

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 octobre 2019

Par Florian ARANDA

Né(e) le 3 juin 1987 à Brive-la-Gaillarde

Maladie de Kawasaki : état des connaissances et études de cas

Thèse dirigée par Aymeric DALLOCCHIO

Examineurs :

M. Vincent GUIGONIS, néphrologue pédiatre PU-PH CHU Limoges

Mme. Anne-Laure FAUCHAIS, médecine interne PU-PH CHU Limoges

Mme. Justine LERAT, ORL MCU CHU Limoges

M. Aymeric DALLOCCHIO, néphrologue pédiatre PH CHU Limoges

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)
PREVOST Martine	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
LAUCHET Nadège	(du 1 ^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
BONNAUD François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DENIS François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
GAINANT Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2018
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2018
VIROT Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciements

A mes parents qui m'ont toujours soutenu.

A mes amis.

Au docteur DALLOCCHIO qui ne m'a pas lâché.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Chapitre I. La Maladie de Kawasaki	18
I.1. Introduction :	18
I.2. Épidémiologie :	18
I.3. Étiologie et physiopathologie.....	20
I.3.1. Infections bactériennes et hypothèse des super antigènes.....	24
I.3.1.1. Physiopathologie.....	24
I.3.1.2. Staphylocoque aureus et Streptocoque pyogenes	26
I.3.1.3. Yersinia pseudotuberculosis	28
I.3.1.4. Mycobactéries.....	28
I.3.1.5. Les super antigènes associés aux heat-shock protéins.....	28
I.3.2. Infections virales et hypothèse des virus à acide ribonucléique (ARN)	31
I.3.2.1. Epstein bar virus	31
I.3.2.2. Adénovirus.....	31
I.3.2.3. L'hypothèse des virus à ARN	31
I.3.3. Génétique.....	34
I.3.3.1. Approche du gène candidat	34
I.3.3.1.1. Les gènes human leukocyte antigene (antigène des leucocytes humains)	34
I.3.3.1.2. Les gènes autres que human leukocyte antigene	35
I.3.3.2. Approche par l'association pangénomique.....	35
I.3.3.2.1. Gènes associés à la signalisation par les lymphocytes B	35
I.3.3.2.1.1. Tyrosine kinase des lymphocytes B	35
I.3.3.2.1.2. Fragment Fc du récepteur de l'IgG IIa.....	38
I.3.3.2.2. Gènes d'activation des lymphocytes T.....	38
I.3.3.2.2.1. CD40.....	38
I.3.3.2.2.2. Gène de l'inositol triphosphate 3-kinase	38
I.3.3.2.3. Gènes associés à la survie cellulaire	39
I.3.3.2.3.1. Caspase 3.....	39
I.3.3.2.3.2. Transcription growth factor- β	39
I.3.3.2.3.3. Angiotpoietin et vascular endothelial growth factor	39
I.3.4. Lymphocytes T régulateurs et lymphocytes T helpers	41
I.3.4.1. Les lymphocytes T régulateurs.....	41
I.3.4.2. Les lymphocytes T helpers.....	41
I.3.5. Lésions artérielles.....	43
I.4. Diagnostic.....	46
I.4.1. Principaux critères cliniques	46
I.4.1.1. La fièvre	46
I.4.1.2. Atteinte des extrémités.....	46
I.4.1.3. Éruption cutanée.....	51
I.4.1.4. Conjonctivite	51
I.4.1.5. Atteinte des muqueuses.....	51
I.4.1.6. Lymphadénopathie cervicale.....	53
I.4.2. Diagnostics différentiels.....	53
I.4.3. Maladie de Kawasaki incomplète ou atypique	53
I.5. Autres signes cliniques	54
I.5.1. Neurologiques	56

I.5.2. Gastro-intestinaux	56
I.5.3. Génito-urinaires.....	56
I.5.4. Musculo-squelettiques.....	57
I.5.5. Autres signes.....	57
I.6. Examens complémentaires	57
I.7. Signes cardiovasculaires	58
I.7.1. Signes cliniques	58
I.7.2. Signes électrocardiographiques.....	59
I.7.3. Anomalies des valves et de l'aorte	59
I.7.4. Anomalies des artère coronaires	59
I.7.4.1. Échographie cardiaque	59
I.7.4.1.1. Évaluations qualitative et quantitative	61
I.7.4.1.2. L'impact de la fièvre.....	61
I.7.5. Insuffisance circulatoire ou Kawasaki disease shock syndrome	62
I.8. Traitements.....	62
I.8.1. Traitement initial	63
I.8.1.1. Immunoglobulines intraveineuses	63
I.8.1.1.1. Mécanisme d'action.....	63
I.8.1.1.2. Modalités de traitement	63
I.8.1.1.3. Efficacité du traitement	63
I.8.1.1.4. Effets secondaires	64
I.8.1.1.5. Vaccinations	64
I.8.1.2. Aspirine.....	64
I.8.1.2.1. Mécanisme d'action et modalités	64
I.8.1.2.2. Efficacité.....	65
I.8.1.2.3. Syndrome de Reye.....	65
I.8.1.2.4. Vaccination.....	65
I.8.1.3. Corticoïdes.....	65
I.8.2. Résistance aux immunoglobulines	66
I.8.2.1. Scores prédictifs de la résistance aux immunoglobulines.....	66
I.8.3. Traitement des formes résistantes.....	66
I.8.3.1. 2 ^{ème} dose d'Iglv	66
I.8.3.2. Corticothérapie.....	67
I.8.3.3. Infliximab.....	69
I.8.3.4. Cyclosporine	69
I.8.3.5. Anakinra.....	71
I.8.3.6. Échanges plasmatiques	71
Chapitre II. Cas rapportés	72
II.1. Cas rapporté numéro 1 : Cholécystite alithiasique aigüe chez un garçon de 3 ans	72
II.2. Cas rapporté numéro 2 : cholestase chez un garçon de 4 ans et demi	78
Chapitre III. Discussion.....	81
III.1. Les atteintes digestives de la maladie de Kawasaki	81
III.2. Le Kawasaki disease shock syndrome.....	82
III.3. Maladie de Kawasaki sans fièvre	85
Chapitre IV. Conclusion	88
Chapitre V. Annexes.....	89
V.1. Concise report version Anglaise	90

V.1.1. Abstract.....	90
V.1.2. Background.....	90
V.1.3. Case report	91
V.1.4. Discussion.....	92
V.1.5. Conclusion	93
Chapitre VI. Liste des abréviations	94
Chapitre VII. Bibliographie.....	96

Table des illustrations

Figure 1 : Incidence et nombre de patients atteints de la maladie de Kawasaki au Japon selon les années	22
Figure 2 : Modèles de la reconnaissance des super antigènes par les lymphocytes T.	25
Figure 3 : Proposition de modèle pour la maladie de Kawasaki d'après <i>Yeung et coll.</i>	25
Figure 4 : super antigène et lésions artérielles dues aux heat-shock proteins	30
Figure 5 : Modèle des virus à ARN	33
Figure 6 : Le rôle de l'inositol triphosphate et du facteur nucléaire des lymphocytes T activés	40
Figure 7 : Résumé de la physiopathologie.....	42
Figure 8 : processus n°1 : artérite nécrosante (AN)	44
Figure 9 : processus n°2 : pan-artérite subaiguë ou chronique (SA/C)	44
Figure 10 : Histoire naturelle des anomalies des artères coronaires.....	45
Figure 11 : artérite nécrosante et pan-artérite subaiguë ou chronique (SA/C)	47
Figure 12 : prolifération luminale myofibroblastique (PLM)	48
Figure 13 : rétrécissement de la lumière d'artères coronaires.....	48
Figure 14 : signes cliniques de la maladie de Kawasaki complète.....	52
Figure 15 : Évaluation d'une Maladie de Kawasaki Atypique.....	55
Figure 16 : chronologie.....	75
Figure 17: Évolution de la CRP, la fréquence cardiaque (FC), la tension artérielle systolique (Tas) et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport au temps	76

Table des tableaux

Tableau 1 : Incidence de la Maladie de Kawasaki en Europe	19
Tableau 2 : Critères nécessaires	23
Tableau 3 : Principaux pathogènes associés à la maladie de Kawazaki.....	27
Tableau 4 : Résumé des principaux gènes impliqués dans la MK	36
Tableau 5 : Diagnostic de la maladie de Kawasaki complète[5].....	49
Tableau 6 : Méthode de calculs de Zscore pour les dimensions des artères coronaires en échographie	60
Tableau 7 : Principaux scores de risque selon Kobayashi Egami et Sano	68
Tableau 8 : Traitements possibles en cas de résistance aux IgIV.....	70
Tableau 9 : Principaux résultats biologiques (cas n°1).....	74
Tableau 10 : Evolution des Z-score	77
Tableau 11 : Résumé des études sur les KSS	83
Tableau 12 suite.....	84
Tableau 13 : résumé des cas de maladie de Kawasaki sans fièvre	86

Chapitre I. La Maladie de Kawasaki

I.1. Introduction :

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite aiguë systémique des vaisseaux de moyen calibre à composante immunologique de guérison spontanée[1] touchant préférentiellement les enfants de moins de 5ans, décrite pour la première fois au Japon en 1967 par Tomisaku Kawasaki[1].

Le risque de développer des anomalies des artères coronaires (AAC) comme les dilatations et les anévrismes coronaires varie entre 15 à 25 % chez les enfants non traités[2], [3]. Les AAC séquellaires de la MK représentent la cause la plus fréquente de cardiopathies acquises de l'enfant dans les pays développés[4]. Il existe deux formes prédominantes selon la présentation clinique : la maladie de Kawasaki complète (MKC) et la maladie de Kawasaki dite incomplète ou atypique (MKA). La constante clinique de cette vascularite est une fièvre persistante associée à au moins 4 des 5 critères cliniques historiquement décrits[5]. Dans la MKA, la fièvre peut être absente ou de plus courte durée, et seulement 2 ou 3 manifestations cliniques peuvent être présentes.

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques sans qu'il n'existe de test spécifique, l'expérience du clinicien apparaît déterminante[5]. Le risque principal est une complication cardiaque séquellaire à type d'anévrisme des artères coronaires, dont le risque de survenue est corrélé au timing de mise en place d'un traitement efficace^{2,3} et de la régression de la fièvre. Des mesures thérapeutiques rapides et adaptées sont nécessaires, pouvant faire passer l'incidence des AAC de 25 à 4%[6]–[9].

L'objectif de cette thèse est de réaliser un état des lieux des connaissances sur la MK, en insistant sur les étiologies possibles et la physiopathologie. Deux cas cliniques pertinents de MKA seront également présentés et permettront de discuter des limites des critères diagnostiques actuels.

I.2. Epidémiologie :

La MK a une prévalence plus importante au Japon et parmi les enfants d'origine japonaise. L'incidence annuelle en 2015 y était de 230.2 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans et 309.0 pour 100 000 en 2016[10]. La plus grande susceptibilité de développer la MK des enfants descendants de japonais est aussi démontrée par des données épidémiologiques hawaïennes, où les descendants de japonais ont l'incidence la plus élevée (210.5 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans) [11]; et les enfants caucasiens l'incidence la plus faible (13.7 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans)[11].

Aux États-Unis (EU), la MK est plus fréquente pendant l'hiver et le début du printemps et l'incidence a été estimée à environ 25 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans[12]–[16].

Dans les régions de l'hémisphère nord, hors tropiques, on retrouve des pics saisonniers pendant l'hiver, avec un nombre limité pendant l'été ou l'automne[17]. Il ne semble pas exister de cycle saisonnier dans les tropiques ou dans l'hémisphère sud[17].

En Europe, l'incidence varie de 6.2 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans au Danemark à 15.2 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans en Irlande[18]–[24] (Tableau 1). Les disparités d'incidence peuvent s'expliquer par les variations dans les méthodologies employées ainsi que dans les années étudiées. En France, les données épidémiologiques sont peu nombreuses. Une étude prospective de 2009 de *Heuclin et coll.* avait pour objectif de déterminer l'incidence de la MK dans le nord de la France selon les critères de l'American Heart Association (AHA) de 2004[25]. Sur 39 patients diagnostiqués MK, 26 (67%) étaient conformes aux définitions de l'AHA, et 7 (18%) présentaient une MKA.

Tableau 1 : Incidence de la Maladie de Kawasaki en Europe

Pays	Période	Incidence*	Source	Citation
Angleterre	1998-2003	8.4	Admission hôpitaux	<i>Hamden et coll. 2009</i> [18]
Irlande	1996-2000	15.2	Dossiers hospitaliers	<i>Lynch et coll. 2003</i> [21]
Finlande	1992	7.2	Surveillance active et registre hospitaliers	<i>Salo et coll. 1993</i> [19]
Danemark	1999-2004	4.9	Dossiers hospitaliers	<i>Fischer et coll. 2007</i> [22]
Suède	1990-1992	6.2	Rapport de cas et questionnaires à tous les services de pédiatrie et de maladies infectieuses	<i>Schiller et coll. 1995</i> [20]
France	2005-2006	9.0	Étude prospective des services de pédiatrie du nord de la France	<i>Heuclin et coll. 2009</i> [23]
Italie	2008-2013	17.6	Dossiers hospitaliers	<i>Mauro et coll. 1984</i> [24]

*incidence pour 100 000 enfants de moins de 5 ans

Une étude épidémiologique prospective et rétrospective entre 2011 et 2014 par *Piram et coll.* s'appuyait sur le registre Kawanet, une base de données cliniques et biologiques sur la MK. Sur les n=401 patients présentant une MK confirmée, n=353 (75%) répondaient aux critères AHA[25] (280 MKC et 73 MKA), les n=48 autres patients ne répondaient pas aux critères AHA mais ont été classés comme MK probable par un comité d'experts[26]. Les formes incomplètes selon cette étude sont fréquentes en France et devraient inciter à une vigilance accrue des fièvres de plus de 5 jours de l'enfant.

I.3. Étiologie et physiopathologie

L'étiologie de la MK, malgré plus de 50 ans de recherches, demeure à ce jour incertaine et plusieurs hypothèses ont été avancées. Les données cliniques et épidémiologiques suggèrent fortement une cause infectieuse.

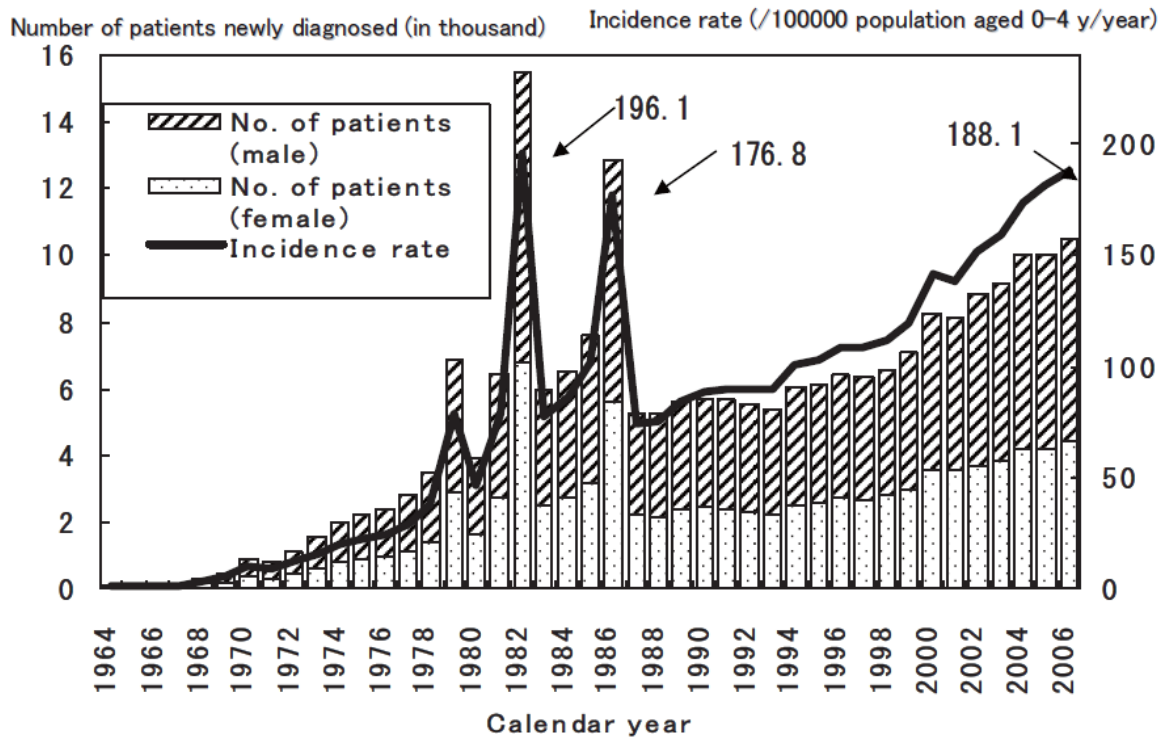
Il existe des récurrences épidémiques de la maladie. Au Japon, où la surveillance nationale est entreprise tous les 2 ans depuis 1970, 3 épidémies de grande importance ont été enregistrées en 1979, 1982 et 1986, avec des scores d'incidence significativement supérieurs aux années précédentes et suivantes[27] (Figure 1).

La MK est plus fréquente chez les garçons[28], [29], avec un ratio homme/femme d'environ 1.6[30]. Cette différence d'incidence se retrouve aussi dans l'athérosclérose[31]. Il semble exister une différence dans la réponse immunitaire chez les hommes, qui serait susceptible d'aggraver l'athérosclérose[31].

L'aspect saisonnier de la MK permet également un rapprochement avec les maladies infectieuses. L'incidence de la MK semble liée aux conditions climatiques, bien que les pics d'incidence varient selon les pays[17]. Au Royaume-Uni[32], en Australie[33] et aux États-Unis[34], [35], la MK est plus fréquente en hiver et au printemps. En Chine[36], le printemps et l'été sont prédominants. *Pitzer et coll.* a examiné les pics d'incidence de la MK en fonction des saisons aux États-Unis, et a trouvé que les périodes de hautes incidences correspondaient à un âge moyen de survenue de la maladie bas et que les périodes de basses incidences correspondaient à un âge moyen de survenu plus élevé[37]. En comparant ces données observées par rapport à des modèles épidémiologiques théoriques en accord avec les hypothèses étiologiques de la MK, *Pitzer et coll.* a suggéré l'implication d'une infection imparfaitement immunisante et/ou un agent infection de durée d'infection longue[37]. Aux États-Unis, les données ont montré que l'incidence de la MK était inversement proportionnelle aux températures hautes, et proportionnelle avec le taux de précipitation[38]. Une analyse globale des 3 pics épidémiques japonais avec les variations saisonnières a révélé un motif cohérent reliant l'incidence de la MK avec des courants de

vents à grande échelle originaires d'Asie centrale et traversant le pacifique nord[39]. Cela pourrait indiquer que l'agent causal de la MK serait aéroporté.

Figure 1 : Incidence et nombre de patients atteints de la maladie de Kawasaki au Japon selon les années[27]



L'incidence selon l'âge de la MK montre une distribution similaire à celle d'autres infections infantiles. Plus de 80% des cas se déclarent entre l'âge de 6 mois et 4 ans[40], et les cas avant 6 mois[41] et après 4 ans sont rares[42]. L'incidence basse avant 6 mois suggère une protection passive par les anticorps maternels contre le ou les agent(s) causal(aux). La faible incidence au-delà de la petite enfance suggère un ou des antigène(s) ubiquitaire(s) que la majorité des enfants rencontrent de manière asymptomatique et pour le(s)quel(s) ils développent une réponse immunitaire appropriée et protectrice. La récurrence de la MK est de seulement 1 à 3%[43], ce qui laisse à penser qu'il existe un mécanisme d'immunisation, probablement lié aux lymphocytes T mémoires.

Les manifestations cliniques décrites (voir chapitre I.5. Diagnostic) relativement aspécifiques, sont compatibles avec des manifestations de type infectieuses, d'où de nombreux diagnostics différentiels suggérés (voir chapitre I.5.2 Diagnostics différentiels).

Plusieurs pathogènes ont été proposés en tant que facteurs déclenchants, mais aucun n'a jamais été établi de façon définitive (Tableau 3). Pour qu'un agent causal puisse être retenu, il doit répondre à plusieurs critères stricts (Tableau 2).

L'état actuel des connaissances quant à la physiopathologie de MK est résumé dans la Figure 7.

Tableau 2 : Critères nécessaires[44]

Conditions épidémiologiques
Majorité des cas observée avant 5 ans
Épidémies modérées
Fréquemment observé chez les japonais
Conditions clinico- biologiques
Inclus les signes cliniques typiques
Résolution spontanée en 2 à 3 semaines
Anomalies des artères coronaires
Inflammation biologique lors de la phase aigüe
Augmentation des plaquettes lors de la phase de convalescence
Antibiotiques inefficaces

I.3.1. Infections bactériennes et hypothèse des super antigènes

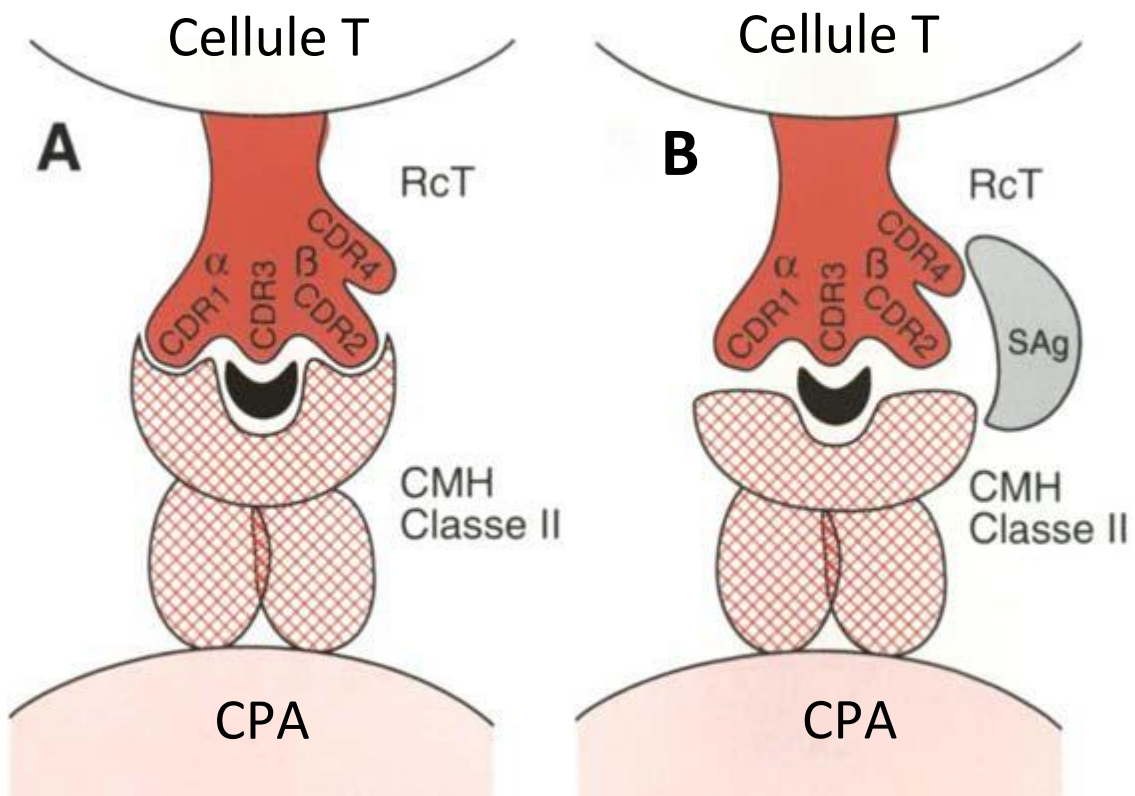
I.3.1.1. Physiopathologie

Les super antigène (SAG) englobent une famille de protéines capables de provoquer une réponse immunitaire explosive dépendante des lymphocytes T. Le terme a été introduit pour la première fois en 1989[45]. Les SAG sont un groupe de protéines capables d'activer de 10 à 40 % des lymphocytes T, à des concentrations antigéniques extrêmement faibles (10^{-9} M)[46]. Les SAG stimulent ces cellules en formant des ponts entre le récepteur des lymphocytes T (RCT) sur la portion variable de la chaîne bêta ($V\beta$) et le complexe majeur d'histocompatibilité de classe-II (CMH-II) des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), en l'absence de toute présentation d'un peptide antigénique[47]–[50] (Figure 2). L'activation immunitaire massive engendrée par cette liaison provoque la prolifération des cellules T activées et la production de cytokines pro-inflammatoires[51]. Les principales cytokines pro inflammatoires sécrétées sont le tumor necrosis factor-alpha(TNF- α), le TNF- β , l'interféron-gamma (INF- γ), l'interleukine (IL)1-alpha, l'IL-6 et l'IL-2[52].

L'administration d'un SAG induit une prolifération des lymphocytes T exprimant le RCTV[53]–[55]. Cette prolifération est suivie par une apoptose, typiquement 10 à 14 jours après l'activation des cellules T[53], [56], [57]. Les lymphocytes T ayant échappé à l'apoptose deviennent anergiques[53], [54]. Cet état « non répondant » n'est pas absolu et il demeure une capacité à produire des cytokines pro inflammatoires[58]. Les expériences suggèrent deux populations de cellules T qui réagissent à la stimulation des SAG. Une première population réagit fortement au SAG, prolifère puis subit une apoptose, pendant qu'une autre population répond faiblement et devient anergique[59]. Cette anergie est réversible par une association entre le SAG et un antigène peptidique présenté par une CPA ayant des spécificités pour le RCTV β . Ainsi épargnée de l'anergie, cette sous-population va proliférer et une réponse immunitaire persistera[60].

Yeung et coll. a suggéré un modèle unifié où l'antigène peptidique présenté par la CPA serait un dérivé du soi présent à la surface des artères coronaires[61] (Figure 3). Les molécules du CMH-II sont aussi exprimées à la surface des cellules endothéliales (CE)[62]. Ces CE sont endommagées *in vitro* lors de l'activation des cellules T par des SAG[63], [64].

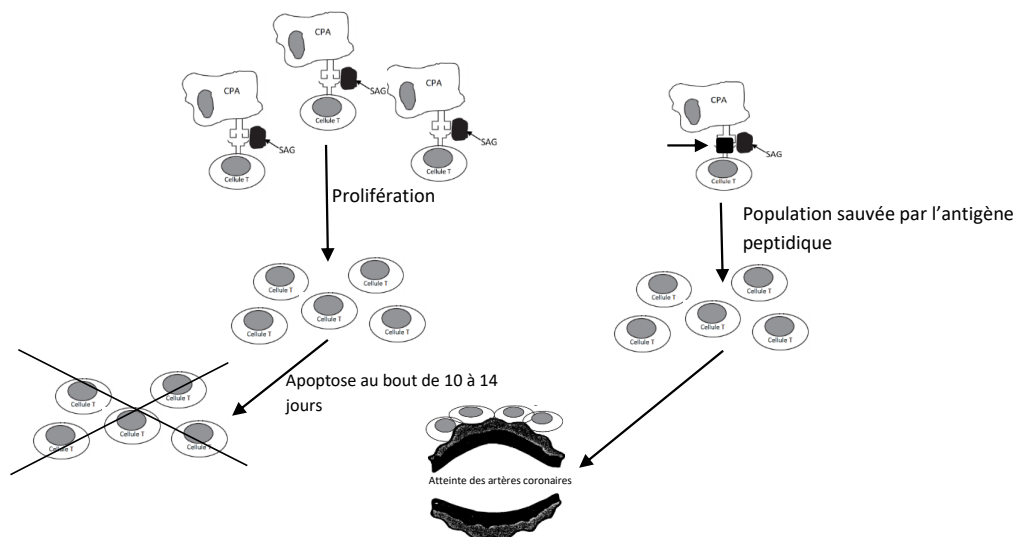
Figure 2 : Modèles de la reconnaissance des super antigènes par les lymphocytes T[46].



A, Reconnaissance des antigènes conventionnels où le RCT interagit avec le CMH II et le peptide. **B**, Les super antigènes sont reconnus indépendamment d'une interaction RCT-CMH II.

CPA : cellule présentatrice de l'antigène ; RCT : récepteur cellule T ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité humaine ; SAG : super antigène

Figure 3 : Proposition de modèle pour la maladie de Kawasaki d'après *Yeung et coll.*[61]



CPA : cellule présentatrice de l'antigène

I.3.1.2. Staphylocoque aureus et Streptocoque pyogenes

Le Staphylocoque aureus produit un SAG appelé toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) induisant une prolifération des lymphocytes T qui expriment un RCTV β 2. Des études ont montré la présence de TSST-1, ou de son anticorps spécifique chez certains patients souffrant de MK[65], [66]. Il a été montré que le TSST-1 pourrait activer les CE humaines (modèle veine ombilicale humaine) *in vitro*, en présence de lymphocytes T [63]. Ce mécanisme pourrait expliquer l'atteinte artérielle, mais des études plus poussées sont nécessaires.

Le streptocoque pyogenes est lui aussi sécréteur d'un SAG appelé streptococcal pyrogenic exotoxin C (SPEC). Le SPEC active de manière sélective les lymphocytes T porteurs de RCTV β 2 et RCTV β 6.5[67]. Dans la phase aigüe de la MK, le taux de ces lymphocytes T est augmenté au niveau sanguin[68]. Des fragments d'acide désoxyribonucléique (ADN) codants pour le SPEC avaient une prévalence significativement plus élevée chez les patients MK en comparaison à des patients fébriles non-MK[69]. Cela pourrait indiquer une implication de ces SAG spécifiques dans la pathogénie de la MK.

Malgré les éléments précédents, l'implication des SAG dans la MK n'a pas été confirmée. Certaines études n'ont pas trouvé d'élévation significative des anticorps spécifiques des SAG de Staphylocoque aureus ou Streptocoque pyogenes dans le sang des patients atteints de MK[70]–[72]. Les éléments indirects suggérant leur activation sont en effet inconstants, possiblement pour deux raisons principales : l'existence d'autres voies d'activation d'inflammation dans la MK, mais aussi les cas où le trigger est viral et non reconnu comme activateur de SAG.

Tableau 3 : Principaux pathogènes associés à la maladie de Kawazaki

Type de pathogène	Agent causal	Références
Bactéries	Staphylocoque aureus	
	Streptocoque pyogenes	[66]
	Mycoplasma pneumoniae	[73], [74]
Virus	Epstein-Barr virus	[75]–[79]
	Adenovirus	[80]–[83]
	Parvovirus B19	[84]
	Herpesvirus 6	[85]
	Parainfluenza virus type 3	[86]
	Rougeole	[87]
	Dengue	[88]
	Virus de l'immunodéficience humaine	[84]
	Varicelle	[89]
	Coxsackie B3 virus	[90]
	Coronavirus NL63	[91]
	Bocavirus	[92]
Activation des lymphocytes T par super antigènes	Staphylocoque aureus, Streptocoque pyogenes, yersina pseudotuberculosis, mycoplasma pneumoniae, mycobacterium tuberculosis	[45], [49], [50], [54], [56], [58], [61], [65], [66], [69], [71], [93]–[98]

I.3.1.3. *Yersina pseudotuberculosis*

Basé sur les similitudes dans les manifestations cliniques et les données des études sérologiques, l'argument d'une infection par *Yersina pseudotuberculosis* (YP) a été avancé en tant que pathogène de la MK[99]. Quelques espèces de YP produisent un SAG, le YP dérivé du mitogène (YPM)[100]. YP est prépondérant dans les pays orientaux, et moins fréquent en occident, ce qui pourrait expliquer les incidences plus élevées en Asie en particulier au Japon[101]. Malgré cela, dans une étude clinique récente concernant n = 108 Japonais atteints de MK, 90% des patients étaient négatifs pour les anticorps de YP et de YPM[98].

I.3.1.4. Mycobactéries

La réactivation de la cicatrice de BCG est une manifestation clinique de la MK bien établie[102]. Cela semble indiquer que les mycobactéries pourraient être impliquées dans la MK. Bien que les mycobactéries n'aient jamais été isolées dans le sérum de patients souffrant de MK, des anticorps et des lymphocytes T CD4+/CD8+ spécifiques d'une protéine appelée mycobacterium heat shock protein 65 ont été détectés chez certains patients[103], [104].

