



PLAN

Introduction	1
Patients et Méthode	4
OBSERVATIONS CLINIQUES	11
TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS	25
Résultats	27
I- Epidémiologie	28
1-Age.....	28
2-Sexe.....	28
3-Origine géographique.....	28
4-Niveau socioéconomique.....	29
5-Variation saisonnière.....	29
6-Répartition selon les années.....	29
II- Clinique	30
1-Critères principaux.....	30
2-Autres manifestations.....	32
3-Délai de consultation.....	33
4-Délai d'hospitalisation.....	33
III-BILAN BIOLOGIQUE	34
1-Vitesse de sédimentation.....	34
2-Protéine C réactive.....	34

3-Hyperleucocytose.....	34
4-Anémie.....	34
5-Hyperplaquettose.....	35
6-Autres bilans	35
IV-EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE.....	35
V- ECHOGRAPHIE ABDOMINALE.....	35
VI- BILAN CARDIOVASCULAIRE.....	35
1- Examen cardiovasculaire.....	35
2- Radiographie thoracique.....	36
3- Electrocardiogramme.....	36
4- Echocardiographie.....	36
VII-TRAITEMENT.....	37
VIII-EVOLUTON.....	37
<u>Discussion</u> :.....	39
I- Epidémiologie.....	40
1- FREQUENCE.....	40
2-VARIATION SAISONNIERE.....	41
3-REPARTITION SELON L'AGE.....	42
4-REPARTITION SELON LE SEXE.....	42
II-ETIOPATHOGENIE.....	43
1-HYPOTHESE ETIOLOGIQUE.....	43
2-PHYSIOPATHOLOGIE.....	45
III- ASPECTS CLINIQUES ET DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES.....	46
1-CRITERES MAJEURS.....	47

1-1 Fièvre.....	47
1-2 Modifications des extrémités.....	47
1-3 Eruption cutanée.....	48
1-4 Conjonctivite.....	49
1-5 Modifications buccopharyngées.....	49
1-6 Adénopathies cervicales.....	50
2-AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES	51
2-1 Manifestations cardiovasculaires.....	51
2-2 Manifestations non cardiovasculaires.....	54
a) signes digestifs	54
b) manifestations douloureuses des membres.....	55
c) manifestations neuroméningées.....	56
d) troubles génitourinaires.....	56
e) manifestations oculaires.....	57
f) atteinte pulmonaire	57
g) autres atteintes dermatologiques.....	57
h) signes hématologiques.....	58
3-FORMES INCOMPLETES.....	59
4- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	62
5-PIEGES DIAGNOSTIQUES	65
IV.BILAN BILOGIQUE.....	65
1-BILAN INFLAMMATOIRE:	65
1-1 Hyperleucocytose:	65
1-2 Anémie	66
1-3 CRP et VS	66
1-4 Hyperplaquettose	67
1-5 Electrophorèse des protéines:	68

2-AUTRES BILANS	69
2-1Etude du liquide articulaire.....	69
2-2Bilan lipidique:	69
2-3Bilan hépatique.....	69
2-4Examen cytbactériologique des urines.....	69
2-5Etude du liquide céphalorachidien.....	70
2-6 Enzymes cardiaques	70
V.BILAN CARDIOVASCULAIRE	70
1-ECHOCARDIOGRAPHIE	70
2-ELECTROCARDIOGRAMME:	72
3-RADIOGRAPHIE THORACIQUE	73
4-ANGIOGRAPHIE CORONAIRE:.....	73
5-EPREUVE DE STRESS MYOCARDIQUE	73
6-ANGIOGRAPHIE NONINVASIVE	74
7-ECHODOPPLER VASCULAIRE.....	75
VI.TRAITEMENT:	75
1-PHASE AIGUE:.....	75
1-1 Utilisation des salicylés.....	75
1-2 Utilisation des gammaglobulines	77
1-3 Rechute ou échec de traitement.....	80
1-4 Place de la corticothérapie.....	81
1-5 Traitement des lésions coronaires.....	82
1-6 Alternatives thérapeutiques.....	83
2-SUIVI A MOYEN ET A LONG TERM	84
VII.PRONOSTIC/EVOLUTION	87
Conclusion.	93

Résumés..... 95

Bibliographie..... 102

ABREVIATIONS

AAS	: acide acétyl salicylique
ATB	: antibiotiques
ATC	: anticoagulants
ADP	: adénopathie
ASLO	: antistreptolysines O
CRP	: protéine C réactive
CTC	: corticothérapie
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
ECG	: électrocardiogramme
EPP	: électrophorèse des protéines
GB	: globules blancs
HB	: hémoglobine
Ig	: immunoglobulines
IDM	: infarctus du myocarde
IGIV	: immunoglobulines intraveineuses
PQ	: plaquettes
Sd	: syndrome
VS	: vitesse de sédimentation



INTRODUCTION

Le syndrome de Kawasaki est une vascularite aigue multisystémique, affectant particulièrement les artères de petit et moyen calibre, atteignant avec prédilection le nourrisson et le jeune enfant. Il a été décrit pour la première fois au Japon, en 1967 par Tomisaku Kawasaki à propos d'une série de 50 enfants atteints d'un "nouveau syndrome": le "syndrome adéno-cutanéomuqueux aigu fébrile". La maladie a été rapportée, par la suite, dans le monde entier, mais elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques, et spécialement au Japon. (1,2)

Quarante deux ans après sa première description, sa pathogénie est encore inconnue. Plusieurs théories ont été proposées, incluant la possibilité d'une infection par micro-organismes sécrétant des toxines, d'un processus lié aux superantigènes et d'une susceptibilité génétique.

Malgré de nombreux travaux de recherche, il n'y a pas encore de test diagnostique disponible. Le diagnostic du syndrome de Kawasaki reste surtout clinique, reposant sur l'association d'une fièvre prolongée plus de cinq jours à des signes cutanéomuqueux et ganglionnaires, confortée biologiquement par un syndrome inflammatoire, après exclusion d'autres pathologies ayant une symptomatologie semblable. Ces critères, décrits initialement par Kawasaki, ont été proposés par le Comité Japonais de Recherche dans le syndrome de Kawasaki, et actualisés par l'Association Américaine du Cœur. Etant donné la non spécificité de ces signes cliniques, cette affection continue à poser des difficultés et des problèmes d'ordre diagnostique, notamment pour les formes frustes, incomplètes et formes atypiques. (1,2)

La gravité du syndrome de Kawasaki est due à l'atteinte cardiovasculaire; les anévrismes, le risque de thrombose, de sténose, d'infarctus du myocarde, et de mort subite. D'où l'importance de connaître à temps cette maladie, afin d'instituer un traitement précoce et adéquat reposant essentiellement sur les immunoglobulines qui ont amélioré nettement le pronostic de la maladie. Quoique, les cas réfractaires à la perfusion des immunoglobulines causent bien des soucis aux cliniciens qui les traitent, en l'absence de recommandations claires pour la prise en charge de ces patients.

Actuellement, dans les pays développés, les complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki représentent la première cause de maladies cardiovasculaires acquises de l'enfant, et peuvent constituer un risque de cardiopathie ischémique de l'adulte. (2)

L'objectif de cette étude rétrospective est :

- Recenser les cas de syndrome de Kawasaki colligés au service de pédiatrie B du CHU Mohammed IV de MARRAKECH, et exposer notre expérience clinique.
- Analyser le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique, et évolutif de nos malades.
- Discuter à travers la littérature, les aspects étiopathogéniques, diagnostiques, thérapeutiques, évolutifs, et pronostiques du syndrome de Kawasaki.



*PATIENTS
&
METHODES*

I. RECRUTEMENT DES MALADES:

Huit patients diagnostiqués "syndrome de Kawasaki" et traités comme tel, ont été recrutés au service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de MARRAKECH, sur une période s'étendant d'Avril 2005 à Décembre 2007.

II. METHODOLOGIE DU TRAVAIL:

Notre travail est une étude rétrospective de 8 observations de syndrome de Kawasaki colligés à partir des archives du service de pédiatrie B.

Le recueil des éléments cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutifs a été fait de façon rétrospective par l'analyse des observations cliniques à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe 1).

Les critères d'inclusion des observations de nos malades ont été retenus conformément aux recommandations du comité japonais de recherches, actualisées par l'association américaine du cœur.

Ce diagnostic repose, dans les formes typiques et complètes, sur l'association à une fièvre prolongée de plus de 5 jours, à au moins quatre parmi cinq autres critères cliniques majeurs. Alors que les formes incomplètes associent à une fièvre inexpliquée et constante de plus de 5 jours, 2 ou 3 des autres critères majeurs de la maladie. (Tableau 1)

Tableau 1: critères diagnostiques du syndrome de Kawasaki

Présence de fièvre pendant \geq 5 jours et 4 des symptômes suivants :

- 1) Changement aux extrémités : œdème dorsal des mains et des pieds, et/ou, érythème des paumes et de la plante des pieds, et/ou, desquamation des doigts et des orteils.
- 2) Exanthème polymorphe.
- 3) Conjonctivite bulbaire bilatérale sans exsudat.
- 4) Changement des muqueuses des voies respiratoires supérieures : érythème et fissures des lèvres, et/ou, langue framboisée, et/ou, hyperhémie oropharyngée.
- 5) Adénopathie cervicale \geq 1,5cm.

NB:

D'autres pathologies ayant une symptomatologie semblable doivent avoir été exclues.

Le diagnostic de syndrome de Kawasaki peut être retenu, aussi, en cas de fièvre de moins de 5 jours associée à moins de 4 des autres critères, lorsque l'échocardiographie objective l'atteinte coronaire.

FICHE D'EXPLOITATION

Identité:

-nom, prénom:

-Sexe:

-scolarisation:

-niveau socio-économique

-âge:

-consanguinité:

-origine géographique:

-adresse/tel:

Date d'hospitalisation / saison:

Motif d'hospitalisation:

Antécédents:

-épisodes infectieux

oui

non

Si oui ; caractéristiques :

-épisodes antérieurs:

oui

non

-cas similaires:

oui

non

-antécédent de syndrome de Kawasaki dans la famille

oui

non

Etude clinique:

Mode de début:

Fièvre :

oui

non

-durée:

- réponse aux antipyrétiques

oui

non

- réponse aux ATB

oui

non

Conjonctivite:

oui

non

Modifications pharyngobuccales:

oui

non

-chéilite:

oui

non

-pharyngite:

oui

non

-glossite:

oui

non

Modifications des extrémités:

oui

non

-érythème palmaire:

oui

non

- érythème plantaire:

oui

non

-oedème dorsal mains:

oui

non

-oedème dorsal des pieds:

oui

non

-desquamation de la pulpe des doigts:

oui

non

Eruption cutanée:

oui

non

-type:

-topographie:

-exanthème périnéal:

oui

non

-réactivation du site BCG

oui

non

Adénopathies :

oui

non

-localisation:

-nombre:

-taille:

-unilatérale

-bilatérale

Autres:

Syndrome de Kawasaki – A propos de 8 cas

- Signes cardiovasculaires: oui non

- signes de péricardite: oui non
 - Tachycardie oui non
 - Signes de congestion cardiaque oui non
 - Assourdissement des bruits du coeur oui non

- signes de myocardite oui non
 - Bruit de galop oui non
 - Signes d'insuffisance cardiaque oui non

- signes d'endocardite oui non
 - Insuffisance tricuspideenne oui non
 - Insuffisance mitrale oui non

- signes d'IDM oui non
- phénomène de raynaud oui non
- signes de gangrène périphérique oui non

- Signes digestifs :
 - diarrhées oui non
 - vomissements oui non
 - douleurs abdominales oui non
 - autres : oui non

- Manifestations douloureuses des membres:
 - oui non

 - arthralgies oui non
 - arthrites oui non
 - myalgies oui non

- Signes neurologiques oui non
 - irritabilité oui non
 - agitation oui non
 - convulsions oui non
 - syndrome méningé oui non
 - ataxie oui non
 - signes d'encéphalite oui non
 - paralysie faciale périphérique oui non
 - autres: oui non

Syndrome de Kawasaki – A propos de 8 cas

- Signes génito-urinaires: oui non
 - urétrite oui non
 - mésotite oui non
 - hématurie oui non
 - autres: oui non
- Signes oculaires: oui non
 - uvéite antérieure oui non
 - uvéite postérieure oui non
 - kératite ponctuée oui non
- Signes respiratoires: oui non
 - bronchite oui non
 - épanchement pleural oui non

Biologie:

	date	résultat	Durée pour normalisation
Bilan inflammatoire			
VS			
CRP			
Fibrinogène			
GB			
HB			
PQ			
EPP			
ECBU			
PL			
Amylasémie			
Transaminases			

Radiologie:

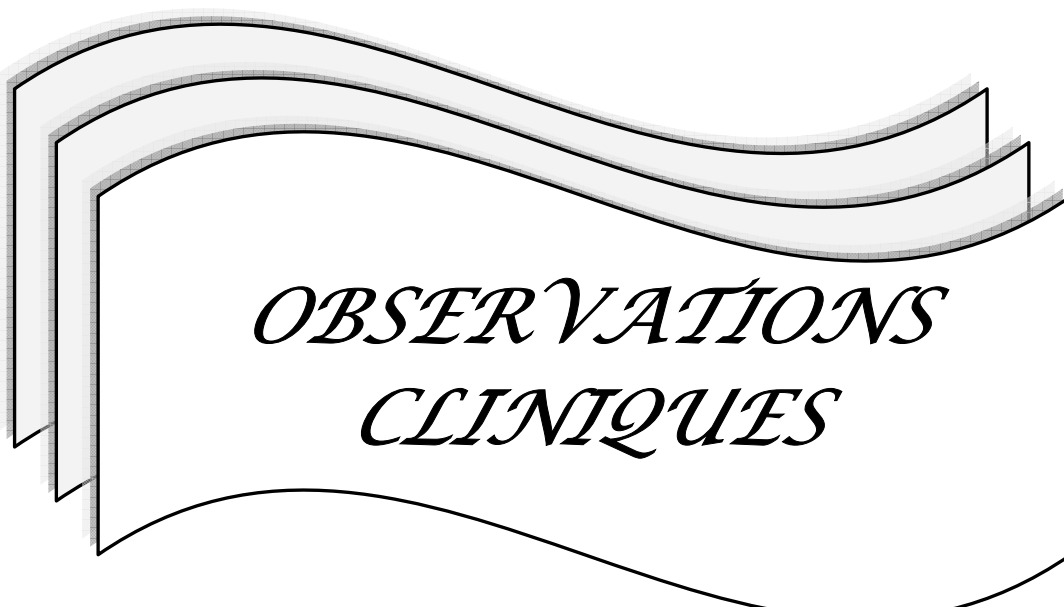
Bilan	date	résultats
Radiographie du thorax		
ECG		
Echocoeur		
Echodoppler vasculaire		
Echographie abdominale		

Traitement:

	date	dose	durée	Effets secondaires
AAS				
IGIV				
CTC				
antiagrégants plaquettaires				
ATC				
autres				

Evolution:

	Du 1 au 9 j	Du 9 au 25 j	≥ 25
Clinique			
Biologique			
Cardiovasculaire			



*OBSERVATIONS
CLINIQUES*

I. PREMIERE OBSERVATION

Omar.C, âgé de 6 mois, issu d'un mariage consanguin, originaire et résident à Marrakech, hospitalisé en Avril 2005, de moyen niveau socioéconomique, pour fièvre prolongée.

Dans les antécédants, il y a la notion d'un épisode infectieux précéssif à sa maladie.

