), principalement lorsque la MK apparaît avant 1 an ou après 5 ans. Ces formes atypiques regroupent les signes suivants : convulsions, œdème pulmonaire, diarrhée sanguine, entérocolite nécessitant une résection du grêle, ascite, obstruction des voies aériennes supérieures, épiglottite, adénopathies cervicales compressives, hémolyse ou syndrome de défaillance multi-viscrale.

Tableau 1

	Kawasaki	MISC/PIMS
Âge médian	1-5 ans	5-10 ans
Clinique		
Signes digestifs initiaux	+	+++
Dysfonction VG	+/-	++
Atteinte coronaire	++	-
Hyperhémie conjonctivale	++	+
Exanthème	++	+
Adénopathie	++	+/-
Modification des extrémités	++	+/-
Biologie		
Thrombopénie	+/-	+++
Polynucléose	+++	+
Lymphopénie	+	+++
NT-proBNP	-	++

Ainsi, pour les enfants avec fièvre ≥ 5 jours et 2 ou 3 critères majeurs ou supplémentaires ou pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois avec fièvre > 7 jours sans cause évidente, et ayant un syndrome inflammatoire biologique (CRP ≥ 30 mg/L et/ou VS ≥ 40 mm/h), **des critères biologiques spécifiques ou échocardiographiques permettent d'argumenter le diagnostic de MK incomplète et ainsi la prise en charge reliée.**

Critères biologiques spécifiques

Au moins 3 parmi les items suivants :

- anémie pour l'âge ;
- plaquettes $\geq 450\,000/\text{mm}^3$ après J7 de fièvre ;
- albumine $\leq 30 \text{ g/L}$;
- élévation des ALAT ;
- leucocytes $\geq 15\,000/\text{mm}^3$;
- ECBU avec leucocyturie $\geq 10\,000/\text{mm}^3$.

Anomalies échocardiographiques

Au moins 1 des éléments suivants :

- Z-score IVA (interventriculaire antérieure) ou CD (coronaire droite) $\geq 2,5$;
- ou anévrisme coronaire ;
- ou ≥ 3 critères suivants : dysfonction VG, fuite mitrale, épanchement péricardique ou Z-score IVA ou CD à 2-2,5.

On rappelle qu'une échographie cardiaque normale ne doit pas faire écarter le diagnostic de MK.

(6) Les diagnostics différentiels sont nombreux et incluent des causes virales, bactériennes, toxémiques, des réactions d'hypersensibilités et les maladies systémiques inflammatoires. Leur recherche doit être envisagée au cas par cas et ne doit pas retarder l'instauration rapide du traitement de la maladie de Kawasaki. Il est à noter que les co-infections virales et bactériennes sont fréquentes et ne doivent donc pas faire écarter un diagnostic de MK. Dans le contexte actuel de pandémie COVID-19, il convient également de considérer le diagnostic de syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C ou PIMS).

(7) Une échographie cardiaque est nécessaire pour dépister les complications, notamment les anévrismes coronaires.

Dans les *situations cliniques avec critères de sévérité* comme un état de choc, un âge < 1 an, un score de Kobayashi ≥ 5 ou une activation macrophagique, le cardiopédiatre doit être sollicité particulièrement rapidement pour réaliser l'échocardiographie. Ceci ne doit pas toutefois retarder les mesures thérapeutiques d'urgence qui sont prioritaires : prise en charge réanimatoire éventuelle, traitements spécifiques (IgIV et corticothérapie IV).

Dans les *formes complètes*, le délai de réalisation de l'échocardiographie ne doit pas non plus faire différer la prise en charge thérapeutique car les critères cliniques justifient à eux seuls l'initiation précoce du traitement spécifique par immunoglobulines IV. Dans ces situations plus classiques, cet examen doit être fait au plus tard dans la semaine suivant le diagnostic puis le rythme sera fixé par le cardiopédiatre. Une échographie cardiaque normale n'élimine pas le diagnostic de MK.