Mycobacterium avium complex (MAC), est une mycobactérie non tuberculeuse (MNT). La réponse immunitaire à une infection à MAC implique des macrophages particuliers (M1 et M2), qui promeuvent la différenciation de cellules T helpers (Th)-17[105]. Or, les artères coronaires affectées lors de la MK sont souvent infiltrées par des macrophages M1 et M2[106]. Les taux plasmatiques de cytokines inflammatoires sécrétées par les cellules Th-17 étaient aussi augmentés dans la MK[107].

Ces découvertes récentes associées à la réactivation de la cicatrice de BCG suggèrent que des recherches sur la possible implication de mycobactéries dans la MK pourraient être prometteuses.

I.3.1.5. Les super antigènes associés aux heat-shock protéins

Récemment, une étude par *Nagata et coll.*[108] a cherché à valider une théorie complétant celle des SAG. L'hypothèse de départ était une implication du microbiote intestinal dans la MK[108]. Les heat-shock proteins (HSP) ont déjà été étudiées dans le cadre

de la pathogénèse de l'athérosclérose, où elles jouent un rôle protecteur ou aggravant[109], [110]. Le modèle théorique est résumé dans la Figure 4.

Les taux de production de HSP et de SAG par des microorganismes du microbiote intestinal ont été évalués au niveau de la muqueuse jéjunale chez n = 19 patients dans la phase aigüe de MK et chez n = 15 témoins d'âges correspondants[108]. 13 souches de bactéries gram-négative (BG-) et 18 souches de cocci gram-positives (CG+) ont été identifiées. Aucune de ces souches spécifiques n'étaient présentes chez les témoins.

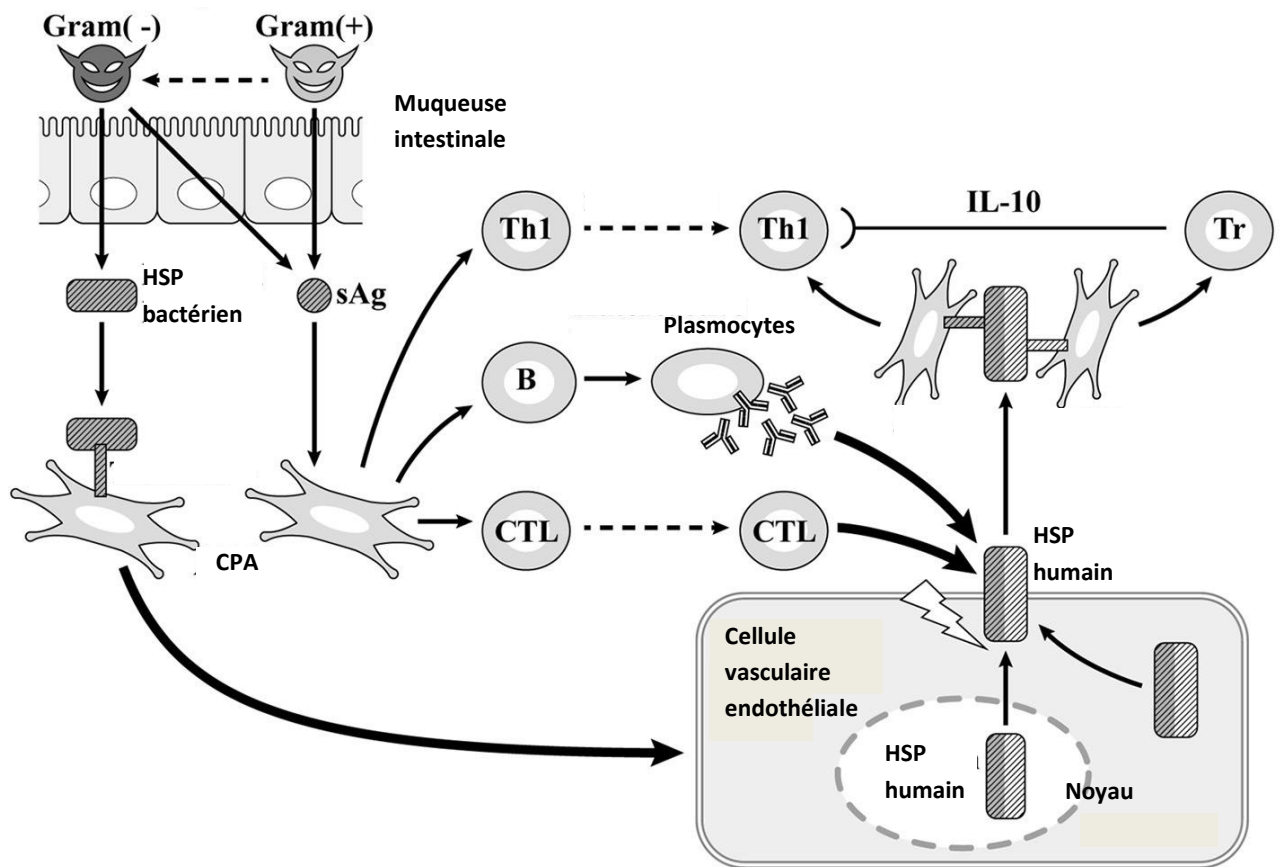
En premier lieu, les CG+ avaient une activité SAG qui stimulait les lymphocytes Th1 causant une inflammation et engendrant la transformation de lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps et activant des lymphocytes T[108].

Les BG- généraient un grand nombre de HSP-60 dans la phase aigüe de la MK, ce qui induisait également une production importante de HSP-60 humaine au niveau sanguin. Cette production était le fruit des CE vasculaires, sous l'influence du HSP-60 bactérien. Le HSP-60 humain semble jouer un rôle dans la cytoprotection du noyau et du cytoplasme, et s'insère dans la membrane des CE vasculaires[110]. Une partie de l'HSP-60 humaine a une structure moléculaire similaire à celle de HSP-60 bactérienne, l'autre partie est spécifiquement humaine, le HSP-60 humain devient donc une cible pour les lymphocytes T cytotoxiques et les autoanticorps[108]. La membrane vasculaire endothéliale est alors endommagée, causant des lésions des artères coronaires[109]–[112], ce faisant, le HSP-60 humain est relargué en extracellulaire. La partie bactérienne de l'HSP-60 humaine active les lymphocytes Th1, pendant que la structure moléculaire humaine active les lymphocytes T régulateurs (Treg). Les lymphocytes Th1 contribuent à la vascularite via la sécrétion d'INF- γ , et les lymphocytes régulateurs diminuent l'inflammation via la sécrétion d'IL10, une cytokine anti inflammatoire.

Cette théorie apparaît comme plausible pour expliquer la pathogénie des lésions artérielles de la MK en regard de l'expression importante de HSP-60 dans les CE avec d'autres études montrant la détection de HSP humaine ou bactérienne lors de la MK[103], [104], [113].

Toutes les bactéries étudiées ont montré une très forte résistance aux antibiotiques d'utilisation courante, exception faite du sulfaméthoxazole triméthoprim (SMX-TMP)[108]. La même équipe a utilisé du SMX-TMP pour 7 cas de MK avec résistance au IgIV et a évalué le temps de retour à l'apyrexie. 6 patients traités sur 7 ont été apyrétiques à 2 jours de l'instauration du traitement[114]. Des essais thérapeutiques devraient donc être entrepris afin de tester l'efficacité du SMX-TMP dans les MK résistantes aux IgIV, surtout au vu de la relative innocuité de ce traitement.

Figure 4 : super antigène et lésions artérielles dues aux heat-shock proteins[115]



HSP : Heat-shock protein, CPA : cellule présentatrice de l'antigène, sAg : super antigène, Th : lymphocyte T helper, Tr : lymphocyte t régulateur

I.3.2. Infections virales et hypothèse des virus à acide ribonucléique (ARN)

En se basant sur les sérologies et la polymérase chain reaction (PCR), au moins 14 espèces de virus ont été proposées comme ayant un lien supposé avec la MK[116]. Ces virus sont résumés dans le Tableau 3. Nous ne nous attarderons ici que sur 3 candidats sur lesquels la littérature est la plus abondante : l'Epstein-Barr virus (EBV), l'adénovirus et les virus à ARN.

I.3.2.1. Epstein bar virus

L'EBV est un virus herpétique humain dont l'infection chronique peut parfois induire des lésions des artères coronaires, dont des anévrysmes[75], [117], [118]. La pathogénie de l'EBV dans les lésions coronaires est encore peu renseignée, mais il a été démontré qu'une protéine encodée par l'EBV, le deoxyrudine 5-triphosphate nucléotidohydrolase (dUTPase), stimulait la formation de macrophage dérivés de monocytes via une récepteur toll-ike (RTL)[119].

Kikuta et coll. a trouvé que parmi 22 cas de récurrence de MK dans le mois, 11 cas avait une sérologie EBV compatible avec une primo infection [78]. Des preuves contraires sur l'implication de l'EBV dans la MK ont aussi été apportées[76], [79]. *Marchette et coll.* a montré dans une étude prospective incluant 278 patients diagnostiqués MK et 230 patients contrôles, les sérologies EBV positives étaient plus faibles dans le groupe MK (21.9%) par rapport au groupe contrôle (42%) de manière significative ($p < 0.1$)[76].

I.3.2.2. Adénovirus

L'adénovirus partage des similarités cliniques avec la MK[80], [81]. D'autres études utilisant la PCR ou des gènes microarray n'ont pas montré d'association significative avec la MK[83], [120]. De plus amples études sont nécessaires pour clarifier l'implication de l'adénovirus dans la MK[82].

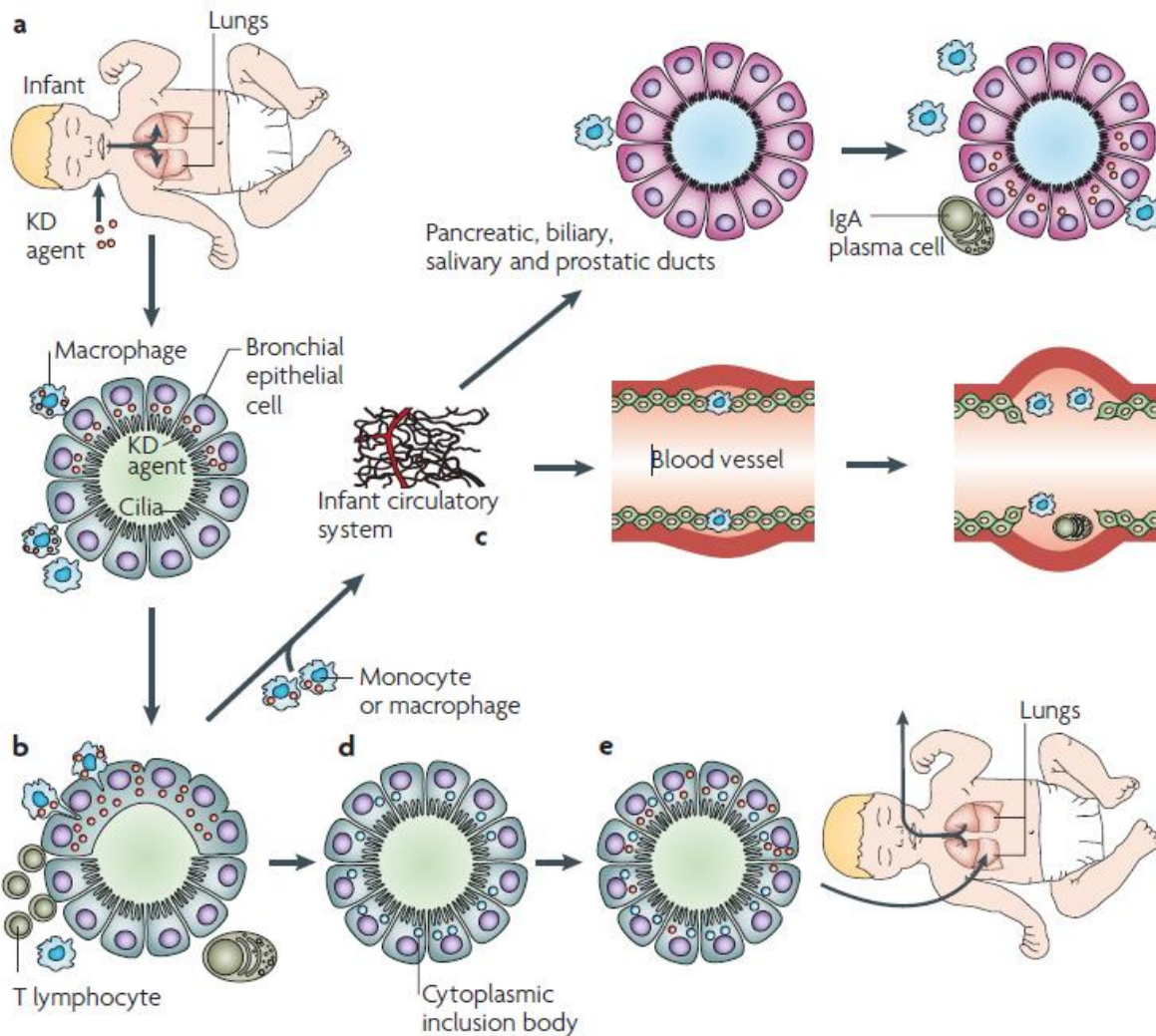
I.3.2.3. L'hypothèse des virus à ARN

Des cellules plasmatisques productrices d'IgA sont observées au sein du tissu artériel dans la MK[48], [121]. Ces cellules productrices d'IgA infiltrent également le tissu des voies aériennes supérieures, le pancréas, et les reins, chez les patients atteints de MK aigüe[47]. *Rowley et coll.* a montré le caractère oligoclonal de ces IgA, suggérant un mécanisme médié par antigène plutôt que par des SAG, qui seraient plutôt polyclonales[121].

Des anticorps synthétiques ont été générés à partir de ces IgA afin de détecter le ou les antigène(s) spécifique(s) de la MK[122]. Cet anticorps synthétique a détecté des antigènes au niveau des cellules ciliées bronchiques chez des patients en phase aigüe de MK mais pas chez les patients contrôles[44]. Ces antigènes ont également été détectés dans un certain nombre de macrophages des tissus inflammatoires des enfants atteints de MK[44]. Au niveau du tissu bronchique, l'antigène détecté avait la forme d'un corps d'inclusion[123]. Ces corps d'inclusion sont cohérents avec un agrégat de protéines virales et d'acides nucléiques[123]. L'analyse poussée des corps d'inclusion permettrait l'identification du pathogène. Cependant l'analyse de ces corps d'inclusion requiert des méthodes de conservation particulières et le nombre d'échantillons disponibles est trop faible pour parvenir à une identification du pathogène pour le moment[123].

Le modèle proposé par *Rowley et coll.* suppose que l'agent causal pénètre par les voies aériennes et infecte les cellules ciliées bronchiques, où il forme des corps d'inclusion[124] (Figure 5). Cet agent peut pénétrer la circulation sanguine via les macrophages, puis est transporté vers les tissus cibles, en particulier les artères coronaires. Les IgA spécifiques et les lymphocytes T infiltrent alors les tissus cibles pour combattre le pathogène.

Figure 5 : Modèle des virus à ARN [123]



a, l'agent causal de la maladie de Kawasaki est inhalé et infecte les cellules ciliées épithéliales bronchiques. Les macrophages tissulaires englobent l'agent et débutent la réponse immunitaire innée. **b**, les cellules ciliées épithéliales bronchiques sont infiltrées par des macrophages, des immunoglobulines A et des lymphocytes T. **c**, des monocytes et/ou des macrophages qui contiennent l'agent causal entrent dans la circulation sanguine et autorisent l'agent à infecter différents tissus. Une réponse immunitaire locale a lieu. **d**, au niveau de l'épithélium bronchique, l'agent causal arrête la production de protéines virales et se replie en corps d'inclusion, non reconnus par le système immunitaire. **e**, l'agent causal se réactive occasionnellement.

I.3.3. Génétique

Les indices d'une implication génétique dans la susceptibilité à développer la MK incluent les observations d'une incidence plus importante parmi les enfants japonais ou d'origine japonaise, de l'incidence augmentée en cas d'antécédents familiaux de MK, et l'incidence plus importante dans les fratries de patients ayant eu une MK[11], [125]–[128]. Outre la susceptibilité à développer la MK, la génétique suggère également une probabilité aux anévrismes des artères coronaires et une résistance au traitement par IgIV[128], [129]. Les différents gènes étudiés sont résumés dans le Tableau 4.

I.3.3.1. Approche du gène candidat

L'étude des gènes candidats est une approche d'analyse de gènes associés à la MK basée sur leur fonction dans la physiopathologie de la maladie.

I.3.3.1.1. Les gènes human leukocyte antigene (antigène des leucocytes humains)

Les premières études génétiques de la MK se focalisaient sur les allèles des antigènes des leucocytes humains, en anglais human leukocyte antigene (HLA). Les HLA de classe 1 ont été étudiés dans différentes populations[130], [131]. Des associations significatives ont été trouvées sur les gènes HLA-Bw54 chez les patients japonais atteints de MK[130], alors que des polymorphismes mononucléotide, single nucleotide polymorphisms (SNP) en anglais, localisés sur le gène HLA-E étaient associés à la MK chez les Chinois appartenant à l'ethnie Han[130]. Une association positive a été révélée entre le gène HLA-Bw51 et la MK chez les populations blanches et juives, tandis qu'il était retrouvé une association négative chez les Japonais[130]. Des SNP dans le HLA de classe 3 ont également été décrits comme augmentant la susceptibilité à la MK[132].

L'expression du TNF- α a montré une association significative entre son élévation et la survenue d'AAC chez les patients coréens, taïwanais, chinois et caucasiens atteints de MK[133], [134].

I.3.3.1.2. Les gènes autres que human leukocyte antigene

Dans la région promotrice du gène de l'IL-4, un SNP transmis asymétriquement était retrouvé chez les enfants atteints de MK[135]. Des SNP sur le gène promoteur de l'IL-10 ont été avancés comme des biomarqueurs de risque de développer des AAC dans les populations chinoises et coréennes[134], [136].

I.3.3.2. Approche par l'association pangénomique

Les études d'association pangénomique (EAPG) sont basées sur l'analyse d'ensembles de variants génétiques (typiquement des SNP), chez des patients atteints de pathologies, comparés à des patients contrôles sains, afin de voir si des variants génétiques sont associés à cette maladie. Les EAPG sur la MK ont identifié plusieurs gènes associés à la maladie, résumés dans le Tableau 4 [137]–[142].

I.3.3.2.1. Gènes associés à la signalisation par les lymphocytes B

I.3.3.2.1.1. Tyrosine kinase des lymphocytes B

La tyrosine kinase des lymphocytes B (KLB) semble jouer un rôle dans le signal de transduction des lymphocytes B[143]. Son rôle exact reste cependant encore à définir. Les EAPG ont montré une association entre des SNP au niveau du KLB et la susceptibilité de survenue de la MK[138], [140], [144]–[146].

Tableau 4 : Résumé des principaux gènes impliqués dans la MK

Gènes	Ethnies	Références	Cas/control	Susceptibilité à la MK	Susceptibilité aux AAC	Susceptibilité à la résistance aux IgIV
ANGPT	Australiens, Américains, Anglais, Hollandais	Breunis et coll.	123/171	Oui	Oui	x
KLB	Japonais	Onouchi et coll.	428/3379	Oui	x	x
	Chinois (Han)	Yan et coll.	358/815	Oui	Non	x
	Taïwanais	Lee et coll.	622/1107	Oui	x	x
	Coréens	Chang et coll.	186/600	Oui	x	x
	Européens	Chang et coll.	405/6252	Oui	x	x
CD40	Japonais	Onouchi et coll.	427/476	Non	Oui	x
		Onouchi et coll.	428/3379	Oui	x	x
	Chinois (Han)	Kuo et coll.	428/493	Oui	Oui	x
		Lou et coll.	381/569	Oui	x	x
	Taïwanais	Lee et coll.	622/1107	Oui	x	x
	Européen	Shendre et coll.	112 trios complets	Oui	x	x

ANGPT : angiopoietin ; KLB : tyrosine kinase des lymphocytes B ; ITPCK : inositol-triphosphate 3-kinase ; TGF- β : transcription growth factor- β ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; MK : maladie de Kawasaki ; AAC : anévrisme des artères coronaires ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses

Tableau 4 (suite) : Résumé des principaux gènes impliqués dans la MK

Gènes	Ethnies	Références	Cas/control	Susceptibilité à la MK	Susceptibilité aux AAC	Susceptibilité à la résistance aux IgIV
TGF- β	Japonais	Cho et coll.	105/303	Oui	Oui	Oui
	Chinois (Han)	Peng et coll.	392/421	Oui	Oui	Non
	Taïwanais	Kuo et coll.	381/569	Oui	Non	Non
	Coréens	Choi et coll.	105/500	Oui	Oui	x
	Européens	Shimizu et coll.	128/159	Oui	x	x
VEGF	Japonais	Kariyazono et coll.	103/144	x	Oui	x
	Taïwanais	Hsueh et coll.	93/96	Oui	x	x
	Australiens, Américains, Anglais, Hollandais	Breunis et coll.	462 trios complets	Oui	Oui	x
ITPKC	Japonais	Onouchi et coll.	546/947	Oui	Oui	Oui
	Chinois	Peng et coll.	223/318	Oui	Oui	Non
		Khor et coll.	130/568	Oui	x	x
	Taïwanais	Chi et coll.	385/1158	Non	Non	x
		Lin et coll.	280/492	Oui	Non	x
		Kuo et coll.	341/1190	Oui	Oui	Non
		Khot et coll.	438/446	Oui	x	x
	Européens	Khot et coll.	405/6252	Oui	x	x

ANGPT : angiopoïétin ; KLB : tyrosine kinase des lymphocytes B ; ITPKC : inositol-triphosphate 3-kinase ; TGF- β : transcription growth factor- β ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; MK : maladie de Kawasaki ; AAC : anévrisme des artères coronaires ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses

I.3.3.2.1.2. Fragment Fc du récepteur de l'IgG IIa

Le fragment Fc du récepteur de l'IgG IIa (FCGR2A) est présent au niveau de la région Fc de l'IgG et encode pour les récepteurs des cellules phagocytaires. Les EAPG réalisées dans 5 centres indépendants ont confirmé l'association entre le FCGR2A et une plus grande susceptibilité à développer la MK[147]. Une récente étude a démontré que le FCGR2A était un gène de susceptibilité uniquement chez les patients masculins[148].

I.3.3.2.2. Gènes d'activation des lymphocytes T

I.3.3.2.2.1. CD40

Le CD40 est une protéine exprimée sur les CPA, qui interagit avec les lymphocytes T et les plaquettes[149]. L'interaction entre le CD40 et son ligand (CD40L) a un rôle connu dans le syndrome coronaire aigu[150], [151]. Une expression plus importante du CD40L était retrouvée chez les patients souffrant de MK en comparaison à un groupe contrôle de patients fébriles[152]. Cette surexpression diminuait après l'administration d'IgIV[152]. Des SNP dans la région du CD40 ont montré une association entre la susceptibilité de la MK et la survenue d'AAC dans les populations Japonaises et Taïwanaises[153], [154].

I.3.3.2.2.2. Gène de l'inositol triphosphate 3-kinase

L'expression de l'inositol triphosphate 3-kinase (ITPKC) joue un rôle important dans le signal transmembranaire avec relargage du calcium intracellulaire[155] et agit comme un candidat potentiel dans l'activation immunitaire[156]. Le facteur nucléaire des lymphocytes T activés (FNTA) entraîne une voie de signalisation médiée par le calcium, qui active la transcription de cytokines comme l'IL-2, l'IL-10 et l'INF- γ [156], [157]. La stimulation des lymphocytes T régule le relargage d'inositol triphosphate (IP3) ce qui augmente la concentration intracellulaire de calcium (Figure 6)[158]. ITPKC régule de manière négative la voie de signalisation FNTA/calcium en phosphorylant l'IP3, ce qui diminue la concentration intracellulaire de calcium[158]. Cela rendrait ITPKC responsable d'une inflammation plus importante et prolongée, créant un risque plus important de MK et/ou menant à des complications plus importantes[141], [159]–[165]. Une étude a également montré qu'en

plus d'une plus grande susceptibilité à développer la MK, ITPKC était associé de manière significative avec la réactivation de la cicatrice de BCG[166].

Un essai thérapeutique de phase III a comparé l'efficacité dans la prévention des AAC d'un traitement par IgIV (groupe classique) seul contre un traitement par IgIV associé à de la ciclosporine (groupe test). La ciclosporine est un immunosuppresseur ciblant la voie calcium/FTNA. Les résultats étaient encourageants car parmi le groupe test, la survenue d'AAC à 12 semaines était significativement inférieure ([14%] de 86 patients vs 27 [31%] de 87 patients; risk ratio 0,46; 95% intervalle de confiance 0,25–0,86; p=0,010) et il n'y avait pas plus d'effet secondaire[167].

I.3.3.2.3. Gènes associés à la survie cellulaire

I.3.3.2.3.1. Caspase 3

Le gène caspase 3 (CASP3) est un gène impliquant l'apoptose des cellules immunitaires. De nombreux SNP de CASP3 ont été rapportés en association avec la MK[168]–[170]. *Kuo et coll.* a montré qu'il existait une association entre un SNP de CASP3 et ITPKC, avec un risque plus grand de résistance au traitement par IgIV et de développer des anévrysmes des artères coronaires, chez les Japonais mais pas chez les Taïwanais[171].

I.3.3.2.3.2. Transcription growth factor- β

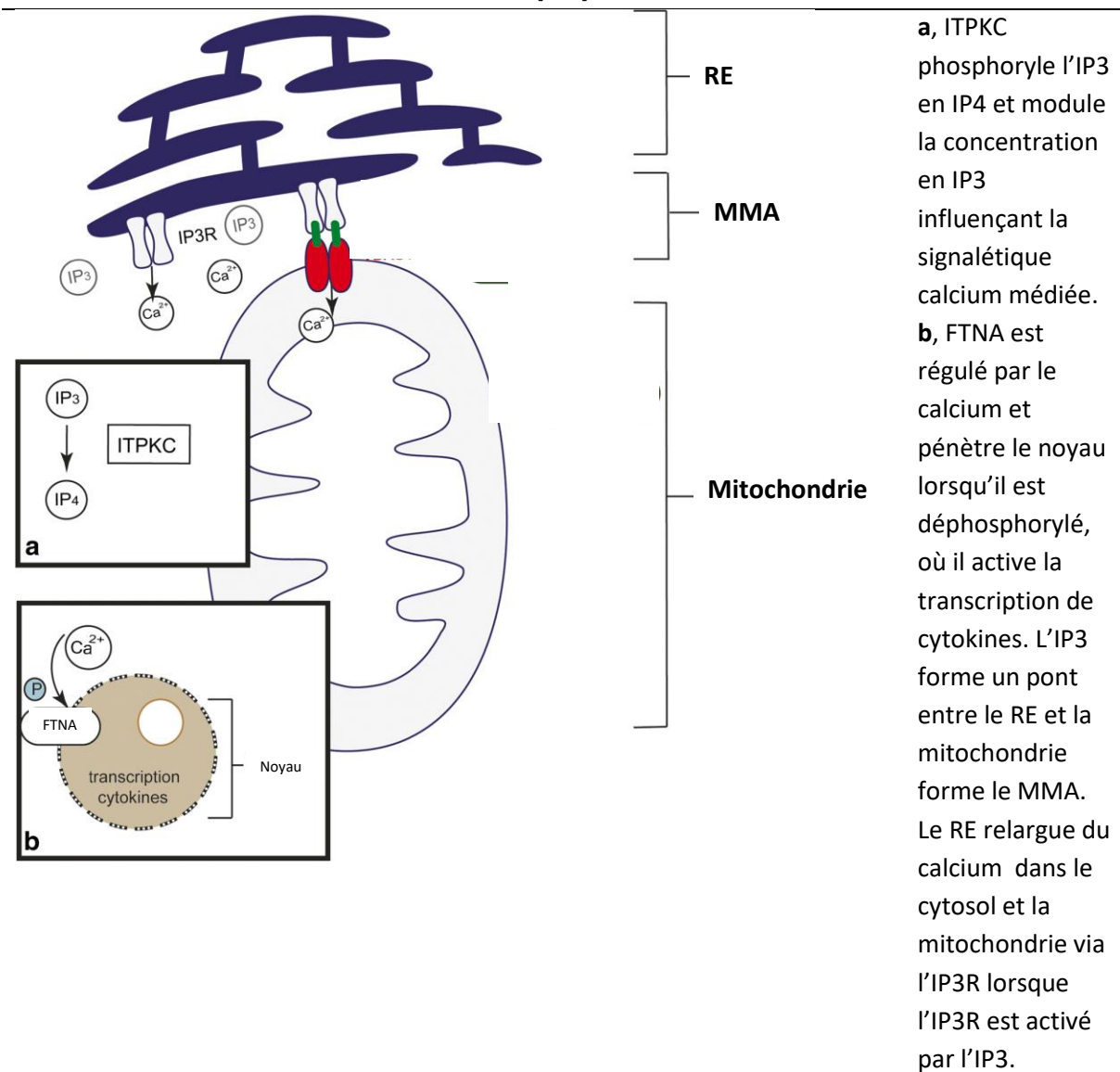
Le transcription growth factor- β (TGF- β) active les lymphocytes T et est important dans le phénomène de remodelage cardiovasculaire[172]. Le TGF- β joue un rôle important dans la susceptibilité à la MK ainsi que dans le développement d'anévrysme des artères coronaires[173]–[177].

I.3.3.2.3.3. Angiotensin et vascular endothelial growth factor

D'autres chemins de signalisations semblent être impliqués comme le vascular endothelial growth factor (VEGF)[138], [178]–[180] et l'angiotensin (ANGPT)[178]. L'ANGPT1 via son récepteur à l'angiotensin (TIE-2) promeut la survie cellulaire et induit une réponse

anti inflammatoire en opposition avec l'AGPT2 et TIE-2 qui a un effet pro inflammatoire dont le VEGF agit comme un co-facteur.

Figure 6 : Le rôle de l'inositol triphosphate et du facteur nucléaire des lymphocytes T activés [158]



IP₃ : inositol triphosphate ; IP3R : récepteur à l'inositol triphosphate ; FTNA : facteur nucléaire des lymphocytes T activés ; RE : réticulum endoplasmique ; MMA : membrane mitochondrial associée au réticulum endoplasmique ; Ca²⁺ : calcium

I.3.4. Lymphocytes T régulateurs et lymphocytes T helpers

I.3.4.1. Les lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes Treg sont des lymphocytes T spécifiques qui expriment le facteur de transcription forkhead/boxed helix transcription factor P3 (FoxP3). Ils ont un rôle anti inflammatoire et dans l'auto-tolérance[181]. Les Treg exercent ces fonctions par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF[181], [182]. Des études ont montré que la concentration de Treg était diminuée dans différentes maladies auto-immunes, et que des transfusions de lymphocytes Treg purifiés amélioraient ces maladies auto-immunes[182]–[184].