Le début de la symptomatologie semble remonter à 10 jours, par l'installation brutale d'une fièvre non chiffrée, suivie par la suite par l'apparition d'une conjonctivite, et de lésions érythémateuses, de rougeur et œdème des extrémités, associés à des douleurs permictionnelles, des diarrhées liquidiennes, des vomissements post prandiaux précoces, et une toux sèche, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

À noter que cette symptomatologie n'a pas été améliorée par la prescription d'antipyrétiques et d'antibiotiques.

L'examen à l'admission trouve; un nourrisson conscient, agité, geignard, fébrile à 39°.

L'examen cutané-omuqueux trouve:

- des lésions érythémateuses morbilliformes au niveau du cou, et du visage.
- un érythème du périnée très important avec des ulcérations.
- un oedème dorsal douloureux des mains et des pieds.
- une Chéilite, une glossite, une pharyngite.

L'examen des aires ganglionnaires trouve 2 ADP cervicales jugulocarotidiennes, dont une de diamètre supérieure à 1,5cm.

L'examen abdominal est sans particularités.

L'examen des organes génitaux externes trouve un méat inflammé.

Le reste de l'examen clinique est sans particularités, notamment l'auscultation cardiaque, neurologique, et pleuropulmonaire.

Le diagnostic de Sd de Kawasaki dans sa forme complète, est alors fortement suspecté devant l'association d'une fièvre prolongée de plus de 5 jours et 5 des autres critères de la maladie (exanthème, énanthème, conjonctivite, rash cutané, anomalies des extrémités), aussitôt conforté par un Sd inflammatoire très important:

- Une VS à 100mm/h la première heure
- CRP à 200mg/l
- Hyperleucocytose à 29000/mm³
- Une anémie hypochrome microcytaire à 8g/dl
- Une hyperplaquettose à 600000/mm³

La PL et L'ECBU sont normaux.

La radiographie thoracique montre un Sd bronchique, l'échographie abdominale est normale.

L'échocardiographie faite en urgence objective une dilatation de la coronaire droite à 3,5cm, sans cardiomyopathie, sans endocardite, ni thrombus.

Ce patient a reçu les IGIV, après le dixième jour de sa maladie, à la dose de 2g/kg/j, associées aux salicylés à la dose de 100 mg/kg/jour.

L'évolution a été marquée par l'apyrexie obtenue dans les 24 heures suivant la perfusion des Ig, l'amélioration progressive de l'état général, l'apparition de la desquamation des lésions périnéales et en périinguéale respectivement à J10, et à J16, et la normalisation des paramètres biologiques.

Omar a été revu après un an du début de sa maladie, avec un bilan biologique, et un contrôle échocardiographique normaux. Un recul de 18 mois ne montre rien de particulier.

II. Deuxième observation:

Aicha S, âgée de 4 ans originaire et résidente à Marrakech, de bas niveau socioéconomique, avec notion de consanguinité de premier degré, admise au service de pédiatrie B le 13 Avril 2006 pour éruption fébrile généralisée.

Aicha n'a pas d'antécédent pathologique particulier.

L'histoire de la maladie révèle que le début remonte à 1 semaine par l'installation d'une fièvre non chiffrée, ne répondant pas aux antipyrétiques suivie d'une éruption fébrile prurigineuse généralisée puis de rougeur oculaire bilatérale avec glossite et chéilite le tout évoluant dans un contexte d'asthénie.

L'examen à l'admission trouve un enfant fébrile à 40°.

L'examen cutanéomuqueux objective:

-Eruption cutanée maculopapuleuse généralisée scarlatiniforme au niveau du tronc, des membres supérieurs et inférieurs, et des plis inguinaux sans atteinte des extrémités.

- chéilite, glossite, et pharyngite.

-conjonctivite bilatérale.

Le reste de l'examen clinique est sans particularités, notamment, l'examen cardiovasculaire, l'examen des aires ganglionnaires, et l'examen neurologique.

Ainsi, l'hypothèse de Sd de Kawasaki dans sa forme incomplète est évoquée devant l'association de la fièvre prolongée à 3 autres critères: les modifications pharyngobuccales, la conjonctivite, et l'exanthème. Aussitôt, cette hypothèse est confortée par un bilan biologique montrant une VS à 68mm la 1ère heure, une CRP à 98mg/l, une anémie microcytaire à 10.2g/dl, et une thrombopénie à 70000/mm. Les GB sont normaux.

Vu la non disponibilité des Ig, le malade a été mis d'emblée sous salicylés à raison de 100mg/kg par jour.

L'échocardiographie ne montre pas d'anomalies.

L'évolution a été marquée par une défervescence au 10^{ème} jour de la maladie et l'amélioration clinique progressive.

La patiente a été déclarée sortante contre-avis médical.

III. Troisième observation:

Zineb.M, âgée de 9 ans, 4^{ème} d'une fratrie de 4, originaire et résidente à Marrakech, issue d'un mariage non consanguin, de bas niveau socioéconomique, hospitalisée le 13/02/07 pour fièvre éruptive.

La patiente est sans antécédent pathologique particulier.

Le début de sa symptomatologie remonte à 8 jours par l'installation brutale d'une fièvre non chiffrée, résistante aux antipyrétiques, avec éruption généralisée prurigineuse, suivie 4 jours après, de polyarthralgies inflammatoires, non migratrices, des genoux, et des chevilles, avec oedèmes des extrémités, et rougeur oculaire, associés à des troubles digestifs à type de diarrhées liquidiennes (3selles par jours), et de vomissements post prandiaux tardifs, sans autres signes associés. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

L'examen à l'admission trouve une patiente consciente, fébrile à 38,5°.

L'examen cutanéomuqueux objective:

- des papules érythémateuses généralisées morbilliformes.
- une chéilite.
- une desquamation des lésions périnéales.

L'examen des aires ganglionnaires: trouve des ADP sous mandibulaires et jugulocarotidiennes lenticulaires.

L'examen abdominal et cardiovasculaire ainsi que le reste de l'examen clinique sont sans particularités.

Le diagnostic du Sd de Kawasaki dans sa forme complète, est soulevé devant l'association à une fièvre prolongée de lésions cutanées, d'anomalies de la cavité buccale, d'œdème des extrémités, et de conjonctivite.(fièvre + 4 critères)

Le bilan biologique objective:

- Une VS accélérée à 69 mm/h
- Une CRP normale
- Une hyperleucocytose à 10100/mm³
- Une hyperplaquettose à 664000/mm³
- Une anémie normochrome normocytaire à 11,1g/dl

L'échographie abdominale ainsi que l'échocardiographie ne montrent pas d'anomalies.

Vu la non disponibilité des Ig, la patiente a été mise seulement sous salicylés à dose anti-inflammatoire.

L'évolution a été marquée par la résolution de la fièvre à J2 d'hospitalisation, l'amélioration progressive de l'état général, l'apparition de la desquamation palmoplantaire à J4 d'hospitalisation, et la normalisation progressive du bilan inflammatoire (dans une semaine la VS revient à 20mm/h).

La patiente quitte le service sous salicylés en raison de 8mg/kg/j.

Zineb n'a plus reconsulté par la suite.

IV. Quatrième observation

Ali B, âgé de 18 mois, dernier d'une fratrie de 4, originaire et résident à Marrakech, issu de mariage non consanguin, de bas niveau socioéconomique, admis le 26 Février 2007 pour fièvre prolongée.

L'interrogatoire ne révèle pas d'antécédent pathologique particulier.

Le début semble remonter à 6 jours par l'installation brutale d'une fièvre non chiffrée, suivie d'un érythème, d'abord au niveau de l'abdomen puis s'étendant sur tout le corps sauf le visage, puis de l'apparition d'une rougeur oculaire et d'œdème des mains et des pieds, associés à une toux sèche, et des vomissements alimentaires, dans un contexte d'asthénie, d'irritabilité, et de pleurs incessants.

L'examen à l'admission trouve: un enfant geignard avec conscience normale, fébrile à 39°.

L'examen cutanéomuqueux montre:

- une conjonctivite bilatérale, chéilite, glossite.
- des lésions érythémateuses généralisées scarlatiniformes avec début de desquamation au niveau du siège.
- une rougeur palmaire et plantaire avec un œdème dorsal des mains et des pieds.

L'examen des aires ganglionnaires a montré une ADP cervicale gauche de 1cm et 2 ADP inguinales 0.5/1cm. (< 1,5cm)

Le reste de l'examen est sans particularités, notamment cardiovasculaire, et neurologique.

Le diagnostic de Sd de Kawasaki est alors retenu devant la fièvre de plus de 5 jours, conjonctivite, modifications des extrémités et de la cavité buccale, et le rash cutané.

Les examens paracliniques, consolident aussi le diagnostic en montrant une VS accélérée à 75mm la première heure, une CRP élevée à 69mg/l, une anémie microcytaire à 10.1g/dl, hyperleucocytose à 14000/mm, le taux de PQ est normal.

Une échocardiographie faite en urgence, objective une dilatation de la coronaire droite (2.3cm), et gauche (3.4cm), sans cardiomyopathie, ni péricardite, ni d'endocardite, ni de thrombus.

La radiographie thoracique et l'échographie abdominale sont normales.

Une prise orale d'AAS à la dose de 100mg/kg en 4 prises est décidée faute de disponibilité de IGIV.

La surveillance a noté une défervescence à J3 d'hospitalisation et rétablissement de l'état général.

Par la suite le malade sort sous salicylés à la dose de 8mg/kg/j.

L'évolution par la suite est excellente avec un bilan biologique normal et une échocardiographie de contrôle (faite le 27/11/2007) normale. De ce fait un arrêt des salicylés a été décidé après une évolution de 9 mois. Par la suite, son suivi ne montre rien de particulier après un recul de 2ans.

V. Cinquième observation:

Assia.L, âgée de 2ans 2mois, 3^{ème} d'une fratrie de 3, issue d'un mariage consanguin 1^{er} degré, originaire et résidente à Marrakech, de bas niveau socioéconomique.

Hospitalisée pour fièvre prolongée, le 09/03/2007.

Assia est sans antécédent pathologique particulier.

En effet, le début semble remonter au 18 Février 2007, par l'apparition de fièvre non chiffrée, suivie de rougeur oculaire bilatérale, et d'adénopathie cervicale sous maxillaire, qui ont disparu par la suite, ainsi qu'une sécheresse des lèvres et une hyperhémie de la cavité buccale. Une consultation à l'hôpital Ibn Zohr conduit à la réalisation d'une PL qui était normale et à la prescription d'un antibiotique et d'un antipyrétique. Devant l'absence d'amélioration, la patiente a été admise dans notre formation.

A son admission, Assia est irritable, en mauvais état général, fébrile à 38°.

L'examen cutanéomuqueux montre:

- un oedème des mains et des pieds avec un début de desquamation péri-inguéale.
- une chéilite.

L'examen des aires ganglionnaires est normal ainsi que, le reste de l'examen clinique.

Le diagnostic de Sd de Kawasaki dans sa forme incomplète, est alors soulevé devant l'association chronologique de fièvre de plus de 5 jours, de modifications des extrémités et de la cavité buccale, et la conjonctivite. (La fièvre + 3 critères majeurs)

La biologie appuie encore le diagnostic par une VS à 40mm la 1ère heure et à 70mm la deuxième heure, une CRP modérément élevée à 18mg/l, une anémie microcytaire à 11g/dl, des GB à 11000/mm, et un taux de PQ à 200000/mm³.

L'échardiographie faite le même jour d'admission, ne montre pas d'anomalies.

Assia est mise aussitôt sous salicylés en raison de 100mg/kg/j en 4 prises.

L'évolution a été marquée par la défervescence à J7 d'hospitalisation, et la desquamation palmoplantaire.

La patiente quitte ensuite le service sous salicylés à dose anti-agrégante 8mg/kg/j.

Par la suite, Aucun élément de suivi de cet enfant n'a été retrouvé.

VI. Sixième observation:

Rida.B, nourrisson de 20 mois, issu d'un mariage non consanguin, originaire et résident à Marrakech, de moyen niveau socioéconomique, de père mutualiste.

Rida est admis pour éruption fébrile le 21 Mars 2007. Et il n'a pas d'antécédent pathologique particulier.

L'histoire de la maladie révèle que le début remonte à 8jours, par l'installation brutale d'une fièvre à 39°40°, suivie rapidement d'adénopathies cervicales avec une rougeur oculaire, un rash cutané et une langue framboisée. Le tout évoluant dans un contexte d'irritabilité et d'asthénie. Ce qui a motivé une consultation chez un pédiatre qui a mis Rida sous une céphalosporine et un aminoside, mais sans amélioration.

A l'admission, Rida est conscient, geignard, fébrile à 39°.

L'examen dermatologique objective:

- un rash maculo-papuleux diffus.
- une infiltration du dos des mains et pieds.
- une chéilite.
- une conjonctivite bilatérale.

L'examen des aires ganglionnaires montre une adénopathie cervicale sous maxillaire de 2cm, et des adénopathies inguinales bilatérales lenticulaires.

Le reste de l'examen est sans particularités, notamment cardiovasculaire.

Le diagnostic de Sd de Kawasaki ne fait alors aucun doute devant l'association à une fièvre de plus de 5 jours, de 5 autres critères: un rash cutané, une conjonctivite, un érythème, des modifications des extrémités, et une adénopathie cervicale > 1,5cm.

Le bilan biologique conforte davantage le diagnostic par une VS accélérée à 70mm la 1^{ère} heure, et une CRP augmentée à 78mg/l, une anémie microcytaire à 10,3g/dl , avec des taux de PQ et de GB normaux.

Les salicylés sont prescrits à raison de 100 mg/kg/j en attendant l'administration des Ig.

L'échocardiographie réalisée le 23/03/07, révèle :

-une atteinte coronaire bilatérale: un anévrisme de la coronaire gauche de 4.8cm, et une dilatation de la coronaire droite.

-pas de myocardiopathie ni de péricardite.

-pas de thrombus.

-une fonction normale du ventricule gauche.

Rida a reçu les Ig le 13^{ème} jour après le début de sa maladie à la dose de 2g/kg en IV en une seule dose.

L'évolution de ce nourrisson a été marquée par la défervescence durant les 24H après l'administration des Ig, la desquamation des extrémités par la suite, et la normalisation du bilan inflammatoire.

Le malade est sorti sous salicylés à dose anti-agrégante.

Son suivi montre une persistance des mêmes lésions coronaires après un recul de 6 mois.

VII. Septième observation:

Ilham.A, âgée de 11 mois, issue d'un mariage non consanguin, 2^{ème} d'une fratrie de 2, originaire et résidente à kélaa des sraghnas, de bas niveau socioéconomique.

Elle a été admise au service, pour fièvre prolongée le 13/12/07.

Cette patiente est sans antécédent pathologique particulier.

En effet, Ilham semble avoir présenté depuis 1 mois une fièvre inexplicée, suivie après 15 jours de diarrhées liquidiennes, à raison de 6 selles/j. Ce qui a motivé une consultation chez un pédiatre qui a prescrit un antibiotique et un antipyrétique, cependant il n'y avait pas d'amélioration de la fièvre.

Deux semaines après, selon son pédiatre, elle présente une éruption maculoérythémateuse intermittente, diffuse, avec une langue framboisée, des lèvres fissurées, et un oedème des mains et des pieds, associés à une conjonctivite dans un contexte d'altération de l'état général.

L'examen à l'admission trouve un bébé irritable, fébrile à 38° avec conscience normale.

L'examen cutanéomuqueux révèle l'infiltration du dos des mains et des pieds.

L'examen des aires ganglionnaires ne retrouve pas d'ADP palpables.