Dans les *formes incomplètes*, le cardiopédiatre peut également être sollicité avant la mise en place du traitement par IgIV (voir 5). En effet, en cas d'échographie anormale, cela permet de confirmer le diagnostic et d'argumenter la prise en charge thérapeutique.

Les mesures des coronaires doivent être rapportées à la surface corporelle et exprimées sous forme de Z-score afin d'évaluer le risque coronaire initial et permettre une comparaison dans le temps. Les anévrismes coronaires sont les complications cardiaques les plus fréquentes. En l'absence de traitement, ils se constituent à la phase aiguë chez 15 à 25 % des enfants. Les anévrismes sont classés selon la mesure de leur diamètre interne en échocardiographie et normalisés selon le Z-score (qui exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne normalisée, en déviation standard, selon la surface corporelle). Le poids et la taille de l'enfant doivent donc être transmis au cardiopédiatre (Tableau 2).

Tableau 2. Classification des anomalies coronaires en fonction du Z-score.

Z-score	Classification
< 2	Aucune anomalie coronaire
2 à $< 2,5$	Dilatation coronaire
$\geq 2,5$ à < 5	Anévrisme petit
≥ 5 à < 10 et dimension absolue < 8 mm	Anévrisme moyen Anévrisme coronaire
≥ 10 , ou dimension absolue ≥ 8 mm	

Principes de prise en charge thérapeutique

(8) Les indicateurs d'une forme sévère d'emblée sont : l'âge inférieur à 1 an, la présence d'un état de choc, un score de Kobayashi ≥ 5 , un syndrome d'activation macrophagique et/ou la présence de dilatations/anévrismes coronaires (sur une échocardiographie précoce). Ces situations devront être discutées avec un centre expert pour une intensification thérapeutique d'emblée.

Score prédictif de non-réponse aux IgIV : score de Kobayashi positif si ≥ 5 points sur 11

Score Kobayashi	Natrémie $\leq 133 \text{ UI/L}$	(2 points)
	ASAT $\geq 100 \text{ UI/L}$	(2 points)
	Plaquettes $\leq 300\,000/\text{mm}^3$	(1 point)
	CRP $\geq 100 \text{ mg/L}$	(1 point)
	Neutrophiles $\geq 80 \%$	(2 points)
	Traitements (Ig) avant 4 jours	(2 points)
	Âge ≤ 1 an	(1 point)

NB. Ce score a une bonne performance pour prédire la non-réponse aux Ig dans la population japonaise. Dans les populations européennes, il a une faible sensibilité pour prédire la résistance aux IgIV mais garde une spécificité correcte. Par conséquent, si le score est positif, il semble raisonnable de proposer une intensification thérapeutique d'emblée.

(9) Le traitement de référence de la MK comporte une perfusion intraveineuse d'**immunoglobulines (IgIV)** polyvalentes à la dose de 2 g/kg administrée en une seule fois (sur 12 heures, ou plus lentement en cas de dysfonction myocardique), associée à de l'aspirine. Le traitement par IgIV doit être administré dès la suspicion diagnostique de MK, entre 4 et 10 jours après le début de la fièvre. Après ce délai, il n'est justifié qu'en cas de persistance de la fièvre et/ou de signes biologiques inflammatoires (CRP élevée).

(10) Un traitement par aspirine à dose anti-inflammatoire : 30-50 mg/kg/j en 3 prises est initialement associé jusqu'à la disparition de la fièvre ou normalisation de la CRP (< 10 mg/L). Il est poursuivi à dose antiagrégante : 3-5 mg/kg/j, pendant 6 à 8 semaines minimum.

En cas d'anévrismes géants, un traitement anticoagulant par héparine sera débuté avec un relais par antivitamine K (AVK) pendant 1 an minimum. La durée du traitement anticoagulant et antiagrégant dépendra de l'évolution de l'atteinte coronaire et sera définie lors du suivi cardiologique.