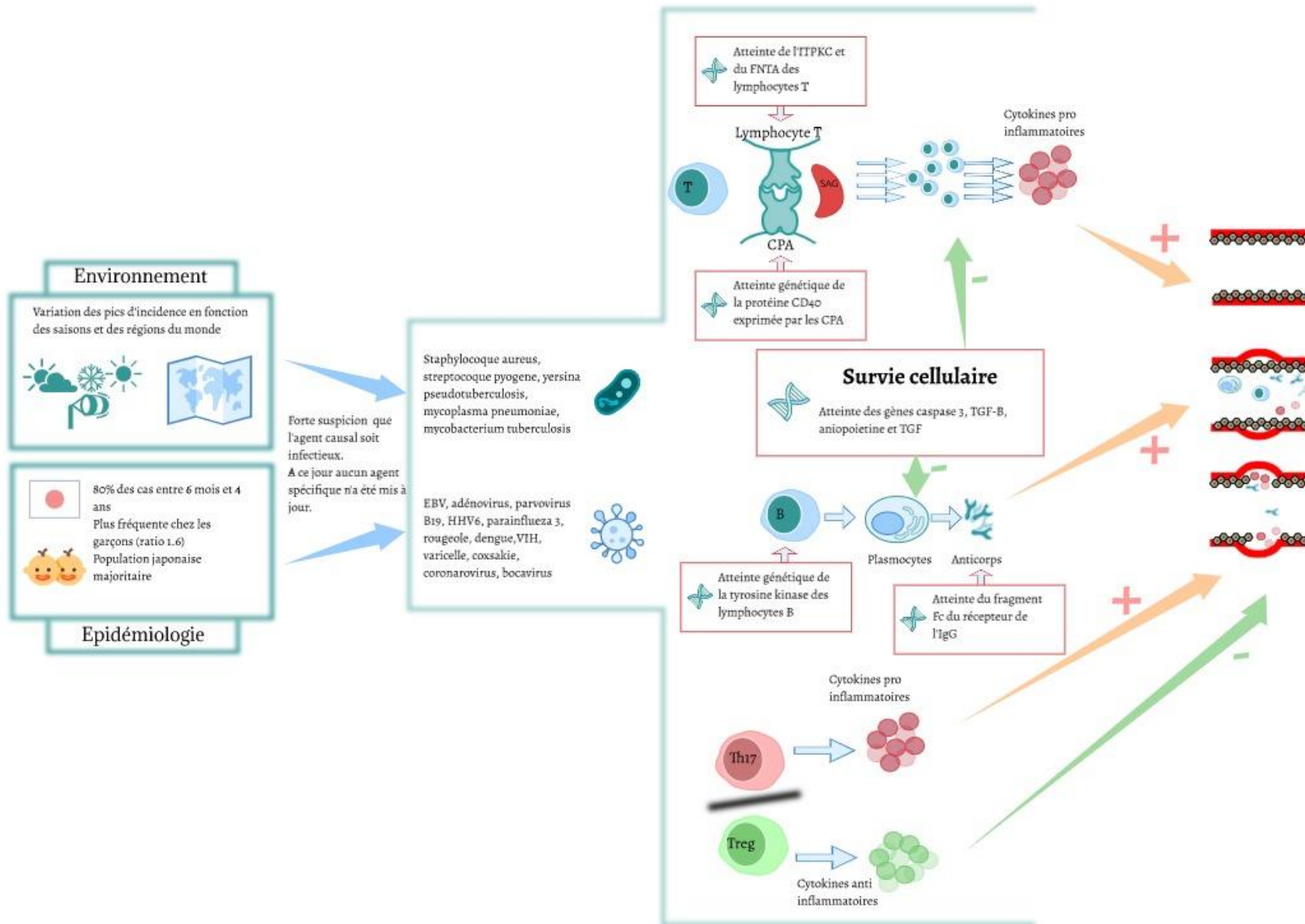
Dans la MK, des études ont montré que la proportion de Treg y est diminuée, et leur fonction altérée[185]–[190]. *Jia et coll.* a démontré que le taux de Treg, de FoxP3 et d'IL10 était significativement plus bas chez les patients atteints de MK comparés aux patients contrôles sains[185] (PCS). Il n'existait pas de différence significative en revanche entre les PCS et les patients atteints d'infection autre que MK[185] (PI). Il n'existait pas non plus de différence significative entre les groupes avec AAC et le groupe sans AAC[185]. Différentes études ont montré une augmentation des taux de Treg et de FoxP3 après un traitement par IgIV[185], [186], [186], après un traitement par infliximab[190] ou après un échange plasmatique[187].

I.3.4.2. Les lymphocytes T helpers

Les lymphocytes T helpers de type 17 (Th17) dont le facteur de transcription est le retinoic acid-related orphan receptor γ t (ROR- γ t) jouent un rôle important dans l'auto-immunité et les réactions allergiques[191]. L'identification des Th17 vient de la découverte de cytokines pro-inflammatoires qu'ils sécrètent, l'IL-17[192]. L'IL-17 induit l'activation des polynucléaires neutrophiles, et stimulent les monocytes et les fibroblastes qui produisent des cytokines pro inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-8, l'IL-1 β et le TNF- α , perpétuant ainsi l'inflammation tissulaire[192]. Les Th17 semblent contribuer à la physiopathologie des maladies auto-immunes[193]–[195].

Jia et coll. a montré que les taux de Th17, de ROR- γ t et des cytokines IL-17 et IL-6 étaient significativement plus élevés chez les PI que chez les PCS et significativement plus élevés chez les patients atteints de MK par rapport aux PI[185]. Ces taux étaient plus élevés dans le groupe avec AAC par rapport au groupe sans AAC[185], ainsi que dans le groupe avec résistance aux IgIV par rapport au groupe sans résistance.

Figure 7 : Résumé de la physiopathologie



I.3.5. Lésions artérielles

La MK est une maladie systémique généralisée impliquant principalement les vaisseaux de moyen calibre. Des anévrysmes peuvent apparaître dans d'autres artères comme l'artère coéliquaie, mésentérique, fémorale (Figure 14I), iliaque, rénale axillaire et brachiale[196], [197]. Ces atteintes multiples d'organes expliquent les signes cliniques associés : hépatiques (hépatite), pulmonaires (pneumopathie interstitielle) gastro-intestinaux (douleur abdominale, vomissement, diarrhée, hydrocholécyste), méningés (méningite aseptique, accidents vasculaires cérébraux), cardiaques (myocardite, péricardite, valvulite), rénaux (leucocyturie), pancréatiques (pancréatite), lymphatiques (lymphadénopathie).

Un modèle récent a identifié 3 processus pathologiques des artériopathies[198]. Le premier est une artérite nécrosante (AN) qui consiste en une infiltration de neutrophiles qui se termine dans les 2 semaines après le début de la fièvre. Ce processus est de résolution spontanée et détruit progressivement de l'intima jusqu'à l'adventis, causant les anévrysmes (Figures 8 et 11). La seconde phase consiste en une pan-artérite subaigüe ou chronique (SA/C) caractérisée par une infiltration de lymphocytes, cellules plasmiques et éosinophiles qui commence dans les 2 premières semaines après le début de la fièvre mais peut se poursuivre pendant des mois ou des années. Cette étape peut entraîner une destruction variable selon son ampleur (Figures 9 et 11). La troisième et dernière phase est une prolifération luminale myofibroblastique (PLM), qui peut potentiellement créer des sténoses artérielles[198] (Figures 12 et 13). L'ensemble de ces lésions est un processus évolutif sur plusieurs années. Une vision d'ensemble de ces 3 processus est proposée dans la Figure 10.

Figure 8 : processus n°1 : artérite nécrosante (AN)

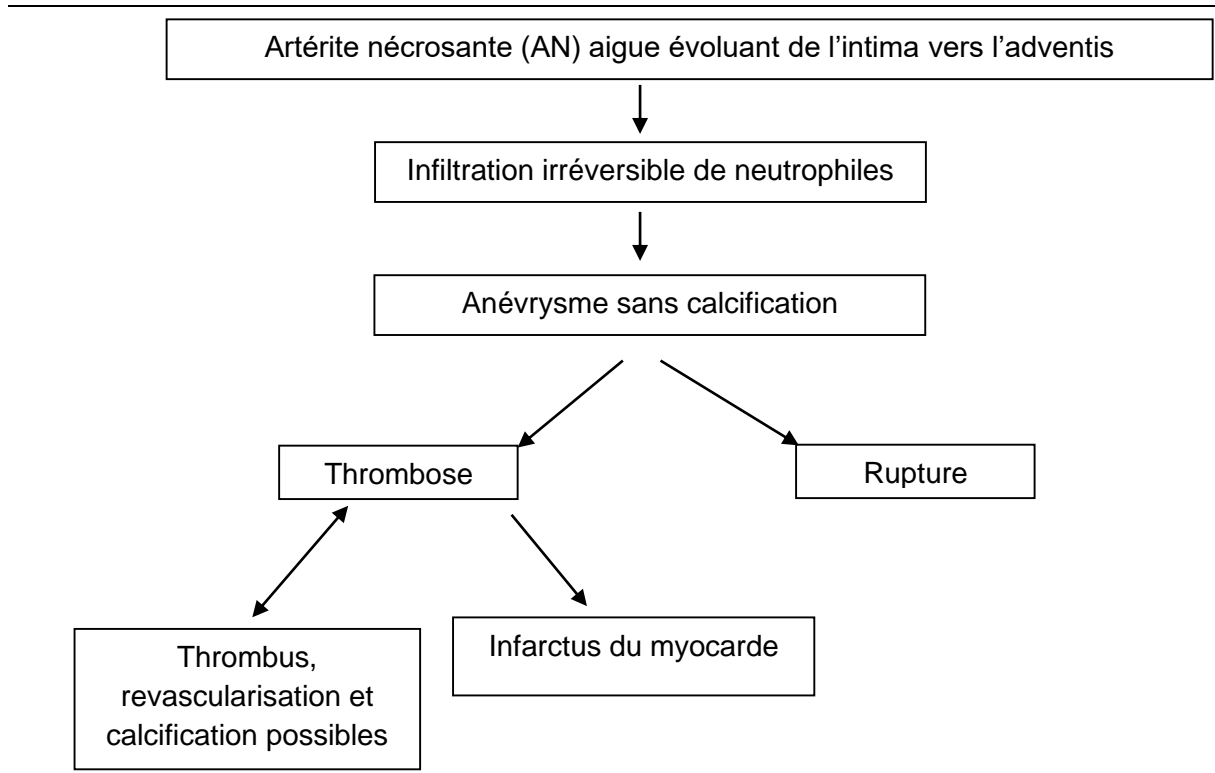


Figure 9 : processus n°2 : pan-artérite subaiguë ou chronique (SA/C)

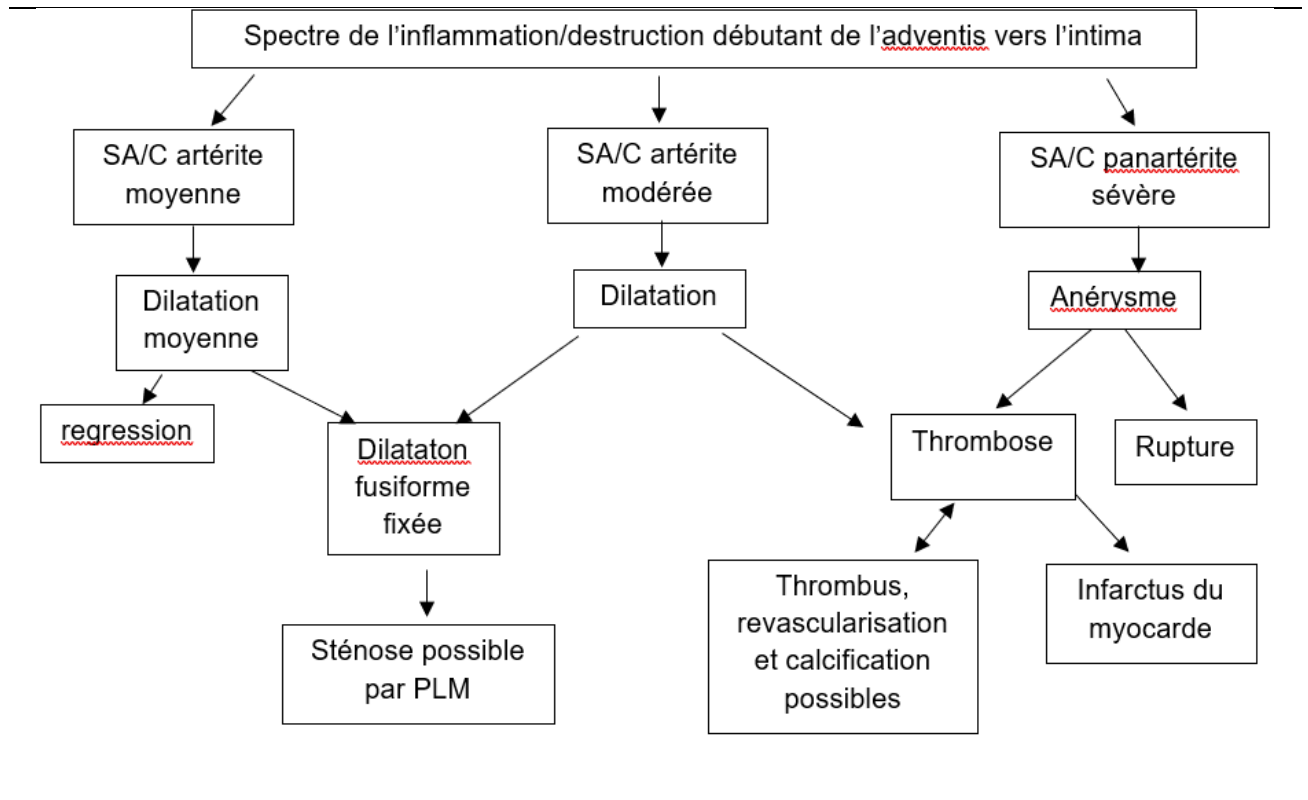
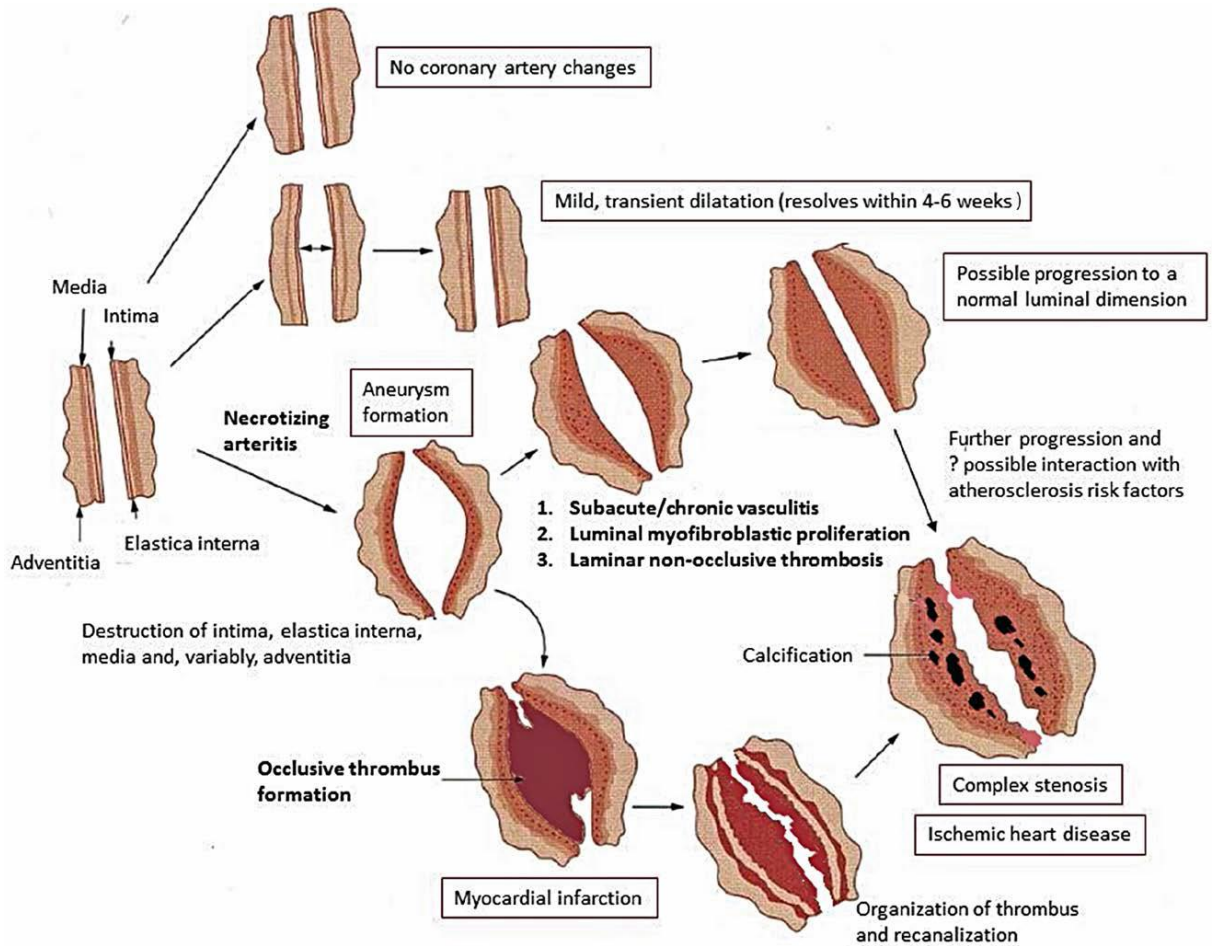


Figure 10 : Histoire naturelle des anomalies des artères coronaires[199]



I.4. Diagnostic

En l'absence de test diagnostique ou de sémiologie clinique spécifique, des critères cliniques ont été établis afin de permettre le diagnostic de MK[200]. Les patients présentant les critères cliniques établis ont une MKC. Ceux qui ne remplissent pas les critères cliniques peuvent présenter une MKA. Le diagnostic peut alors être étayé par d'autres signes cliniques, critères biologiques, ou signe échographique cardiaque (Tableau 6).

I.4.1. Principaux critères cliniques

Le diagnostic de MKC repose principalement sur la présence d'au moins 5 jours de fièvre, et la présence d'au moins 4 des 5 principaux critères cliniques (Tableau 6). L'apparition de ces critères peut être étalée dans le temps et l'expérience du clinicien s'avère alors primordiale. En présence de plus de 4 principaux critères cliniques, particulièrement s'il existe une inflammation avec œdème des extrémités, le diagnostic peut être posé dès 4 jours de fièvre.

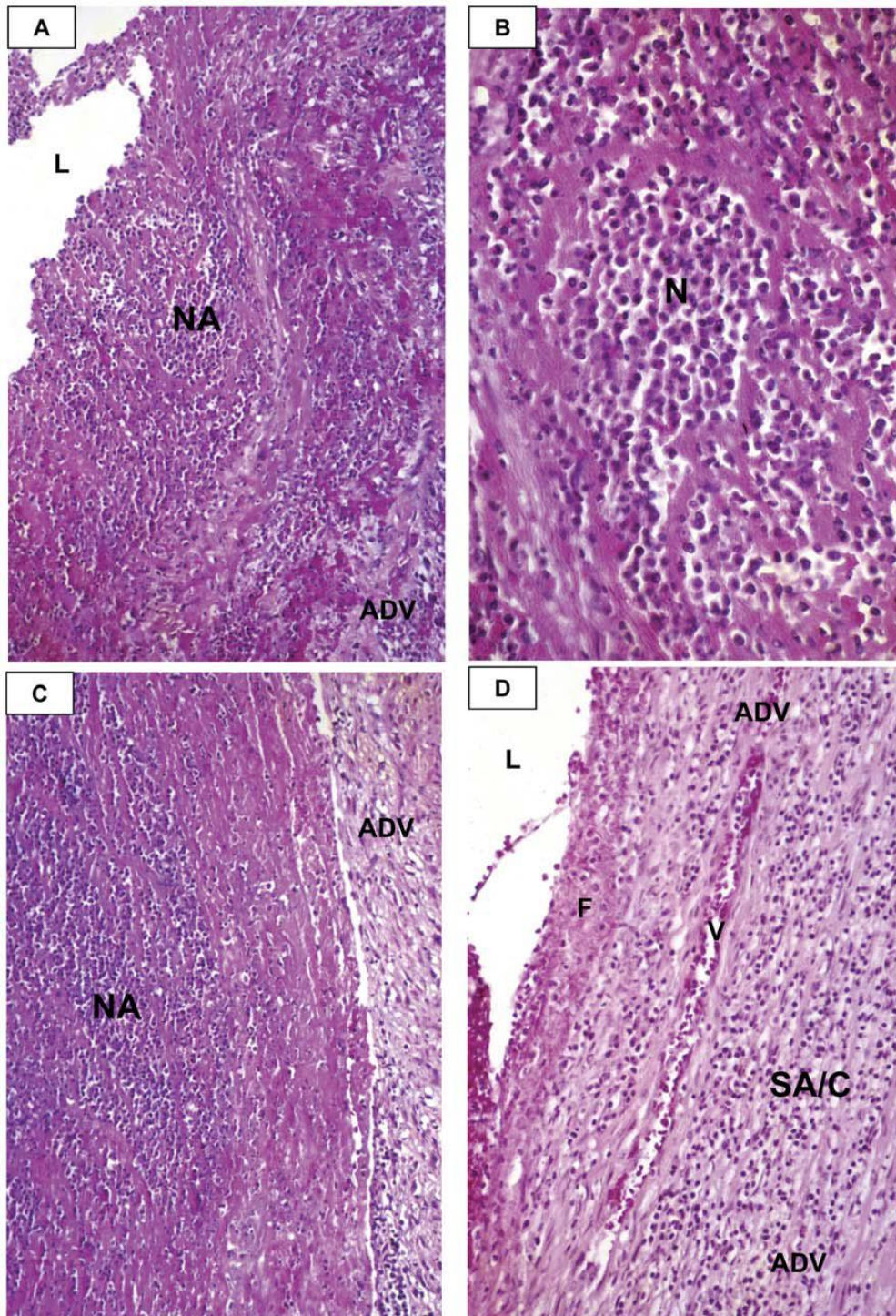
I.4.1.1. La fièvre

La fièvre est typiquement élevée ($> 39^{\circ}$) et rémittente. En l'absence de traitement, la fièvre se poursuit entre 1 à 3 semaines[5]. La résolution spontanée de la fièvre au bout de 7 jours ne devrait pas constituer un critère d'exclusion du diagnostic de MK[5]. La fièvre s'amende généralement dans les 36 heures du début du traitement par IgIV ; sinon, le patient est considéré comme résistant aux Ig[5].

I.4.1.2. Atteinte des extrémités

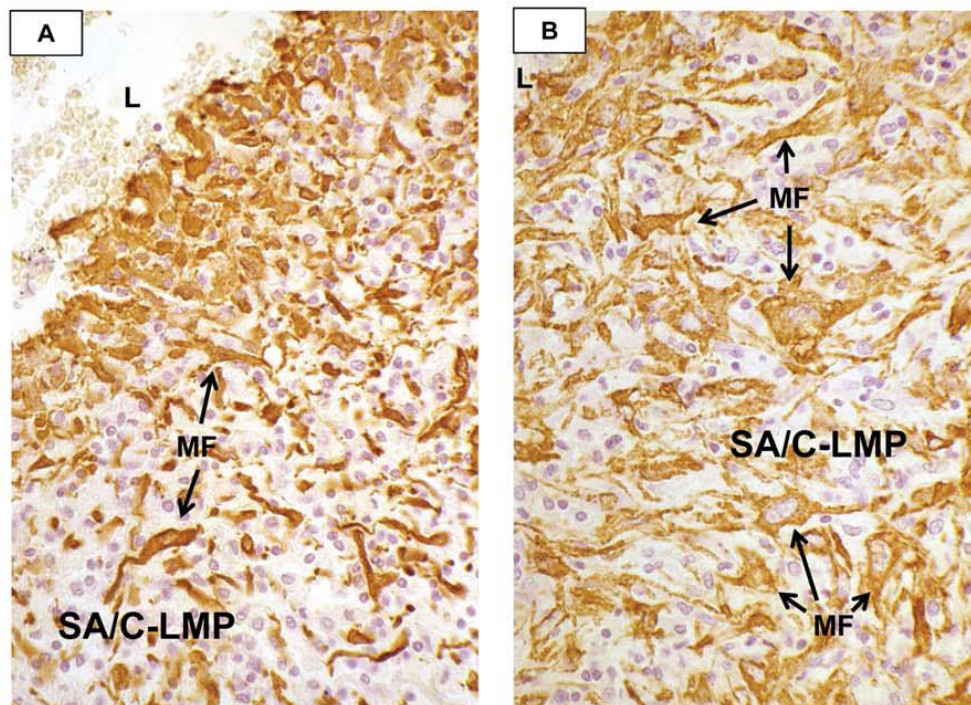
L'érythème de la paume et des plantes est une induration ferme, parfois douloureuse des pieds et des mains apparaissant souvent dans la phase aiguë (Figure 14C et 14D). La desquamation des doigts et orteils débute généralement dans la région péri unguéale dans les 2 à 3 semaines après le début de la fièvre et peut s'étendre sur les paumes et les plantes (Figure 14B). A 1 ou 2 mois du début de la fièvre, peuvent apparaître des lignes de Beau (Figure 14E).

Figure 11 : artérite nécrosante et pan-artérite subaiguë ou chronique (SA/C)[198]



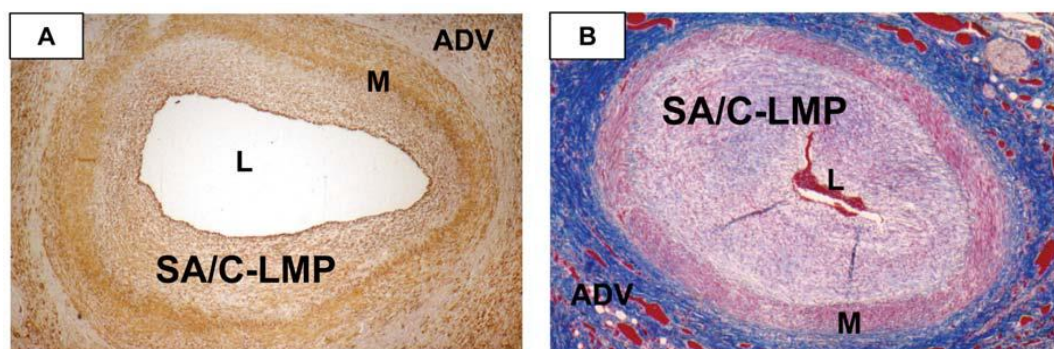
A, partie d'une artère coronaire avec une artérite nécrosante en cours. **B**, grossissement plus important d'une zone d'artérite nécrosante avec infiltration de neutrophiles. **C**, le processus nécrotique a atteint l'adventis. **D**, pan-artérite, infiltration de l'adventis de cellules inflammatoires, majoritairement des lymphocytes. L = lumière, ADV = adventis, V= vaisseau, F = fibrine, NA : artérite nécrosante, N : neutrophiles

Figure 12 : prolifération luminale myofibroblastique (PLM)[198]



A, prolifération luminale myofibroblastique. B, grossissement plus important de la prolifération luminale myofibroblastique. L = lumière, MF = myofibroblastes, SA/C = subaigüe/chronique, LMP = prolifération luminale myofibroblastique.

Figure 13 : rétrécissement de la lumière d'artères coronaires[198]



A, rétrécissement de la lumière d'une artère coronaire par prolifération luminale myofibroblastique. B, occlusion d'une artère coronaire par prolifération luminale myofibroblastique. L = lumière, M = média, ADV = adventis, SA/C = subaigüe/chronique, LMP = prolifération luminale myofibroblastique.

Tableau 5 : Diagnostic de la maladie de Kawasaki complète[5]

<p>La MKC est diagnostiquée en présence d'une fièvre de plus de 5 jours associée à au moins 4 des 5 signes cliniques principaux suivants :</p>
<p>1. Atteinte des extrémités : érythème des paumes des mains et/ou des plantes des pieds, œdème palmo-plantaire, desquamation palmo-plantaire secondaire en « doigt de gant »</p>
<p>2. Éruption cutanée : érythème polymorphe</p>
<p>3. Conjonctivite bilatérale bulbaire non purulente</p>
<p>4. Atteinte muqueuse : sécheresse, fissuration, desquamation craquelément et saignement des lèvres ; langue framboisée avec un érythème papillaire ; érythème diffus de la muqueuse oropharyngée</p>
<p>5. Lymphadénopathies cervicales (>1.5 cm de diamètre), généralement unilatérales</p>

Tableau 6 (suite): Diagnostic de la maladie de Kawasaki complète[5]

Autres signes cliniques :	
Cardiovasculaire	
	Myocardite, péricardite, insuffisance valvulaire, choc
	Anomalies des artères coronaires
	Anévrysmes des artères de moyen calibre (autre que coronaire)
	Gangrène périphérique
	Élargissement de la base de l'aorte
Respiratoire	
	Infiltrations bronchiques et interstitielles
	Nodules pulmonaires
Musculosquelettique	
	Arthrite, arthralgie
Gastrointestinal	
	Diarrhée, vomissement, douleur abdominale
	Hépatite, ictère
	Hydrocholécyste
	Pancréatite

Neurologique	
	Irritabilité
	Méningite aseptique
	Paralysie faciale
	Hypoacousie
Génito-urinaire	
	Urétrite, hydrocèle
Autre	
	Desquamation des plis de l'aîne
	Phlegmon rétropharyngien
	Uvéite antérieure aigüe
	Érythème et induration de la cicatrice de BCG

I.4.1.3. Éruption cutanée

Un érythème apparaît généralement dans les 5 premiers jours de fièvre. L'éruption peut être fugace. Il s'agit dans la majorité des cas d'une éruption maculo papuleuse diffuse, mais elle peut être scarlatiniforme ou de type érythème polymorphe (Figure 14G). Tous les types d'éruption ont pu être constatés. De manière moins fréquente une éruption urticarienne ou de fines micro-pustules peuvent être observées[25]. L'éruption est généralement extensive, impliquant d'abord le tronc puis les extrémités. Une forme inhabituelle de psoriasis pustuleux pendant ou après la phase aigüe de la MK peut être observée[201]. Il peut également exister une éruption à type de dermatite atopique. Les bulles, les vésicules et les pétéchies ne sont pas conformes avec la MK et doivent faire évoquer un diagnostic différentiel[202].

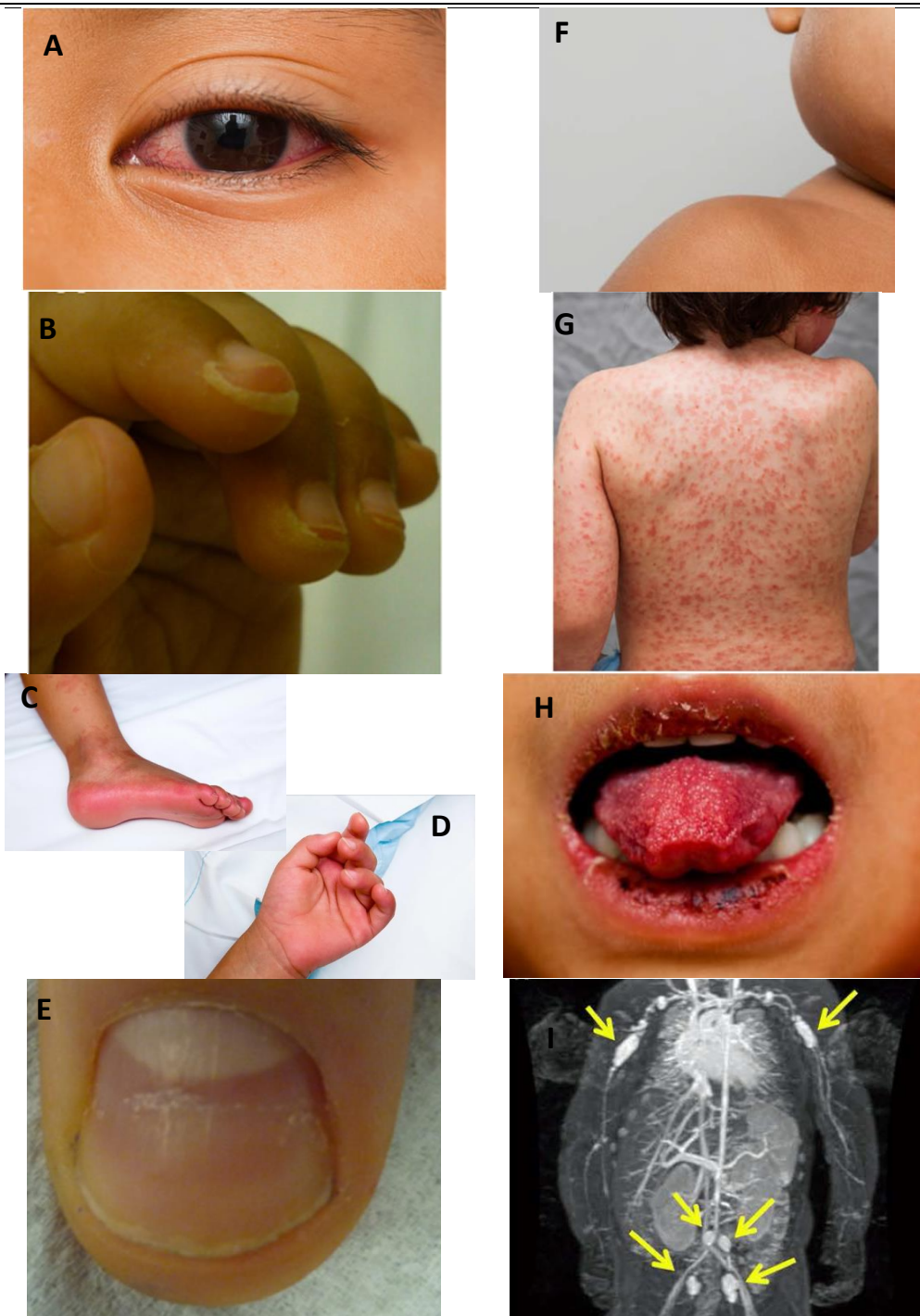
I.4.1.4. Conjonctivite

Une conjonctivite bilatérale bulbaire non purulente débute généralement peu de temps après le début de la fièvre (Figure 14A). Elle épargne souvent le limbe cornéen, une zone non vascularisée autour de l'iris. Une uvéite antérieure est parfois observée à la lampe à fente pendant la première semaine de fièvre[203]–[205]. Sa recherche n'est pas systématique mais sa présence peut constituer une aide au diagnostic en cas de MKA. Une hémorragie sous conjonctivale et une kératite punctiforme peuvent être observées ponctuellement[203], [206].