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

L'hypothèse d'un Sd de Kawasaki a été évoquée devant l'association d'une fièvre prolongée, à un rash cutané, une conjonctivite, et des modifications de la cavité buccale et des extrémités.

Le bilan biologique appuie le diagnostic, par :

-Une VS accélérée à 85mm/h.

-une CRP élevée à 67mg/l.

- une hyperleucocytose à 30670/mm³.
- une hyperplaquettose à 696000/mm³.
- une anémie normochrome normocytaire à 7,8g/dl.

L'échographie abdominale s'est révélée normale ainsi que l'ECBU.

L'échocardiographie ne montre pas d'anomalies.

Vu la non disponibilité des Ig, la patiente a été mise sous salicylés à dose anti-inflammatoire 100mg/kg/j.

L'évolution a été marquée par la défervescence à J7 d'hospitalisation, et l'amélioration progressive de l'état général.

La patiente sort sous salicylés à dose anti-agrégante, et elle n'a plus consulté.

VIII. Huitième observation:

Marwane.M, âgé de 1an, originaire et résident à kelaa des sraghnas, l'unique de sa famille, de moyen niveau socioéconomique, sans antécédent pathologique particulier.

Admis pour fièvre prolongée et éruption cutanée le 13/11/07.

L'histoire de la maladie révèle que le début de la symptomatologie remonte à une semaine, par l'apparition d'une fièvre chiffrée à 39°, ne répondant pas aux antipyrétiques, suivie d'une éruption généralisée, d'une rougeur oculaire, et palmoplantaire, sans autres signes associés. Le tout évoluant dans un contexte d'asthénie.

L'examen à l'admission, retrouve un nourrisson, irritable, fébrile à 40°.

L'examen cutanéomuqueux montre:

- Une éruption cutanée maculopapuleuse scarlatiniforme généralisée.
- Une conjonctivite bilatérale.
- Une cavité buccale normale.

-Une infiltration des mains et des pieds.

L'examen des aires ganglionnaires trouve une ADP sous mandibulaire à 2cm de diamètre.

Le reste de l'examen est sans particularités.

Le diagnostic de Sd de Kawasaki dans sa forme complète est évoqué en présence de 4 critères (le rash cutané, la conjonctivite, l'oedème des mains et des pieds, et l'adénopathie) et une fièvre de plus de 5 jours.

Le bilan biologique consolide ce diagnostic, en montrant:

-Une VS à 80mm/h

-Une CRP à 60mg/l

-Une hyperplaquettose à 600000/mm³

-Une hyperleucocytose à 15000/mm³

-Une anémie microcytaire à 10g/dl

La radiographie thoracique est normale.

L'échocardiographie ne montre rien de particulier.

Le malade est mis sous AAS à la dose de 100mg/kg/j.

Vers le 4^{ème} jour de son hospitalisation, le patient est toujours fébrile. L'examen dermatologique montre la disparition de la conjonctivite, de l'oedème des extrémités, avec apparition de desquamation.

Les IGIV sont administrées à la dose de 2g/kg/j sous surveillance régulière, après le dixième jour de maladie, l'apyrexie est obtenue dans les 24 heures.

Le malade sort sous salicylés à dose anti-agrégante.

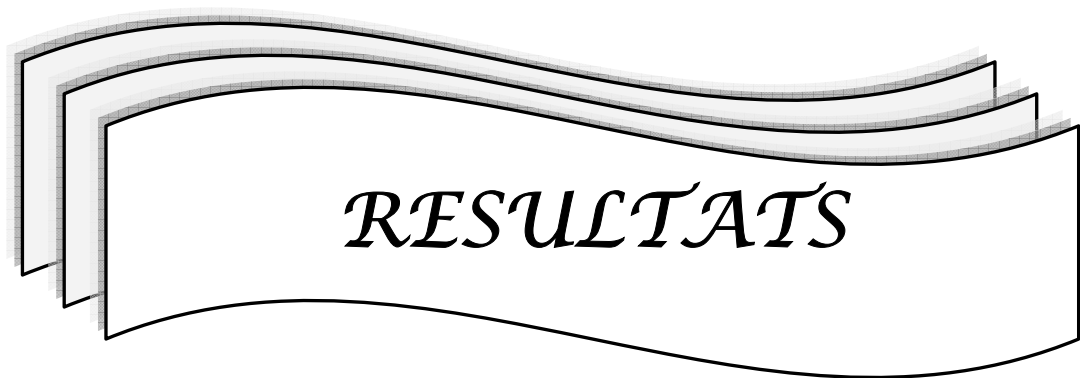
L'évolution est excellente avec des examens cliniques et échocardiographiques normaux après un recul de 10mois.



*TABLEAU RECAPULATIF
DES OBSERVATIONS*

Syndrome de Kawasaki – A propos de 8 cas

	1	2	3	4	5	6	7	8
age	6mois	4ans	9ans	18mois	26mois	20mois	11 mois	12mois
sexe	Masculin	Féminin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin
saison	Printemps	Printemps	Hiver	Hiver	Hiver	Printemps	Hiver	Automne
année	2005	2006	2007	2007	2007	2007	2007	2007
fièvre	+	+	+	+	+	+	+	+
conjonctivite	+	+	+	+	+	+	+	+
Modifications buccopharyngées	+	+	+	+	+	+	+	-
Modifications des extrémités	+	-	+	+	+	+	+	+
Rash cutané	+	+	+	+	-	+	+	+
ADP cervicales	+	-	-	-	-	+	-	+
Desquamation	+	-	+	+	+	+	-	+
Autres	Diarrhées Vomissements Méatite Irritabilité bronchite	-	Diarrhées Vomissements polyarthralgies	Vomissements bronchite	-	-	Diarrhées irritabilité	irritabilité
Complications cardiovasculaires	dilatation	-	-	dilatation	-	Dilatation anévrisme	-	-
Evolution des lésions coronaires	Régression dans un 1an	-	-	Régression dans 9 mois	-	Persistance jusqu'à 6mois	-	-
VS	120	38	69	75	40	70	85	80
CRP	200	98	1	69	18	78,5	67	60
HB	8	10,2	11,1	10,1	11	10,3	7,8	10
GB	29000	6700	10100	14000	11000	6000	30670	15000
PQ	600000	70000	664000	370000	200000	250000	696000	600000



RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE:

Huit observations cliniques ont été colligées durant la période allant d'Avril 2005 à Décembre 2007.

1- Age:

Nos malades étaient âgés de 6 mois à 9 ans avec une moyenne de 36 mois.

2- Sexe:

On a recensé 4 filles et 4 garçons, avec un sex-ratio de 1. (figure 1)

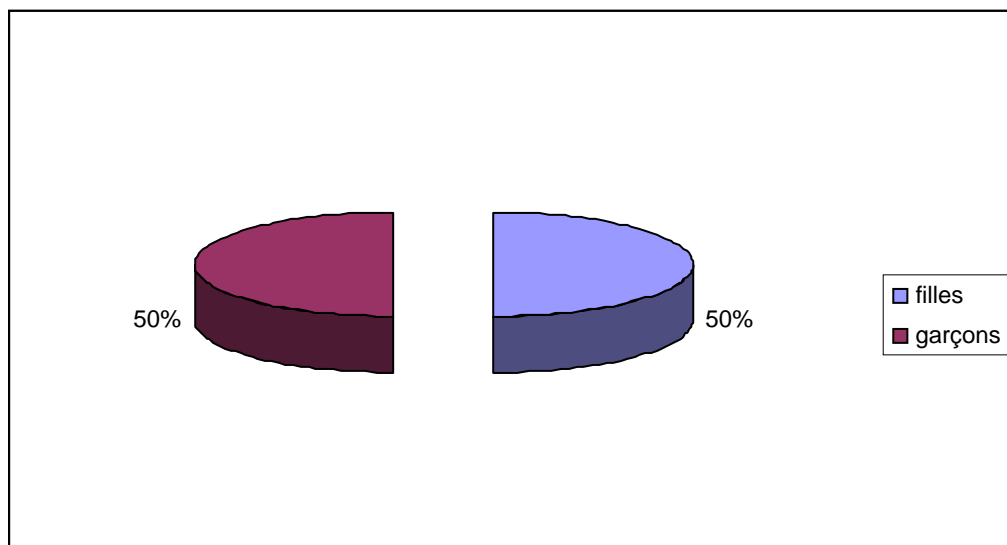


Figure 1: Répartition selon le sexe

3- Origine géographique:

Tous nos malades étaient d'origine urbaine (deux de kelaa des sraghnas, et 6 de Marrakech).

4- Niveau socioéconomique:

Le niveau socioéconomique était bas dans 5 cas et moyen dans 3 cas.

5- Variation saisonnière:

4 malades ont été hospitalisés durant l'hiver, 3 durant le printemps et 1 en automne.

(Figure 2)

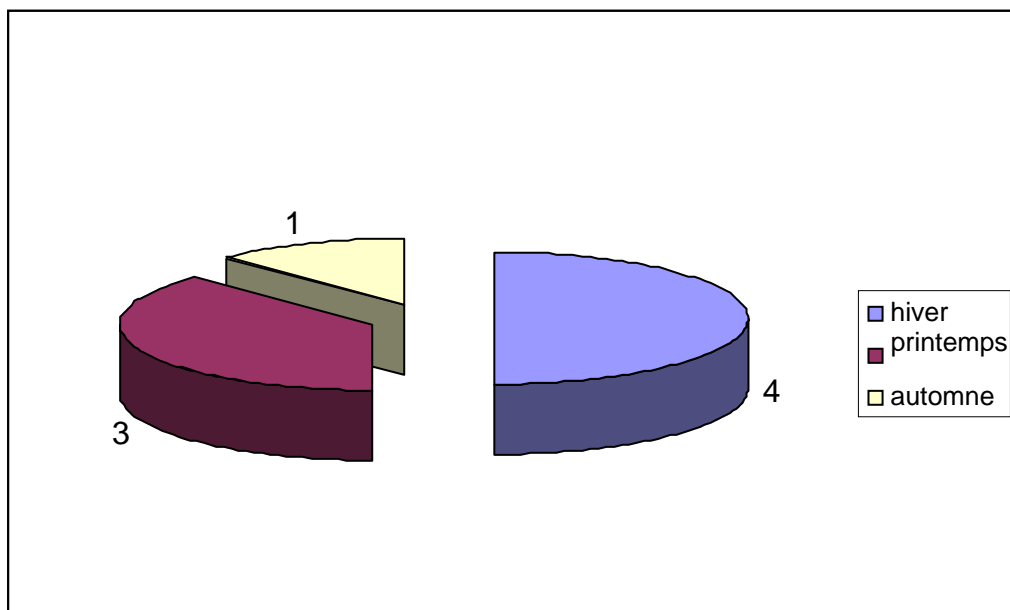


Figure 2: Répartition des cas selon les saisons

6- Répartition selon les années:

6 malades ont été signalés durant l'année 2007, 1 cas durant l'année 2005, et 1 cas durant l'année 2006. (Figure 3)

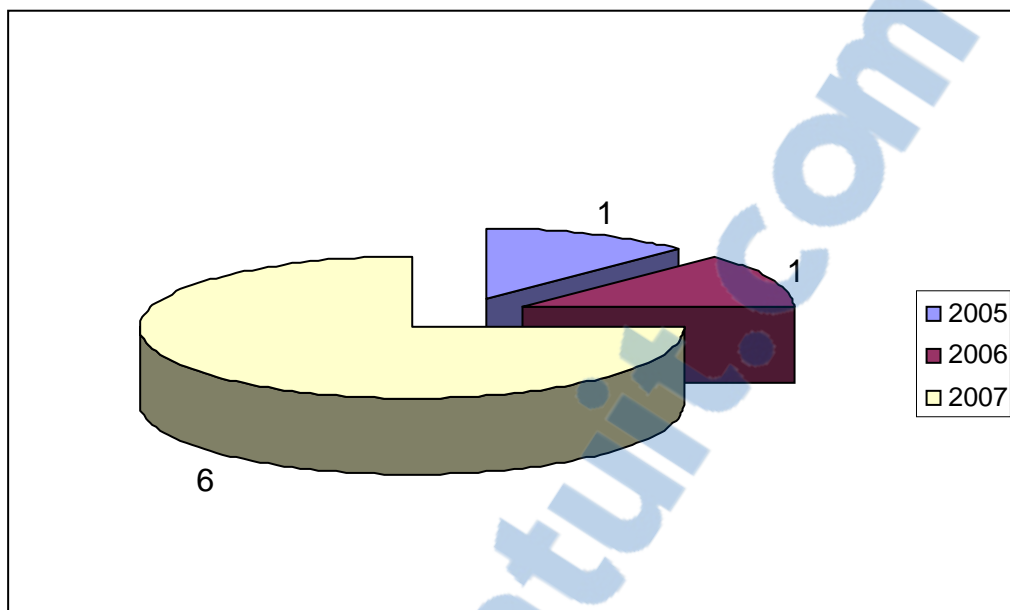


Figure 3: Répartition des cas selon les années

II. CLINIQUE:

1- Critères principaux:

La fièvre qui se prolonge plus de 5 jours était constante chez tous nos malades, ainsi que la conjonctivite, soit 100% des cas.

Les modifications buccopharyngées, des extrémités, le rash cutané étaient notées chez 7 malades, soit 87,5% des cas. (Figure 4 et 5)

Les adénopathies ont été palpées dans 3 cas, soit 37,5% des cas. (Tableau 2)



Figure 4 : Enanthème et exanthème chez un malade de 6 mois



Figure 5: Oedème et rougeur des extrémités

Tableau 2: la fréquence des signes majeurs chez nos malades

signes cliniques	nombre	Pourcentage %
Fièvre	8	100
conjonctivite	8	100
Modifications buccales	7	87,5
Modifications des extrémités	7	87,5
Rash cutané	7	87,5
ADP cervicales	3	37,5

Ainsi, l'analyse globale des critères principaux, a permis de répartir nos observations en 6 formes complètes (2 avec 6 critères et 4 avec 5 critères), et deux formes incomplètes.(Figure 6)

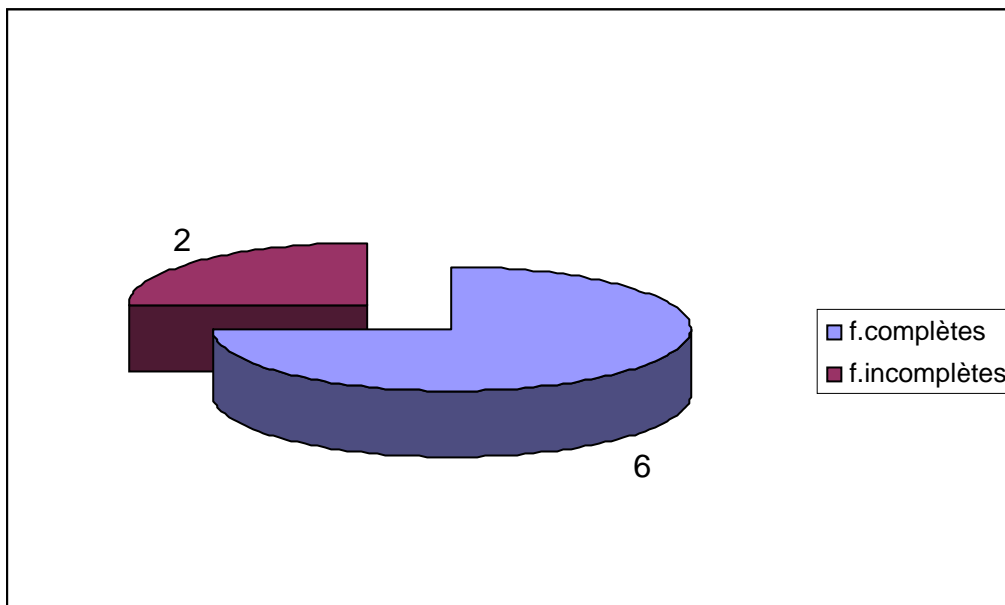


Figure 6: la répartition des formes cliniques

2- Autres manifestations :

A coté des signes principaux, 6 malades étaient irritables, 3 malades ont présenté des vomissements, 3 malades ont présenté des diarrhées, 1 malade a accusé des arthralgies, 1 malade a présenté une méatite, et 2 malades ont présenté une bronchite. (Tableau 3)

Tableau 3: fréquence des autres signes cliniques chez nos malades

Les signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage%
Signes digestifs	4	50%
Diarrhées	3	37,5%
Vomissements	3	37,5%
Signes neurologiques	6	75%
irritabilité		
Signes articulaires	1	12,5%
Arhtralgies		
Signes urinaires	1	12,5%
Signes respiratoires	2	25%
Toux		

- l'induration au site de vaccination par le BCG n'a pas été précisée dans aucun des dossiers.
- tous les malades étaient en mauvais état général, asthéniques, geignards.