(11) Une corticothérapie systémique complémentaire d'emblée, en plus du traitement par IgIV, est à discuter avec un centre expert en cas de présence d'au moins 1 critère de sévérité. La prescription est la suivante : méthylprednisolone intraveineuse 1 mg/kg/12 heures pendant 5 à 7 jours ou jusqu'à normalisation de la CRP, puis décroissance des doses sur 2-3 semaines. Dans cette situation, on ne donnera pas d'aspirine à dose anti-inflammatoire mais simplement à dose antiagrégante selon le schéma précédemment décrit.

(12) La résistance au traitement est définie par la persistance ou la recrudescence de la fièvre au-delà de 36 heures après la fin de la perfusion d'IgIV. Le retard à la mise en route du traitement par IgIV ou la présence d'un critère de sévérité d'emblée sont des facteurs de risque de résistance au traitement par IgIV. Cette situation nécessite aussi une intensification thérapeutique car elle est à risque augmenté de complications cardiaques. L'avis d'un centre expert est indispensable.

La prise en charge de ces formes réfractaires comporte une deuxième perfusion d'IgIV associée à des corticoïdes. Les traitements de troisième intention incluent notamment l'anti-TNF α (Infliximab) et l'anti-IL-1 (Anakinra). Le cyclophosphamide peut être utilisé pour des situations de sauvetage : anévrismes géants et/ou multiples, défaillance cardiaque, multirésistance au traitement. Pour trouver un centre expert (<https://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/centres-de-reference-fai2r>).

(13) Le pronostic de la MK est en général très bon avec une majorité d'enfants qui se rétablit sans séquelle. Les enfants sans atteinte coronaire ne nécessitent pas de suivi cardiologique après 6 à 8 semaines. Ces patients auront ainsi 3 échocardiographies (une au diagnostic puis une entre 1 à 2 semaines et une entre 4 à 6 semaines) puis le suivi cardiologique sera arrêté. Pour ceux avec une atteinte coronaire initiale, le pronostic dépend de l'évolution de l'atteinte coronaire évaluée lors du **suivi cardiologique spécialisé** et rapproché. En cas d'atteinte coronaire persistante, un traitement antiagrégant peut être maintenu à vie. En cas d'anévrisme géant, un traitement anticoagulant par AVK associé à un traitement antiagrégant est prescrit.

Le traitement par IgIV nécessite une adaptation du calendrier vaccinal (voir site Infovac) mais les vaccins ne sont pas contre-indiqués. Les enfants peuvent mener une vie normale. L'activité physique et la pratique sportive sont conseillées et peuvent être reprises quelques semaines après le diagnostic. L'adaptation de certaines pratiques sportives ne concerne que les patients nécessitant une surveillance cardiologique prolongée.

Conclusion

Le diagnostic de la maladie de Kawasaki est essentiellement clinique. La présence d'un syndrome inflammatoire biologique (polynucléose et CRP élevée), bien que non spécifique, a une grande valeur pour le diagnostic.

La MK est une pathologie potentiellement grave en raison de l'atteinte des artères coronaires, qui est plus fréquente en cas de retard diagnostique et thérapeutique. Un traitement administré précocement (avant 10 jours de fièvre) réduit à 5 % le risque d'anévrismes coronaires.

Ce document fournit des conseils aux soignants impliqués dans le diagnostic et la prise en charge de la MK, mais la prise de décision clinique doit être adaptée à la situation spécifique du patient.

Les éléments apportés sont issus du PNDS Kawasaki en cours de rédaction dont la publication est prévue en 2022 sur le site suivant : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds, et résument les discussions du comité d'écriture du PNDS.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du supplément Pas à Pas 2022 réalisé avec le soutien institutionnel de Procter & Gamble et Sanofi.

Mots-clés Anévrismes coronaires ; Corticothérapie ; Maladie de Kawasaki ; Vascularite

Keywords Coronary aneurysms; Kawasaki disease; Steroids; Vasculitis

Bibliographie

McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 2017;135(17):e927-e99.

De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford) 2019;58:672-82.

Liens des centres de références :

<https://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/centres-de-reference-fai2r> ; <https://www.carpedemm3c.com>