I.4.1.5. Atteinte des muqueuses

L'atteinte des muqueuses comprend une sécheresse, une fissuration, une desquamation et un craquèlement et saignement des lèvres ; une langue framboisée avec un érythème papillaire ; et un érythème diffus de la muqueuse oropharyngée (Figure 7H).

Figure 14 : signes cliniques de la maladie de Kawasaki complète[5]



A, conjonctivite bilatérale bulbaire non purulente. **B**, desquamation de la région péri unguéale. **C et D**, érythème et œdème palmo-plantaire. **E**, lignes de Beau. **F**, adénopathie cervicale. **G**, érythème polymorphe. **H**, sécheresse, fissuration, craquèlement et saignement des lèvres ; langue framboisée. **I**, imagerie par résonance magnétique montrant des anévrysmes au niveau des artères axillaires, subclaviculaires et fémorales (flèches jaunes).

I.4.1.6. Lymphadénopathie cervicale

L'adénopathie cervicale est généralement unilatérale, ≥ 1.5 cm de diamètre et limitée dans le triangle cervical antérieur (Figure 14F). Dans un petit nombre de cas, l'adénopathie peut être le premier et seul signe clinique initial, orientant vers une adénite bactérienne, retardant significativement le diagnostic de MK[207], [208]. Dans de tels cas, il y existe une persistance de la fièvre et l'apparition d'autres signes cliniques typiques de la MK (éruption cutanée, conjonctivite...). Des examens d'imagerie tels que l'échographie ou la tomodensitométrie (TDM) peuvent aider à différencier une lymphadénopathie de MK d'une adénite bactérienne. Dans la MK, de nombreux ganglions sont augmentés de volume et un œdème rétropharyngé ou un phlegmon sont possibles. A l'opposé, une adénite bactérienne est plus souvent associée à un ganglion unique hypoéchogène en son centre[207], [209].

I.4.2. Diagnostics différentiels

D'autres maladies présentant des signes cliniques similaires doivent être considérées avant de retenir le diagnostic de MK, car les signes cliniques principaux sont aspécifiques. La présence de conjonctivite, pharyngite, splénomégalie, et une éruption pétéchiale ou vésiculo-bulleuse devraient amener à considérer un autre diagnostic[202]. La rougeole partage de nombreux points communs avec la MK et devrait être considérée chez tout enfant non vacciné.

La MK présente une incidence plus importante pendant l'hiver dans l'hémisphère nord, période de circulation de nombreux virus respiratoires, et un enfant souffrant de MK peut avoir une infection virale concomitante. Chez un patient remplissant les critères principaux de MK, la détection d'un virus respiratoire tel que le virus respiratoire syncytial, le métapneumovirus, le coronavirus, le virus parainfluenzae ou le virus de la grippe n'exclue pas le diagnostic de MK[210]–[212]. La détection d'un adénovirus dans un prélèvement nasopharyngé est particulièrement compliquée car la maladie partage des similarités avec la MK[83]. La présence d'un érythème et d'un œdème des extrémités, d'une langue framboisée et de la desquamation des plis de l'aîne ne sont pas typiques dans une infection à adénovirus[213].

I.4.3. Maladie de Kawasaki incomplète ou atypique

La MK doit être considérée en tant que diagnostic différentiel de toute fièvre prolongée inexpliquée de l'enfant, associée à n'importe lequel des signes cliniques principaux

de la maladie. Le diagnostic de MK peut être considéré comme confirmé si des anévrysmes des artères coronaires sont identifiés à l'échographie cardiaque. Cependant, les AAC ne sont généralement pas détectées avant la première semaine de la maladie, et une échographie cardiaque normale dans la première semaine n'exclue pas le diagnostic de MK.

Un étude de *Minich et coll.*[214] sur les causes de retard diagnostique dans la MK retrouvait un délai diagnostique significativement plus long en cas de MKA, un âge inférieur à 6 mois et l'absence de conjonctivite ou d'atteinte cutanéomuqueuse. Chez les enfants de moins de 6 mois, la fièvre et l'irritabilité sont majoritairement les seuls signes cliniques présents.

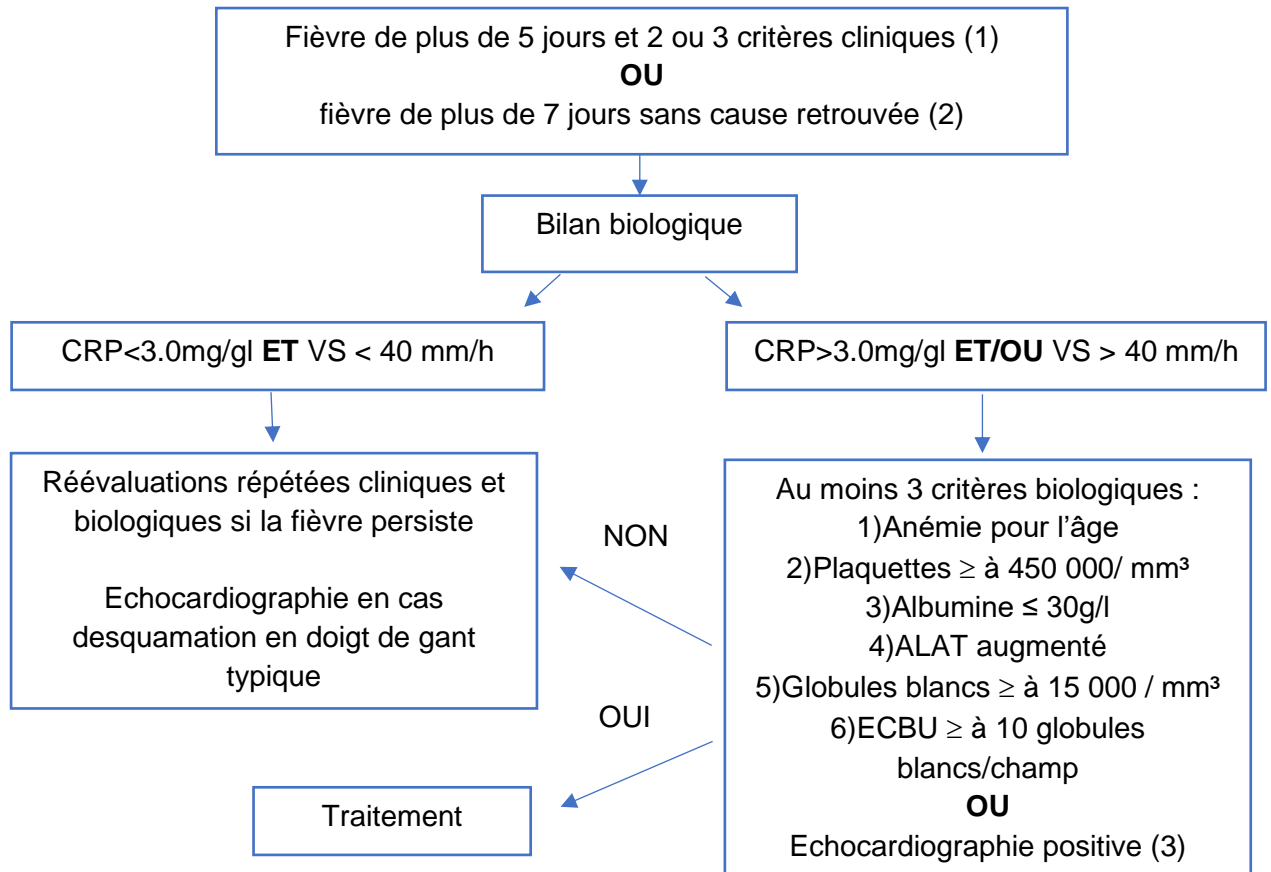
L'AHA avait proposé en 2004 un algorithme diagnostique pour la MKA[25], résumé dans la Figure 15. Les études ayant évalué cet algorithme ont suggéré son utilité dans l'identification des patients nécessitant un traitement et dans la prévention des anévrysmes des artères coronaires[23], [215].

Bien qu'il n'existe pas de tests pathognomoniques, certains examens complémentaires peuvent augmenter la suspicion de MK. Un Z-score (basé sur l'indice de masse corporel [IMC]) de la coronaire interventriculaire antérieure ou de la coronaire droite supérieur à 2.5 manque de sensibilité mais présente une grande spécificité pour le diagnostic[216], [217].

I.5. Autres signes cliniques

De nombreux tissus et organes sont inflammatoires pendant la phase aigüe de la MK causant de multiples symptômes. Ces symptômes sont résumés dans le Tableau 6.

Figure 15 : Évaluation d'une Maladie de Kawasaki Atypique[5]



(1) Les critères cliniques de la maladie de Kawasaki sont résumés dans le Tableau 2. (2) les enfants de moins de 6 mois sont les plus susceptibles de présenter une fièvre prolongée sans autre critère diagnostique de la maladie de Kawasaki. (3) l'échographie cardiaque est considérée positive si une seule de ces trois conditions est remplie : Zscore de la coronaire interventriculaire antérieure ou de la coronaire droite \geq à 2.5, ou anévrisme coronaire, ou plus de 3 critères dont une dysfonction ventriculaire gauche, une fuite mitrale, un épanchement péricardique, un Zscore.

I.5.1. Neurologiques

Les symptômes neurologiques fréquents sont une extrême irritabilité en lien avec une hyperesthésie cutanée, plus importante que celle observée lors de maladies fébriles, ainsi qu'un syndrome méningé[5]. Si une ponction lombaire (PL) est pratiquée, une méningite aseptique peut être retrouvée[218].

Une paralysie faciale périphérique (PFP) unilatérale, rarement bilatérale, a été notée dans des cas sporadiques[219], [220]. Une revue de la littérature de 2019 par *Zhang et coll.* faisait état de 45 cas de PFP, dont 62.5% âgés de moins de 1 an[220]. Il n'y avait aucun cas présentant de séquelles neurologiques de PFP à 1 an[220].

Une hypoacousie profonde peut survenir pendant la phase aigüe de la MK[221]. Des données récemment publiées suggèrent que ces hypoacousies pourraient être dues aux traitements par aspirine[222]. Ces hypoacousies régressent majoritairement mais il peut subsister une hypoacousie profonde dans certains cas[222], [223].

I.5.2. Gastro-intestinaux

Les symptômes digestifs, bien que ne faisant pas partie des critères diagnostiques principaux, sont présents dans une majorité des cas de MK [224]. Ces symptômes sont les diarrhées, les vomissements et les douleurs abdominales.

Un hydrocholécyste secondaire peut être retrouvé alors que la cholécystite alithiasique est plus rare[225].

L'association à une pancréatite est décrite mais reste rare puisque seuls neuf cas ont été décrits dans la littérature[226]–[230].

I.5.3. Génito-urinaires

Les symptômes génito-urinaires incluent l'urétrite qui est fréquente et l'hydrocèle et le phimosis qui sont peu fréquents[231].

I.5.4. Musculo-squelettiques

Les symptômes musculo-squelettiques incluent des arthralgies et de l'arthrite. Les atteintes articulaires peuvent être multiples, intéressant les inter phalangiennes ou les genoux et les chevilles[224], [232].

I.5.5. Autres signes

Une inflammation et une induration du site de vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est fréquente chez les enfants nés dans des pays où la vaccination est très largement utilisée[233].

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est peu fréquent (1.9%)[234] et souvent associé à une résistance au traitement par IgIV[234].

I.6. Examens complémentaires

Bien que non spécifiques, les tests biologiques apportent une aide pour le diagnostic de MK. L'expérience clinique suggère que la MK est peu probable si la vitesse de sédimentation (VS), la C-reactive protein (CRP) et les plaquettes sont normales après 7 jours d'évolution de la fièvre[235].

Une hyperleucocytose est typique pendant la phase aiguë de la maladie avec une prédominance de granulocytes matures et immatures[235]. Une leucopénie et une hyperlymphocytose doivent orienter vers un autre diagnostic[235].

Une anémie normochrome et normocytaire est fréquente et de résolution spontanée à l'arrêt de l'inflammation[235].

Une élévation de la VS et de la CRP est quasi constante, mais il peut exister une discordance de niveau entre la CRP et la VS. La CRP se normalise plus rapidement que la VS à l'arrêt de l'inflammation[235]. De plus la VS s'élève lors d'un traitement par IgIV, la CRP est donc un marqueur plus fiable dans la réponse au traitement[235]. Une VS peu élevée dans des présentations cliniques sévères doit faire rechercher une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)[236].

La thrombocytose est une caractéristique classique de la MK, mais elle n'apparaît pas avant J10 d'évolution de la fièvre, atteignant un maximum à la troisième semaine[235] et se normalisant dans les 4 à 6 semaines après le début[235]. Une thrombopénie peut être le signe d'une CIVD ou d'un SAM et un risque de développement d'AAC[236].

Une augmentation légère à modérée des transaminases et du gammaglutamyl transpeptidase (G-GT) survient chez 40 à 60 % des patients, et une hyperbilirubinémie modérée chez environ 10% des patients[235], [237]. Une hypoalbuminémie est fréquente[235].

Les analyses d'urine peuvent montrer une leucocyturie jusqu'à chez 80% des enfants, bien que ce caractère ne soit pas spécifique de la MK[238].

La PL montre, lorsqu'elle est réalisée, environ 30% de leucocytose à majorité de monocytes, une glycorachie normale et une protéinorachie normale[218].

A ce jour, il n'existe aucun test diagnostique de la MK malgré une recherche prolifique dans le domaine. Le N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), indicateur d'atteinte myocardique, semble être augmenté chez certains patients souffrant de MK, mais ce marqueur ne peut être considéré comme discriminant[239], [240]. Une récente étude par *Wright et coll.* a testé un panel de 13 gènes permettant de différencier des patients atteints de MK dans les 7 premiers jours de la maladie par rapport à d'autres atteintes inflammatoires ou infectieuses. Ce panel de gènes montrait une sensibilité de 95.9% (IC : 76.8 ; 92.6) et une spécificité de 89.1% (IC : 83.0 ; 93.7) pour la détection de la MK dans les 7 premiers jours de la maladie. [241]. Bien que cette étude constitue un pas en avant dans le diagnostic de MK, sa difficulté de mise en œuvre en pratique courante reste un frein majeur.

I.7. Signes cardiovasculaires

I.7.1. Signes cliniques

Les manifestations cardiovasculaires peuvent être au premier plan lors de phase aiguë de la MK et sont les causes principales de morbidités et mortalités sur le court et moyen termes.

Il peut exister à la phase aiguë de la MK une tachycardie, un souffle systolique fonctionnel ou un galop suggérant une dysfonction ventriculaire[5]. La présence d'un frottement péricardique ou de tout autre signe d'épanchement péricardique sont rares bien que des épanchements péricardiques minimes soient fréquemment retrouvés à l'échographie cardiaque[5]. Les atteintes valvulaires arrivent dans environ 25% des cas de MK et touchent dans la majorité des cas la valve mitrale[242]. Les enfants avec une insuffisance mitrale (IM) sévère peuvent présenter un souffle protosystolique maximal au niveau de l'apex et du bord inférieur gauche du sternum[242].

I.7.2. Signes électrocardiographiques

Pendant la phase aigüe de la MK, l'électrocardiogramme (ECG) peut montrer une arythmie comme un bloc auriculo-ventriculaire ou une dysfonction sinusale[243]–[245] avec un élargissement de l'espace P-R. Des anomalies du segment ST et des ondes T peuvent être observées en cas d'atteinte du myocarde ou du péricarde[243]. Un QT long, des anomalies de repolarisation et des signes de dilatations ventriculaires gauches ont été observés[246], [247].

I.7.3. Anomalies des valves et de l'aorte

Une étude multicentrique réalisée aux États-Unis a montré que l'incidence de l'IM était de 23 à 27%[242]. Quand elle est détecté précocement par échographie cardiaque, l'IM est minime à modérée et régresse dans tous les cas[242].

L'insuffisance aortique (IAo) est beaucoup moins fréquente et représente environ 1% des patients[242]. L'IAo dans la MK est habituellement associée à une dilatation de la racine de l'aorte ainsi qu'à la dilatation des artères coronaires[242], [248].

I.7.4. Anomalies des artère coronaires

La présence d'AAC est considérée comme un critère spécifique de MK, en particulier dans les cas de MKA. Les AAC de la MK peuvent être différenciées des AAC survenant dans d'autres pathologies fébriles[249], [250].

I.7.4.1. Échographie cardiaque

L'échographie cardiaque est la première modalité pratique d'évaluation cardiaque car elle est non invasive et possède une grande spécificité et sensibilité dans la détection des anomalies du segment proximal des artères coronaires[251], [252]. Une échographie cardiaque devrait être pratiquée dès que le diagnostic de MK est suspecté.

Tableau 6 : Méthode de calculs de Zscore pour les dimensions des artères coronaires en échographie

	De zorzi et coll.	Kurotobi et coll.	Tan et coll.	McCrindle et coll	Olivieri et coll	Kobayashi et coll.	Dellaire et coll.
Année de publication	1998	2002	2003	2007	2009	2009	2011
Nombre de sujets	89	71	390	221	432	5344	1036
Pays	Etats-Unis	Japon	Singapore	Etats-Unis	Etats-Unis	Japon	Canada
Méthode de calcul de l'IMC	NR	NR	NR	NR	Dubois	Dubois	Haycock

NR : non renseigné

I.7.4.1.1. Évaluations qualitative et quantitative

L'évaluation quantitative des dimensions de la lumière des artères coronaires permet une classification plus précise des AAC. Les recommandations japonaise classent les AAC par le diamètre interne absolu ou relatif des artère coronaires[253]. Ces critères ne prennent toutefois pas en compte la taille et le poids du patient, qui peuvent affecter de manière significative la taille normale des artères coronaires, amenant à sous-estimer et sous-diagnostiquer la vraie prévalence AAC[254].

La normalisation des dimensions par rapport à l'IMC via un Zscore (une unité de déviation standard par rapport à la moyenne) permet l'uniformisation des mesures et rend possible la comparaison entre les populations et à différentes périodes[255], [256]. Il existe différentes méthodes de calcul de ce Zscore résumées dans le Tableau 8[253]–[258]. Les systèmes les plus rigoureux, basés sur la population la plus large et avec la modélisation statistique la plus sérieuse sont celui de *Kobayashi et coll.*[259] et *Dallaire et coll.*[260].

Une étude par Rabinowitz et coll. a étudié la sensibilité et la spécificité de l'hyperéchogénicité des artères coronaires comme signe échographique précoce d'AAC chez les patients atteints de MK, de MKA, des patients atteints de pathologies fébriles et des patients sains [261]. Il n'y avait aucune différence significative sur la reconnaissance de l'hyperéchogénicité des artères coronaires entre les différents groupes[261]. De plus, la reproductivité inter individuelle et intra individuelle était mauvaise. Ce signe échographique ne doit plus être recherché en cas de MK.

I.7.4.1.2. L'impact de la fièvre

Des AAC ont été rapportées chez des patients souffrant d'autres maladies inflammatoires, génétiques ou infectieuses[262]. Deux études ont évalué de manière plus précise les dimensions coronaires chez les patients souffrant de pathologies fébriles autres que la MK.

Muniz et coll. a rapporté que les coronaires chez les patients atteints de pathologies fébriles autre que la MK étaient significativement plus larges que chez les patients non fébriles, mais plus petites que chez les patients atteints de MK[263]. Deux des 43 patients du groupe pathologie fébrile avait un Zscore > 2.0, dont un était atteint d'ostéomyélite avec un Zscore de 2.8, qui est revenu à la normale après traitement par antibiotiques[263]. Aucun patient fébrile décrit par Bratincsak et coll. n'avait de Zscore > 2.5, mais la durée de la fièvre et l'importance de l'inflammation systémique n'étaient pas renseignées[264]. Prises ensemble, ces deux études suggèrent un cutoff entre 2.0 et 2.5 de Zscore. Un Zscore > 2.5 aurait une spécificité de 98% pour la MK.

I.7.5. Insuffisance circulatoire ou Kawasaki disease shock syndrome

En dehors d'hypoperfusions cliniques spontanément régressives ou rapidement résolutive sans support vaso-actif, l'instabilité hémodynamique vraie apparaît rare dans la phase aiguë de la MK[265]–[274]. *Kanegaye et coll.* a décrit et identifié pour la première fois en 2009 le terme de Kawasaki Disease Shock Syndrome (KSS)[270] qui consiste en : une hypotension artérielle systolique pour l'âge, une diminution de la tension artérielle systolique > 20% , ou des signes d'hypoperfusion périphériques. Les causes de l'hypotension dans le KSS sont inconnues, mais des pistes orientent vers la fuite capillaire[275], l'atteinte myocardique et la dérégulation des cytokines pro inflammatoires[276], [277]. Les études suivantes sur le KSS ont repris les mêmes critères diagnostiques que *Kanegaye et coll.*[265], [266], [268], [272]–[274], [278]. Les taux de KSS parmi les cas de MK vont de 5 à 7% dans les études rétrospectives[268], [270], [273]. Dans toutes les études, le taux d'AAC est supérieur dans le groupe KSS en comparaison au groupe MK sans signe de choc[265], [266], [268], [272]–[274], [278]. Les signes cliniques spécifiques au KSS étaient majoritairement des signes gastrointestinaux[268], [270], [273]. Les taux de résistance aux IgIV étaient supérieurs dans le groupe KSS par rapport au groupe MK sans signe de choc[265], [266], [268], [272]–[274], [278]. Les caractéristiques biologiques les plus fréquemment retrouvées dans le groupe KSS par rapport au groupe MK sans signe de choc sont des taux de CRP plus hauts et des taux d'albumine et de plaquettes plus bas.

I.8. Traitements

Le but du traitement à la phase aiguë est la réduction de l'inflammation et des dégâts artériels, ainsi que la prévention des thromboses en cas d'AAC. Le principal traitement en cas de MK ou MKA est une dose unique d'IgIV associée à de l'aspirine à dose anti inflammatoire. Des essais cliniques de grande ampleur permettent d'affirmer l'efficacité de ces thérapeutiques[279], [280].

I.8.1. Traitement initial

I.8.1.1. Immunoglobulines intraveineuses

I.8.1.1.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des IgIV dans le traitement de la MK reste incertain. Les IgIV ont un effet anti-inflammatoire général. Les mécanismes probables sont la modulation de la production des cytokines, la neutralisation de toxines ou d'autres agents infectieux, l'augmentation des lymphocytes Treg, la diminution de la synthèse des anticorps[281].

I.8.1.1.2. Modalités de traitement

Les IgIV doivent être débutées dans les 10 premiers jours à partir du début de la fièvre chez les patients souffrants de MK ou MKA. Les patients avec retard de diagnostic (après 10 jours de fièvre) peuvent recevoir des IgIV s'il persiste une inflammation systémique (augmentation de la CRP ou de la VS) associée à une persistance de la fièvre sans autre explication, ou s'il existe des anévrysmes des artères coronaires. Ceux chez qui la CRP et la VS sont normalisées, sont apyrétiques, et les échographies cardiaques sont normales ne nécessitent pas d'IgIV[5]. Le traitement par IgIV doit être entrepris en cas de récurrence de MK.

Une dose unique d'IgIV à 2g/kg a fait la preuve de son efficacité. Deux méta-analyses ont démontré la supériorité d'une dose forte unique par rapport à des doses plus faibles répétées dans la prévention des AAC[282]–[284]. Une perfusion lente est recommandée.

I.8.1.1.3. Efficacité du traitement

Les méta-analyses comparant les IgIV contre placebo dans la MK ont montré une diminution significative de survenue des AAC parmi les patients traité par IgIV[285], [286]. Le taux d'AAC passe de 20% sans traitement à environ 5% après une dose unique à 2mg/kg d'IgIV[286]. Malgré cela, jusqu'à 20% des patients traités par IgIV développeront une dilatation transitoire des artères coronaires (Zscore entre 2.0 et 2.5)[287].

I.8.1.1.4. Effets secondaires

Les IgIV sont des produits biologiques dérivés du sang et les variations dans la fabrication sont importantes. Ceci explique probablement les différences importantes d'effets secondaires rapportés[288]–[290].

Une méningite aseptique est classiquement décrite, de résolution spontanée et sans séquelle[291]. Récemment ont été décrites des anémies hémolytiques auto immunes à coombs positif suite à des injections d'IgIV[292]–[294].

I.8.1.1.5. Vaccinations

Les vaccinations contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle doivent être repoussées de 11 mois après avoir reçu une dose d'IgIV. Pour les enfants nécessitant malgré tout une vaccination, elle doit être faite, mais la réponse sérologique doit être évaluée à 11 mois des IgIV et la vaccination refaite si la réponse n'est pas adéquate.

I.8.1.2. Aspirine

I.8.1.2.1. Mécanisme d'action et modalités

L'aspirine a une activité anti-inflammatoire à haute dose et une activité anti-agrégante à dose réduite. La dose anti-inflammatoire varie avec aux États-Unis des doses journalières de 80 à 100 mg/kg/j, et en Europe et au Japon des doses de 30 à 50 mg/kg/j. Aucune donnée à ce jour ne suggère de supériorité d'une dose par rapport à l'autre. Il n'existe pas de consensus sur la durée de prescription de la dose anti-inflammatoire, mais la majorité des centres réduisent à dose anti-agrégante après 48 à 72 heures d'apyrexie.

La dose anti-agrégante est de 3 à 5 mg/kg/j. Elle doit être poursuivie pendant 6 à 8 semaines si le patient ne présente pas de preuve d'AAC. Si des AAC persistent, l'aspirine doit être poursuivie à vie.

L'ibuprofène antagonise l'effet anti-agrégant de l'aspirine et doit donc être contre indiqué[295].

I.8.1.2.2. Efficacité

L'aspirine n'a jamais démontré d'efficacité dans la prévention des AAC[296]–[301]. Le seul effet qui ait été démontré dans la phase aigüe de la maladie est la diminution plus rapide de la fièvre[296]. Au vu des effets secondaires, la dose anti-inflammatoire de l'aspirine dans la phase aigüe de la MK est aujourd'hui questionnée.

I.8.1.2.3. Syndrome de Reye

Le syndrome de Reye est une encéphalopathie aigüe avec insuffisance hépatique induite par l'utilisation d'aspirine chez des patients souffrant de varicelle ou de grippe[302]. Ce syndrome a été décrit dans les MK pour les doses anti-inflammatoires de l'aspirine[303]–[305]. Il n'a pas été rapporté de cas de syndrome de Reye en cas de prise de dose anti-agrégante d'aspirine.

En cas de présentation simultanée de MK et de grippe, l'administration d'aspirine doit être évitée. Si nécessaire, un traitement alternatif anti-agrégant doit être mis en place.

I.8.1.2.4. Vaccination

Seuls les vaccins inactivés pour la grippe doivent être administrés en cas de traitement par aspirine à dose anti-agrégante. La vaccination chez les patients MK doit être pratiquée avant la sortie d'hospitalisation en période de grippe. La vaccination doit être réalisée chez le patient et son entourage chaque année tant que le traitement par aspirine est mis en place.

L'aspirine ne doit pas être prescrite dans les 6 semaines après l'administration d'un vaccin contre la varicelle. Si le patient n'a jamais contracté la varicelle, l'enfant doit être vacciné et un autre anti-agrégant plaquettaire doit être prescrit pendant six semaines avant de reprendre le traitement par aspirine.

I.8.1.3. Corticoïdes

L'utilité des corticoïdes dans la MK est soumise à discussion[306]. Deux méta-analyses de 2012 par Zhu et coll.[307] et de 2013 par Chen et coll.[308] ont rapporté que, sur respectivement 8 et 9 études contrôlées randomisées en double aveugle comparant un

groupe IgIV seul et un groupe IgIV associé à une corticothérapie en traitement initial, une diminution des risques d'AAC, de la durée de la fièvre et de l'inflammation étaient retrouvées dans le groupe avec corticothérapie associée[307], [308]. Les effets secondaires étaient mineurs. Ces deux études solides sont en faveur d'une corticothérapie à 2mg/kg/j en traitement initial de la MK.

I.8.2. Résistance aux immunoglobulines

La définition de la résistance aux IgIV est définie comme une recrudescence ou une persistance de la fièvre à au moins 36 heures de la perfusion d'IgIV. Elle concerne 10 à 20 % des patients atteints de MK[309]–[311]. De nombreuses études ont prouvé que les patients résistant aux IgIV sont plus à risque de développer des AAC[312], [313]. Ces patients pourraient par conséquent bénéficier d'un traitement initial plus agressif.

I.8.2.1. Scores prédictifs de la résistance aux immunoglobulines

En 2006, 3 équipes japonaises ont réalisé des scores prédictifs de résistance aux IgIV[314]–[316]. Ces scores sont résumés dans le Tableau 7. Si ces scores ont été validés au sein des populations asiatiques[317], les scores manquent de précision pour prédire la résistance aux IgIV dans les populations européennes[318]–[321]. Des études sont nécessaires afin de parvenir à des scores adaptés à chaque population. Les principaux scores sont résumés dans le Tableau 9.

I.8.3. Traitement des formes résistantes

Il n'existe pas de données suffisamment fiables d'essais thérapeutiques permettant de donner des recommandations pour le traitement des MK résistantes aux IgIV. Les traitements possibles sont résumés dans le Tableau 10.

I.8.3.1. 2^{ème} dose d'IgIV

De nombreux experts recommandent une deuxième dose d'IgIV à 2g/kg. Des séries rétrospectives ont prouvé l'efficacité de ce traitement, mais cette deuxième dose n'a pas fait l'objet d'essais contrôlés randomisés[322], [323].

I.8.3.2. Corticothérapie

Les corticoïdes ont aussi été utilisés chez les patients résistants aux IgIV dans la MK[306]. Des séries de cas et des études observationnelles ont démontré qu'en cas de résistance aux IgIV, une corticothérapie était associée à une amélioration des symptômes et l'absence de progression des AAC[306]–[308], [324]–[326]. *Kobayashi et coll.* [327] sur une étude rétrospective ont comparé l'efficacité de la prednisolone IV suivi d'une diminution progressive (2 mg/kg/j initialement puis diminution progressive sur 2 semaines après la normalisation de la CRP). Les patients du groupe prednisolone avaient des taux d'ACC significativement plus bas que dans le groupe IgIV[327]. Les modalités de traitement pour les corticoïdes n'ont pas été étudiés. La corticothérapie pulsée ou à long terme sont deux options possibles.

Tableau 7 : Principaux scores de risque selon Kobayashi Egami et Sano[314]–[316]

Score de Kobayashi		Score d'Egami	
Sodium \leq 133 mmol/l	+2	< 6 mois	+1
IgIV avant 4 jours	+2	IgIV avant 4 jours	+1
Neutrophiles \geq 80%	+2	Plaquettes \leq 300 000/mm ³	+1
ASAT > 100 UI/l	+2	ALAT > 80 UI/l	+2
CRP \geq 100mg/l	+1	Risque de résistance si score \geq 3	
Age \leq 12 mois	+1	Sensibilité : 78% ; Spécificité : 76% ; VPP : 32% ; VPN : 87%	
Plaquettes \leq 300 000/mm ³	+1		
Risque bas si \leq 3 ; Haut risque si \geq 4			
Sensibilité : 86% ; Spécificité : 68% ;			

Score de Sano
CRP \geq 70 mg/l
Bilirubine totale > 09 mg/dl
ASAT > 200 UI/l
Risque de résistance si 2 des 3 critères
Sensibilité : 77% ; Spécificité : 86% ; VPP : 59% ; VPN : 94%

I.8.3.3. Infliximab

D'anciennes études japonaises font état de hauts niveaux sanguins de TNF- α , une cytokine pro-inflammatoire, dans le plasma des patients atteints de MK[328]. L'infliximab est un anticorps monoclonal avec une haute affinité pour le TNF- α . Une étude rétrospective sur 2 centres qui administraient soit une deuxième dose d'IgIV seule soit de l'infliximab aux patients résistants aux IgIV a montré que les patients recevant l'infliximab avaient une hospitalisation plus courte, une durée de fièvre plus courte, mais que les AAC étaient les mêmes[329]. Les effets secondaires n'étaient pas supérieurs dans le groupe infliximab. Cette étude rétrospective suggère qu'une dose d'infliximab peut être envisagée à la place d'une deuxième perfusion d'IgIV.