3- Délai de consultation :

- Le délai de consultation variait entre 5 jours et 15 jours avec une moyenne de 8 jours.
- Trois malades soit 37,5% des cas, ont consulté chez des pédiatres, au début de leur maladie, qui ont prescrit des ATB et des antipyrétiques.
- Tous les malades ont reçu un traitement antipyrétique durant la première semaine de maladie, et 4 soit 50% des cas, ont reçu une ATB associée, ces traitements n'ont pas amélioré la fièvre.

4- Délai d'hospitalisation:

- Le délai d'hospitalisation variait de 6 à 30 jours, avec une moyenne de 12 jours.

III. BILAN BIOLOGIQUE:

Le Syndrome inflammatoire était présent chez tous nos malades.

1- Vitesse de sédimentation:

La VS était accélérée chez tous nos malades (tableau 4).

Tableau 4: variabilité de la vitesse de sédimentation dans nos observations

VS	< 60	60-100	>100
Nombre de cas	2	5	1
Pourcentage %	25	62,5	12,5

2- CRP:

La CRP a été augmentée chez 7 malades, soit 87,5% des cas, elle variait de 18 à 200mg/l.

3- Hyperleucocytose:

L'hyperleucocytose a été notée chez 4 malades, soit 50% des cas, elle variait de 14000/mm³ à 30670/mm³.

4- Anémie:

L'anémie microcytaire a été présente chez tous les malades avec un taux moyen d'hémoglobine de 9,8g/dl.

5- Hyperplaquettose:

Une hyperplaquettose a été notée chez 4 malades, soit 50% des cas, elle a été toujours supérieure à 600000/mm³. Et une thrombopénie a été notée dans un cas.

6- Autres bilans:

L'ECBU et la PL ont été demandés dans 2 cas soit 25% des cas, et se sont révélés normaux.

IV. EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE:

Il n'a pas été réalisé chez aucun des malades.

V. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE:

Elle a été faite chez 4 malades, et elle n'a pas montré d'anomalies.

VI. BILAN CARDIOVASCULAIRE:

1- Examen cardiovasculaire:

L'examen clinique était normal chez tous nos patients, hormis la tachycardie concomitante aux pics fébriles.

2- Radiographie thoracique:

La radiographie thoracique a été faite chez tous les malades, et elle a montré un Sd bronchique dans un cas.

3- ECG:

L'ECG n'a pas été fait chez aucun des malades.

4- l'échocardiographie:

L'échocardiographie a été faite chez tous les malades, et elle a objectivé:

- Un anévrisme modéré de la coronaire gauche de 4.8cm, et une dilatation de la coronaire droite dans 1 cas.(Sixième observation)
 - Une dilatation de la coronaire gauche de 3,4cm, et de la coronaire droite de 2.3cm chez un cas. (Quatrième observation)
 - Une dilatation de la coronaire droite de 3,5cm dans 1 cas. (Première observation)
- (Tableau 5)
- Tous les malades avec atteinte cardiaque étaient de sexe masculin, âgés de 6mois à 20 mois, dont un avait une hyperplaquettose associée.

Tableau 5: la fréquence de l'atteinte cardiaque

	Nombre de cas	Pourcentage
Atteinte cardiaque:	3	37,5%
anévrisme	1	12,5%
dilatation	3	37,5%

VII. TRAITEMENT:

Trois malades ont reçu les immunoglobulines à la dose de 2g/kg en 1 seule cure pendant 12 heures, après J10 de leur maladie, dont deux cas ayant déjà présenté leur atteinte coronaire. Tous les malades ont été mis sous salicylés à la dose anti-inflammatoire 100mg/kg/j, puis à la dose anti-agrégante 8mg/kg/j, après défervescence. (Tableau 6)

Tableau 6: les différents traitements administrés

La molécule	Nombre de cas	pourcentage
Les AAS 100mg/kg/j	8	100%
Les IGIV 2g/kg/j en dose unique	3	37,5%

VIII. EVOLUTION:

1– Etat général et fièvre:

- L'évolution a été marquée par l'amélioration progressive de l'état général.
- L'apyrexie a été obtenue dans les 24 heures chez les patients qui ont eu les immunoglobulines.
- Chez les autres malades, la durée totale d'évolution de la fièvre variait de 10 à 38jours avec une moyenne de 18jours. Après administration des salicylés, la fièvre a duré de 3 à 7 jours avec une moyenne de 4 jours.

2– Desquamation:

- 4 malades soit 50% des cas ont présenté une desquamation à début périunguéal durant la 3^{ème} semaine de leur maladie

- la desquamation des lésions du siège est apparue plus précocement durant la 2^{ème} semaine dans 3 cas soit 37,5% des cas.



Figure7: la desquamation à début périunguëale

3- Evolution cardiovasculaire:

Pour les lésions coronaires:

- Dans la première observation, l'échocardiographie de contrôle, faite après un an, a montré des coronaires normales, puis le malade a été perdu de vue après un recul sans particularités de 18mois.
- Dans la quatrième observation, l'échocardiographie de contrôle faite après 9mois, a montré aussi, la normalisation des coronaires. Ce malade est toujours suivi en consultation, avec toujours une évolution excellente sur un recul de 2ans.
- Dans la sixième observation, réalisée après 6mois, l'échocardiographie de contrôle, objective la persistance des mêmes lésions coronaires. L'évolution par la suite n'a pas pu être analysée car le malade a été perdu de vue.
- aucune issue fatale ou autre complication n'a été observée chez nos malades à la limite des données de leurs dossiers.



DISCUSSION
&
COMMENTAIRE

I. EPIDEMIOLOGIE

1- FREQUENCE:

Depuis sa description en 1967, et jusqu'à l'an 2006, plus de 200000 cas ont été recensés au Japon, 3 épidémies ont été signalées en 1979, 1982 et en 1986. Dès l'an 2000, l'incidence est estimée dans ce pays à plus de 140 nouveaux cas par an par 100000 enfants de moins de 5 ans, et elle est en augmentation continue. (1,3)

Aux USA, l'incidence est 10 fois moins, elle varie de 4 à 15 pour 100000 enfants de moins de 5ans. Au Canada, l'incidence est estimée à 13 pour 100000 enfants de moins de 5 ans (1999–2000). (4,5)

En Europe, aux UK, une étude a été faite sur 10 ans (de 1991 à 2000), a montré que l'incidence a doublé de 4 nouveaux cas pour 100000 enfants de moins de 5ans entre 1991 et 1992 à 8.3 nouveaux cas en 99–2000, et que c'était très probablement du à une meilleure sensibilisation des praticiens plus qu'une augmentation de l'incidence elle-même. En Suède, elle est estimée à 6.2 nouveaux cas en 1992. En France, une étude prospective sur une année a analysé 49 observations du Sd de Kawasaki. (6, 7,8)

En Australie (9), 139 malades ont été signalés en 1994, ce qui conduit à une incidence de 3.7 nouveaux cas par an pour 100000 enfants de moins de 5 ans.

Au Maghreb, concernant les pays voisins, on a pu trouver qu'une série tunisienne de 19 observations colligées sur une période de 24ans de 1983 à 2007, qui a été publiée récemment par Kamoun et al, comme expérience d'un service de pédiatrie générale au sud tunisien. (10)

Aussi, dans notre pays l'incidence de cette maladie reste inconnue, à Rabat 27 cas ont été colligés à l'hôpital de l'enfant sur 8ans de 1994 à 2001 (11). À Marrakech, dans notre étude sur 2ans et 6mois, on est à 8cas, dont 6 ont été recensés durant l'an 2007. Durant cette période

d'étude l'hospitalisation a été très réduite, car il n'y avait pas encore de CHU, par conséquent, cette fréquence ne reflète pas, certainement, la réalité de ce syndrome. D'autant plus qu'ils n'ont pas été inclus les patients diagnostiqués en dehors de l'hôpital, sans parler des cas qui n'auraient pas été diagnostiqués vu les difficultés diagnostiques que pose cette maladie; l'absence d'un test diagnostique spécifique, les critères de maladie non spécifiques, ses présentations atypiques et incomplètes. D'après l'expérience d'autres pays comme les UK, le Canada, et l'Australie, les médecins doivent être assez avertis et assez sensibilisés et informés pour pouvoir diagnostiquer un Kawasaki, et ainsi apprécier son incidence réelle. (6, 5,9)

Tableau 7 : incidence du Sd de Kawasaki dans différents pays

Incidence/100000 enfant de moins de 5 ans	pays	année
>140	Japon	2000–2006
39	Hongkong (12)	1994–2002
4–15	USA	1995–1999
13	canada	1999–2000
8,3	UK	99–2000
6,2	Suède	1992
8	Nouvelle Zélande	2000–2002
3,7	Australie	1994

2- VARIATION SAISONNIERE:

Une recrudescence en hiver (janvier) et en été (juin) est signalée au Japon. Au printemps et en hiver aux USA (1,13).

Aux UK, une nette recrudescence est notée en hiver (6).

Dans la série de Rabat, le maximum d'hospitalisation s'est effectué en automne et en Hiver (11).

Concernant nos malades, 7/8 de nos malades ont été recensés durant l'hiver et le printemps (4 durant l'hiver et 3 durant le printemps), ce qui concorde avec les données de la littérature.

3- REPARTITION SELON L'AGE:

En effet, la maladie est essentiellement pédiatrique, c'est rarement que des cas d'adulte soient rapportés. L'âge de prédilection se situe avant 5ans avec une moyenne d'âge entre 1 et 2ans. (13,14)

Au Japon, l'âge de prédilection est de 9-11mois, et plus de 80% sont âgés de moins de 4ans. (3)

Aux USA, (15) l'âge de prédilection est entre 18 et 24 mois.

Aux UK (6), la moyenne d'âge est de 2ans.

A Rabat, l'âge est compris entre 5mois et 8ans, avec une moyenne de 27 mois. (11)

Nos malades sont âgés, comme ce qui est décrit dans la littérature, entre 6mois et 9ans, avec une moyenne de 36mois, dont 7(87,5%) ont un âge inférieur ou égal à 4ans.

4- REPARTITION SELON LE SEXE:

La maladie touche préférentiellement les garçons avec un sex-ratio de 1,5 à 1,7. Les complications graves et les décès sont également plus fréquents chez le sexe masculin.

Au Japon, le sex-ratio est de 1,35. Et aux USA un sex-ratio M/F est estimé à 1,45. (3,15)

Pour la série française, une prédominance masculine est notée avec un sex-ratio de 1,9. (8)

Concernant la série de Rabat, les malades ont été répartis en 21garçons et 6 filles, avec un sex-ratio de 3,5. (11)

Cependant, dans notre série on a recensé 4 filles et 4 garçons avec un sex-ratio à 1.

Tableau 8: Le sex-ratio dans les différents pays

Pays	Japon	USA	France	Maroc (Rabat)	Nos observations
Sex-ratio	1,35	1,45	1,9	3,5	1

II– ETIOPATHOGENIE

1– HYPOTHESE ETIOLOGIQUE: (16, 17)

Le Sd de Kawasaki a fait l'objet de plusieurs travaux de recherche afin d'en préciser l'étiologie.

L'idée la plus en vogue aujourd'hui, est que la maladie impliquerait l'intervention d'agents infectieux, notamment viraux, ou bactériens, voire toxiques, et que cet agent immunotrope devrait provoquer une réponse immunitaire majeure chez des sujets génétiquement prédisposés.

Cette hypothèse repose sur plusieurs arguments:

1-1 Origine infectieuse:

La maladie est rare avant l'âge de 6mois et après 5ans, l'existence d'épidémies et de pics saisonniers, l'aspect clinique de la maladie, ainsi que sa résolution spontanée, tout cela suggère qu'il s'agirait d'agent infectieux immunisant, contre lequel on est protégé durant les premiers mois de vie.

L'hyperleucocytose à prédominance PNN et l'augmentation de la CRP, sont d'autres arguments en faveur de l'étiologie bactérienne.

Dans ce contexte plusieurs agents infectieux ont été suspectés: Yersinia Pseudotuberculosis (18), adénovirus, coronavirus, VRS (19), EBV (20), herpès (21), Mycoplasma Pneumoniae. (22)

Et vu l'analogie du Sd avec d'autres maladies toxiques, la scarlatine et le choc toxique staphylococcique et streptococcique, causées par des exotoxines agissant comme des superantigènes, l'hypothèse toxinique a été soulevée.(23,24)

1-2 Réponse immunitaire:

Le mécanisme immunitaire est probablement impliqué avec activation du système immunitaire et de l'endothélium vasculaire comme en témoignent:

L'activation des monocytes/macrophages avec production d'interleukines IL, de TNF, et des IL6; IL17

L'activation des lymphocytes T et B;

L'activation des cellules endothéliales et l'adhésion leucocytaire (nécrose et dépôts de fibrine).

La maladie évoque ainsi, une pathologie médiée par les toxines. Des superantigènes pourraient, ainsi, se lier directement aux récepteurs de la cellule T sans restriction HLA. Ils interagissent de façon restreinte avec la portion variable (V) de la chaîne bêta des récepteurs de la cellule T et entraîneraient une large activation T lymphocytaire. (25,26,27)

D'autres hypothèses ont évoqué une réponse oligoclonale à IgA dans les parois vasculaires lors de la phase aiguë de la maladie suggérant ainsi, une possible réponse médiée par un antigène conventionnel (28,29)

1-3 Susceptibilité génétique:

L'incidence du Sd de Kawasaki diffère au sein des groupes ethniques (30,4) d'un pays à l'autre (1), et selon le sexe, particulièrement élevée chez les asiatiques, et chez les sujets avec histoire de Kawasaki dans la famille (31,32). Tous ces éléments ont conduit à l'hypothèse de susceptibilité individuelle nécessaire pour développer la maladie.

Des études coréennes très récentes, suggèrent l'implication du groupe HLA-G (33), HLA-B35,-B75,-Cw09 (34), dans cette susceptibilité.

Au Japon, il semblerait y avoir une association privilégiée avec le groupe HLA-BW22. Une étude australienne, plus récente, a mis en évidence une prépondérance même d'un groupe de gènes. (35)

Toutefois, il n'existe pas à ce jour de preuve absolue de la responsabilité des superantigènes, ni de susceptibilité génétique. Malgré de nombreux travaux de recherche,

aucune théorie sur le plan étiologique qu'existe actuellement, n'est acceptée de façon universelle.