I.8.3.4. Cyclosporine

La cyclosporine est un inhibiteur de la calcineurine. Une petite série de 10 patients étudiée par *Tremoulet et coll.*[330] a montré une efficacité dans le contrôle de l'inflammation chez les patients résistants aux IgIV. Une étude pilote mono-bras japonaise a étudié le traitement par cyclosporine chez 28 patients qui étaient toujours fébriles après une deuxième dose d'IgIV[331]. 78% des patients ont répondu à la thérapie. 9 patients ont développé une hyperkaliémie mais sans conséquences cardiovasculaires[331]. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la cyclosporine sur la survenue des AAC dans le cadre des patients résistants.

Tableau 8 : Traitements possibles en cas de résistance aux IgIV

Traitement	Description	Dose
Plus fréquent		
2 ^{ème} dose d'IgIV	Immunoglobulines	2g/kg IV
IgIV + prednisolone		Prednisolone : 2mg/kg/jour IV toutes les 8 heures jusqu'à apyrexie puis relais oral jusqu'à négativation de la CRP puis décroissance progressive sur 2à 3 semaines
Infliximab	Anticorps monoclonaux contre TNF- α	5 mg/kg IV sur 2 heures en injection unique
Traitements alternatifs		
Cyclosporine	Inhibiteur de la calcineurine	IV : 3mg/kg/j toutes les 12 heures PO : 4-8mg/kg/j toutes les 12 heures. Doit être monitoré et les doses ajustées pour obtenir 50-150ng/ml ; pic à 2 heure 300-600 ng/ml
Anakinra	Antagoniste des récepteurs à l'IL-1	2-6 mg/kg/j en injection sous-cutanée
Échanges plasmatiques		

I.8.3.5. Anakinra

Certaines études ont suggéré une efficacité des antagonistes des récepteurs à l'IL-1 comme l'Anakinra[332]–[340]. Des études récentes ont suggéré l'importance de l'IL1 dans la physiopathologie de la MK[341]. *Gene et coll.* grâce à un modèle murin de MK a montré que les souris privées de récepteur à l'IL1 étaient protégées contre les lésions artérielles provoquées[342]. De plus, des injections quotidiennes d'Anakinra, avaient la capacité de prévenir la formation de lésions artérielles chez des souris normales[342]. Une autre étude sur des patients souffrant de MK d'origine taïwanaise a montré une augmentation significative de la résistance au traitement par IGIV chez les patients porteurs de mutation dans les gènes de la famille de l'IL-1[343]. Ces résultats suggèrent une association génétique importante entre l'IL-1 et l'échec d'un traitement par IGIV dans la MK[344], [345].

Une étude rétrospective par *Kone-Paute et coll.* sur l'utilisation de l'Anakinra dans la MK fait état de 11 cas rapportés en France, Italie, Espagne et Royaume-Uni[339]. Les raisons principales à l'utilisation de l'Anakinra étaient la persistance de la fièvre (8/11) ; une dilatation coronaire progressive (7/11) ; la persistance de symptômes cliniques (2/11) ; la persistance d'une inflammation biologique (6/11) ; et un KSS dans 1 cas. Tous les cas ont eu une apyrexie en 3 à 6 jours et une décroissance concomitante des marqueurs biologiques. Sur les 11 cas, les AAC ont toutes régressé sauf pour 2 patients. L'Anakinra est actuellement en essai clinique afin d'en établir l'efficacité dans la MK. En France, l'étude Kawakinra actuellement en cours, est une étude de phase IIa évaluant l'efficacité et la sécurité de l'Anakinra. Une étude similaire aux États-Unis est en cours du nom de KawaKids.

I.8.3.6. Échanges plasmatiques

Des essais cliniques non contrôlés ont montré une efficacité des échanges plasmatiques sur l'incidence des AAC[346], [347]. Du fait des risques de l'échange plasmatique, cette thérapeutique doit être réservée aux patients chez qui tous les traitements raisonnables ont été essayés.

II.1. Cas rapporté numéro 1 : Cholécystite alithiasique aigüe chez un garçon de 3 ans

Lucas, trois ans et demi a été admis dans un hôpital périphérique pour des douleurs abdominales fébriles. Dans ses antécédents familiaux ont été notés une spondylarthrite ankylosante chez sa mère, un syndrome de Chiari chez sa grande sœur de 10 ans, une surdité congénitale bilatérale chez son demi-frère maternel, un syndrome anti-synthétase chez une tante maternelle et une mort subite du nourrisson d'un oncle paternel. Avant son admission, le patient n'avait présenté aucun symptôme significatif. Le jour de l'admission, l'examen clinique retrouvait une fièvre jusqu'à 40°C apparue la veille et une douleur abdominale diffuse avec défense généralisée. Le patient a été pris en charge dans le service de pédiatrie générale de l'hôpital.

Les examens complémentaires réalisés à l'entrée retrouvaient une CRP à 250 mg/l, une PCT à 20 ng/ml, l'hémoglobine était à 9g/dl, les plaquettes à 46 000/mm³, les leucocytes à 3 300/mm³. Trois hémocultures ont été réalisées, toutes négatives. Un examen cytbactériologique des urines n'a pas retrouvé de leucocyturie et l'examen bactériologique est revenu négatif.

Devant la persistance et l'intensité des douleurs, un scanner abdominal a été réalisé au troisième jour d'hospitalisation retrouvant une cholécystite alithiasique. Une antibiothérapie IV par cefotaxime, metronidazole et gentamicine a immédiatement été instaurée et l'enfant transféré le lendemain dans le service de soins continus du CHU référent.

L'examen clinique à l'admission aux urgences pédiatriques du CHU retrouvait une fièvre à 39.3°C, une tachycardie à 154 bpm sans signe d'insuffisance circulatoire. Il était noté une défense abdominale généralisée, l'enfant était geignard et présentait une raideur méningée et une hyperesthésie cutanée.

La numération formule sanguine (NFS) à l'arrivée montrait une tri-cytopénie avec une hémoglobine à 9.7 g/dl, les plaquettes étaient à 46 000 / mm³, les leucocytes étaient à 3 290 / mm³, les polynucléaires neutrophiles (PNN) étaient à 2 340/mm³, les lymphocytes étaient à 490/mm³, les monocytes étaient à 0/mm³, les réticulocytes étaient à 18 800/mm³. Un myélogramme a été réalisé dont la cytologie était en faveur d'une très forte réaction médullaire sans argument de malignité ni d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM).

Une PL a mis en évidence un liquide d'aspect clair, pas d'hématie, les éléments étaient à 6/mm³ dont 6 polynucléaires, 11 lymphocytes et 8 cellules indifférenciées. La culture sera rendue négative en 5 jours.

La CRP était à 281 mg/l, l'albumine à 24.5 g/l.

Les ASAT étaient à 50 UI/l, ALAT à 47 UI/l, phosphatases alcalines à 202 UI/l, gamma-GT à 122 UI/l, lipasémie à 5 UI/l.

Il a été retrouvé une insuffisance cardiaque avec une Troponine ultra-sensible inférieure à 14 ng/l et un NT-proBNP à 3969 ng/l.

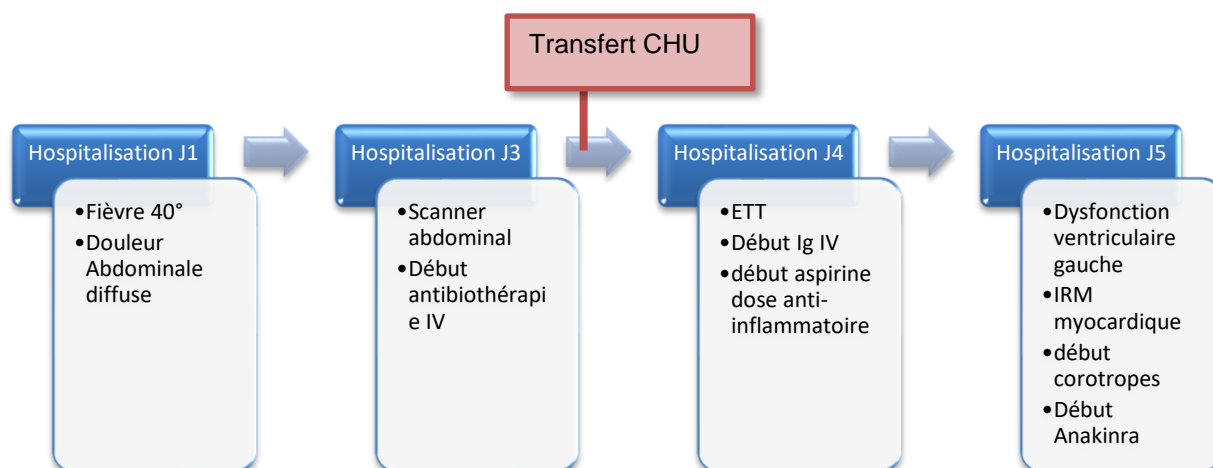
L'ensemble des examens complémentaires sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Principaux résultats biologiques (cas n°1)

			J1	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J11	J14
Biochimie											
CRP	mg/l		250	281		227	251	122	57	17	5
PCT	ng/ml		20								
albumine	g/l			24,5	14	29,4			26,5	31,4	39,1
ASAT	UI/l			50	27	36					93
ALAT	UI/l			47	28	27					57
P-AL	UI/l			202	164						168
Gamma-GT	UI/l			122	74						188
Troponine US	ng/l			0	0		31		19		
NT-poBNP	ng/l			3969	29117	27557	14521	24607	16587		
Cytologie											
Leucocytes	Giga/l		3,3	3,29	2,49	8,69	9,99	2,78	4,05	5,12	5,53
Hémoglobine	g/dl		9	9,7	8	10	9,7	9,9	9,9	10,5	10,7
plaquettes	Giga/l		46	46	65	95	81	68	127	300	453
PNN	Giga/l			2,34	1,5	6,97	7,86	2,22	2,32	2,52	2,6
Lymphocytes	Giga/l			0,49	0,6	16,2	1,84	1,26	1,3	1,91	2,6
VS	mm			35	50					35	53
Hémostase											
TCA (M/T)				1,4	1,25						
TP	%			70	77						
INR				1,27	1,19						
Fibrinogène	g/l			5,34	4,13						
Facteur II	%			62							
Facteur X	%			88							
Facteur V	%			104							

L'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) a montré une dilatation coronaire initiale prédominante sur la coronaire droite jusqu'à 3.5 mm (Z-score +4.23), et à gauche jusqu'à 2.2 mm (z-score +2.2). Les atteintes coronaires étaient fusiformes et il n'y avait pas de signe échographique en faveur d'une myocardite ou d'une péricardite. Un traitement par Ig IV (2g/kg) couplé à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire (80 mg/kg/jour) a été instauré.

Figure 16 : chronologie



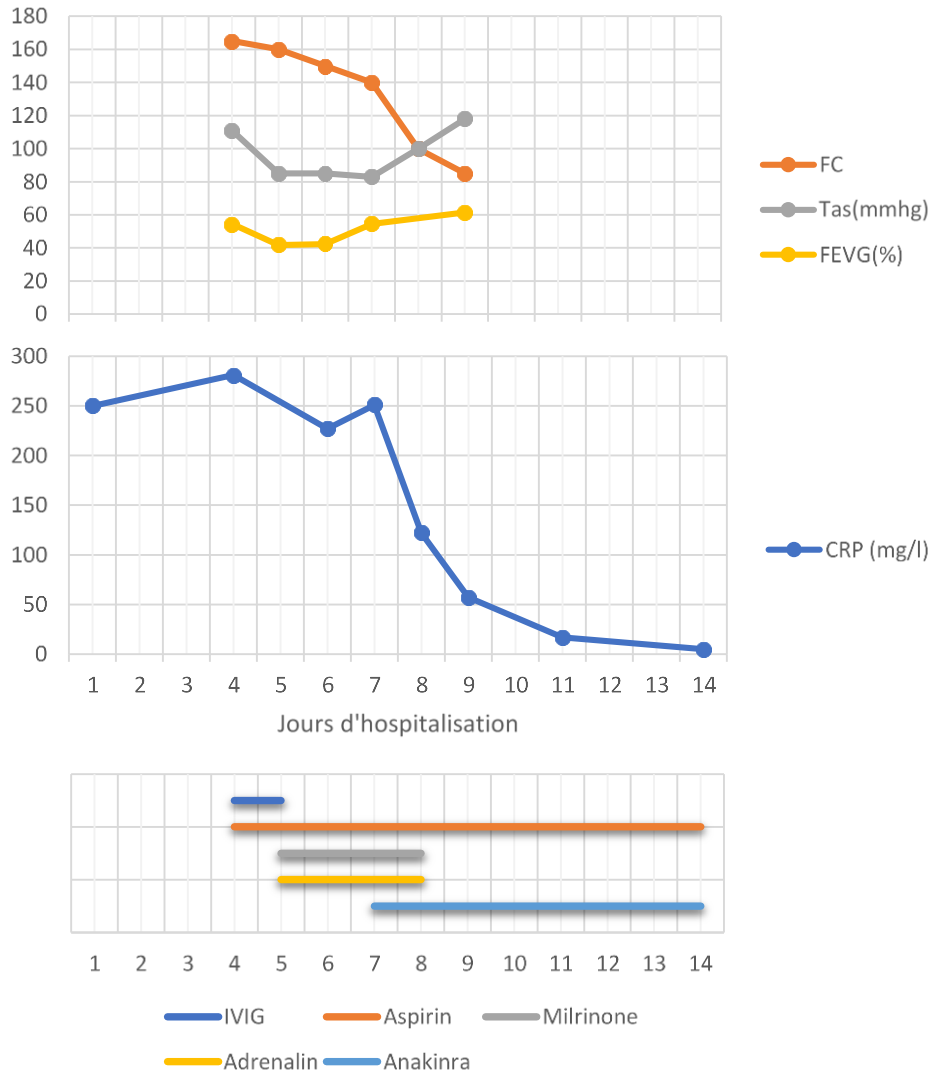
A 24 heures de l'admission en soins continus, apparition de signes de dysfonction ventriculaire gauche nécessitant un soutien par adrénaline et milrinone. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) myocardique confirmera une dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FeVG) estimée à 45%. Des difficultés techniques ne permettront pas de confirmer par l'imagerie la myocardite clinico biologique.

La gravité clinique et le pronostic défavorable associé à ce tableau clinique de Kawasaki Shock syndrome (KSS) ont justifié l'introduction d'un traitement par inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) de type Anakinra (KINERET) à 2 mg/kg/jour pendant 14 jours au total. Le déroulement chronologique est résumé dans la Figure 16.

Les antibiotiques ont été maintenus respectivement 6 jours (céfotaxime et métronidazole) et 48 heures au total (gentamicine soit 2 injections).

La fonction ventriculaire gauche s'est progressivement améliorée et un sevrage en amine a pu être réalisé au bout de 72 heures (Figure 17).

Figure 17: Évolution de la CRP, la fréquence cardiaque (FC), la tension artérielle systolique (Tas) et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport au temps



A la sortie d'hospitalisation, il persistait une dilatation coronaire prédominante sur la coronaire droite, pour laquelle un suivi cardiologique hebdomadaire a été mis en place. L'évolution de la dilatation coronaire droite est résumée dans le Tableau 10. Le traitement par Anakinra (Kinéret) a été poursuivi pour 14 jours au total et l'aspirine à dose anti-agrégante maintenue pour 1 an au total.

Tableau 10 : Evolution des Z-score

Semaines post IgIV	1	2	3	4
Coronaire gauche				
Tronc	3 mm (Z-score +1.57)	2.2 mm (Z-score NI)	1.4 mm (Z-score -0.91)	3 mm (Z-score +1.48)
IVA	2mm (Z-score +0.46)	1.8 mm (Z-score NI)	2.3mm (Z-score +1.27)	2 mm (Z-score +0.39)
Coronaire droite				
Proximale	3 mm (Z-score +2.2)	2.3 mm (Z-score +0.49)	1.4 mm (Z-score NI)	3 mm (Z-score +2.09)
Médiane	2.7 mm (Z-score +2.17)	3 mm (Z-score +2.9)	1.9 mm (Z-score NI)	3 mm (Z-score +2.81)

IgIV : immunoglobuline intraveineuse ; IVA : interventriculaire antérieure ; NI : normal

II.2. Cas rapporté numéro 2 : cholestase chez un garçon de 4 ans et demi

Valentin, quatre ans et demi, a été admis dans un hôpital périphérique pour un tableau clinique associant otite moyenne aiguë (OMA) avec fièvre persistante, douleurs abdominales, vomissements. Ses antécédents personnels principaux étaient une allergie aux macrolides (réaction urticarienne). Il n'existait pas d'antécédents familiaux particuliers.

L'anamnèse débute 4 jours avant l'hospitalisation par une rhinopharyngite fébrile qui a été traitée par une association amoxicilline et acide clavulanique (80 mg/kg/j) et corticothérapie (dose non connue) par le médecin traitant.

Le patient a été admis au service de pédiatrie générale pour persistance de la fièvre depuis 4 jours sous traitement antibiotique bien conduit et apparition de douleurs abdominales et vomissements depuis la veille. L'examen clinique à l'entrée retrouvait une pression artérielle à 104/73 mmHg, une fréquence cardiaque à 141 battements par minutes, une température à 39°C et une saturation à 97% en air ambiant. L'état général était marqué par une asthénie ainsi que des signes de déshydratation modérés (cernes et sécheresse des muqueuses). L'examen abdominal retrouvait une douleur en hypochondre droit avec débord hépatique de 2 cm, sans défense ni contracture, avec un teint ictérique. L'examen ORL retrouvait une OMA bilatérale avec pharynx érythémateux et une adénopathie cervicale gauche douloureuse. L'examen dermatologique retrouvait une éruption cutanée de type morbilliforme apparue le jour de l'hospitalisation, débutant au niveau du tronc avec progression sur les membres. Il existait un œdème des mains. Le reste de l'examen était sans particularités.

Les examens complémentaires réalisés dès l'admission retrouvaient une CRP à 46 mg/l, l'hémoglobine à 13.1 g/dl, les plaquettes à 346 000/mm³, les leucocytes à 7 500/mm³, les ASAT à 170 UI/l (4 fois la normale), les ALAT à 573 UI/l (14 fois la normale), phosphatases alcalines à 378 UI/l, gamma-GT à 227 UI/l (4 fois la normale), bilirubine totale à 107 µmol/l, bilirubine conjuguée à 92 µmol/l, lipase 161 UI/l (3 fois la normale), sodium à 135 mmol/l et une créatinine plasmatique modérément augmentée à 48 µmol/l. Une hémoculture et une coproculture ont été réalisées, rendues toutes les deux négatives en 5 jours. Un examen cytobactériologique des urines a montré une leucocyturie aseptique à 290 000 leucocytes/ml. La virologie des selles était négative pour le rotavirus, l'adénovirus et le norovirus. Les sérologies pour les hépatites A, C, E étaient négatives, la sérologie hépatite B était en faveur d'une vaccination et les sérologies CMV, EBV, parvovirus B19, VZV étaient toutes négatives. Les résultats biologiques sont résumés dans le Tableau 11.

Une échographie abdominale a mis en évidence une vésicule biliaire alithiasique a paroi fine, pas de dilatation des voies biliaires intra ou extra hépatiques, un parenchyme hépatique normal, un pancréas sans anomalie, une absence d'anomalie rénale.

L'antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique a été poursuivie pour un total de 7 jours dans le cadre de l'OMA bilatérale et une hydratation IV a été mise en place.

Devant la majoration de la symptomatologie douloureuse abdominale, l'apparition de vomissements bilieux et la persistance d'une hyperthermie à 40°C de manière permanente, un scanner abdominopelvien a été réalisé qui ne retrouvait pas de signe de cholécystite ni de péritonite.

Le diagnostic de MK a été retenu au 4^{ème} jour d'hospitalisation devant l'apparition d'une chéilite et d'une conjonctivite bilatérale. Dans le même temps a été débuté un traitement par Ig IV (2 g/kg) associé à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire (85 mg/kg/j). Une échographie cardiaque a été réalisée le 6^{ème} jour d'hospitalisation qui ne montrait pas d'anomalie coronaire. Il a été retrouvé une fuite mitrale de grade 1 sans lien évident avec la pathologie suspectée.

L'apyrexie a été obtenue le jour même du début du traitement. Disparition progressive de tous les symptômes et notification d'une desquamation des extrémités à J11 du début des symptômes.

Le traitement par aspirine a été modifié à des doses anti-agrégantes à 5mg/kg/jour dès apyrexie pour une durée de 6 semaines jusqu'au prochain contrôle d'échographie cardiaque.

Sur le plan biologique, normalisation progressive de la CRP, de la cytolyse hépatique et de la cholestase.

Le patient est rentré à domicile après 9 jours d'hospitalisation.

		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Biochimie											
CRP	mg/l	46	51			117	42	21	10		3
albumine	g/l				25,8	21,2	20,4		26,6		31,4
créatinine	μmol/l	48	46	46	39	30	26	30	31		
urée	mmol/l	7,5	6	9,4	6,5	5,5	3,9	3,2	3,9		
ASAT	UI/l	170	80	56		20	26	27			
ALAT	UI/l	573	362	290		66	51	45			
P-AL	UI/l	378	313	256		199					
Gamma-GT	UI/l	227	186	137		77					
bili tot	μmol/l	107	82	68		22					
Bili conj	μmol/l	92	74	62		21					
Cytologie											
Leucocytes	Giga/l	7,7	8,01	12	14,7	26,53	21,06	14,67	15,82		24,3
Hb	g/dl	13,1	11,8	11,3	10,2	9,8	9,8	10	9,8		9,8
plaquettes	Giga/l	346	316	293	268	343	428	509	556		745
PNN	Giga/l	5,8	5,85	9,14	9,36	18,84	9,96	7,16	7,28		8,19
Lymphocytes	Giga/l	1,35	1,52	1,77	3,44	4,64	6,89	5,16	5,85		11,79
VS	mm				61		69	69	94		81
Hémostase											
TCA (M/T)		0,97	1,04	0,95							
TP	%	53	65	80							
INR											
Fibrinogène	g/l	7,12	6,6	6,3		4,64					
Facteur II	%	72	74								
Facteur X	%	79	86								
Facteur V	%	97	101								

III.1. Les atteintes digestives de la maladie de Kawasaki

Le cas rapporté numéro 1 est une MKA sur une présentation de cholestase alithiasique compliquée d'un KSS. Si l'on reprend les critères AHA pour le diagnostic de MKA (Figure 15), la présentation clinique ne permettait pas de suspecter le diagnostic de MK.

L'association entre la MK et l'hydrocholécyste est connue depuis la fin des années 1970 sous la forme de cas rapportés isolés[348]–[353]. Grâce à l'amélioration de l'échographie, de plus en plus de cas d'hydrocholécystes ont été diagnostiqués et reconnus comme entité clinique de la MK avec une incidence allant de 5 à 14%[348], [354].

Une étude par *Chen et coll.* basée sur des échographies de la vésicule biliaire, trouvait parmi une série de n = 71 patients souffrant de MK, n = 16 patients (21%) souffrant d'hydrocholécyste dont n = 5 (31%) de cholécystite alithiasique[225]. Seules quelques études ont rapporté des cas de cholécystites alithiasiques[355]–[357].

Une étude prospective par *Baker et coll.* rapportait que sur n = 198 patients inclus, n=120 patients (61%) avait souffert d'au moins un symptôme digestif dans les 10 jours précédents le diagnostic de MK[224]. Les symptômes gastro-intestinaux sont donc fréquents, cependant si leur présentation est brutale, ils peuvent conduire à une mauvaise orientation diagnostique.

Dans une étude par *Hou et coll.* trois cas d'abdomens chirurgicaux avaient été pris en charge dans un service chirurgical pour suspicion d'appendicite, occlusion intestinale et cholécystite obstructive[356]. Ces trois patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Les symptômes digestifs ont persisté et certains signes cliniques typiques de MK sont apparus, ce qui a permis de poser le diagnostic de MK[356].

Une étude rétrospective par *Zulian et coll.* décrivait une cohorte de n = 219 patients diagnostiqués MK[358]. Les patients présentant un abdomen chirurgical étaient n = 10 (4.6%), et 9/10 étaient des MKA[358]. Cinq patients ont bénéficié d'une laparotomie (associée dans deux cas à une appendicectomie et deux cas à une cholécystectomie). Trois patients ont bénéficié d'un drainage biliaire transcutané, un patient a eu une endoscopie digestive en urgence pour hématémèse et un a eu une biopsie hépatique transcutanée. Les diagnostics postopératoires étaient un hydrocholécyste avec cholestase chez cinq patients, iléus paralytique chez trois patients, appendicite sur vascularite chez un patient et une hémorragie duodénale sur vascularite chez un patient[358]. La prise en charge chirurgicale avait été décidée majoritairement car les caractéristiques cliniques ne permettaient pas de suspecter le diagnostic de MK.

Le premier cas rapporté présentait donc de grands risques d'augmentation de morbi-mortalité. En effet, la présentation clinique atypique par des symptômes digestifs est à risques d'errance diagnostique. Or une étude par *Anderson et coll.* en 2005 a montré que les patients diagnostiqués après 10 jours de fièvre avaient 2.8 fois plus de risque de développer des anévrismes des artères coronaires[359], [360].

Une étude rétrospective par *Taddio et coll.* a exploré les causes de cholestase ictérique fébrile dans 2 centres italiens sur 7 ans. Parmi les n = 24 patients, la première cause d'ictère cholestatiques fébrile était l'hépatite virale (n = 13), la deuxième était la MK (n = 5), la troisième était médicamenteuse (n = 4) et un patient avait un kyste du cholédoque et le dernière une cholestase lithiasique. Les 5 patients présentaient une forme atypique de MKA.

III.2. Le Kawasaki disease shock syndrome

Le KSS a été décrit pour la première fois en 2009 par *Kanegaye et coll.*[270]. La description clinique était les patients souffrant de MK avec signes de choc qui était décrit initialement comme une hypotension artérielle systolique pour l'âge, une diminution de la pression artérielle systolique > 20% , ou des signes d'hypoperfusion périphériques (tachycardie, temps de recoloration cutané prolongé, extrémités froides, pouls périphériques diminués, oligurie ou un changement d'état neurologique non expliqué par d'autre conditions)[270].

Les études suivantes sur le KSS ont repris les même critères diagnostiques que *Kanegaye et coll.*[265], [266], [268], [272]–[274], [278]. Le Tableau 12 résume les caractéristiques clinique, biologique, échographique et les taux de résistance au traitement par IgIV des KSS. Les taux de KSS parmi les cas de MK vont de 5 à 7% dans les études rétrospectives[268], [270], [273]. Dans toutes les études, le taux d'AAC est supérieur dans le groupe KSS en comparaison au groupe MK sans signe de choc[265], [266], [268], [272]–[274], [278]. Les signes cliniques spécifiques au KSS étaient majoritairement des signes gastrointestinaux[268], [270], [273]. Les taux de résistance aux IgIV étaient supérieurs dans le groupe KSS par rapport au groupe MK sans signe de choc[265], [266], [268], [272]–[274], [278]. Les caractéristiques biologiques les plus fréquemment retrouvées dans le groupe KSS par rapport au groupe MK sans signe de choc sont des taux de CRP plus hauts et des taux d'albumine et de plaquettes plus bas.

La prise en charge du KSS se fait principalement par les soins de supports. La question de savoir si l'injection d'immunoglobuline intraveineuse a un effet positif direct reste à ce jour sans réponse.

Tableau 11 : Résumé des études sur les KSS

Références	Type d'étude	Années de recueil	Pays	Nombre de cas			Caractéristiques cliniques principales	Caractéristiques biologiques			AAC			Resistance aux IgIV			Traitements repris
				Total	KSS	KD		KSS	KD	p	KSS	KD	p				
Kanegaye et coll.	Prospective épidémiologique	Mai 2003 à avril 2007	États-Unis	187	13 (6.9%)	174 (93.1%)	NR	Taux d'Hb plus bas (p = 0.02), plaquettes plus basses (p < 0.001) CRP plus élevée (p = 0.003)	8 (62%)	20 (23%)	0.08	6 (43%)	32 (18%)	0.03	NR		
Zhang et coll	Rétrospective	Février 2012 à février 2017	Chine	NR	11	NR	Lymphadénopathies n = 11 (100%), éruption cutanée n = 10 (91%), hyperémie conjonctivale n = 10 (91%), œdème des extrémités n = 9 (81%)	Hypoalbuminémie n = 10 (91%), insuffisance hépatique n = 8 (72%), anémie n = 8 (72%)	9 (81%)			5 (45%)	NR	NR	NR		
Gàmez-Gonzàles et coll.	Rétrospective épidémiologique	Janvier 2000 à Janvier 2012	Mexique	214	11 (5%)	203 (95%)	Signes gastrointestinaux (91% vs 30% p < 0.001), ischémie cardiaque (27% vs 1% p < 0.001)	CRP plus élevé (p = 0.046)	10 (91%)	118 (58%)	0.001	6 (60%)	24 (12%)	<0.01	2 ^{ème} injection IgIV associée à une corticothérapie		
Ma et coll.	Rétrospective cas/contrôle	Janvier 2010 à Mars 2017	Chine	45	21 (47%)	24 (53%)	Pas de différence significative entre les 2 groupes	CRP plus élevée (p = 0.044), albumine plus basse (p = 0.01), PCT plus élevée (p = 0.00), BNP plus élevé (p = 0.002) troponine plus élevée (p = 0.019)	6 (28%)	2 (8.3%)	0.076	4 (19%)	0	0.025	2 ^{ème} injection IgIV		

Tableau 12 suite

Références	Type d'étude	Années de recueil	Pays	Nombre de cas			Caractéristiques cliniques principales KSS	Caractéristiques biologiques principales KD	AAC		Résistance aux IGIV			Traitements entrepris p	
				Total					KSS	KD	KSS	KD			
Chen et coll.	Rétrospective cas/contrôle	Janvier 2001 à Décembre 2011	Chine	36	9 (25%)	27 (75%)	Pas de différence significative entre les 2 groupes	CRP plus élevée (p = 0.02), albumine plus basse (p = 0.02), plaquettes plus basses (p < 0.001)	7 (78%)	3 (11%)	< 0.001	2 (22.2%)	0	0.06	2 ^{ème} injection IgIV
Taddio et coll.	Rétrospective épidémiologique	Janvier 2012 à Décembre 2014	Italie	84	5 (6%)	79 (94%)	Signes gastrointestinaux (60% vs 9% p = 0.011)	Taux d'Hb plus bas (p = 0.003), plaquettes plus basses (p < 0.001) CRP plus élevée (p = 0.005), hyponatrémie (p = 0.004), albumine plus basse (p = 0.015), troponine plus élevée (p = 0.000), coagulopathie de consommation (p = 0.003)	3 (60%)	13 (16%)	0.045	3 (60%)	23 (29%)	0.169	2 ^{ème} injection IgIV
Dominguez et coll.	Rétrospective cas/contrôle	1995 à 2007	Etats-Unis	56	14 (25%)	42 (75%)	Pas de différence significative entre les 2 groupes	Plaquettes plus basses (p < 0.001) CRP plus élevée (p < 0.001), albumine plus basse (p = 0.020)	6 (43%)	8 (19%)	0.09	9 (64%)	2 (5%)	<0.001	2 ^{ème} injection IgIV, infliximab, corticothérapie

III.3. Maladie de Kawasaki sans fièvre

La fièvre peut être totalement absente en cas de MK. Ce cas de figure reste cependant rare, seulement 11 cas à travers le monde ont été recensés. Tous les cas trouvés dans la littérature étaient âgés de moins de 5 ans et 60% avaient moins de 1 an, les signes cliniques était majoritairement atypiques et 10 des 11 patients avaient présenté une induration de la cicatrice de BCG, 60% des cas présentaient des AAC[361]–[369]. Le détail de ces cas cliniques de MK sans fièvre sont présentés dans le Tableau 13

Références	[365]	[363]	[366]	[364]	[366]	[361]	[368]	[368]	[367]	[367]	[369]
Age	3mois	2 ans	5 ans	17 mois	3 mois	7 mois	7 mois	13 mois	1 an	1 an	3 mois
Sexe	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin	Féminin	Féminin
Signes cliniques		Conjonctivite, arthrite	Conjonctivite, éruption cutanée, langue framboisée, adénopathies, lignes de Beau	Conjonctivite, lèvres fissurées, gonflement et douleur des extrémités, desquamation des extrémités	Conjonctivite, lèvres fissurées, gonflement et douleur des extrémités, adénopathies, irritabilité, difficultés alimentaires	Desquamation des extrémités, réactivation de la cicatrice de BCG	Conjonctivite, éruption cutanée, réactivation de la cicatrice de BCG, diarrhées	Conjonctivite, lèvres fissurées, réactivation de la cicatrice de BCG	Conjonctivite, éruption cutanée, lèvres fissurées, gonflement et desquamation des extrémités, diarrhée, réactivation de la cicatrice de BCG	Éruption cutanée, langue framboisée, gonflement des extrémités, réactivation de la cicatrice de BCG	Diarrhées, convulsions, réactivation de la cicatrice de BCG
CRP (mg/l)	16.79	41	102	54	158		94	16.5	0.3	7.1	96.7
VS (mm/h)				75	40		125		22		120
AAC	Zscore + 6.2 sur l'artère coronaire gauche	Zscore entre +2 et + 2.5	Normal	Normal	Anévrisme de 7mm sur l'artère coronaire droite	Zscore + 2.8 sur l'artère coronaire gauche	Zscore + 8.0 sur l'artère coronaire gauche et +7.4 sur la droite	Zscore + 7.2 sur l'artère coronaire gauche et +5.8 sur la droite	Normal	Normal	Artère coronaire gauche à 3.3 mm et 5.1 mm pour la droite
Traitement	Aspirin + IgIV	Aspirin	Non traité	Aspirine + IgIV	Aspirine + IgIV	IgIV	Aspirine + IgIV	Apsirine + cyclosporine	Aspirine + IgIV	Aspirine + IgIV	Aspirine + IgIV
Suites	Régression de l'AAC en 6 semaines	Régression totale des AAC en 1 an	Taux de plaquettes normal à 2 mois	Amélioration clinico biologique en 10 jours	Diminution de progressive de l'anévrisme	Régression de l'AAC	Régression des AAC en 5 mois	Régression des AAC en 8 mois	Non renseigné		Persistance des AAC à 10 mois

Tableau 13 : résumé des cas de maladie de Kawasaki sans fièvre

Chapitre IV. Conclusion

Le premier cas clinique constitue au regard de la littérature actuelle une première en ce qui concerne la prise en charge d'un KSS avec un traitement par Anakinra instauré rapidement.

Ce cas suggère une double interrogation. La première est sur le diagnostic des MKA. En effet le seul diagramme de décision à la disposition du praticien est celui de l'AHA, et nous avons pu constater une de ses limites dans le cas du patient numéro 1. Cette présentation clinique et la revue de la littérature indique que les atteintes digestives fébriles de l'enfant doivent être particulièrement redoutées.

La prise en charge des KSS, de description sémiologique récente, ne bénéficie pas de recommandation claire. Le seul cas publié de KSS ayant eu un traitement par Anakinra concerne un garçon de 2 ans au Pays-Bas[370]. La présentation initiale était une MK classique avec éruption cutanée, conjonctivite et œdèmes des extrémités. Une myocardite sévère a entraîné un état de choc réfractaire ayant nécessité une oxygénation extracorporelle (ECMO) pendant 3 jours, avec une fièvre persistante après décanulation. Deux doses d'IGIV ont été administrées, associées à des doses de méthylprédnisolone sans efficacité sur les symptômes. L'Anakinra a été mis en place à 1 mg/kg pendant 7 jours et a montré une efficacité. Dans ce cas, le KSS a entraîné une défaillance importante et l'Anakinra a été prescrit en dernière ligne suivant un protocole que l'on peut qualifier de classique. L'originalité de notre cas est que nous n'avons pas souhaité attendre une très probable résistance aux IVIG, décrite dans le KSS. Le gain de temps réalisé a pu permettre d'éviter une possible dégradation hémodynamique plus sévère.

Chapitre V. Annexes

Le cas clinique numéro 1 est présenté à la manière d'un concise report et sera soumis à la publication au Journal of clinical Rheumatology.

Le cahier des charges pour l'écriture d'un concise report est respecté à savoir un résumé de maximum 250 mots, un article de maximum 1000 mots et pas plus de 15 références.

V.1. Concise report version Anglaise

V.1.1. Abstract

Background: Kawasaki disease (KD) is an acute self-limited systemic vasculitis. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is an effective treatment of this disease and decreases the risk of coronary artery aneurysms (CAA) to less than 5%. The optimal treatment for IVIG non-responsive patients remains controversial. Interleukin-1 receptor antagonists (IL-1RA) such as anakinra might be an interesting choice in severe cases. Kawasaki disease shock syndrome (KSS) has been described as a shock-like state in the acute phase of KD. This form of KD is of poor prognosis.

Case report: We report a 3 year old boy with an atypical KD (KDA) with a cholecystitis. He quickly turned into a KSS with hemodynamic instability and hypotension. Inotropic treatment was needed. Worsening of cardiac failure despite IVIG treatment (one injection), and medical knowledge of poor prognosis of KSS, quickly led to Anakinra treatment (2 mg/kg/day). Clinical symptoms dramatically improved.

Conclusion: To our knowledge, this case is the first KDA with KSS treated by Anakinra on nearly first line therapy. Further studies are required to determine if this treatment strategy is effective in KSS.

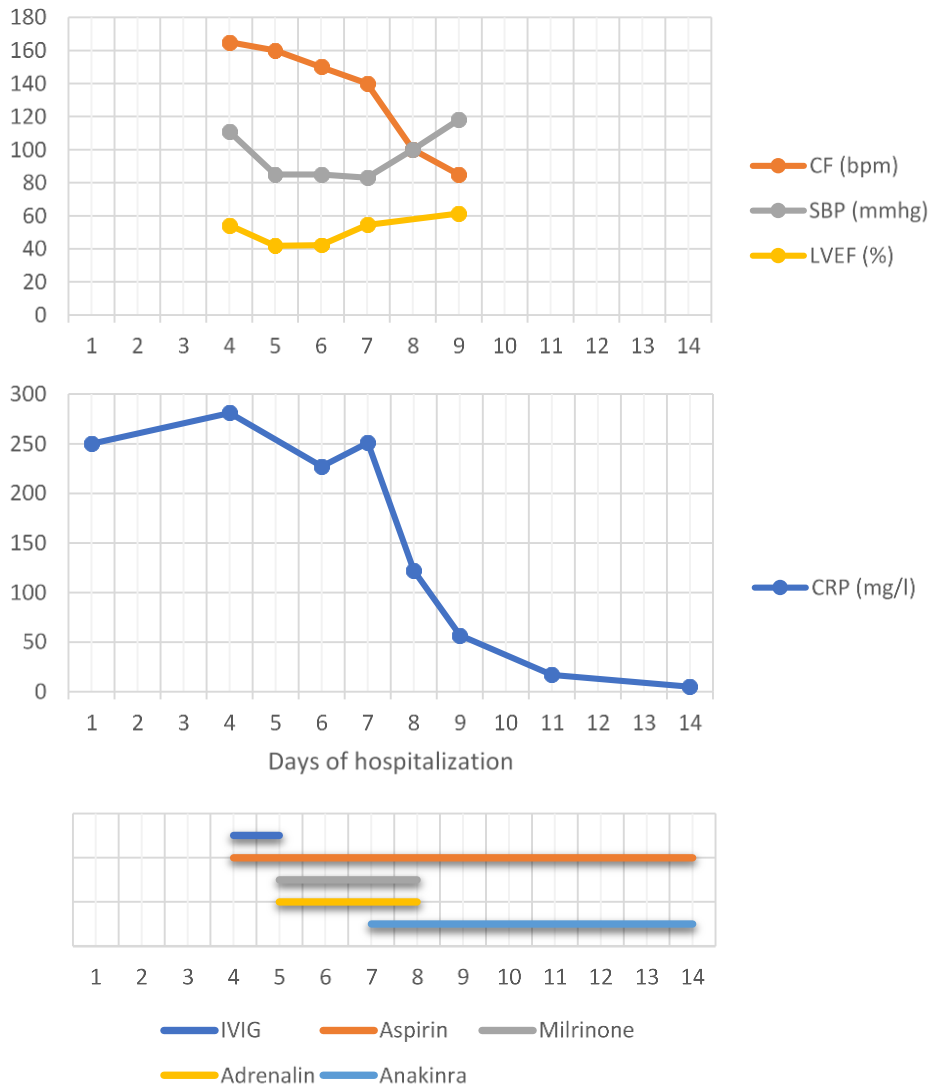
V.1.2. Background

Kawasaki Disease (KD) is an acute self-limited systemic vasculitis of medium vessels mainly affecting children under 5 years of age. Diagnosis is set on clinical criteria. Lack of criteria lead to atypical KD (KDA). Without treatment, coronary artery aneurysms (CAA) occur in 20-25% of KD[5]. Treatment with Intravenous immunoglobulin (IVIG) allowed decreasing occurrence of CAA to less than 5%[7]. Association with steroids has showed an efficiency in preventing CAA in the Japanese population[371]. Optimal treatment for IVIG non-responsive patients remains controversial. Infliximab[333], Etanercept[372], plasma exchange[334] or cyclosporine[373] have been used, with inconstant results . Recently some reports have suggested effectiveness of interleukin-1 receptor antagonists (IL-1RA) as Anakinra[339]. *Kanegaye and coll.* described the term KD shock syndrome (KSS)[270] as an hemodynamic failure during the acute phase of KD[270]. This form of KD is of poor prognosis with higher rates of death and severe cardiological complications^{8, 10}. We report a case of KDA complicated with KSS successfully treated by Anakinra.

V.1.3. Case report

A 3 year old boy presented in emergency with a one day fever and a very intense abdominal pain associated with clinical peritoneal inflammation. Blood tests showed biological signs of inflammation with a C Reactive Protein (CRP) level at 250 mg/l, and a Procalcitonin level (PCT) measured at 20 ng/ml, hemoglobin was 9 g/dl, platelets count was 46000/mm³ low white blood cell count was 3300/mm³. Blood cultures, Cytobacteriological examination of urine sample including culture remained all negatives. An abdominal computed tomodensitometry was performed at day 3 of hospitalization and revealed alithiasis cholecystitis with peritoneal fluid. Intravenous antibiotic treatment including cefotaxime, metronidazole and gentamycin was prescribed. The patient was subsequently referred to the intense care unit (ICU) of the university pediatric hospital. Patient examination showed a 39°C fever, hearth rate at 154 bpm without clinical cardio-circulatory failure, a diffuse abdominal pain and a meningeal syndrome. Blood tests confirmed the triple cytopenia. A myelogram showed no evidence of Macrophage Activation Syndrome (MAS) but an intense and non-specifically medullar reaction. Lumbar puncture showed aseptic meningitis with negatives bacterial cultures. CRP level was 281 mg/l, albuminemia was significantly lowered (24.5 g/l). Cardiac echography showed significant right (3.5 mm Z score + 4.23) and left (2.2 mm Z score +2.2) coronary artery dilatation. There was no evidence for pericardial effusion or myocarditis. There was a biological myocarditis with an increase of NT-pro BNP at 3969 ng/l (N < 500) and of troponin at 31 ng/l (N < 14 ng/l). KDA was diagnosed and an immediate intra-venous polyvalent immunoglobulin treatment (posology 2g/kg) was initiated. 24 hours after initiation of the treatment, fever was still on and a left ventricular dysfunction quickly developed with decreased left ventricular ejection fraction at 45%. Inotropic agents were used for hemodynamic stabilization. Onset of Anakinra treatment was decided regarding clinical severity and poor prognosis associated with KSS. Posology of Anakinra (KINERET) was 2 mg/kg/day for 14 days. Clinical symptoms dramatically improved with apyrexia and regression of the left ventricular dysfunction.

Figure 1 : Evolution of CRP, la cardiac frequency (CF), systolic blood pressure (SBP) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in relation to time



No side effects were noted. The evolution of biological and clinical and biological aspects are resumed in Figure 1. At hospital discharge a right coronary dilatation persisted and a cardiac follow up was set up.

V.1.4. Discussion

Recent studies have suggested an important role for IL-1 in the pathogenesis of KD[341]. A retrospective study by *Kone-Paut and al.*[339] About the use of Anakinra in KD reports 11 cases in France, Italia, Spain et United-Kingdom. The reason of using Anakinra was ongoing fever (7/11); persistent of clinical symptoms (2/11) ; progressive coronary dilatation (7/11) ; persistent of biological inflammation (6/11). Anakinra was use in second to third therapy after a second IVIG infusion.

Improvement of all cases after Anakinra was noted. United States (Kawakids) and European (Kawakinra) phase IIa trials using Anakinra treatment in Kawasaki disease are ongoing. *Kanegaye and al.*, in 2009, identified and described for the first time KSS[270]. Clinical description was defined as the presence of hemodynamic instability (systolic hypotension for age, a sustained decrease in systolic blood pressure from baseline of $\geq 20\%$ or clinical signs of poor perfusion) with accompanying features of KD[270]. KSS rates among KD ranges from 5 to 7%[268], [270], [273]. Cardiac complications (coronary artery aneurysmal formation, valvular regurgitation, and persistent ventricular diastolic dysfunction) of delayed treatment of KSS are more common compared to KD without shock[268], [270], [273]. The only other case report of KSS treated by Anakinra is about a 2 year-old boy in Netherland[370]. The boy had initially a classical clinical presentation of KD. A severe myocarditis developed and resulted in refractory shock requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for 3 days, with a persistent fever after decannulation. Two doses of IVIG were given with methylprednisolone, and no improvement was noted. Anakinra was started at 1mg/kg for 7 days and clinical symptoms dramatically improved. In this case, this patient showed a severe cardiac dysfunction. Anakinra was used as a rescue treatment after failure of a well-conducted classical protocol. Our case report is the first reporting the use of Anakinra treatment at nearly first line therapy in KD. Aware of the poor prognosis of KSS and of an expected resistance of IVIG, clinicians decided to avoid losing time for the onset of an efficient treatment. We think that this clinical decision did prevent the patient suffering of more severe cardiac complication.

V.1.5. Conclusion

This case report is to our knowledge the first describing the management of a KSS with Anakinra treatment at nearly first line therapy.

Poor prognosis of KSS, possibility of a fast clinical worsening and, as in other severe KD, an expected IVIG resistance may suggest clinicians to choose Anakinra treatment not only as a rescue therapy.

Chapitre VI. Liste des abréviations

Acide ribonucléique	ARN	Intra Veineuse	IV
American Heart Association	AHA	Kawazaki shock syndrome	KSS
Angiopoiétin	ANGPT	Mycobactéries non tuberculeuses	MNT
Anomalie des artères coronaires	AAC	Lymphocytes T helpers de type 17	Th17
Streptococcal pyrogenic exotoxin C	SPEC	Lymphocytes T régulateurs	Treg
Artérite nécrosante	AN	Maladie de Kawazaki	MK
Bacille de Calmette et Guérin	BDC	Maladie de Kawazaki atypique	MKA
Bactéries gram-négative	BG-	Maladie de Kawazaki Complète	MKC
C reactive protein	CRP	Mycobacterium avium complex	MAC
Caspase 3	CASP3	N-terminal pro brain natriuretic peptide	NT-proBNP
Cellule t helper	Th	Numération formule sanguine	NFS
Cellules endothéliales	CE	Otite moyenne aiguë	OMA
Cellules présentatrices de l'antigène	CPA	Paralysie faciale périphérique	PFP
Coagulation intravasculaire disséminée	CIVD	Patients atteints d'infection autre que MK	PI
Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II	CMH-II	Patients contrôles sains	PCS
Acide désoxyribonucléique	ADN	Polymerase chain reaction	PCR
Etudes d'association pangénomique	EAPG	Polynucléaires neutrophiles	PNN
Cocci gram-positifs	CG+	Portion variable de la chaîne bêta	Vβ
Deoxyuridine 5-triphosphate nucléotidohydrolase	dUTPase	Prolifération luminale myofibroblastique	PLM
Etats Unis	EU	Récepteur des cellules T	RCT
Facteur nucléaire des lymphocytes T activés	FNTA	Récepteur toll-like	RTL
Forkhead/boxed helix transcription factor P3	FoxP3	retinoic acid-related orphan receptor γt	ROR-γt
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	FeVG	Single nucleotide polymorphisms	SNP
Fragment Fc du récepteur de l'IgG IIa	FCGR2A	Subaiguë ou chronique	SA/C
Gamma glutamyl transpeptidase	G-GT	Sulfaméthoxazole triméthoprim	SMX-TMP
Heat-shock protein	HSP	Super antigènes	SAG
Human leukocyte antigen	HLA	Syndrome d'activation macrophagique	SAM
Imagerie par résonance magnétique	IRM	Tomodensitométrie	TDM
Immunoglobuline	Ig	Toxic shock syndrome toxin 1	TSST1
Indice de masse corporelle	IMC	Transcription growth factor-β	TGF-β
Inositol triphosphate	IP3	Tumor necrosis factor-α	TNF-α
Inositol-triphosphate 3-kinase	ITPKC	Tyrosine kinase des lymphocytes B	KLB
Insuffisance aortique	Iao	Vascular endothelial growth factor	VEGF
Insuffisance mitrale	IM	Vitesse de sédimentation	VS
Interféron-gamma	INF-γ	Yersinia pseudotuberculosis	YP
Interleukine	IL	YP dérivé de mitogène	YPM

Chapitre VII. Bibliographie

- [1] T. Kawasaki, « Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases », *THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL*, vol. 21, n° 11, p. 18, 2002.
- [2] H. Kato *et al.*, « Long-term Consequences of Kawasaki Disease », *Circulation*, sept. 1996.
- [3] A. S. Dajani *et al.*, « Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. », *Circulation*, vol. 87, n° 5, p. 1776-1780, mai 1993.
- [4] K. A. Taubert, A. H. Rowley, et S. T. Shulman, « Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever », *The Journal of Pediatrics*, vol. 119, n° 2, p. 279-282, août 1991.
- [5] B. W. McCrindle *et al.*, « Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association », *Circulation*, vol. 135, n° 17, avr. 2017.
- [6] K. Durongpisitkul, V. J. Gururaj, J. M. Park, et C. F. Martin, « The Prevention of Coronary Artery Aneurysm in Kawasaki Disease: A Meta-analysis on the Efficacy of Aspirin and Immunoglobulin Treatment », *Pediatrics*, vol. 96, n° 6, p. 1057-1061, déc. 1995.
- [7] K. Furusho *et al.*, « HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN FOR KAWASAKI DISEASE », *The Lancet*, vol. 324, n° 8411, p. 1055-1058, nov. 1984.
- [8] J. W. Newburger *et al.*, « The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin », *New England Journal of Medicine*, vol. 315, n° 6, p. 341-347, août 1986.
- [9] M. Terai et S. T. Shulman, « Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose », *The Journal of Pediatrics*, vol. 131, n° 6, p. 888-893, déc. 1997.
- [10] N. Makino *et al.*, « Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015–2016 », *Pediatrics International*, vol. 61, n° 4, p. 397-403, avr. 2019.
- [11] R. C. Holman *et al.*, « Racial/Ethnic Differences in the Incidence of Kawasaki Syndrome among Children in Hawai'i », *Hawaii Med J*, vol. 69, n° 8, p. 194-197, août 2010.
- [12] R.-K. R. Chang, « The Incidence of Kawasaki Disease in the United States Did Not Increase Between 1988 and 1997 », *PEDIATRICS*, vol. 111, n° 5, p. 1124-1125, mai 2003.
- [13] R. L. Davis, « Kawasaki Syndrome in Washington State », p. 4.
- [14] R. C. Holman, A. T. Curns, E. D. Belay, C. A. Steiner, et L. B. Schonberger, « Kawasaki Syndrome Hospitalizations in the United States, 1997 and 2000 », *PEDIATRICS*, vol. 112, n° 3, p. 495-501, sept. 2003.
- [15] R. C. Holman, E. D. Belay, K. Y. Christensen, A. M. Folkema, C. A. Steiner, et L. B. Schonberger, « Hospitalizations for Kawasaki Syndrome Among Children in the United States, 1997–2007 »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, p. 1, janv. 2010.
- [16] R. A. Maddox *et al.*, « Recurrent Kawasaki disease, United States and Japan », *Pediatr Int*, vol. 57, n° 6, p. 1116-1120, déc. 2015.
- [17] J. C. Burns *et al.*, « Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective », *PLoS One*, vol. 8, n° 9, sept. 2013.



- [18] A. Harnden, R. Mayon-White, R. Perera, D. Yeates, M. Goldacre, et D. Burgner, « Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 28, n° 1, p. 21-24, janv. 2009.
- [19] E. Salo, « Kawasaki Disease in Finland in 1982–1992 », *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 25, n° 4, p. 497-502, janv. 1993.
- [20] B. Schiller, A. Fasth, G. Bjorkhem, et G. Elinder, « Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features », *Acta Paediatrica*, vol. 84, n° 7, p. 769-774, juill. 1995.
- [21] M. Lynch, R. C. Holman, A. Mulligan, E. D. Belay, et L. B. Schonberger, « Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland, 1996 through 2000 »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 22, n° 11, p. 959-962, nov. 2003.
- [22] T. K. Fischer, R. C. Holman, K. L. Yorita, E. D. Belay, M. Melbye, et A. Koch, « Kawasaki Syndrome in Denmark »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 26, n° 5, p. 411-415, mai 2007.
- [23] T. Heuclin *et al.*, « Increased Detection Rate of Kawasaki Disease Using New Diagnostic Algorithm, Including Early Use of Echocardiography », *The Journal of Pediatrics*, vol. 155, n° 5, p. 695-699.e1, nov. 2009.
- [24] A. Mauro *et al.*, « Kawasaki disease: an epidemiological study in central Italy », *Pediatr Rheumatol Online J*, vol. 14, avr. 2016.
- [25] J. W. Newburger *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*, vol. 110, n° 17, p. 2747-2771, oct. 2004.
- [26] M. Piram *et al.*, « La maladie de Kawasaki (MK) en France : données du registre Kawanet 2011–2014 », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 141, n° 12, p. S253-S254, déc. 2014.
- [27] Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara, I. Oki, M. Watanabe, et H. Yanagawa, « Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results from the Nationwide Survey in 2005-2006 », *J Epidemiol*, vol. 18, n° 4, p. 167-172, août 2008.
- [28] A. Mozzi, C. Pontremoli, et M. Sironi, « Genetic susceptibility to infectious diseases: Current status and future perspectives from genome-wide approaches », *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 66, p. 286-307, déc. 2018.
- [29] M. S. Green, « The Male Predominance in the Incidence of Infectious Diseases in Children: A Postulated Explanation for Disparities in the Literature », *International Journal of Epidemiology*, vol. 21, n° 2, p. 381-386, 1992.
- [30] J. C. Burns *et al.*, « Kawasaki Disease: A Brief History », *Pediatrics*, vol. 106, n° 2, p. e27-e27, août 2000.
- [31] J. Zhu *et al.*, « Host response to cytomegalovirus infection as a determinant of susceptibility to coronary artery disease: sex-based differences in inflammation and type of immune response », *Circulation*, vol. 102, n° 20, p. 2491-2496, nov. 2000.
- [32] A. Harnden, B. Alves, et A. Sheikh, « Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data », *BMJ*, vol. 324, n° 7351, p. 1424-1425, juin 2002.
- [33] « Kawasaki disease in Australia, 1993-95 ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1717439/>. [Consulté le: 29-août-2019].
- [34] R.-K. R. Chang, « Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997 », *Pediatrics*, vol. 109, n° 6, p. e87, juin 2002.



- [35] D. M. Bell, D. M. Morens, R. C. Holman, E. S. Hurwitz, et M. K. Hunter, « Kawasaki syndrome in the United States 1976 to 1980 », *Am. J. Dis. Child.*, vol. 137, n° 3, p. 211-214, mars 1983.
- [36] Z.-D. Du *et al.*, « Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Beijing from 1995 through 1999 », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 21, n° 2, p. 103-107, févr. 2002.
- [37] V. E. Pitzer *et al.*, « Modelling seasonal variations in the age and incidence of Kawasaki disease to explore possible infectious aetiologies », *Proc Biol Sci*, vol. 279, n° 1739, p. 2736-2743, juill. 2012.
- [38] D. E. Bronstein, A. N. Dille, J. P. Austin, C. M. Williams, L. A. Palinkas, et J. C. Burns, « Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998 », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 19, n° 11, p. 1087-1091, nov. 2000.
- [39] X. Rodó *et al.*, « Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns », *Scientific Reports*, vol. 1, p. 152, nov. 2011.
- [40] K. S. Barron, « Kawasaki disease in children », *Curr Opin Rheumatol*, vol. 10, n° 1, p. 29-37, janv. 1998.
- [41] F. Altammar et B. Lang, « Kawasaki Disease in the neonate: case report and literature review », *Pediatr Rheumatol Online J*, vol. 16, juill. 2018.
- [42] G. V. Camp *et al.*, « Adult onset Kawasaki disease diagnosed by the echocardiographic demonstration of coronary aneurysms », *European Heart Journal*, vol. 16, n° 8, p. 1155-1157, août 1995.
- [43] Y. Nakamura, H. Yanagawa, T. Ojima, T. Kawasaki, et H. Kato, « Cardiac sequelae of Kawasaki disease among recurrent cases », *Archives of Disease in Childhood*, vol. 78, n° 2, p. 163-165, févr. 1998.
- [44] A. H. Rowley *et al.*, « Detection of Antigen in Bronchial Epithelium and Macrophages in Acute Kawasaki Disease by Use of Synthetic Antibody », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 190, n° 4, p. 856-865, août 2004.
- [45] J. White, A. Herman, A. M. Pullen, R. Kubo, J. W. Kappler, et P. Marrack, « The V beta-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice », *Cell*, vol. 56, n° 1, p. 27-35, janv. 1989.
- [46] J. Thibodeau, G. Croteau, N. Labrecque, et R. P. Sekaly, « Les superantigènes bactériens : agents pathogènes ou outils thérapeutiques », *médecine/sciences*, vol. 9, n° 5, p. 605, 1993.
- [47] A. H. Rowley *et al.*, « IgA Plasma Cell Infiltration of Proximal Respiratory Tract, Pancreas, Kidney, and Coronary Artery in Acute Kawasaki Disease », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 4, p. 1183-1191, 2000.
- [48] A. H. Rowley, C. A. Eckerley, H. M. Jäck, S. T. Shulman, et S. C. Baker, « IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome », *J. Immunol.*, vol. 159, n° 12, p. 5946-5955, déc. 1997.
- [49] S. Sriskandan, L. Faulkner, et P. Hopkins, « Streptococcus pyogenes: Insight into the function of the streptococcal superantigens », *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 39, n° 1, p. 12-19, janv. 2007.
- [50] A. R. Spaulding, W. Salgado-Pabón, P. L. Kohler, A. R. Horswill, D. Y. M. Leung, et P. M. Schlievert, « Staphylococcal and Streptococcal Superantigen Exotoxins », *Clin Microbiol Rev*, vol. 26, n° 3, p. 422-447, juill. 2013.



- [51] L. Faulkner, A. Cooper, C. Fantino, D. M. Altmann, et S. Sriskandan, « The Mechanism of Superantigen-Mediated Toxic Shock: Not a Simple Th1 Cytokine Storm », *The Journal of Immunology*, vol. 175, n° 10, p. 6870-6877, nov. 2005.
- [52] G. Kroemer, « Glucocorticoid-mediated Control of the Activation and Clonal Deletion of Peripheral T Cells In Vivo By Jos6 Angel Gonzalo, Ana Gonzlez-Garda, CarlosMartinez-A. », p. 8, 1993.
- [53] « Programmed cell death and extrathymic reduction of Vbeta8+ CD4+ T cells in mice tolerant to Staphylococcus aureus enterotoxin B. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1670963>. [Consulté le: 28-août-2019].
- [54] H. R. MacDonald, S. Baschieri, et R. K. Lees, « Clonal expansion precedes anergy and death of Vβ8+ peripheral T cells responding to staphylococcal enterotoxin Bin vivo », *European Journal of Immunology*, vol. 21, n° 8, p. 1963-1966, août 1991.
- [55] T. Herrmann, R. K. Lees, H. Robson MacDonald, et S. Baschieri, « In vivo responses of CD4+ and CD8+ cells to bacterial superantigens », *European Journal of Immunology*, vol. 22, n° 7, p. 1935-1938, juill. 1992.
- [56] E. Muraille *et al.*, « Staphylococcal enterotoxin B induces an early and transient state of immunosuppression characterized by V beta-unrestricted T cell unresponsiveness and defective antigen-presenting cell functions », *J. Immunol.*, vol. 158, n° 6, p. 2638-2647, mars 1997.
- [57] S. Florquin et L. Aaldering, « Superantigens: a tool to gain new insight into cellular immunity », *Res. Immunol.*, vol. 148, n° 6, p. 373-386, août 1997.
- [58] M. E. Hamel, E. E. Eynon, H. F. J. Savelkoui, A. van Oudenaren, A. M. Kruisbeek, et M. M. Davis, « Activation and re-activation potential of T cells responding to staphylococcal enterotoxin B », *International Immunology*, vol. 7, n° 7, p. 1065-1077, 1995.
- [59] « Proliferation is a prerequisite for bacterial superantigen-induced T cell apoptosis in vivo », *J Exp Med*, vol. 181, n° 6, p. 2283-2287, juin 1995.
- [60] J. E. McCormack, J. Kappler, et P. Marrack, « Stimulation with specific antigen can block superantigen-mediated deletion of T cells in vivo. », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 91, n° 6, p. 2086-2090, mars 1994.
- [61] R. S. M. Yeung, « The etiology of Kawasaki disease: a superantigen-mediated process », *Progress in Pediatric Cardiology*, vol. 19, n° 2, p. 115-122, déc. 2004.
- [62] C. Turesson, « Endothelial Expression of MHC Class II Molecules in Autoimmune Disease », *Current Pharmaceutical Design*, vol. 10, n° 2, p. 129-143, janv. 2004.
- [63] P. A. Brogan, V. Shah, N. Klein, et M. J. Dillon, « Vβ-restricted T cell adherence to endothelial cells: A mechanism for superantigen-dependent vascular injury », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 50, n° 2, p. 589-597, 2004.
- [64] K. Kulhankova *et al.*, « The Superantigen Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Alters Human Aortic Endothelial Cell Function », *Infect Immun*, vol. 86, n° 3, févr. 2018.
- [65] D. Y. Leung, H. C. Meissner, D. R. Fulton, D. L. Murray, B. L. Kotzin, et P. M. Schlievert, « Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome », *Lancet*, vol. 342, n° 8884, p. 1385-1388, déc. 1993.
- [66] K. Matsubara *et al.*, « Development of serum IgM antibodies against superantigens of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes in Kawasaki disease », *Clin Exp Immunol*, vol. 143, n° 3, p. 427-434, mars 2006.
- [67] T. Toyosaki, T. Yoshioka, Y. Tsuruta, T. Yutsudo, M. Iwasaki, et R. Suzuki, « Definition of the mitogenic factor (MF) as a novel streptococcal superantigen that is different from



- streptococcal pyrogenic exotoxins A, B, and C », *European Journal of Immunology*, vol. 26, n° 11, p. 2693-2701, 1996.
- [68] T. Yoshioka *et al.*, « Polyclonal expansion of TCRBV2- and TCRBV6-bearing T cells in patients with Kawasaki disease », *Immunology*, vol. 96, n° 3, p. 465-472, mars 1999.
- [69] T. Suenaga, H. Suzuki, S. Shibuta, T. Takeuchi, et N. Yoshikawa, « Detection of Multiple Superantigen Genes in Stools of Patients with Kawasaki Disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 155, n° 2, p. 266-270, août 2009.
- [70] A. Morita, Y. Imada, H. Igarashi, et T. Yutsudo, « Serologic Evidence That Streptococcal Superantigens Are Not Involved in the Pathogenesis of Kawasaki Disease », *Microbiology and Immunology*, vol. 41, n° 11, p. 895-900, 1997.
- [71] M. Gupta-Malhotra, A. Viteri-Jackson, W. Thomas, et J. B. Zabriskie, « Antibodies to highly conserved peptide sequence of staphylococcal and streptococcal superantigens in Kawasaki disease », *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 76, n° 2, p. 117-121, avr. 2004.
- [72] D. Y. M. Leung *et al.*, « Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 140, n° 6, p. 742-746, juin 2002.
- [73] D. F. Talkington, S. B. Schwartz, R. E. Besser, et K. B. Waites, « Emerging from Obscurity: Understanding Pulmonary and Extrapulmonary Syndromes, Pathogenesis, and Epidemiology of Human Mycoplasma pneumoniae Infections », 2001.
- [74] A. Ferwerda, H. A. Moll, et R. de Groot, « Respiratory tract infections by Mycoplasma pneumoniae in children: a review of diagnostic and therapeutic measures », *European Journal of Pediatrics*, vol. 160, n° 8, p. 483-491, août 2001.
- [75] S. Jiang *et al.*, « Early diagnosis and follow-up of chronic active Epstein-Barr-virus-associated cardiovascular complications with cardiovascular magnetic resonance imaging », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 31, août 2016.
- [76] N. J. Marchette, M. E. Melish, R. Hicks, S. Kihara, E. Sam, et D. Ching, « Epstein-Barr Virus and Other Herpesvirus Infections in Kawasaki Syndrome », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 161, n° 4, p. 680-684, avr. 1990.
- [77] H. Kikuta *et al.*, « Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease », *Nature*, vol. 333, n° 6172, p. 455-457, juin 1988.
- [78] H. Kikuta, S. Matsumoto, Y. Yanase, T. Kawasaki, F. Mizuno, et T. Osato, « Recurrence of Kawasaki Disease and Epstein-Barr Virus Infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 162, n° 5, p. 1215-1215, nov. 1990.
- [79] S. Fuse, E. Fujinaga, T. Mori, T. Hotsubo, Y. Kuroiwa, et M. Morii, « Children with Kawasaki disease are not infected with Epstein-Barr virus », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 29, n° 3, p. 286-287, mars 2010.
- [80] M. Okano, G. M. Thiele, Y. Sakiyama, S. Matsumoto, et D. T. Purtle, « Adenovirus infection in patients with Kawasaki disease », *Journal of Medical Virology*, vol. 32, n° 1, p. 53-57, sept. 1990.
- [81] H. Shike *et al.*, « ADENOVIRUS, ADENO-ASSOCIATED VIRUS AND KAWASAKI DISEASE », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 24, n° 11, p. 1011, nov. 2005.
- [82] E. Song *et al.*, « Clinical and Virologic Characteristics May Aid Distinction of Acute Adenovirus Disease from Kawasaki Disease with Incidental Adenovirus Detection », *The Journal of Pediatrics*, vol. 170, p. 325-330, mars 2016.