2- PHYSIOPATHOLOGIE:

Pendant la phase aiguë, on assiste à une activation du système immunitaire avec pour principale cible l'endothélium. Les monocytes et les macrophages sont activés et sécrètent des cytokines. (36,37)

L'aspect histologique des vaisseaux correspond bien à une atteinte des cellules endothéliales, qui augmentent de taille avec des signes d'adhésion leucocytaires.

L'endothélium activé devient procoagulant, la paroi vasculaire est infiltrée par des lymphocytes et des macrophages sécrétant de l'IFN gamma pour les lymphocytes et de l'interleukine 1 et du TNF alpha pour les macrophages.(38,39)

Ces médiateurs sont de puissants inducteurs de molécules de la surface endothéliale appartenant au groupe HLA de classe I et II, et de molécule d'adhésion (intercellular molecule adhesion (ICAM)-1, et ELAM-1).

Ces néoantigènes exprimés à la surface endothéliale induisent l'adhésion leucocytaire et se combinent aux autoanticorps cytotoxiques.

Les PNN adhérents à la paroi libèrent des enzymes protéolytiques et des radicaux libres qui détruisent la tunique et fragilisent ainsi la paroi, favorisant la formation d'anévrisme.

La cicatrisation vasculaire peut également entraîner des sténoses, en particulier proximales ou distales aux anévrismes. (40,41)

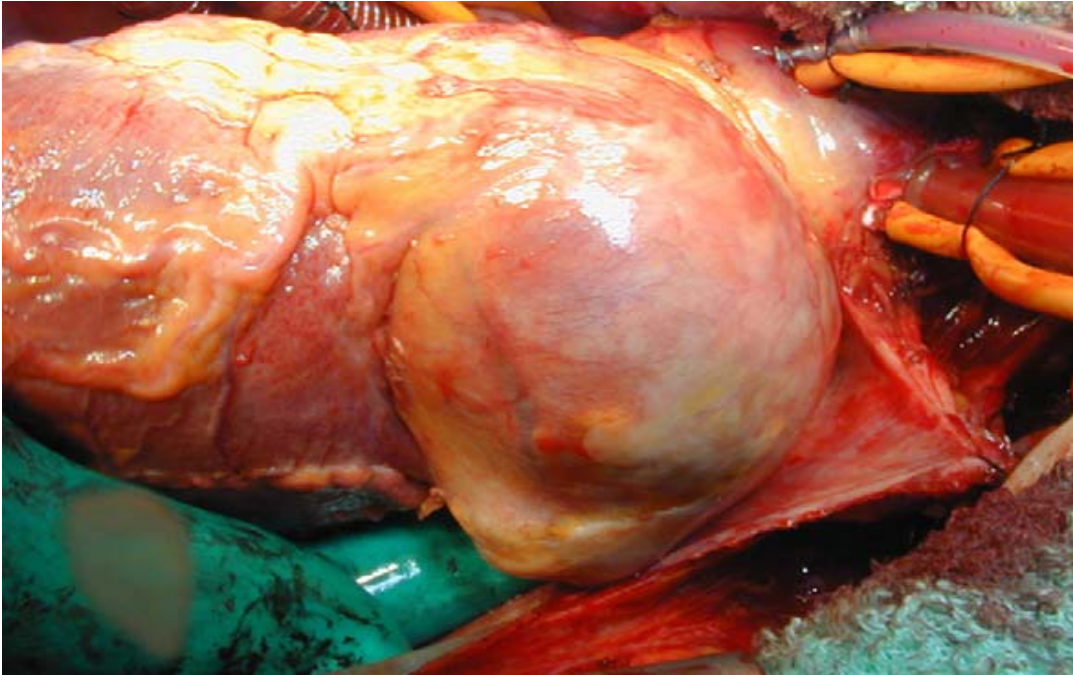


Figure 8 : un anévrisme coronaire géant au cours de la chirurgie (42)

III. ASPECTS CLINIQUES ET DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, le diagnostic de Sd de Kawasaki reste clinique, il repose sur des critères proposés par le Comité Japonais de Recherche dans le Sd de Kawasaki, et actualisés par l'Association Américaine du Coeur.(2,43)

Dans les formes typiques et complètes, on exige en plus d'une fièvre prolongée plus de 5 jours, au moins 4 des 5 autres critères majeurs. (Tableau 1)

A l'inverse, les formes incomplètes du Kawasaki associent à une fièvre inexpliquée et prolongée plus de 5 jours, 2 ou 3 des critères majeurs de la maladie.

Dans les formes atypiques, c'est surtout la présence d'un signe inhabituel ou d'une complication autre que cardiovasculaire, qui est au devant de la scène qu'il s'agit d'une forme complète ou incomplète.

La finesse de la description sémiologique clinique revêt, alors, une valeur capitale dans le diagnostic.

L'apparition chronologique des signes est très importante à connaître pour pouvoir rapidement les rattacher à la maladie.

En effet, ces critères ne sont pas toujours présents depuis le premier examen, mais se complèteront durant les jours suivants, de même que la durée d'évolution est variable d'un critère à l'autre, et aussi exceptée la fièvre, ils peuvent être très transitoires d'où l'importance d'un interrogatoire très minutieux.

1. LES CRITERES MAJEURS : (2, 43, 44,45)

1-1 Fièvre:

Elle est souvent inaugurale, sans prodrome, constante, très élevée 39°–40°, généralement, irrégulière, d'allure rénitente associée à une altération de l'état général.

Elle dure au minimum 5 jours, habituellement, 11 jours, peut persister jusqu'à 3–4 semaines, rarement plus. Sous traitement, elle s'avère rebelle aux traitements par ATB, et le plus souvent aux antipyrétiques. Sous traitement approprié elle dure moins de 2 jours.

Tous nos malades ont présenté une fièvre de plus de 5 jours, rebelle aux antipyrétiques.

1-2 Modifications des extrémités:

L'érythème palmoplantaire apparaît vers le 3–5^{ème} jour, avec presque simultanément, une induration douloureuse du dos des mains et des pieds.

La desquamation débute dans la région périunguëale, vers la fin de la deuxième semaine, puis remonte progressivement vers la paume des mains ou la plante des pieds.

L'atteinte inguéale réalise les lignes de Bean, des incissures unguéales transverses, et survient à la fin du 2^{ème} mois.

Dans la série de Rabat, (27cas), ces modifications ont été notées dans 96,3%, et dans 78,9% dans la série tunisienne. (10,11)

Une enquête faite sur 10ans en Iran (46), menée par M MORADINJAD et al, entre 1994 et 2004, a recensé 159 cas de Sd de Kawasaki, dont 62% des malades ont présenté des anomalies des extrémités.

Une étude italienne, à Sicile (47), faite par A VITAL et al, a analysé 98 patients colligés sur une période allant de 2000 à 2007, dont 89% ont manifesté des modifications des extrémités.

En Thaïlande (48), l'enquête de 1993 à 2003, réalisée par R SITTIWANGKUL et al, a porté sur 51 cas, dont 95% avaient des anomalies des mains et des pieds.

7 de nos patients (87,5%), ont présenté des modifications des extrémités, dont 4 ont présenté une desquamation avant le 10^{ème} jour.

1-3 Eruption cutanée:

Elle apparaît généralement vers le 5^{ème} jour.

Ses aspects sont divers, scalatiniforme, maculaire, papuleux, pseudourticarien, érythème polymorphe ou marginé, des éruptions psoriasiformes. En revanche, des lésions bulleuses ou pustuleuses n'ont jamais été décrites.

Le plus souvent, il s'agit d'éruption maculopapuleuse diffuse non spécifique, évoluant au niveau du tronc puis vers les extrémités, et accentuée au niveau du périnée, dont la desquamation est plus précoce, vers 5–7^{ème} jour.

Sa fréquence était de 92,6% dans la série de Rabat, 98% dans la série de A Vital, 61% dans la série de M MORADINJAD, 100% dans la série de R SITTIWANGKUL.



Figure 9 : Erythème de siège (49)

Comme c'est décrit dans la littérature, le rash cutané noté chez 7 de nos patients (87,5%), était d'aspects divers (maculeux, papuleux, morbilliforme, scarlatiniforme..) et l'érythème périnéal était noté chez 3 cas, avec desquamation précoce durant la 2^{ème} semaine de maladie. Mais, le prurit noté dans 2 cas, et les ulcérations associées à l'érythème du siège dans un cas, n'ont jamais été rapportés.

1-4 Conjonctivite:

Elle est bilatérale, et concerne surtout la conjonctive bulbaire. Elle apparaît précocement durant les premiers jours, sans exsudats, indolore, sans œdème palpébral, ni photophobie, ni ulcérations cornéennes.

59,2% des malades ont présenté une conjonctivite, dans la série de Rabat, dans 73,6% la série de T KAMOUN, 98% dans la série de A VITAL, 80% dans la série de M MORADINJAD, 81% dans la série de R SITTIWANGKUL.

La conjonctivite était présente chez tous nos patients (100%), plus fréquente par rapport aux autres séries.

1-5 Modifications de la cavité buccale:

Elles se constituent progressivement, dès les premières semaines de la maladie. Elles sont variables et elles comportent au moins un des trois signes suivants:

Une chéilite, avec des lèvres hyperhémisées, rouges, fissurées verticalement, craquelées, et sanguinolentes.

Une glossite d'aspect rouge framboisée.

Un érythème buccal intense, qui s'étend vers la muqueuse oropharyngée et des amygdales, sans vésicule, ni bulles, et sans érosions, ni ulcérations.

96,3% des cas ont présenté cette atteinte dans la série de rabat, 78,9% dans la série de T KAMOUN, 89% dans la série de A VITAL, 93% dans la série de M MOURADINJAD, 100% dans la série de R SITTIWANGKUL. En ce qui concerne nos malades, 7cas (87,5%) ont présenté des anomalies de la cavité buccale.

1-6 Adénopathies cervicales:

Elles s'observent dans environ 50% des cas, elles peuvent apparaître simultanément avec la fièvre, et sont habituellement contemporaines des atteintes muqueuses.

Elles sont fermes non douloureuses, jamais fluctuantes, et régressent en 1 à 2 semaines.

Généralement, ces ADP sont unilatérales, occupant le triangle cervical antérieur, avec un diamètre supérieur ou égal à 1.5cm.

elles étaient palpées dans 62.9% des cas dans la série de Rabat, 84,2% dans la série de T KAMOUN, 79% dans la série de A VITAL, 59% dans la série de M MOURADINJAD, 27% dans la série de R SITTIWANGKUL, et chez 3 de nos patients. (37,5%)

Tableau 9 : La fréquence de ces différents critères selon les différentes séries de la littérature

Séries	Pays/ville	Période de l'étude	Nb de cas	Modification des extrémités %	Rash cutané %	Conjonctivite %	Modifications de la cavité buccale %	Adénopathies %
CHERKANI	Rabat	94-01	26	96,3	92,6	59,2	96,3	62,2
KAMOUN	Sfax	83-07	19	78,9	84,2	73,6	78,9	84,2
SITTIWANGKUL	Thaïlande	93-03	51	95	100	81	100	27
MORADINJAD	Iran	94-04	159	62	61	80	93	59
VITAL	Sicile	00-07	98	89	98	98	89	79
HEATON (47)	Nouvelle Zélande	01-02	49	80	94	94	91	59
YM NG (48)	Hong kong	94-02	696	72	80	80	80	24
nos malades	Marrakech	05-07	8	87,5	87,5	100	87,5	37,5

2- AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES:

2-1 Manifestations cardiovasculaires: (2, 40,51)

Cette atteinte fait la particularité et la gravité du syndrome de Kawasaki. Elle est la première cause de morbidité à long terme.

a- Première phase:

Durant les premiers jours, il n'y a pratiquement jamais de manifestations d'ischémie myocardique, mais il est habituel de noter une tachycardie, un rythme de galop, voire des signes de congestion cardiaque, en rapport avec un épanchement péricardique, ou plus rarement, une myocardopathie dilatée hypokinétique, témoins de la myocardite qui est très fréquente à ce stade.

L'atteinte coronaire est exceptionnelle avec en plus une paroi hyperéchogène en échocardiographie.

b-Deuxième phase:

Elle débute après le 10^{ème} jour. À cette phase l'atteinte coronaire peut se manifester, mais, en général sans anévrisme sous la forme d'une simple dilatation des artères coronaires sans compromettre la vascularisation myocardique.

c- Troisième phase:

Phase de convalescence et de complications ischémiques, elle est totalement asymptomatique si le malade n'a pas de lésions coronaires.

Au contraire, lorsqu'il y a eu des lésions coronaires sous forme de dilatation, c'est à cette phase que vont se constituer les anévrismes artériels et les sténoses cicatricielles. Les plus fréquents sont les anévrismes coronaires.

La topographie de ces anévrismes concerne le plus fréquemment les segments proximaux de l'interventriculaire antérieure, et de la coronaire droite.

Des anévrismes peuvent être observés aussi sur les axes artériels des membres souvent de façon symétrique (axillaire, humérale, radiale, fémorale, ou iliaque) et sur les artères abdominales et en particulier, la mésentérique supérieure et inférieure avec éventuellement un infarctus mésentérique. Les atteintes de l'artère rénale sont plus rares et l'atteinte des carotides est très exceptionnelle.

Cette atteinte coronaire est assez fréquente, en particulier, chez le jeune nourrisson, chez qui, elle peut se manifester par des anévrismes géants avec un très haut risque de thrombose et d'IDM.

De rares cas avec phénomène de Raynaud, et de gangrènes périphériques ont été décrits dans la littérature.

Ainsi, l'examen cardiaque avec palpation des pouls périphériques doit être fait à l'admission du malade, et doit être répété quotidiennement au cours de l'hospitalisation à la recherche de signes d'insuffisance cardiaque, d'une tachycardie, d'un assourdissement des bruits

du cœur, d'un bruit de galop, ou d'un souffle systolique. (insuffisance tricuspide , insuffisance mitrale)

-Dans l'enquête prospective cardiopédiatrique multicentrique française (6) menée par A CHANTEPIE sur une année, composée de 49 observations, les complications cardiovasculaires comportaient:

Des épanchements péricardiques dans 12 cas (24.5%), une simple dilatation coronaire dans 7cas (14.3%), des anévrismes coronaires de taille modérée dans 7cas (14.3%), dont deux avec hypokinésie ventriculaire gauche sévère.

-Pour TEIJI et al, parmi 1215 cas de Sd de kawasaki analysés, 13 cas(1,1%) ont présenté une atteinte valvulaire , qui était à type d'insuffisance mitrale dans 12cas, et d'insuffisance aortique dans un cas. Par rapport aux autres malades sans atteintes valvulaires; l'incidence de l'atteinte coronaire a été plus importante, et la fièvre était plus prolongée. Chez 5/13 cas qui avait en plus une pancardite, le souffle a disparu à moins de 2 mois du début de la maladie, dans les autres cas 8/13 qui avaient une ischémie myocardique associée, ils ont développé un prolapsus valvulaire, et le souffle a duré plus de 2ans.(52)

-Dans nos huit observations, l'atteinte coronarienne a été notée chez trois patients, soit 37,5% des cas, plus importante que celle décrite dans la littérature en l'absence de traitement (25%). Tous étaient de sexe masculin, parmi 4 garçons recensés 3 ont développé la complication cardiaque. Cette atteinte était à type de dilatation dans deux cas et à type d'anévrisme et de dilatation chez le troisième malade.