- [83] P. Jaggi, A. E. Kajon, A. Mejias, O. Ramilo, et A. Leber, « Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? », *Clin Infect Dis*, vol. 56, n° 1, p. 58-64, janv. 2013.
- [84] M. Muniain-Ezcurra *et al.*, « Kawasaki disease and parvovirus B19 infection in an adult HIV-1-infected patient », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 4, n° 10, p. 609-610, oct. 1998.
- [85] K. Hagiwara, T. Yoshida, H. Komura, et F. Kishi, « Isolation of human herpesvirus-6 from an infant with kawasaki disease », p. 1.
- [86] D. Johnson et P. Azimi, « KAWASAKI DISEASE ASSOCIATED WITH KLEBSIELLA PNEUMONIAE BACTEREMIA AND PARAINFLUENZA TYPE 3 VIRUS INFECTION », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 4, n° 1, p. 100, janv. 1985.
- [87] T. W. Kuijpers, T. J. Herweijer, L. Schölvinck, P. M. Wertheim-Van Dillen, et E. M. A. Van De Veer, « Kawasaki disease associated with measles virus infection in a monozygotic twin »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 19, n° 4, p. 350-353, avr. 2000.
- [88] J. Mekmullica, C. Pancharoen, J. Deerojanawong, P. Lertsapcharoen, U. Thisyakorn, et C. Thisyakorn, « Concomitant dengue infection and Kawasaki disease in an infant: a case report and literature review », *J Med Assoc Thai*, vol. 88, n° 3, p. 436-439, mars 2005.
- [89] D.-H. Lee et H.-P. Huang, « Kawasaki disease associated with chickenpox: report of two sibling cases », *Acta Paediatr Taiwan*, vol. 45, n° 2, p. 94-96, avr. 2004.
- [90] D. Rigante *et al.*, « Kawasaki syndrome and concurrent Coxsackie virus B3 infection », *Rheumatology International*, vol. 32, n° 12, p. 4037-4040, déc. 2012.
- [91] F. Esper, E. D. Shapiro, C. Weibel, D. Ferguson, M. L. Landry, et J. S. Kahn, « Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease », p. 4.
- [92] C. Catalano-Pons, C. Giraud, F. Rozenberg, J.-F. Meritet, P. Lebon, et D. Gendrel, « Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 13, n° 12, p. 1220-1222, déc. 2007.
- [93] N. Konishi *et al.*, « A case of Kawasaki disease with coronary artery aneurysms documenting Yersinia pseudotuberculosis infection », *Acta Paediatrica*, vol. 86, n° 6, p. 661-664, 1997.
- [94] C. P. Maury, E. Salo, et P. Pelkonen, « Circulating interleukin-1 beta in patients with Kawasaki disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, n° 25, p. 1670-1671, déc. 1988.
- [95] I. H. Choi *et al.*, « Clonal expansion of CD8+ T cells in Kawasaki disease », *J. Immunol.*, vol. 159, n° 1, p. 481-486, juill. 1997.
- [96] C. H. Meissner et D. Y. M. Leung, « Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 19, n° 2, p. 91-94, févr. 2000.
- [97] K. Matsubara et T. Fukaya, « The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease »:, *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 20, n° 3, p. 298-303, juin 2007.
- [98] T. Horinouchi *et al.*, « Yersinia pseudotuberculosis infection in Kawasaki disease and its clinical characteristics », *BMC Pediatr*, vol. 15, nov. 2015.
- [99] P. Vincent, E. Salo, M. Skurnik, H. Fukushima, et M. Simonet, « Similarities of Kawasaki Disease and Yersinia pseudotuberculosis Infection Epidemiology »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 26, n° 7, p. 629-631, juill. 2007.



- [100] R. Donadini et B. A. Fields, « *Yersinia pseudotuberculosis* Superantigens », in *Chemical Immunology and Allergy*, G. Marone, Éd. Basel: KARGER, 2007, p. 77-91.
- [101] H. Fukushima *et al.*, « Geographical Heterogeneity between Far Eastern and Western Countries in Prevalence of the Virulence Plasmid, the Superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-Derived Mitogen, and the High-Pathogenicity Island among *Yersinia pseudotuberculosis* Strains », *J Clin Microbiol*, vol. 39, n° 10, p. 3541-3547, oct. 2001.
- [102] C.-L. Wang, Y.-T. Wu, C.-A. Liu, H.-C. Kuo, et K. D. Yang, « Kawasaki disease: infection, immunity and genetics », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 24, n° 11, p. 998-1004, nov. 2005.
- [103] S. Yokota *et al.*, « Presence in Kawasaki disease of antibodies to mycobacterial heat-shock protein HSP65 and autoantibodies to epitopes of human HSP65 cognate antigen », *Clin. Immunol. Immunopathol.*, vol. 67, n° 2, p. 163-170, mai 1993.
- [104] G. Sireci, F. Dieli, et A. Salerno, « T cells recognize an immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasaki disease. », *Mol Med*, vol. 6, n° 7, p. 581-590, juill. 2000.
- [105] Y. Tatano, T. Shimizu, et H. Tomioka, « Unique Macrophages Different from M1/M2 Macrophages Inhibit T Cell Mitogenesis while Upregulating Th17 Polarization », *Sci Rep*, vol. 4, févr. 2014.
- [106] K. Takahashi, T. Oharaseki, et Y. Yokouchi, « Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease », *International Journal of Rheumatic Diseases*, vol. 21, n° 1, p. 31-35, janv. 2018.
- [107] M. M.-H. Guo, W.-N. Tseng, C.-H. Ko, H.-M. Pan, K.-S. Hsieh, et H.-C. Kuo, « Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease », *Allergy*, vol. 70, n° 3, p. 310-318, mars 2015.
- [108] S. Nagata *et al.*, « Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki disease », *Immunology*, vol. 128, n° 4, p. 511-520, déc. 2009.
- [109] M. Rahman, J. Steuer, P. Gillgren, A. Hayderi, A. Liu, et J. Frostegård, « Induction of Dendritic Cell-Mediated Activation of T Cells From Atherosclerotic Plaques by Human Heat Shock Protein 60 », *J Am Heart Assoc*, vol. 6, n° 11, nov. 2017.
- [110] C. Grundtman, S. B. Kreutmayer, G. Almanzar, M. C. Wick, et G. Wick, « Heat Shock Protein 60 and Immune Inflammatory Responses in Atherosclerosis », *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 31, n° 5, p. 960-968, mai 2011.
- [111] Q. Xu *et al.*, « Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis », *Lancet*, vol. 341, n° 8840, p. 255-259, janv. 1993.
- [112] Zhu Jianhui *et al.*, « Antibodies to Human Heat-Shock Protein 60 Are Associated With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease », *Circulation*, vol. 103, n° 8, p. 1071-1075, févr. 2001.
- [113] S. Takeshita, H. Kawase, M. Yamamoto, T. Fujisawa, I. Sekine, et S. Yoshioka, « Increased Expression of Human 63-kD Heat Shock Protein Gene in Kawasaki Disease Determined by Quantitative Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction », *Pediatric Research*, vol. 35, n° 2, p. 179-182, févr. 1994.
- [114] S. Nagata, Y. Yamashiro, M. Fujimori, Y. Chiba, Y. Ohtsuka, et T. Shimizu, « Antimicrobial therapy using sulfamethoxazole trimethoprim for Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin », *Open Journal of Pediatrics*, vol. 01, n° 03, p. 27-29, 2011.



- [115] S. Nagata, « Causes of Kawasaki Disease—From Past to Present », *Front. Pediatr.*, vol. 7, 2019.
- [116] N. Principi, D. Rigante, et S. Esposito, « The role of infection in Kawasaki syndrome », *Journal of Infection*, vol. 67, n° 1, p. 1-10, juill. 2013.
- [117] J. Muneuchi *et al.*, « Cardiovascular Complications Associated with Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection », *Pediatric Cardiology*, vol. 30, n° 3, p. 274-281, avr. 2009.
- [118] H. Kikuta *et al.*, « Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms », *The Journal of Pediatrics*, vol. 123, n° 1, p. 90-92, juill. 1993.
- [119] M.-E. Ariza, R. Glaser, P. T. P. Kaumaya, C. Jones, et M. V. Williams, « The EBV-Encoded dUTPase Activates NF- κ B through the TLR2 and MyD88-Dependent Signaling Pathway », *The Journal of Immunology*, vol. 182, n° 2, p. 851-859, janv. 2009.
- [120] S. J. Popper, V. E. Watson, C. Shimizu, J. T. Kanegaye, J. C. Burns, et D. A. Relman, « Gene Transcript Abundance Profiles Distinguish Kawasaki Disease from Adenovirus Infection », *J Infect Dis*, vol. 200, n° 4, p. 657-666, août 2009.
- [121] A. H. Rowley, S. T. Shulman, B. T. Spike, C. A. Mask, et S. C. Baker, « Oligoclonal IgA Response in the Vascular Wall in Acute Kawasaki Disease », *The Journal of Immunology*, vol. 166, n° 2, p. 1334-1343, janv. 2001.
- [122] A. H. Rowley *et al.*, « Cloning the arterial IgA antibody response during acute Kawasaki disease », *J. Immunol.*, vol. 175, n° 12, p. 8386-8391, déc. 2005.
- [123] A. H. Rowley, S. C. Baker, J. M. Orenstein, et S. T. Shulman, « Searching for the cause of Kawasaki disease — cytoplasmic inclusion bodies provide new insight », *Nature Reviews Microbiology*, vol. 6, n° 5, p. 394-401, mai 2008.
- [124] A. Nakamura, K. Ikeda, et K. Hamaoka, « Aetiological Significance of Infectious Stimuli in Kawasaki Disease », *Front Pediatr*, vol. 7, juin 2019.
- [125] U. R, Y. M, N. Y, et Y. H, « Kawasaki disease in parents and children », *Acta Paediatrica*, vol. 92, n° 6, p. 694-697, janv. 2003.
- [126] M. Dergun, A. Kao, S. B. Hauger, J. W. Newburger, et J. C. Burns, « Familial Occurrence of Kawasaki Syndrome in North America », *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 159, n° 9, p. 876-881, sept. 2005.
- [127] R. Uehara, M. Yashiro, Y. Nakamura, et H. Yanagawa, « Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease », *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 158, n° 12, p. 1166-1169, déc. 2004.
- [128] Y. Onouchi, « Genetics of Kawasaki Disease », *Circulation Journal*, vol. 76, n° 7, p. 1581-1586, 2012.
- [129] K. L. Yoon, « Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease », *Korean J Pediatr*, vol. 58, n° 3, p. 84-88, mars 2015.
- [130] S. Kato *et al.*, « HLA antigens in Kawasaki disease », *Pediatrics*, vol. 61, n° 2, p. 252-255, févr. 1978.
- [131] N. Fildes, J. C. Burns, J. W. Newburger, W. Klitz, et A. B. Begovich, « The HLA class II region and susceptibility to Kawasaki disease », *Tissue Antigens*, vol. 39, n° 2, p. 99-101, févr. 1992.
- [132] E. Maggioli, C. Boiocchi, M. Zorzetto, S. Mannarino, G. Bossi, et M. Cuccia, « HLA class III genes involvement in Kawasaki disease: a case-control study in Caucasian population », *Int. J. Immunogenet.*, vol. 41, n° 1, p. 44-53, févr. 2014.



- [133] J. Yang *et al.*, « [The correlation between Kawasaki disease and polymorphisms of Tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 gene promoter] », *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, vol. 41, n° 8, p. 598-602, août 2003.
- [134] K. H. Fukiko Ichida, « Utility of TNF-Î± as a Biomarker and the Possibility of anti-TNF-Î± Therapy for Kawasaki Diseases », *Pediatrics & Therapeutics*, vol. 05, n° 03, 2015.
- [135] J. C. Burns *et al.*, « Family-based association analysis implicates IL-4 in susceptibility to Kawasaki disease », *Genes Immun.*, vol. 6, n° 5, p. 438-444, août 2005.
- [136] H.-S. Jin *et al.*, « The IL-10 (-627 A/C) promoter polymorphism may be associated with coronary aneurysms and low serum albumin in Korean children with Kawasaki disease », *Pediatr. Res.*, vol. 61, n° 5 Pt 1, p. 584-587, mai 2007.
- [137] « Identification of Novel Susceptibility Loci for Kawasaki Disease in a Han Chinese Population by a Genome-Wide Association Study ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033903/>. [Consulté le: 01-sept-2019].
- [138] Y. Onouchi *et al.*, « A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease », *Nat. Genet.*, vol. 44, n° 5, p. 517-521, mars 2012.
- [139] H.-C. Kuo *et al.*, « Genome-Wide Association Study Identifies Novel Susceptibility Genes Associated with Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease », *PLoS ONE*, vol. 11, n° 5, p. e0154943, 2016.
- [140] Y.-C. Lee *et al.*, « Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis », *Nat. Genet.*, vol. 44, n° 5, p. 522-525, mars 2012.
- [141] Y. Onouchi *et al.*, « ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms », *Nat. Genet.*, vol. 40, n° 1, p. 35-42, janv. 2008.
- [142] J.-J. Kim *et al.*, « A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13.3 as susceptibility loci for Kawasaki disease », *Hum. Genet.*, vol. 129, n° 5, p. 487-495, mai 2011.
- [143] M. Reth et J. Wienands, « Initiation and Processing of Signals from the B Cell Antigen Receptor », *Annual Review of Immunology*, vol. 15, n° 1, p. 453-479, 1997.
- [144] C.-J. Chang *et al.*, « Replication and Meta-Analysis of GWAS Identified Susceptibility Loci in Kawasaki Disease Confirm the Importance of B Lymphoid Tyrosine Kinase (BLK) in Disease Susceptibility », *PLoS One*, vol. 8, n° 8, août 2013.
- [145] J. Lou *et al.*, « Systematic Confirmation Study of GWAS-Identified Genetic Variants for Kawasaki Disease in A Chinese Population », *Scientific Reports*, vol. 5, p. 8194, févr. 2015.
- [146] Y. Yan *et al.*, « Combined analysis of genome-wide-linked susceptibility loci to Kawasaki disease in Han Chinese », *Hum. Genet.*, vol. 132, n° 6, p. 669-680, juin 2013.
- [147] C. C. Khor *et al.*, « Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease », *Nat. Genet.*, vol. 43, n° 12, p. 1241-1246, nov. 2011.
- [148] Y.-C. Kwon *et al.*, « Male-specific association of the FCGR2A His167Arg polymorphism with Kawasaki disease », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 9, p. e0184248, 2017.
- [149] V. Henn *et al.*, « CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells », *Nature*, vol. 391, n° 6667, p. 591-594, févr. 1998.
- [150] P. Aukrust *et al.*, « Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes », *Circulation*, vol. 100, n° 6, p. 614-620, août 1999.



- [151] C. D. Garlachs *et al.*, « Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets », *Heart*, vol. 86, n° 6, p. 649-655, déc. 2001.
- [152] C.-L. Wang *et al.*, « Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease », *Pediatrics*, vol. 111, n° 2, p. E140-147, févr. 2003.
- [153] Y. Onouchi *et al.*, « CD40 ligand gene and Kawasaki disease », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 12, n° 12, p. 1062-1068, déc. 2004.
- [154] H.-C. Kuo *et al.*, « CD40 Gene Polymorphisms Associated with Susceptibility and Coronary Artery Lesions of Kawasaki Disease in the Taiwanese Population », *ScientificWorldJournal*, vol. 2012, mai 2012.
- [155] D. J. Harnick, T. Jayaraman, Y. Ma, P. Mulieri, L. O. Go, et A. R. Marks, « The Human Type 1 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor from T Lymphocytes STRUCTURE, LOCALIZATION, AND TYROSINE PHOSPHORYLATION », *J. Biol. Chem.*, vol. 270, n° 6, p. 2833-2840, oct. 1995.
- [156] W. Wang *et al.*, « The Roles of Ca²⁺/NFAT Signaling Genes in Kawasaki Disease: Single- and Multiple-Risk Genetic Variants », *Sci Rep*, vol. 4, juin 2014.
- [157] S. Srikanth et Y. Gwack, « Orai1-NFAT signalling pathway triggered by T cell receptor stimulation », *Mol. Cells*, vol. 35, n° 3, p. 182-194, mars 2013.
- [158] S. M. Dietz *et al.*, « Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review », *Eur J Pediatr*, vol. 176, n° 8, p. 995-1009, 2017.
- [159] J. Lou *et al.*, « A functional polymorphism, rs28493229, in ITPKC and risk of Kawasaki disease: an integrated meta-analysis », *Mol. Biol. Rep.*, vol. 39, n° 12, p. 11137-11144, déc. 2012.
- [160] H.-C. Kuo, Y.-W. Hsu, M.-H. Lo, Y.-H. Huang, S.-C. Chien, et W.-C. Chang, « Single-nucleotide polymorphism rs7251246 in ITPKC is associated with susceptibility and coronary artery lesions in Kawasaki disease », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 3, p. e91118, 2014.
- [161] C. C. Khor *et al.*, « Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease », *Nat. Genet.*, vol. 43, n° 12, p. 1241-1246, nov. 2011.
- [162] H.-C. Kuo *et al.*, « ITPKC single nucleotide polymorphism associated with the Kawasaki disease in a Taiwanese population », *PLoS ONE*, vol. 6, n° 4, p. e17370, avr. 2011.
- [163] H. Chi *et al.*, « ITPKC gene SNP rs28493229 and Kawasaki disease in Taiwanese children », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, n° 6, p. 1147-1151, mars 2010.
- [164] C. C. Khor *et al.*, « Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease », *Nat. Genet.*, vol. 43, n° 12, p. 1241-1246, nov. 2011.
- [165] Y. Onouchi *et al.*, « ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease », *Pharmacogenomics J.*, vol. 13, n° 1, p. 52-59, févr. 2013.
- [166] M.-T. Lin *et al.*, « Clinical Implication of the C Allele of the ITPKC Gene SNP rs28493229 in Kawasaki Disease: Association With Disease Susceptibility and BCG Scar Reactivation », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 30, n° 2, p. 148-152, févr. 2011.
- [167] H. Hamada *et al.*, « Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial », *Lancet*, vol. 393, n° 10176, p. 1128-1137, mars 2019.



- [168] H.-C. Kuo *et al.*, « CASP3 gene single-nucleotide polymorphism (rs72689236) and Kawasaki disease in Taiwanese children », *J. Hum. Genet.*, vol. 56, n° 2, p. 161-165, févr. 2011.
- [169] Y. Onouchi *et al.*, « Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, n° 14, p. 2898-2906, juill. 2010.
- [170] Y. Onouchi *et al.*, « ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease », *Pharmacogenomics J.*, vol. 13, n° 1, p. 52-59, févr. 2013.
- [171] H.-C. Kuo *et al.*, « Gene-Gene Associations with the Susceptibility of Kawasaki Disease and Coronary Artery Lesions », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 11, p. e0143056, 2015.
- [172] M. Dobaczewski, W. Chen, et N. G. Frangogiannis, « Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling », *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 51, n° 4, p. 600-606, oct. 2011.
- [173] C. Shimizu *et al.*, « Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease », *Circ Cardiovasc Genet*, vol. 4, n° 1, p. 16-25, févr. 2011.
- [174] Y. M. Choi *et al.*, « Transforming growth factor beta receptor II polymorphisms are associated with Kawasaki disease », *Korean J Pediatr*, vol. 55, n° 1, p. 18-23, janv. 2012.
- [175] H.-C. Kuo *et al.*, « Polymorphisms of transforming growth factor- β signaling pathway and Kawasaki disease in the Taiwanese population », *J. Hum. Genet.*, vol. 56, n° 12, p. 840-845, déc. 2011.
- [176] Q. Peng, Y. Deng, X. Yang, X. Leng, Y. Yang, et H. Liu, « Genetic variants of ADAM17 are implicated in the pathological process of Kawasaki disease and secondary coronary artery lesions via the TGF- β /SMAD3 signaling pathway », *European Journal of Pediatrics*, vol. 175, p. 705-713, 2016.
- [177] J. H. Cho, M. Y. Han, S. H. Cha, J. H. Jung, et K. L. Yoon, « Genetic polymorphism of SMAD5 is associated with Kawasaki disease », *Pediatr Cardiol*, vol. 35, n° 4, p. 601-607, avr. 2014.
- [178] W. B. Breunis *et al.*, « Disruption of vascular homeostasis in patients with Kawasaki disease: involvement of vascular endothelial growth factor and angiopoietins », *Arthritis Rheum.*, vol. 64, n° 1, p. 306-315, janv. 2012.
- [179] W. B. Breunis *et al.*, « Vascular endothelial growth factor gene haplotypes in Kawasaki disease », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 5, p. 1588-1594, mai 2006.
- [180] K.-C. Hsueh *et al.*, « Association of vascular endothelial growth factor C-634 g polymorphism in taiwanese children with Kawasaki disease », *Pediatr Cardiol*, vol. 29, n° 2, p. 292-296, mars 2008.
- [181] C. J. Workman, A. L. Szymczak-Workman, L. W. Collison, M. R. Pillai, et D. A. A. Vignali, « The development and function of regulatory T cells », *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 66, n° 16, p. 2603-2622, août 2009.
- [182] P. Georgiev, L.-M. Charbonnier, et T. A. Chatila, « Regulatory T Cells: the Many Faces of Foxp3 », *Journal of Clinical Immunology*, sept. 2019.
- [183] D. Q. Tran et E. M. Shevach, « Therapeutic potential of FOXP3(+) regulatory T cells and their interactions with dendritic cells », *Hum. Immunol.*, vol. 70, n° 5, p. 294-299, mai 2009.
- [184] E. M. Shevach, « Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression », *Immunity*, vol. 30, n° 5, p. 636-645, mai 2009.



- [185] S. Jia, C. Li, G. Wang, J. Yang, et Y. Zu, « The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 162, n° 1, p. 131-137, oct. 2010.
- [186] M. M.-H. Guo, W.-N. Tseng, C.-H. Ko, H.-M. Pan, K.-S. Hsieh, et H.-C. Kuo, « Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease », *Allergy*, vol. 70, n° 3, p. 310-318, mars 2015.
- [187] K. Koizumi *et al.*, « Plasma Exchange Downregulates Activated Monocytes and Restores Regulatory T Cells in Kawasaki Disease: Plasma Exchange in Kawasaki Disease », *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 23, n° 1, p. 92-98, févr. 2019.
- [188] R. Fukazawa et S. Ogawa, « Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease: at risk for future atherosclerosis? », *J Nippon Med Sch*, vol. 76, n° 3, p. 124-133, juin 2009.
- [189] K. Furuno *et al.*, « CD25+CD4+ regulatory T cells in patients with Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 145, n° 3, p. 385-390, sept. 2004.
- [190] K. Koizumi *et al.*, « Infliximab regulates monocytes and regulatory T cells in Kawasaki disease », *Pediatrics International*, vol. 60, n° 9, p. 796-802, sept. 2018.
- [191] S. Q. Crome, A. Y. Wang, et M. K. Levings, « Translational Mini-Review Series on Th17 Cells: Function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease », *Clin Exp Immunol*, vol. 159, n° 2, p. 109-119, févr. 2010.
- [192] B. Afzali, P. Mitchell, R. I. Lechler, S. John, et G. Lombardi, « Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 159, n° 2, p. 120-130, févr. 2010.
- [193] Y. Zhu, L. Zou, et Y.-C. Liu, « T follicular helper cells, T follicular regulatory cells and autoimmunity », *Int. Immunol.*, vol. 28, n° 4, p. 173-179, avr. 2016.
- [194] S. Sarkar, L. A. Cooney, et D. A. Fox, « The role of T helper type 17 cells in inflammatory arthritis », *Clin Exp Immunol*, vol. 159, n° 3, p. 225-237, mars 2010.
- [195] H. Qiu, H. Wu, V. Chan, C.-S. Lau, et Q. Lu, « Transcriptional and epigenetic regulation of follicular T-helper cells and their role in autoimmunity », *Autoimmunity*, vol. 50, n° 2, p. 71-81, févr. 2017.
- [196] S. Naoe, K. Takahashi, H. Masuda, et N. Tanaka, « Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions », *Acta Pathol. Jpn.*, vol. 41, n° 11, p. 785-797, nov. 1991.
- [197] S. Amano, F. Hazama, H. Kubagawa, K. Tasaka, H. Haebara, et Y. Hamashima, « General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations », *Acta Pathol. Jpn.*, vol. 30, n° 5, p. 681-694, sept. 1980.
- [198] J. M. Orenstein *et al.*, « Three Linked Vasculopathic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light and Transmission Electron Microscopic Study », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 6, p. e38998, juin 2012.
- [199] H. Kato, « Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences », *Progress in Pediatric Cardiology*, vol. 19, n° 2, p. 137-145, déc. 2004.
- [200] « Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease », *Circulation*, vol. 103, n° 2, p. 335-336, janv. 2001.
- [201] B. A. Eberhard *et al.*, « Psoriatic eruption in Kawasaki disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 137, n° 4, p. 578-580, oct. 2000.



- [202] J. C. Burns *et al.*, « Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 118, n° 5, p. 680-686, mai 1991.
- [203] J. C. Burns, L. Joffe, R. A. Sargent, et M. P. Glode, « Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome », *Pediatr Infect Dis*, vol. 4, n° 3, p. 258-261, juin 1985.
- [204] L. B. Smith, J. W. Newburger, et J. C. Burns, « Kawasaki syndrome and the eye », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 8, n° 2, p. 116-118, févr. 1989.
- [205] H. S. Choi, S. B. Lee, J. H. Kwon, H. S. Kim, S. Sohn, et Y. M. Hong, « Uveitis as an important ocular sign to help early diagnosis in Kawasaki disease », *Korean J Pediatr*, vol. 58, n° 10, p. 374-379, oct. 2015.
- [206] S. Ohno *et al.*, « Ocular Manifestations of Kawasaki's Disease (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome) », *American Journal of Ophthalmology*, vol. 93, n° 6, p. 713-717, juin 1982.
- [207] J. T. Kanegaye *et al.*, « Lymph-Node-First Presentation of Kawasaki Disease Compared with Bacterial Cervical Adenitis and Typical Kawasaki Disease », *J Pediatr*, vol. 162, n° 6, p. 1259-1263.e2, juin 2013.
- [208] M. Rouault, A. Coudert, R. Hermann, Y. Gillet, E. Truy, et S. Ayari-Khalfallah, « Otorhinolaryngological manifestations and delayed diagnosis in Kawasaki disease », *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 121, p. 137-142, juin 2019.
- [209] H. Kato, M. Kanematsu, Z. Kato, T. Teramoto, N. Kondo, et H. Hoshi, « Computed Tomographic Findings of Kawasaki Disease With Cervical Lymphadenopathy », *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 36, n° 1, p. 138-142, 2012.
- [210] J. H. Kim *et al.*, « Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease », *Korean J Pediatr*, vol. 55, n° 12, p. 470-473, déc. 2012.
- [211] S. M. Benseler, « Infections and Kawasaki Disease: Implications for Coronary Artery Outcome », *PEDIATRICS*, vol. 116, n° 6, p. e760-e766, déc. 2005.
- [212] J. L. Turnier, M. S. Anderson, H. R. Heizer, P.-N. Jone, M. P. Glodé, et S. R. Dominguez, « Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease », *Pediatrics*, vol. 136, n° 3, p. e609-e614, sept. 2015.
- [213] A. H. Rowley et S. T. Shulman, « Editorial Commentary: Missing the Forest for the Trees: Respiratory Viral Assays in Patients with Kawasaki Disease », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 56, n° 1, p. 65-66, janv. 2013.
- [214] L. L. Minich *et al.*, « Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease: What Are the Risk Factors? », *PEDIATRICS*, vol. 120, n° 6, p. e1434-e1440, déc. 2007.
- [215] E. S. Yellen *et al.*, « Performance of 2004 American Heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease », *Pediatrics*, vol. 125, n° 2, p. e234-e241, févr. 2010.
- [216] A. Bratincsak *et al.*, « Coronary Artery Dilation in Acute Kawasaki Disease and Acute Illnesses Associated With Fever », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 31, n° 9, p. 924-926, sept. 2012.
- [217] Muniz Juan-Carlos G., Dummer Kirsten, Gauvreau Kimberlee, Colan Steven D., Fulton David R., et Newburger Jane W., « Coronary Artery Dimensions in Febrile Children Without Kawasaki Disease », *Circulation: Cardiovascular Imaging*, vol. 6, n° 2, p. 239-244, mars 2013.
- [218] L. D. Dengler *et al.*, « Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 17, n° 6, p. 478-481, juin 1998.