Tableau 10: l'incidence de l'atteinte cardiaque selon les différentes séries

série	N SURESH (53)	R DHILON (54)	M MORADINJAD (159)	Nos observations
Nombre de cas	59	163	159	8
Complications Cardiovasculaires Nb (%)	27(28%)	45(48.2%)	30(18.8%)	3(37,5%)
Atteinte coronaire	25	39	22	3
- Dilatation	12	17	14	3
- Anévrisme	13	22	8	1
Péricardite	2	4	4	0
Myocardite	0	0	2	0
Insuffisance mitrale	0	1	2	0
Insuffisance cardiaque	0	1	0	0

2-2 Manifestations non cardiovasculaires:

Elles témoignent d'une atteinte pluriviscérale, mais elles sont plus inconstantes que l'atteinte coronaire.

a- signes digestifs:

Ils sont parfois inauguraux, souvent à type de diarrhées, de vomissements, et de douleurs abdominales. Une atteinte hépatique avec ictère, élévation des transaminases et une cholestase, est possible (41). De rares cas de pancréatite ont été publiés (55). Et des cas de tableau abdominal aigu, ont été décrits. (56, 57,58)

Un hydrocholécyste aigu peut se voir dans 15% des cas, suspecté sur des douleurs de l'hypochondre droit, parfois de défense et vomissements. Il est reconnu par l'échographie qui montre une vésicule biliaire augmentée de taille, et qui au cours de son évolution reprend progressivement ses diamètres normaux.

L'échographie, alors permet de diagnostiquer et de surveiller, et ainsi éviter en l'absence de complications, une intervention chirurgicale inutile.

Chez nos malades, on a noté 3 cas de vomissements, et 3 cas de diarrhées. L'échographie abdominale a été réalisée chez 3 malades et elle n'a pas montré d'anomalies. Quoique, dans aucun des comptes rendus n'a été précisée la recherche d'hydrocholécyste.

Une enquête italienne réalisée récemment à Florence, a étudié 215 malades, dont 10 (4.2%) patients se sont présentés avec un tableau abdominal aigu: 1 cas d'appendicite aiguë, 2 cas d'occlusion intestinale aiguë et péritonite, 2 cas d'hydrocholécyste avec cholestase, 2 cas d'angiocholite avec cholestase, 1 cas d'hématémèse. Les symptômes les plus rencontrés chez ces patients étaient: douleurs et distension abdominales, vomissements, ictère et hépatomégalie. 50% de ces 10 patients ont développés des anévrismes coronaires malgré l'administration précoce des Ig. (56)

Dans l'enquête de SUDDLESON et al (59), parmi 117 cas de Sd de Kawasaki chez qui la recherche d'hydrocholécyste a été effectuée systématiquement par l'échographie abdominale, 16 cas (13,5%) ont présenté un hydrocholécyste à l'échographie: 4 cas avaient une vésicule palpable, 10 cas des douleurs abdominales, 10 cas une hépatomégalie et 8 cas des vomissements, et dans 12 cas il y avait une perturbation de la fonction hépatique. 12 cas d'hydrocholécystes ont régressé en moins de 15 jours, 3 ont persisté jusqu'à 30 jours, et un jusqu'à 60 jours. Et d'après leur analyse de 41 observations d'hydrocholécyste publiées dans la littérature, ils ont rapporté que 13/41 cas ont été pris en charge à tort chirurgicalement.

b- manifestations douloureuses des membres:

Elles peuvent être articulaires ou musculaires:

L'atteinte articulaire: apparaît après le 10^{ème} jour, prédomine au niveau des grosses articulations. Il peut s'agir d'arthralgies ou d'arthrites aseptiques évoluant sur une dizaine de jours.

Pour GRACE et al, 31 cas (7.8%) d'arthrites ont été colligés et analysés par leur étude portant sur 414 malades recensés entre 1997 et 2002. L'atteinte était oligarticulaire dans 55% des cas, et polyarticulaire dans 45% des cas, avec une prédominance sur les grosses

articulations. 88% des patients ont bien évolué sous IGIV seulement sans avoir besoin d'un traitement complémentaire. (60)

L'atteinte musculaire: s'exprime essentiellement par des myalgies avec rarement une augmentation des enzymes musculaires.

Une seule fillette a présenté des polyarthralgies inflammatoires des genoux et des chevilles.

c- manifestations neuroméningées:

Elles sont vues dans 1–30% des cas (41), et elles sont diverses:

Un état d'agitation, d'irritabilité avec pleurs incessants sont presque constamment, observés dans le Sd de Kawasaki.

Une méningite aigue aseptique lymphocytaire est relativement fréquente lorsque la PL est réalisée de façon systématique.

Une méningo-encéphalite, avec rarement des convulsions, ou des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, peut se voir.

Des atteintes centrales d'origine vasculaire à type d'hémiplégie, la paralysie faciale unilatérale périphérique transitoire (61), Mais aussi des pertes auditives sur les hautes fréquences (20–35db), et un Sd de sécrétion d'ADH ont été décrits. (62,63)

Parmi les manifestations neuroméningées, nous n'avons relevé que l'irritabilité dans 6 cas (75%).

d- troubles génitourinaires:

Elles sont dominées par l'urétrite asymptomatique qui peut être notée dans 60% des cas. Et peuvent se voir aussi, une méatite, une hématurie, un Sd hémolytique et urémique, et rarement une insuffisance rénale.

Plus de 70% des malades, présentent une pyurie aseptique durant la première semaine.

Selon M.MOURADINJAD, 38(23%) des malades avaient une pyurie stérile, et 40(25%) ont présenté une urétrite et méatite.

Un parmi nos malades a présenté une méatite.

e- atteinte oculaire:

L'uvéite est fréquente durant les premiers jours, et elle régresse spontanément. L'uvéite postérieure est plus rare et une atteinte rétinienne est exceptionnelle.

Malheureusement, l'examen ophtalmologique, est souvent oublié par le médecin dans le bilan de la maladie.

Dans une étude menée entre 2004–2005, par MARVIN LEE et al, qui a analysé et effectué le suivi ophtalmologique de 41 patients présentant des manifestations oculaires lors d'un Sd de Kawasaki: 78.1% des cas ont présenté une conjonctivite, 2.4% des lésions cornéennes, 19.5% une uvéite antérieure, 7.2% des lésions rétiniennes. Et a noté aussi la disparition sans séquelles de toutes ces lésions, et une corrélation entre manifestations oculaires et intensité du Sd inflammatoire (CRP). (64)

f- atteinte pulmonaire:

Elle est rare. Elle comporte une bronchite avec toux, des nodules et des infiltrats pulmonaires, parfois un épanchement pleural.

g- autres atteintes dermatologiques:

L'érythème et l'induration de la cicatrice de vaccination par le BCG sont actuellement considérés au Japon comme un signe spécifique et précoce de la maladie. (2,65)

Chez aucun de nos malades ce signe n'a été recherché.

Des récurrences des épisodes de desquamation cutanée ont été rapportées. D'après MICHIE et al, ces récurrences ont été notées chez 11% de 259 malades atteints du Sd de Kawasaki et suivis à long terme. (66)

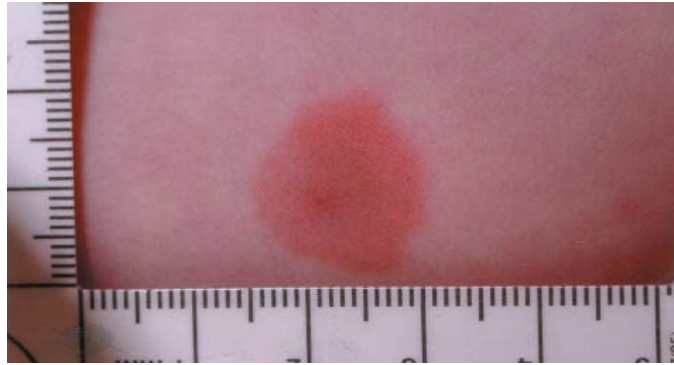


Figure 10 : réactivation au site du BCG (65)

h- complications hématologiques:

De rares cas de Sd d'activation macrophagique ont été rapportés dans la littérature. Tous avaient une fièvre associée à une hépatosplénomégalie, et une cytopénie. (67)

La fréquence de ces autres critères non cardiovasculaires est variable cardiovasculaires selon différentes séries de littératures:

Tableau 11: la fréquence des autres manifestations selon différentes séries

série	CHARKANI	MORADINJAD	TOURNEUX (68)	Nos observations
Nombre de cas	26	159	56	8
Signes digestifs		23(14)		4(50)
Diarrhées	6(22.2)		16(28.6)	3(37,5)
Vomissements	7(25.9)		18(32.1)	3(37,5)
Hydrocholécyste	3(11.1)	14(8)	0	
Signes neurologiques				
Convulsions	5(18.5)	12(7)		
Sd méningé	1(3.7)	12(7)	7(12.5)	
irritabilité	0	127(79)	8(14.3)	6(75)
Signes articulaires				
Arthralgies		35(22)	10(17.9)	1(12,5)
arthrites	4(14.8)	25(15)	0	
Signes musculaires	1(3.7)	0	7(12.5)	
Signes respiratoires	0	45(28)		
Toux			15(26.8)	2(25)
ORL			11(19.6)	
Signes génito-urinaires	0	40(25)	0	
Urétrite				
méatite				1(12,5)
Induration au site d'injection du BCG	-	23(14)	-	-

3- LES FORMES INCOMPLETES:

Les tableaux cliniques incomplets, sont à l'origine de retard diagnostique et thérapeutique, conditionnant l'apparition de signes coronariens, ils sont plus souvent rencontrés chez le jeune de moins d'un an, les critères diagnostiques manquants sont variables, mais en général, la fièvre est présente. Il ne faut pas attendre, les lésions coronaires pour redresser le

diagnostic et introduire le traitement, il faut suspecter le diagnostic devant toute fièvre éruptive qui dure plus de 5 jours et quand l'hypothèse infectieuse ne se confirme pas.

Au Japon, une étude récente, a estimé la prévalence du Sd de Kawasaki incomplet à 16,1% avec une grande incidence de l'atteinte coronaire (69)

Dans l'étude de YANG et al (2000–2004), portant sur 942 malades, 774 cas ont présenté une forme typique contre 168 cas de forme incomplète. L'incidence de l'atteinte coronaire était plus élevée chez les enfants avec forme incomplète à 23,8%, contre 16,8% chez les autres cas avec forme complète. (70)

Pour CSESZAR et ses collègues, ayant comparé un premier groupe de 5 malades de Kawasaki de moins de 6 mois, à un deuxième groupe de 13 autres malades de plus de 6 mois, les 5 malades de moins de 6 mois avaient une forme incomplète, contre 5/13 dans le deuxième groupe. L'incidence de l'atteinte coronaire était manifestement élevée chez les moins de 6 mois (3/5) par rapport au plus de 6 mois (3/13). (71)

Dans une autre étude rétrospective de ABUHAMOUR et al, ayant effectué l'analyse de 14 malades avec forme incomplète et atteintes coronaires, l'apparition de complications coronaires chez les malades avec forme incomplète était plus précoce, avant même le 5^{ème} jour de maladie, chez les malades avec une fièvre de plus de 40°, une VS >40mm/h, et un taux de GB >16000/mm³. (72)

D'après l'analyse de nos observations, on a noté 6 formes complètes et 2 formes incomplètes.

Un schéma a été proposé par l'AHA, (2) pour aider les cliniciens à préciser le diagnostic de ces formes. (Figure 11)

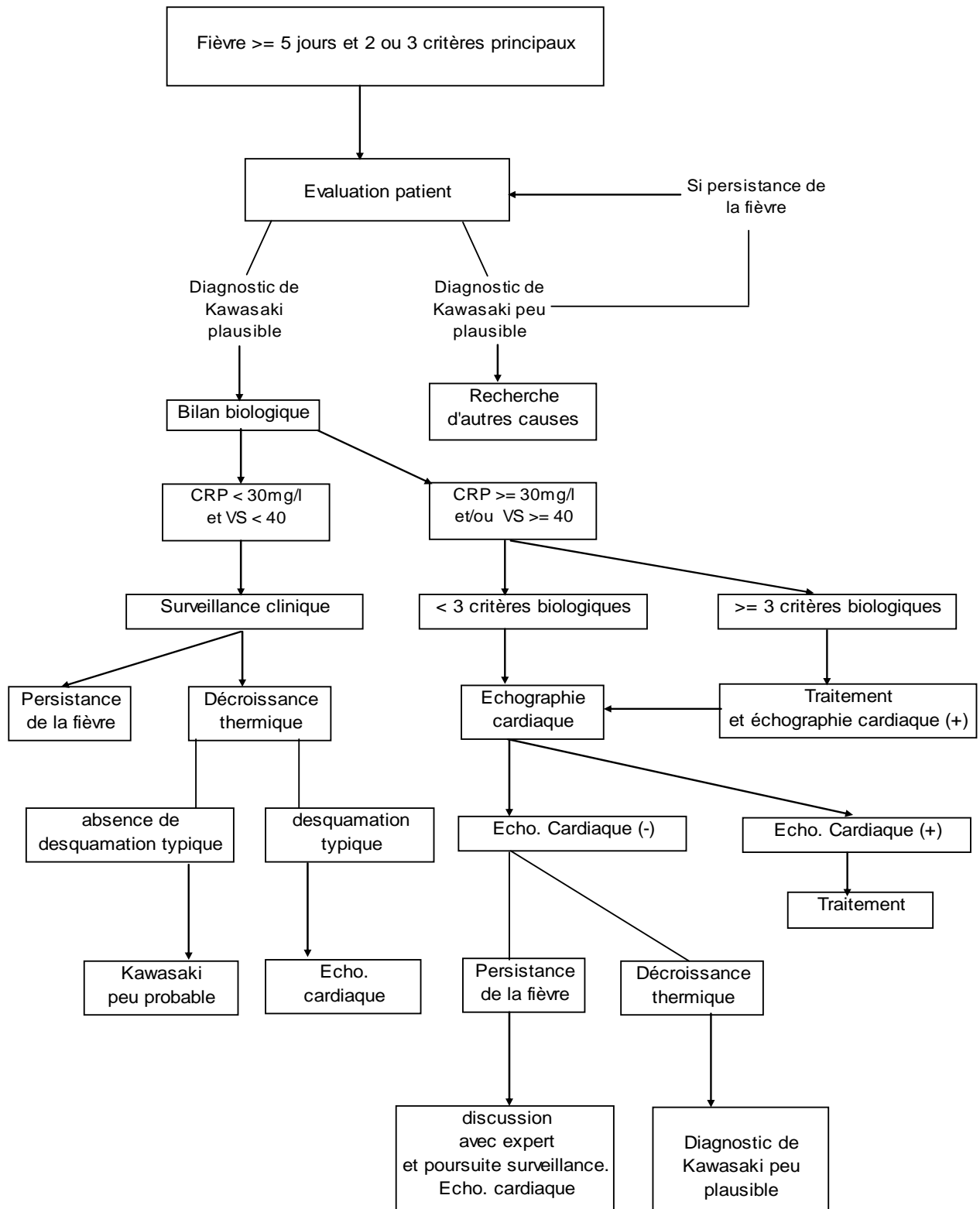


Figure 11: démarche diagnostique pour les formes incomplètes et atypiques du Sd de Kawasaki

4- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL: (49, 73,74)

Il est primordial de considérer les diagnostics différentiels, et de savoir les éliminer avant de retenir le diagnostic d'un syndrome de Kawasaki. (Tableau 12)

Tableau 12: diagnostics différentiels d'un Sd de Kawasaki (73)

Infections virales	Rubéole, rougeole, adénovirus, entérovirus, primo-infection à EBV, primo-infection à CMV
Infections parasitaires	Toxoplasmose
Infections bactériennes	Scarlatine, Sd de choc toxique staphylococcique, Sd d'exfoliation généralisée, adénite cervicale suppurée, maladie des griffes du chat, leptospirose
Intoxication	Acrodynie au mercure ou maladie rose
Réactions médicamenteuses	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, Sd de Stevens-Johnson
Maladies autoimmunes	Arthrite juvénile idiopathique systémique (Maladie de Still), périartérite noueuse, sarcoïdose...