- [219] L. K. Poon, K. S. Lun, et Y. M. Ng, « Facial nerve palsy and Kawasaki disease », *Hong Kong Med J*, vol. 6, n° 2, p. 224-226, juin 2000.
- [220] B. Zhang, Y. Hao, Y. Zhang, N. Yang, H. Li, et J. Liang, « Kawasaki disease manifesting as bilateral facial nerve palsy and meningitis: a case report and literature review », *Journal of International Medical Research*, p. 030006051985428, juill. 2019.
- [221] N. R. de M. Alves, C. M. R. de Magalhães, R. de F. R. Almeida, R. C. R. dos Santos, L. Gandolfi, et R. Pratesi, « Prospective study of Kawasaki Disease complications: review of 115 cases », *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 57, n° 3, p. 299-305, juin 2011.
- [222] S. Y. Park, Y. H. Kim, Y. H. Kim, M. C. Hyun, et Y. H. Lee, « Sensorineural hearing loss in patients with Kawasaki disease », *Korean J Pediatr*, vol. 58, n° 11, p. 434-439, nov. 2015.
- [223] C. M. R. Magalhães, N. R. Magalhães Alves, K. M. A. Oliveira, I. M. C. Silva, L. Gandolfi, et R. Pratesi, « Sensorineural Hearing Loss: An Underdiagnosed Complication of Kawasaki Disease », *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 16, n° 7, p. 322-325, oct. 2010.
- [224] A. L. Baker *et al.*, « Associated Symptoms in the Ten Days Prior to Diagnosis of Kawasaki disease », *J Pediatr*, vol. 154, n° 4, p. 592-595.e2, avr. 2009.
- [225] C.-J. Chen *et al.*, « Sonographic Gallbladder Abnormality Is Associated with Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease », *ScientificWorldJournal*, vol. 2012, juin 2012.
- [226] R. Cherry, H. Naon, H. Cohen, M. Takahashi, C. Kaminsky, et W. Mason, « Common bile duct stenosis and pancreatitis in Kawasaki disease: two cases and a review of the literature », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 29, n° 6, p. 571-573, juin 2010.
- [227] T. Asano *et al.*, « Acute pancreatitis with Kawasaki disease: analysis of cases with elevated serum amylase levels », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 164, n° 3, p. 180-181, mars 2005.
- [228] J. Stoler, J. A. Biller, et R. J. Grand, « Pancreatitis in Kawasaki disease », *Am. J. Dis. Child.*, vol. 141, n° 3, p. 306-308, mars 1987.
- [229] D. Prokic, G. Ristic, Z. Paunovic, et S. Pasic, « Pancreatitis and atypical Kawasaki disease », *Pediatr Rheumatol Online J*, vol. 8, p. 8, févr. 2010.
- [230] M. Botti, G. Costagliola, et R. Consolini, « Typical Kawasaki Disease Presenting With Pancreatitis and Bilateral Parotid Gland Involvement: A Case Report and Literature Review », *Front Pediatr*, vol. 6, avr. 2018.
- [231] S. A. Papadodima, E. I. Sakellidis, N. D. Goutas, D. G. Vlachodimitropoulos, et C. A. Spiliopoulou, « Atypical Kawasaki Disease Presenting with Symptoms from the Genitourinary System: An Autopsy Report », *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 55, n° 1, p. 55-57, nov. 2007.
- [232] G. W. K. Gong, B. W. McCrindle, J. C. Ching, et R. S. M. Yeung, « Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 148, n° 6, p. 800-805, juin 2006.
- [233] R. Uehara, H. Igarashi, M. Yashiro, Y. Nakamura, et H. Yanagawa, « Kawasaki Disease Patients With Redness or Crust Formation at the Bacille Calmette-Guérin Inoculation Site », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 29, n° 5, p. 430-433, mai 2010.
- [234] G. A. Latino, C. Manlhiot, R. S. M. Yeung, N. Chahal, et B. W. McCrindle, « Macrophage Activation Syndrome in the Acute Phase of Kawasaki Disease », *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 32, n° 7, p. 527-531, oct. 2010.



- [235] A. H. TREMOULET, S. JAIN, D. CHANDRASEKAR, X. SUN, Y. SATO, et J. C. BURNS, « Evolution of Laboratory Values in Patients with Kawasaki Disease », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 30, n° 12, p. 1022-1026, déc. 2011.
- [236] J. C. Burns, M. P. Glode, S. H. Clarke, J. Wiggins, et W. E. Hathaway, « Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: Identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms », *The Journal of Pediatrics*, vol. 105, n° 2, p. 206-211, août 1984.
- [237] M. ElAdawy, S. R. Dominguez, M. S. Anderson, et M. P. Glodé, « Abnormal Liver Panel in Acute Kawasaki Disease », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 30, n° 2, p. 141-144, févr. 2011.
- [238] H. Shike, J. T. Kanegaye, B. M. Best, J. Pancheri, et J. C. Burns, « Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 28, n° 5, p. 440-443, mai 2009.
- [239] N. Dahdah *et al.*, « Natriuretic Peptide as an Adjunctive Diagnostic Test in the Acute Phase of Kawasaki Disease », *Pediatric Cardiology*, vol. 30, n° 6, p. 810-817, août 2009.
- [240] K.-H. Lin *et al.*, « Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis », *BMJ Open*, vol. 5, n° 4, p. e006703-e006703, avr. 2015.
- [241] V. J. Wright *et al.*, « Diagnosis of Kawasaki Disease Using a Minimal Whole-Blood Gene Expression Signature », *JAMA Pediatr*, vol. 172, n° 10, oct. 2018.
- [242] B. F. Printz *et al.*, « Noncoronary Cardiac Abnormalities Are Associated With Coronary Artery Dilation and With Laboratory Inflammatory Markers in Acute Kawasaki Disease », *J Am Coll Cardiol*, vol. 57, n° 1, p. 86-92, janv. 2011.
- [243] N. Sumitomo *et al.*, « Association of Sinus Node Dysfunction, Atrioventricular Node Conduction Abnormality and Ventricular Arrhythmia in Patients With Kawasaki Disease and Coronary Involvement », *Circulation Journal*, vol. 72, n° 2, p. 274-280, 2008.
- [244] F. Hu, X. Shi, Y. Li, Y. Hua, et K. Zhou, « Ventricular arrhythmia as an initial sign in acute Kawasaki disease », *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, n° 18, mai 2018.
- [245] I. Haney, M. Beghetti, B. W. McCrindle, et R. M. Gow, « Ventricular arrhythmia complicating Kawasaki disease », *Can J Cardiol*, vol. 11, n° 10, p. 931-933, nov. 1995.
- [246] M. A. Crystal, S. K. Syan, R. S. Yeung, A. I. Dipchand, et B. W. McCrindle, « Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease », *Can J Cardiol*, vol. 24, n° 10, p. 776-780, oct. 2008.
- [247] M. Fujino *et al.*, « Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease », *Pediatr Cardiol*, vol. 35, n° 7, p. 1268-1272, oct. 2014.
- [248] W. J. Ravekes *et al.*, « Aortic root dilation in Kawasaki disease », *Am. J. Cardiol.*, vol. 87, n° 7, p. 919-922, avr. 2001.
- [249] J.-C. G. Muniz, K. Dummer, K. Gauvreau, S. D. Colan, D. R. Fulton, et J. W. Newburger, « Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease », *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 6, n° 2, p. 239-244, mars 2013.
- [250] A. Bratincsak *et al.*, « Coronary Artery Dilation in Acute Kawasaki Disease and Acute Illnesses Associated With Fever », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 31, n° 9, p. 924-926, sept. 2012.
- [251] R. Margossian *et al.*, « Predictors of Coronary Artery Visualization in Kawasaki Disease », *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 24, n° 1, p. 53-59, janv. 2011.
- [252] T. E. Capannari, S. R. Daniels, R. A. Meyer, D. C. Schwartz, et S. Kaplan, « Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting



- coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 7, n° 2, p. 355-360, févr. 1986.
- [253] JCS Joint Working Group, « Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version », *Circ. J.*, vol. 78, n° 10, p. 2521-2562, 2014.
- [254] A. de Zorzi, S. D. Colan, K. Gauvreau, A. L. Baker, R. P. Sundel, et J. W. Newburger, « Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 133, n° 2, p. 254-258, août 1998.
- [255] S. Ogata *et al.*, « Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan », *Int. J. Cardiol.*, vol. 168, n° 4, p. 3825-3828, oct. 2013.
- [256] C. Manlhiot, K. Millar, F. Golding, et B. W. McCrindle, « Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease », *Pediatr Cardiol*, vol. 31, n° 2, p. 242-249, févr. 2010.
- [257] B. W. McCrindle *et al.*, « Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements », *Circulation*, vol. 116, n° 2, p. 174-179, juill. 2007.
- [258] L. Olivieri, B. Arling, M. Friberg, et C. Sable, « Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography », *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 22, n° 2, p. 159-164, févr. 2009.
- [259] T. Kobayashi *et al.*, « A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population », *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 29, n° 8, p. 794-801.e29, 2016.
- [260] F. Dallaire et N. Dahdah, « New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children », *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 24, n° 1, p. 60-74, janv. 2011.
- [261] E. J. Rabinowitz *et al.*, « Examining the Utility of Coronary Artery Lack of Tapering and Perivascular Brightness in Incomplete Kawasaki Disease », *Pediatric Cardiology*, vol. 40, n° 1, p. 147-153, janv. 2019.
- [262] B. A. Binstadt *et al.*, « Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis », *Pediatrics*, vol. 116, n° 1, p. e89-93, juill. 2005.
- [263] J.-C. G. Muniz, K. Dummer, K. Gauvreau, S. D. Colan, D. R. Fulton, et J. W. Newburger, « Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease », *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 6, n° 2, p. 239-244, mars 2013.
- [264] A. Bratincsak *et al.*, « Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with Fever », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 31, n° 9, p. 924-926, sept. 2012.
- [265] M. Çakan *et al.*, « Kawasaki disease shock syndrome: a rare and severe complication of kawasaki disease », *The Turkish Journal of Pediatrics*, vol. 58, n° 4, p. 415, 2016.
- [266] S. R. Dominguez, K. Friedman, R. Seewald, M. S. Anderson, L. Willis, et M. P. Glode, « Kawasaki Disease in a Pediatric Intensive Care Unit: A Case-Control Study », *PEDIATRICS*, vol. 122, n° 4, p. e786-e790, oct. 2008.
- [267] L. B. Gamez-Gonzalez *et al.*, « Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease », *Pediatrics International*, vol. 60, n° 9, p. 781-790, sept. 2018.
- [268] L. B. Gámez-González, C. Murata, M. Muñoz-Ramírez, et M. Yamazaki-Nakashimada, « Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children », *European Journal of Pediatrics*, vol. 172, n° 3, p. 337-342, mars 2013.



- [269] P. Gatterre *et al.*, « Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome », *Intensive Care Medicine*, vol. 38, n° 5, p. 872-878, mai 2012.
- [270] J. T. Kanegaye *et al.*, « Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome », *Pediatrics*, vol. 123, n° 5, p. e783-e789, mai 2009.
- [271] M.-T. Lin, C.-M. Fu, S.-K. Huang, S.-C. Huang, et M.-H. Wu, « Population-based Study of Kawasaki Disease Shock Syndrome in Taiwan »:, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 32, n° 12, p. 1384-1386, déc. 2013.
- [272] L. Ma, Y.-Y. Zhang, et H.-G. Yu, « Clinical Manifestations of Kawasaki Disease Shock Syndrome », *Clinical Pediatrics*, vol. 57, n° 4, p. 428-435, avr. 2018.
- [273] A. Taddio *et al.*, « Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review », *Clinical Rheumatology*, vol. 36, n° 1, p. 223-228, janv. 2017.
- [274] M.-M. Zhang, L. Shi, X.-H. Li, Y. Lin, et Y. Liu, « Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome », *Chin Med J (Engl)*, vol. 130, n° 23, p. 2891-2892, déc. 2017.
- [275] J. Natterer, M.-H. Perez, et S. Di Bernardo, « Capillary leak leading to shock in Kawasaki disease without myocardial dysfunction », *Cardiology in the Young*, vol. 22, n° 3, p. 349-352, juin 2012.
- [276] R. Ono, M. Shimizu, K. Yamamoto, N. Umehara, et A. Manabe, « Kawasaki disease shock syndrome: Case report and cytokine profiling », *Pediatrics International*, vol. 61, n° 6, p. 620-622, juin 2019.
- [277] Y. Li *et al.*, « Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition », *Pediatric Rheumatology*, vol. 17, n° 1, p. 1, janv. 2019.
- [278] P.-S. Chen, H. Chi, F.-Y. Huang, C.-C. Peng, M.-R. Chen, et N.-C. Chiu, « Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: A case-control study », *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 48, n° 1, p. 43-50, févr. 2015.
- [279] M. Mori, T. Miyamae, T. Imagawa, S. Katakura, K. Kimura, et S. Yokota, « Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease », *Mod Rheumatol*, vol. 14, n° 5, p. 361-366, 2004.
- [280] J. W. Newburger *et al.*, « A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 324, n° 23, p. 1633-1639, juin 1991.
- [281] J. C. Burns et A. Franco, « The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease », *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 11, n° 7, p. 819-825, 2015.
- [282] K. Furusho *et al.*, « High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease », *Lancet*, vol. 2, n° 8411, p. 1055-1058, nov. 1984.
- [283] M. Terai et S. T. Shulman, « Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose », *J. Pediatr.*, vol. 131, n° 6, p. 888-893, déc. 1997.
- [284] K. Durongpisitkul, V. J. Gururaj, J. M. Park, et C. F. Martin, « The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment », *Pediatrics*, vol. 96, n° 6, p. 1057-1061, déc. 1995.
- [285] R. M. Oates-Whitehead *et al.*, « Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, p. CD004000, 2003.



- [286] M. Mori, T. Miyamae, T. Imagawa, S. Katakura, K. Kimura, et S. Yokota, « Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease », *Mod Rheumatol*, vol. 14, n° 5, p. 361-366, 2004.
- [287] A. S. Dajani *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*, vol. 89, n° 2, p. 916-922, févr. 1994.
- [288] H. Abolhassani, M. H. Asgardoost, N. Rezaei, L. Hammarstrom, et A. Aghamohammadi, « Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? », *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 11, n° 11, p. 1229-1243, 2015.
- [289] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), « Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration--United States, October 1993-June 1994 », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 43, n° 28, p. 505-509, juill. 1994.
- [290] E. A. Rosenfeld, S. T. Shulman, K. E. Corydon, W. Mason, M. Takahashi, et C. Kuroda, « Comparative safety and efficacy of two immune globulin products in Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 126, n° 6, p. 1000-1003, juin 1995.
- [291] Y. Kemmotsu, T. Nakayama, H. Matsuura, et T. Saji, « Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease », *Pediatr Rheumatol Online J*, vol. 9, p. 28, sept. 2011.
- [292] R. Padmore, « Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports », *Transfusion*, vol. 55 Suppl 2, p. S59-64, juill. 2015.
- [293] B. E. Nolan, Y. Wang, P. P. Pary, N. L. C. Luban, E. C. C. Wong, et T. Ronis, « High-dose intravenous immunoglobulin is strongly associated with hemolytic anemia in patients with Kawasaki disease », *Transfusion*, vol. 58, n° 11, p. 2564-2571, 2018.
- [294] « Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26174904>. [Consulté le: 22-sept-2019].
- [295] F. Catella-Lawson *et al.*, « Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin », *New England Journal of Medicine*, vol. 345, n° 25, p. 1809-1817, déc. 2001.
- [296] J. H. Baumer, S. J. L. Love, A. Gupta, L. C. Haines, I. Maconochie, et J. S. Dua, « Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, p. CD004175, oct. 2006.
- [297] F. Dallaire *et al.*, « Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease », *Pediatrics*, vol. 139, n° 6, juin 2017.
- [298] G. Lee, S. E. Lee, Y. M. Hong, et S. Sohn, « Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of kawasaki disease? », *Korean Circ J*, vol. 43, n° 3, p. 182-186, mars 2013.
- [299] H.-C. Kuo, M.-H. Lo, K.-S. Hsieh, M. M.-H. Guo, et Y.-H. Huang, « High-Dose Aspirin is Associated with Anemia and Does Not Confer Benefit to Disease Outcomes in Kawasaki Disease », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 12, p. e0144603, 2015.
- [300] G. Amarilyo *et al.*, « High-dose aspirin for Kawasaki disease: outdated myth or effective aid? », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 35 Suppl 103, n° 1, p. 209-212, avr. 2017.
- [301] T. Nakada, « Effects of anti-inflammatory drugs on intravenous immunoglobulin therapy in the acute phase of Kawasaki disease », *Pediatr Cardiol*, vol. 36, n° 2, p. 335-339, févr. 2015.



- [302] I. Chornomydz, O. Boyarchuk, et A. Chornomydz, « REYE (RAY'S) SYNDROME: A PROBLEM EVERYONE SHOULD REMEMBER », *Georgian Med News*, n° 272, p. 110-118, nov. 2017.
- [303] M. Takahashi et W. Mason, « Kawasaki Syndrome, Reye Syndrome, and Aspirin », *Pediatrics*, vol. 77, n° 4, p. 616-617, avr. 1986.
- [304] C.-M. Wei, H.-L. Chen, P.-I. Lee, C.-M. Chen, C.-Y. Ma, et W.-L. Hwu, « Reye's syndrome developing in an infant on treatment of Kawasaki syndrome », *J Paediatr Child Health*, vol. 41, n° 5-6, p. 303-304, juin 2005.
- [305] J. H. Lee, H. Y. Hung, et F. Y. Huang, « Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case », *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, vol. 33, n° 1, p. 67-71, févr. 1992.
- [306] S. T. Shulman, « Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? », *J. Pediatr.*, vol. 142, n° 6, p. 601-603, juin 2003.
- [307] B. Zhu *et al.*, « A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease », *Eur J Pediatr*, vol. 171, n° 3, p. 571-578, mars 2012.
- [308] S. Chen, Y. Dong, Y. Yin, et M. W. Krucoff, « Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis », *Heart*, vol. 99, n° 2, p. 76-82, janv. 2013.
- [309] M. Bar-Meir, I. Kalisky, A. Schwartz, E. Somekh, D. Tasher, et Israeli Kawasaki Group, « Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki Disease », *J Pediatric Infect Dis Soc*, vol. 7, n° 1, p. 25-29, févr. 2018.
- [310] A. H. Tremoulet *et al.*, « Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease », *J Pediatr*, vol. 153, n° 1, p. 117-121, juill. 2008.
- [311] J. W. Newburger *et al.*, « Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease », *New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 7, p. 663-675, févr. 2007.
- [312] R. Uehara *et al.*, « Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 27, n° 2, p. 155-160, févr. 2008.
- [313] K. Durongpisitkul, J. Soongswang, D. Laohaprasitiporn, A. Nana, C. Prachuabmoh, et C. Kangkagate, « Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease », *Pediatr Cardiol*, vol. 24, n° 2, p. 145-148, avr. 2003.
- [314] T. Sano *et al.*, « Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment », *European Journal of Pediatrics*, vol. 166, n° 2, p. 131-137, déc. 2006.
- [315] T. Kobayashi *et al.*, « Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients With Kawasaki Disease », *Circulation*, vol. 113, n° 22, p. 2606-2612, juin 2006.
- [316] K. Egami *et al.*, « Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 149, n° 2, p. 237-240, août 2006.
- [317] M. Seki *et al.*, « External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with kawasaki disease », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 30, n° 2, p. 145-147, févr. 2011.
- [318] S. Davies *et al.*, « Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease », *Arch. Dis. Child.*, vol. 100, n° 4, p. 366-368, avr. 2015.



- [319] M. Fabi *et al.*, « Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 178, n° 3, p. 315-322, mars 2019.
- [320] L. A. Sleeper *et al.*, « EVALUATION OF KAWASAKI DISEASE RISK SCORING SYSTEMS FOR INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN RESISTANCE », *J Pediatr*, vol. 158, n° 5, p. 831-835.e3, mai 2011.
- [321] E. Berdej-Szczot, E. Małeczka-Tendera, T. Gawlik, M. Firek-Pędras, L. Szydłowski, et A. Gawlik, « Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children with Kawasaki disease », *Kardiol Pol*, vol. 75, n° 3, p. 261-266, 2017.
- [322] J. C. Burns, E. V. Capparelli, J. A. Brown, J. W. Newburger, et M. P. Glode, « Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 17, n° 12, p. 1144-1148, déc. 1998.
- [323] R. P. Sundel, J. C. Burns, A. Baker, A. S. Beiser, et J. W. Newburger, « Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 123, n° 4, p. 657-659, oct. 1993.
- [324] A. C. Wooditch, « Effect of Initial Corticosteroid Therapy on Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease: A Meta-analysis of 862 Children », *PEDIATRICS*, vol. 116, n° 4, p. 989-995, oct. 2005.
- [325] S. Chen, Y. Dong, Y. Yin, et M. W. Krucoff, « Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis », *Heart*, vol. 99, n° 2, p. 76-82, janv. 2013.
- [326] R. P. Sundel, A. L. Baker, D. R. Fulton, et J. W. Newburger, « Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: Report of a randomized trial », *The Journal of Pediatrics*, vol. 142, n° 6, p. 611-616, juin 2003.
- [327] T. Kobayashi *et al.*, « Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 163, n° 2, p. 521-526, août 2013.
- [328] T. Matsubara, S. Furukawa, et K. Yabuta, « Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions », *Clin. Immunol. Immunopathol.*, vol. 56, n° 1, p. 29-36, juill. 1990.
- [329] M. B. Son *et al.*, « Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study », *J. Pediatr.*, vol. 158, n° 4, p. 644-649.e1, avr. 2011.
- [330] A. H. Tremoulet *et al.*, « Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 161, n° 3, p. 506-512.e1, sept. 2012.
- [331] H. Suzuki *et al.*, « Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 30, n° 10, p. 871-876, oct. 2011.
- [332] T. Kobayashi *et al.*, « Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 163, n° 2, p. 521-526, août 2013.
- [333] M. B. Son *et al.*, « Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study », *J. Pediatr.*, vol. 158, n° 4, p. 644-649.e1, avr. 2011.
- [334] K. Sonoda, M. Mori, T. Hokosaki, et S. Yokota, « Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 164, n° 5, p. 1128-1132.e1, mai 2014.
- [335] J. Sánchez-Manubens *et al.*, « A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: a case report », *BMC Pediatr*, vol. 17, avr. 2017.



- [336] A. Shafferman, J. D. Birmingham, et R. Q. Cron, « High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report », *Pediatr Rheumatol Online J*, vol. 12, p. 26, 2014.
- [337] M. Lind-Holst, U. B. Hartling, et A. E. Christensen, « High-dose anakinra as treatment for macrophage activation syndrome caused by refractory Kawasaki disease in an infant », *BMJ Case Rep*, vol. 12, n° 8, août 2019.
- [338] Y. Lin, L. Shi, Y. Deng, Y. Liu, et H. Zhang, « Kawasaki disease shock syndrome complicated with macrophage activation syndrome in a 5-month old boy », *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, n° 4, janv. 2019.
- [339] I. Kone-Paut *et al.*, « The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series », *Autoimmunity Reviews*, vol. 17, n° 8, p. 768-774, août 2018.
- [340] M.-P. Guillaume, H. Reumaux, et F. Dubos, « Usefulness and safety of anakinra in refractory Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysm », *Cardiology in the Young*, vol. 28, n° 5, p. 739-742, mai 2018.
- [341] L. T. Hoang *et al.*, « Global gene expression profiling identifies new therapeutic targets in acute Kawasaki disease », *Genome Med*, vol. 6, n° 11, p. 541, 2014.
- [342] Y. Lee *et al.*, « Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease », *Circulation*, vol. 125, n° 12, p. 1542-1550, mars 2012.
- [343] K.-P. Weng *et al.*, « IL-1B polymorphism in association with initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Taiwanese children with Kawasaki disease », *Circ. J.*, vol. 74, n° 3, p. 544-551, mars 2010.
- [344] H. Suzuki *et al.*, « Effects of immunoglobulin and gamma-interferon on the production of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta by peripheral blood monocytes in the acute phase of Kawasaki disease », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 155, n° 4, p. 291-296, avr. 1996.
- [345] D. Y. Leung, R. S. Cotran, E. Kurt-Jones, J. C. Burns, J. W. Newburger, et J. S. Pober, « Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease », *Lancet*, vol. 2, n° 8675, p. 1298-1302, déc. 1989.
- [346] T. Fujimaru *et al.*, « Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange », *Cytokine*, vol. 70, n° 2, p. 156-160, déc. 2014.
- [347] T. Hokosaki *et al.*, « Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease », *Pediatr Int*, vol. 54, n° 1, p. 99-103, févr. 2012.
- [348] E. A. Suddleson, B. Reid, M. M. Woolley, et M. Takahashi, « Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome », *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 22, n° 10, p. 956-959, oct. 1987.
- [349] E. Grisoni, R. Fisher, et R. Izant, « Kawasaki syndrome: Report of four cases with acute gallbladder hydrops », *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 19, n° 1, p. 9-11, févr. 1984.
- [350] R. W. Goldsmith, D. Gribetz, et L. Strauss, « Mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) in the continental United States », *Pediatrics*, vol. 57, n° 3, p. 431-435, mars 1976.
- [351] D. B. Magilavy, D. P. Speert, T. M. Silver, et D. B. Sullivan, « Mucocutaneous lymph node syndrome: report of two cases complicated by gallbladder hydrops and diagnosed by ultrasound », *Pediatrics*, vol. 61, n° 5, p. 699-702, mai 1978.



- [352] T. L. Slovis, D. W. Hight, A. I. Philippart, et R. S. Dubois, « Sonography in the diagnosis and management of hydrops of the gallbladder in children with mucocutaneous lymph node syndrome », *Pediatrics*, vol. 65, n° 4, p. 789-794, avr. 1980.
- [353] B. F. Bradford, B. S. Reid, B. J. Weinstein, K. S. Oh, et B. R. Girdany, « Ultrasonographic evaluation of the gallbladder in mucocutaneous lymph node syndrome », *Radiology*, vol. 142, n° 2, p. 381-384, févr. 1982.
- [354] M. E. Melish, R. V. Hicks, et V. Reddy, « Kawasaki Syndrome: An Update », *Hospital Practice*, vol. 17, n° 3, p. 99-106, mars 1982.
- [355] J. L. Ternberg, « Acute Acalculous Cholecystitis: Complication of Other Illnesses in Childhood », *Archives of Surgery*, vol. 110, n° 5, p. 543, mai 1975.
- [356] J. W. Hou, M. H. Chang, M. H. Wu, et C. Y. Lee, « Kawasaki disease complicated by gallbladder hydrops mimicking acute abdomen: a report of three cases », *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, vol. 30, n° 1, p. 52-60, févr. 1989.
- [357] D. S. Babcock, « Sonography of the Acute Abdomen in the Pediatric Patient », *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 21, n° 8, p. 887-899, 2002.
- [358] F. Zulian *et al.*, « Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease », *The Journal of Pediatrics*, vol. 142, n° 6, p. 731-735, juin 2003.
- [359] H. Qiu *et al.*, « Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status », *Postgraduate Medicine*, vol. 130, n° 4, p. 442-447, mai 2018.
- [360] M. S. Anderson, J. K. Todd, et M. P. Glode, « Delayed Diagnosis of Kawasaki Syndrome: An Analysis of the Problem », *PEDIATRICS*, vol. 115, n° 4, p. e428-e433, avr. 2005.
- [361] B. Gámez-González, L. Rivera-Rodríguez, S. García-Pavón, F. Rivas-Larrauri, et M. A. Yamazaki-Nakashimada, « Kawasaki Disease Without Fever: A Mild Disease? », 2015.
- [362] C. H. Hinze, T. B. Graham, et J. S. Sutherell, « Kawasaki disease without fever », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 28, n° 10, p. 927-928, oct. 2009.
- [363] T. Kato *et al.*, « Coronary arterial ectasia in a 2-year-old boy showing two symptoms of Kawasaki disease without manifesting fever », *Rheumatol Int*, vol. 32, n° 4, p. 1101-1103, avr. 2012.
- [364] G. Keskindemirci, N. A. Ayaz, E. Aldemir, A. A. Akcay, K. Oztarhan, et G. Aydogan, « A Case of incomplete kawasaki disease without fever », 2013.
- [365] H. Pinches, K. Dobbins, S. Cantrell, J. May, et J. Lopreiato, « Asymptomatic Kawasaki Disease in a 3-Month-Old Infant », *Pediatrics*, vol. 138, n° 2, 2016.
- [366] R. Ulloa-Gutierrez, A. Pérez, et R. Gutierrez-Alvarez, « Kawasaki disease without fever in a Costa Rican girl: first report from Central America », *Rheumatol. Int.*, vol. 33, n° 12, p. 3097-3098, déc. 2013.
- [367] M. Yamazaki-Nakashimada, E. Venegas-Montoya, M. Espinosa-Navarro, M. Garrido-García, et S. Scheffler-Mendoza, « Afebrile Kawasaki disease is not a benign form of the disease », *Pediatr Int*, vol. 59, n° 10, p. 1128-1129, 2017.
- [368] A. Yoshino, R. Tanaka, T. Takano, et T. Oishi, « Afebrile Kawasaki disease with coronary artery dilatation », *Pediatr Int*, vol. 59, n° 3, p. 375-377, mars 2017.
- [369] B. Zhang, Y. Hao, H. Wang, J. Liang, et H. Li, « Case Report Feverless kawasaki disease: a case report and review of the literature », *Int J Clin Exp Med*, vol. 12, n° 1, p. 1160-1164, 2019.



- [370] S. Cohen, C. E. Tacke, B. Straver, N. Meijer, I. M. Kuipers, et T. W. Kuijpers, « A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71, n° 12, p. 2059-2061, déc. 2012.
- [371] S. Chen, Y. Dong, Y. Yin, et M. W. Krucoff, « Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis », *Heart*, vol. 99, n° 2, p. 76-82, janv. 2013.
- [372] N. F. Choueiter, A. K. Olson, D. D. Shen, et M. A. Portman, « Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 157, n° 6, p. 960-966.e1, déc. 2010.
- [373] A. H. Tremoulet *et al.*, « Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease », *J. Pediatr.*, vol. 161, n° 3, p. 506-512.e1, sept. 2012.





Maladie de Kawasaki : état des connaissances et études de cas

Introduction : La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite aiguë systémique des vaisseaux de moyen calibre à composante immunologique de guérison spontanée touchant préférentiellement les enfants de moins de 5 ans, décrite pour la première fois au Japon en 1967 par Tomisaku Kawasaki. Le risque de développer des anomalies des artères coronaires (AAC) comme les dilatations et les anévrismes coronaires varie entre 15 à 25 % chez les enfants non traités. Les AAC séquellaires de la MK représentent la cause la plus fréquente de cardiopathies acquises de l'enfant dans les pays développés. Il existe deux formes prédominantes selon la présentation clinique : la maladie de Kawasaki complète (MKC) et la maladie de Kawasaki dite incomplète ou atypique (MKA). La constante clinique de cette vascularite est une fièvre persistante associée à au moins 4 des 5 critères cliniques historiquement décrits. Dans la MKA, la fièvre peut être absente ou de plus courte durée, et seulement 2 ou 3 manifestations cliniques peuvent être présentes. Le terme de Kawasaki Disease Shock Syndrome (KSS) a été décrit pour la première fois en 2009 par *Kanegaye et coll.* La présentation clinique consiste en une instabilité hémodynamique dans la phase aiguë de la MK. Le pronostic de cette forme de MK est sombre avec une morbi/mortalité plus élevée. Le traitement principal repose sur des immunoglobulines intraveineuses précoces avant le 10^{ème} jour du début des symptômes. Ce traitement peut faire passer l'incidence des AAC de 25 à 4%. Cette thèse présente un état des lieux des connaissances sur la MK, en insistant sur les étiologies possibles et la physiopathologie. Deux cas cliniques pertinents de MKA, dont un cas de KSS, sont également décrits et permettront de discuter des limites des critères diagnostiques actuels.

Mots-clés : Maladie de Kawasaki, Maladie de Kawasaki atypique, Kawasaki shock syndrome, Anakinra, cas cliniques

Kawasaki disease : state of knowledge and cases reports

Kawasaki disease (KD) is a systemic acute vasculitis of medium-size vessels with immunological component of spontaneous healing affecting preferentially children under 5 years, described for the first time in Japan in 1967 by Tomisaku Kawasaki. The risk of developing coronary artery abnormalities (CAA) such as coronary dilatations and aneurysms varies from 15 to 25% in untreated children. The CAAs of KD are the most common cause of acquired heart disease in developed countries. There are two predominant forms depending on the clinical presentation: complete Kawasaki disease (KDC) and so-called incomplete or atypical Kawasaki disease (KDA). The clinical constant of this vasculitis is a persistent fever associated with at least 4 of the 5 historically described clinical criteria. In KDA, the fever may be absent or of shorter duration, and only 2 or 3 clinical manifestations may be present. The term Kawasaki Disease Shock Syndrome (KSS) was first described in 2009 by Kanegaye et al. The clinical presentation consists of hemodynamic instability in the acute phase of MK. The prognosis of this form of KD is dark with a higher morbi / mortality. The main treatment is based on early intravenous immunoglobulins before the 10th day of onset of the disease. This treatment can decrease the incidence of CAAs from 25 to 4%. This thesis presents an state of knowledge on MK, focusing on possible etiologies and physiopathology. Two relevant clinical cases of MKA, including one case of KSS, are also described and will discuss the limitations of current diagnostic criteria.

Keywords : Kawasaki Disease, Atypical Kawasaki disease, Kawasaki shock syndrome, Anakinra, case report