Les symptômes, au cours d'un Sd de Kawasaki, pourraient apparaître de façon successive. Et ils ne seraient pas, alors, tous réunis au même temps, ce qui serait à l'origine de difficultés diagnostiques.

La desquamation est un signe qui consolide le diagnostic d'un Kawasaki, cependant, elle apparaît tardivement.

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être écartés à l'étape clinique; la fièvre qui dure moins de cinq jours, est un critère qui rend moins probables beaucoup d'autres étiologies.

Les enfants, au cours d'un Kawasaki, sont inconsolables et très irritables (ce qui est peut être du à leur méningite aseptique). En revanche, ceci peut se voir dans d'autres affections, notamment la rougeole.

Etant très spécifique et d'apparition précoce, la présence de l'induration au site d'inoculation du BCG est un signe d'une grande valeur diagnostique.

L'interrogatoire peut aider à évaluer les autres diagnostics; comme par la recherche de facteurs de risque de leptospirose, ou de notion de prise médicamenteuse ou d'allergie connue à un médicament.

4-1 la scarlatine:

L'exanthème, les modifications oropharyngées et des extrémités, sont similaires à celles présentes au cours d'un Kawasaki. Mais, au cours d'une scarlatine, les ADP sont multiples et plus extensives, et il n'y a pas de conjonctivite. Le rash apparaît vers le 2-3^{ème} jours de maladie débute au niveau des aisselles et de la région de l'aîne, pour s'étendre vers le tronc et les extrémités. La desquamation cutanée débute vers le 7-10^{ème} jours de maladie. La fièvre dure jusqu'à 5-6^{ème} jours, et cède rapidement sous traitement par les bêtalactamines. Les ASLO sont souvent positives.

4-2 le syndrome du choc toxique:

Il débute souvent brusquement, avec une hypotension profonde, et perturbation importante du bilan biologique (comme le dysfonctionnement rénal, et l'élévation de la créatinine phosphokinase; CPK), ce qui n'est pas courant lors d'un syndrome de Kawasaki. Au cours de ce syndrome le malade peut présenter un érythème des mains et des pieds, un rash diffus non spécifique, avec par la suite une desquamation, une inflammation des muqueuses, et une conjonctivite non exsudative. Il nécessite un traitement urgent par une antibiothérapie et par d'autres traitements spécifiques.

4-3 Sd d'exfoliation généralisée:

Il débute par des macules érythémateuses au niveau de la face, puis devient plus diffus. Cependant, lors de cette maladie, des lésions bulleuses peuvent être notées et les muqueuses sont normales.

4-4 la rougeole:

Elle a plusieurs aspects en commun avec le Sd de Kawasaki, notamment le rash, la conjonctivite, la fièvre, et les ADP généralisées. Dans la moitié des cas, durant le Sd de Kawasaki, il s'agit d'une seule ADP unilatérale.

La fièvre, au cours de la rougeole peut dépasser 40°, mais elle disparaît progressivement après le 5^{ème} jour de maladie. Le rash cutané commence typiquement en rétroauriculaire, et disparaît vers le 4^{ème} jour. La desquamation peut se voir en cas d'atteinte sévère, mais, jamais au niveau des extrémités. Le signe de Koplik n'est pas décrit dans le sd de kawasaki.

4-5 la rubéole:

Elle est caractérisée par l'atteinte des ganglions cervicaux, suboccipitaux et postauriculaires, qui apparaît une semaine avant l'apparition du rash. Des macules fines commencent au niveau de la face et du tronc, avant de s'étaler vers les extrémités pour disparaître vers le 5^{ème} jour de maladie. La fièvre est rarement supérieure à 37,4°.

4-6 L'infection à adénovirus:

Elle atteint le plus souvent les enfants de moins de 5 ans, et elle peut avoir plusieurs signes cliniques; une fièvre, une conjonctivite exsudative uni ou bilatérale, une pharyngite, des céphalées, et des myalgies.

La VS est moins accélérée, et le taux des GB est moins important par rapport à un Sd de Kawasaki. Les examens bactériologiques aident à différencier les deux affections.

4-7 le syndrome de Stevens Johnson:

Il est caractérisé par un érythème polymorphe, mais avec des ulcérations au niveau des muqueuses, et des bulles cutanées. Celles-ci ne sont pas présentes lors d'un Kawasaki. Le rash disparaît vers le 10^{ème} jour de maladie, mais avec le grand risque de surinfection, il y a souvent l'apparition des ADP.

4-8 l'arthrite juvénile idiopathique (AJI):

Dans sa forme systémique, une AJI peut mimer un tableau de Sd de Kawasaki, par l'association d'une fièvre dépassant 40° et qui dure au moins 2 semaines, à un rash cutané, et des arthrites, des ADP généralisées, une hépatomégalie et une polysérite (rarement vues au cours d'un Sd de Kawasaki). Ce qui justifie les examens complémentaires nécessaires pour éliminer cette pathologie. Quoique, le diagnostic puisse attendre l'échec d'une première cure des IGIV pour être redressé.

5– PIEGES DIAGNOSTIQUES: (44)

- L'enfant peut se présenter seulement pour fièvre et ADP cervicale.
- le rash cutané et les modifications des muqueuses sont souvent mises sous le compte de réaction aux ATB donnés pour une infection présumée.
- la pyurie stérile peut être interprétée comme infection urinaire décapitée par une antibiothérapie antérieure avec culture négative.
- l'enfant très jeune peut présenter à côté du rash et de la fièvre, une pléocytose du LCR, et le diagnostic de méningite virale sera retenu à tort.
- l'enfant peut se présenter dans un tableau d'abdomen aigu et sera admis dans un service de chirurgie.

IV. BILAN BIOLOGIQUE

1– BILAN INFLAMMATOIRE:

Dés le début de la maladie, il existe un syndrome inflammatoire important.

1-1 Hyperleucocytose:

L'hyperleucocytose est typique durant la phase aiguë, approximativement, 50% des cas présentent un taux de globules blancs supérieur à 15000/mm³.

Dans notre série, l'hyperleucocytose a été notée chez 4 malades, soit 50% des cas, elle variait de 14000/mm³ à 30670/mm³.

Pour M MOURADINJAD, 150 cas soit 94% ont présenté une hyperleucocytose > 30000/mm³. Dans la série de HEATON, dans 43/46 des cas le pic d'hyperleucocytose dépasse 10000/mm³, et il est noté vers le 5^{ème} jour de maladie. Dans la série de SITTIWANGKUL, 69 % avaient un taux de GB > 15000/mm³.

L'hyperleucocytose a été notée chez 4 malades, soit 50% des cas, et elle était supérieure à 14000/mm³. Ce qui concorde avec les données de littérature.

1-2 Anémie:

L'anémie de type inflammatoire, est habituelle. Elle se corrige généralement vers la deuxième semaine, avec souvent un taux normal de globules rouges.

Le taux d'hémoglobine était dans 91% inférieur à 9g/dl dans la série de M MORADINJAD, inférieur à 11g/dl dans plus de 80% des cas dans la série de SITTIWANGKUL. Et le plus bas taux d'HB, dans la série de HEATON, était en moyenne 10g/dl, et a été noté vers le 10^{ème} jour de maladie.

L'anémie microcytaire était présente chez tous nos patients avec un taux moyen d'hémoglobine de 9,7g/dl.

1-3 CRP et VS:

Elles augmentent depuis les premiers jours, et se normalisent vers la 10^{ème} semaine de maladie.

A noter que l'administration des Ig peut faire augmenter la VS, et donc la surveillance des marqueurs de l'inflammation doit se fier plus à l'évolution de la CRP.

Les valeurs de la VS diffèrent selon les séries:(tableau13)

Tableau 13: la variabilité de la VS dans différentes séries

La série (Nb de cas)	MORADINJAD (159)		SITTIWANGKUL (56)		CHARKANI (27)	
	valeur	Nb(%)	valeur	Nb(%)	valeur	Nb(%)
La VS	> 50	152(95)	>=40	75(12,5)	<= 60	11(44)
	>70-100	142(98)	40-100	36(64,3)	60-100	11(44)
			> 100	13(23,2)	> 101	3(12)

La CRP était dosée dans 34 cas dans la série de HEATON, dans 21/34 des cas, elle était supérieure à 100mg/l, et elle atteignait son maximum vers le 6^{ème} jour de maladie. Dans la série de CHARKANI, elle a été réalisée chez 16 malades, et elle s'est révélée augmentée dans 10 cas avec un maximum de 146mg/l.

Dans la série de SITTIWANGKUL, la CRP était supérieure à 96mg/l dans 18 cas, avec un maximum de 192mg/l.

Le Sd inflammatoire a été noté chez tous nos patients, une VS accélérée chez tous les malades, et une CRP augmentée dans 7/8 des cas avec un maximum de 200mg/l.

1-4 Hyperplaquettose/ Thrombopénie:

Elle peut aller de 500000 à 1million/mm³. Elle est rarement vue la première semaine, et apparaît souvent vers la 2^{ème} semaine. Elle atteint son pic la troisième semaine, puis se normalise progressivement vers 4-8^{ème} semaines.

La thrombopénie est rarement observée et peut être un signe de CIVD, comme elle peut être un facteur prédictif de l'atteinte coronaire.

Selon Y.NOFECH –MOZES et al, (75) les cliniciens doivent être alertés du risque de complications sévères et de la possibilité de difficultés de prise en charge thérapeutique devant la thrombopénie concomitante au Sd de Kawasaki.

D'après leur analyse de 31 cas de thrombopénie associée au Sd de Kawasaki et rapportés dans la littérature, 14 des 31 cas, ont présenté une atteinte coronaire, soit 45% des cas: 4/31 avec une myocardite, et 2/31 ont décédé durant la phase aigue de leur maladie, malgré l'administration précoce des IGIV associés aux AAS. Tous ces malades avaient moins de 2 ans dont 10 âgés de moins de 6mois, avec une nette prédominance féminine (17filles).

Le travail de DHILLON et al, portant sur 163cas, a montré une association significative entre le degré de la thrombocytose et la présence des anomalies coronariennes. Pour les 39cas avec des anomalies coronariennes, la valeur moyenne des plaquettes était de 905000/mm³. (54)

D'après NIGROVIC et al, l'association d'une fièvre prolongée inexpiquée à une hyperplaquettose surtout chez les nourissons de moins de 1an, devrait faire suspecter fortement le diagnostic de Sd de Kawasaki, et devrait même conduire à la réalisation d'une échocardiographie afin d'identifier précocement les anomalies coronaires.(76)

Une hyperplaquettose était notée chez 4 de nos malades, soit 50%, toujours supérieure à 600000/mm³, un de ces 4 malades a présenté une atteinte coronaire. Une thrombopénie a été notée chez une fillette.

Tableau 14: la variabilité du taux des PQ dans différentes séries

La série (nb de cas)	MORADINJ AD (159)		SITTIWANGKUL (56)		CHARKANI (27)	
	taux	Nb (%)	taux	Nb (%)	taux	Nb (%)
taux de PQ	> 500	127(79)	< 350	24(42,9)	< 500	8(30,76)
	>700	104(65)	350-500	9(16,1)	500-700	8(30,76)
			501-1000	21(37,5)	700-1000	4(15,38)
			> 1000	2(3,6)	> 1000	1(3,84)

1-5 Électrophorèse des proteines:

L'hypoalbuminémie est fréquente, et peut refléter la sévérité de la maladie.

Une hypoalbuminémie a été rapportée dans 25 cas soit 15% dans la série de MORADINJAD, dans 9 cas dans la série de CHARKANI, et dans 31 cas soit 63% dans la série de HEATON.

2- AUTRES BILANS:

2-1 Ponction articulaire:

En cas d'arthrite, elle peut montrer un liquide fluide avec hypercellularité 125000-300000 éléments/mm³, et un examen direct et une culture normaux.

Dans la série de MORADINJAD, l'hypercellularité du liquide articulaire est notée chez 12 malades soit 7%.

2-2 Bilan lipidique:

Il est remarquablement altéré avec une diminution du cholestérol, du HDL, et des apolipoprotéines plus marquée durant le premier mois de maladie (2,77)

2-3 Bilan hépatique:

Une élévation modérée des transaminases, peut être notée dans 40% des cas, moins marquée pour la bilirubinémie dans moins de 10% des cas, et des gammaGT dans plus de 67% des cas. (2)

Pour la série de MORADINJAD, un bilan hépatique perturbé a été objectivé dans 45 cas soit 28%.

2-4 ECBU:

La pyurie aseptique est objectivée dans 33% des cas, la ponction suprapubienne ne montre pas de pyurie ce qui signe l'urétrite.

Dans l'étude de HEATON et al (50), portant sur 49cas, l'ECBU a été fait systématiquement dans 80% des cas, 8 patients ont présenté une pyurie aseptique, 1 cas une hématurie microscopique, et une protéinurie est notée dans 6 cas.

Dans la série de TOURNEUX, une leucocyturie aseptique est observée chez 28 enfants (61%), et une hématurie 8 fois (17,4%). Les cultures étaient stériles.

2-5 Etude du LCR:

Une méningite aseptique, peut être présente dans 50% à prédominance lymphocytaire.

Dans la série de M MOURADINJAD, la fréquence de la méningite aseptique était de 7%(12cas). Et dans la série de Guadeloupe la PL réalisée 16 fois (28,6%) était normale.

2-6 Enzymes cardiaques:

Les troponines peuvent être augmentées comme témoin de myocardite durant la 1^{ère} semaine, mais ne sont pas de dosage courant.

Bien qu'ils ne soient pas spécifiques, les bilans biologiques peuvent réconforter le diagnostic de Kawasaki suspecté cliniquement.

V. BILAN CARDIOVASCULAIRE

1- ECHOCARDIOGRAPHIE:

L'échocardiographie a fait la preuve d'une sensibilité de 100 % et d'une spécificité de 96 % pour la détection des anévrismes sur les troncs coronaires proximaux. La sensibilité diminue nettement pour les anévrismes distaux. Heureusement, les anévrismes distaux isolés paraissent exceptionnels et sont presque toujours associés à des anévrismes proximaux. (6)

L'examen initial doit être réalisé aussitôt que le diagnostic de Sd Kawasaki est suspecté mais sa réalisation ne doit pas retarder la mise en route du traitement. (2) quoiqu'il serait normal, il servira de référence pour les contrôles échographiques ultérieurs.

L'évaluation des coronaires doit préciser le diamètre interne du vaisseau, le nombre et la localisation des anévrismes éventuels, la présence ou l'absence de thrombus intraluminal et la morphologie de l'anévrisme, sacculaire ou fusiforme, et sa classification en fonction de la

dilatation. L'anévrisme est dit géant lorsque le diamètre de la coronaire est supérieur à 8mm, modéré s'il est compris entre 4 et 8mm, simple ou petit s'il est inférieur à 4mm.

Une simple dilatation sans perte de parallélisme des bords de la coronaire, une irrégularité de la lumière vasculaire ou une hyper-échogénicité des parois du vaisseau peut témoigner d'une atteinte coronaire débutante.

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche doit inclure une analyse bidimensionnelle de la cinétique régionale de la paroi myocardique et une mesure en mode TM des diamètres télédiastolique et télésystolique, et de la fraction de raccourcissement.

Une dilatation de la racine aortique doit être également recherché ainsi qu'un éventuel épanchement péricardique. Le Doppler pulsé et couleur permet de repérer des fuites valvulaires en particulier mitrales et aortiques et d'en apprécier le degré.

En l'absence de complications, l'échocardiographie doit être réalisée au moment du diagnostic, puis 2 semaines plus tard, enfin 6 à 8 semaines après le début de la maladie.(78)

Cependant, cet examen reste très opérateur dépendant, et doit être réalisé par un échocardiographe expérimenté. Et sa sensibilité reste limitée pour la détection des sténoses.(79)

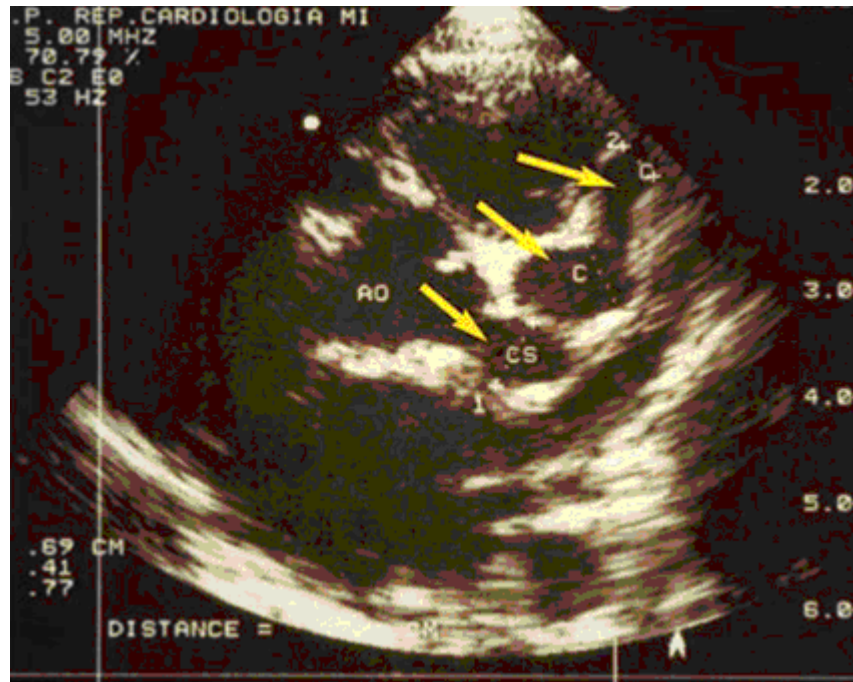


Figure 12 : échocardiographie d'un enfant atteint d'un syndrome de Kawasaki et anévrismes coronaires (flèches).

Ao: aorte; C,Cs: coronaires.(73)

2- ECG:

Un ECG standard 12 dérivations est recommandé à la phase aiguë, à la recherche de signes d'ischémie ou de nécrose myocardique compliquant une occlusion coronaire, même en l'absence d'anévrismes coronaires visibles à l'échocardiographie.

L'ECG doit être réalisé à titre systématique au moins une fois par semaine pendant la durée de l'hospitalisation et/ou sur la notion de symptômes de type douleur thoracique ou altération hémodynamique. (51)

Ainsi, il peut révéler des modifications électriques à type de tachycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires, allongement de l'espace PR et QT, sus décalage du segment ST et de l'onde Q de nécrose.(80)

Dans nos observations, aucun de nos malades n'a bénéficié d'un électrocardiogramme.

3- RADIOGRAPHIE THORACIQUE:

Elle permet de calculer l'indice cardiothoracique, à la recherche d'une cardiomégalie, en rapport avec une dilatation hypokinétique du ventricule gauche, ou un épanchement péricardique ou plus tardivement, peut montrer des calcifications, en particulier en cas d'anévrisme géant. Un Sd bronchique, ou un épanchement thoracique peuvent être objectivés.

La radiographie thoracique peut se révéler anormale dans plus de 15% des cas, qui sont le plus souvent asymptomatique et avec un examen clinique normal. (74)

Cet examen a été demandé chez tous nos malades, et on n'a pas noté d'anomalies sauf un cas de Sd bronchique avec un examen clinique normal.

4- ANGIOGRAPHIE CORONAIRE:

L'angiographie est une technique classique dans l'exploration des artères coronaires, mais du fait de son caractère invasif et du risque d'irradiation, elle n'est pas appropriée pour être pratiquée dans l'évaluation de routine des patients. Cependant, elle a sa place lorsqu'une cathétérisation est indiquée.

5- EPREUVE DE STRESS MYOCARDIQUE:

La détection d'une ischémie myocardique réversible est indiquée pour dépister des anomalies de perfusion myocardique, conséquences fonctionnelles de sténoses ou d'anévrismes coronaires, mais aussi en l'absence de lésions anatomiquement visibles à la phase aiguë pour détecter une coronarite oblitérante.

Les différents types d'épreuves de stress myocardique incluent classiquement la scintigraphie myocardique au Thallium-201 et l'échocardiographie de stress, sensibilisées par différents agents comme la dobutamine et le dipyridamole. (2)

6- ANGIOGRAPHIE NON INVASIVE:

Les nouvelles techniques d'imagerie coronaire par angio-IRM ou par scanner multicoupes permettent de visualiser quel que soit l'âge de l'enfant, non seulement tous les types de lésions dues au Sd de Kawasaki, mais aussi d'analyser l'intima artérielle et de quantifier son degré d'épaississement, paramètre non visible sur la coronarographie.

6-1 l'IRM:

L'IRM semble un peu moins précise que le scanner dans la détection des sténoses, mais elle est très performante dans la détection des infarctissements myocardiques. L'absence totale d'irradiation lui confère un avantage dans le suivi de ces enfants.

TAKEMURA et al, proposent des techniques spéciales, aboutissant à améliorer nettement la résolution des images, notamment chez les enfants de bas âge. (81)

6-2 Le scanner multicoupe :

Le développement de la technologie "tomodensitométrie multi-détecteurs", Multislice computed tomography (MSCT), a permis d'obtenir une imagerie des artères coronaires de haute qualité et en trois dimensions. Et en particulier par l'application du 64-slice (64 détecteurs) qui confère à cette technique une sensibilité de 94% et une spécificité de 97% dans la détection des sténoses. Ainsi, elle a été proposée comme alternative mini invasive à la coronographie conventionnelle. (79,82)

Mais, c'est une imagerie qui reste limitée par le risque d'irradiation, et par la présence de calcifications.

Une évaluation à long terme est néanmoins nécessaire pour déterminer dans quelle population et à quel rythme ces examens doivent être réalisés au cours du suivi de ces patients.

(51)

7- ECHODOPPLER VASCULAIRE:

Elle permet de mettre en évidence, d'autres atteintes artérielles de même nature histologique et profil évolutif que celles coronaires. Toutes les artères peuvent être atteintes de moyen et de gros calibre. (2)

VI. TRAITEMENT

En l'absence d'une cause précise, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique du Sd de Kawasaki. Cependant les traitements actuels ont pour but de :

- réduire l'inflammation; fièvre et Sd inflammatoire.
- prévenir les complications cardiovasculaires.

1- PHASE AIGUE:

L'utilisation combinée de hautes doses des IGIV et d'AAS est devenue actuellement le traitement universel pendant la phase aigue du Sd de Kawasaki. Le protocole recommandé par l'association américaine du coeur, comporte une perfusion intraveineuse unique de 2g/kg des IGIV avec de l'AAS à la dose de 80-100mg/kg/j en 4 doses, et ce avant le dixième jour de maladie (2)

1-1 utilisation des salicylés:

Bien qu'elle n'ait jamais démontré un effet sur l'incidence des complications coronaires dans le cadre d'études prospectives, l'AAS est utilisé pour ses actions antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-plaquettaire. Une étude publiée en 1979 par KATO et ses collaborateurs comparait cinq protocoles de traitement différents :

- 1) céphalexine 50 mg/kg seule,
- 2) céphalexine 50 mg/kg + AAS 30 mg/kg,

- 3) céphalexine 50 mg/kg + AAS 30 mg/kg + prednisolone 2–3 mg/kg suivis de 1,5 mg/kg,
- 4) céphalexine 50 mg/kg + warfarin + prednisolone 2–3 mg/kg suivis de 1,5 mg/kg,
- 5) céphalexine 50 mg/kg + prednisolone 2–3 mg/kg suivies de 1,5 mg/kg.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant à l'incidence d'anomalies anévrismales entre les groupes recevant de l'aspirine et le groupe recevant l'antibiotique seulement. Cependant, les auteurs suggèrent que l'aspirine contribuait à diminuer le risque de mortalité reliée à une thrombose d'une artère coronaire. (83)

La dose utilisée en période aiguë diffère d'un continent à l'autre. Au Japon, on préconise une dose modérée (30 à 50 mg/kg/jour), tandis que l'American Heart Association recommande une dose élevée (80 à 100 mg/kg/jour). (2)

Une méta-analyse américaine a revu les études contrôlées à répartition aléatoire japonaises et américaines qui comparaient des doses variées d'Ig avec l'aspirine. On y rapporte une diminution significative du risque d'anomalies des artères coronaires inversement proportionnelle à la dose d'IGIV ($R^2 = 0,966$, $p = 0,0017$), tant dans les études américaines que japonaises. On y conclut alors que l'incidence d'anomalies coronaires est indépendante de la dose d'AAS. Une étude rétrospective japonaise récente a évalué l'effet d'une dose d'IGIV de 2 g/kg sans aspirine sur le délai de résolution de la fièvre chez 153 enfants. Les chercheurs ont observé un taux de réponse comparable aux études similaires, c'est-à-dire que 94,4 % des enfants ont vu leur fièvre disparaître dans les trois jours suivant l'administration des IGIV. Les auteurs concluent qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'utiliser l'aspirine en phase aiguë de la maladie. (84,85)

Pour le moment, l'AAS demeure un pilier du traitement initial malgré l'arrivée des IGIV. La dose optimale fait toujours l'objet de controverse. En Amérique du Nord, on convient

d'administrer l'AAS à raison de 80 à 100 mg/kg/j divisés en quatre prises jusqu'à ce que l'enfant ait été apyrétique pour 2-7 jours ou jusqu'au quatorzième jour de la maladie. Ensuite, on diminue la dose à 3-5 mg/kg/jour (dose anti-plaquettaire) jusqu'à ce que les marqueurs inflammatoires se soient normalisés et que l'on ait confirmé l'absence de complications anévrismales, ce qui prend habituellement six à huit semaines. L'AAS à dose antiplaquettaire est poursuivi tant que l'on observe des anomalies coronaires. (2,86)

Une attention particulière doit être donnée à l'utilisation associée de l'ibuprofène avec les AAS, car il devient antagoniste à leur effet antiagrégant plaquettaire. Ainsi, l'ibuprofène doit être contre-indiqué chez tout patient recevant les AAS à long terme.

Aussi, les malades mis sous AAS au long cours risquent un Sd de Rye, s'ils attrapent une grippe ou une varicelle. Et ils doivent alors, bénéficier d'une vaccination contre la Grippe, et arrêter les salicylés pendant 6 semaines après le vaccin de la varicelle. Durant ces 6 semaines quelques praticiens recommandent la prescription d'une autre molécule anti-agrégante. Les parents doivent être sensibilisés à ces risques, pour consulter au début d'éventuels symptômes d'une grippe ou d'une varicelle. (2)

Dans notre série tous nos malades ont reçu les salicylés à forte dose, puis à dose anti-agrégante, après défervescence.

1-2 utilisation des immunoglobulines:

Depuis leur introduction par FURUSHO, au début des années 80, elles sont maintenues comme traitement essentiel, entraînant une résolution rapide de la symptomatologie, avec une amélioration importante du pronostic de l'atteinte cardiaque; l'apparition des anévrismes coronaires avait lieu dans 20 à 25 % des cas avant l'ère des immunoglobulines. Avec le traitement actuel, on rapporte une incidence de dilatation des artères coronaires de 5% et d'anévrismes géants de 1 % selon le ministère japonais de la Santé. (87,88)

Les Ig sont obtenus à partir de plasmas provenant d'au moins 1000 donneurs sains, leur tolérance est généralement bonne, avec de rares effets Secondaires; nausées, vomissements,

céphalées, urticaires, prurit, mais les risques, probablement infimes, d'inoculation d'agents pathogènes nouveaux et méconnus inhérents à tout produit d'origine sanguine, ne doivent pas être méconnus. (89)

En 1986, NEWSBURGER et al. ont publié une étude dont les résultats ont corroboré ceux des Japonais, publiés quelques années auparavant, et encouragé l'utilisation d'IGIV dans la phase aiguë de la maladie. Ainsi, on y comparait l'efficacité des IGIV associées à l'AAS versus l'AAS seul à réduire la fréquence de complications des artères coronaires. Les deux groupes recevaient 100 mg/kg/jour d'AAS jusqu'au quatorzième jour de maladie, suivis de 3-5 mg/kg/jour. Un des deux groupes recevait en plus des IGIV à raison de 400 mg/kg/jour pendant quatre jours consécutifs. On a noté des anomalies des artères coronaires chez 23 % des enfants ayant reçu l'AAS seul et chez 8 % des enfants ayant reçu l'AAS et les IGIV ($p = 0,01$) au quatorzième jour de l'étude. À sept semaines, les anomalies étaient présentes chez 18 % des enfants du groupe AAS et chez 4 % des enfants du groupe IGIV ($p = 0,005$). Les auteurs ont conclu que l'administration d'IGIV est sécuritaire et efficace pour diminuer le risque d'anomalies des artères coronaires. (90)

Quelques années plus tard, à travers leur étude contrôlée et randomisée portant sur 594 enfants en phase aigue recevant soit 400mg/kg/j pendant 4 jours soit une dose unique de 2g/kg, ils confirment l'amélioration beaucoup plus rapide des enfants traités en un jour, mais aussi une efficacité au moins égale sur la prévention à moyen et à long terme des séquelles coronaires. (91)

KARYL BARON et al, dans une étude analysant 44 malades, dont 22 ont reçu des GGIV à la dose de 400mg/kg/j pendant 4j, alors que les 22 autres ont reçu la dose de 1g/kg/j en dose unique. 3 enfants ont présentés des anomalies coronaires, 1 ayant reçu 400mg/kg, et les 2 autres 2g/kg/j. cette étude ne trouve pas de différence significative entre les deux schémas, mais confirme que la dose de 1g/kg est associée à une amélioration clinique rapide et une courte durée d'hospitalisation. (92)

Une étude canadienne a aussi montré que le schéma thérapeutique de forte dose (2g/kg/j), est plus économique et plus efficace si on le compare avec l'autre schéma sur plusieurs jours. (93)

La cure des Ig doit être administrée le plus précocement possible. La majorité des auteurs s'accordent sur la nécessité de les administrer avant le 10^{ème} jour d'évolution de la maladie (2).

Le premier critère, la fièvre d'une durée de cinq jours ou plus, est nécessaire pour le diagnostic. Il arrive cependant qu'on conclue à un Sd de Kawasaki avant d'attendre les cinq jours de fièvre, par exemple lorsque l'on a déjà exclu toute autre cause et que des anomalies des artères coronaires sont présentes. Dans ces cas, l'administration hâtive d'IGIV demeure controversée. MUTA et al. (94) ont recruté rétrospectivement 4 731 patients ayant reçu des IGIV dans les quatre premiers jours de fièvre et 4020 patients, dans les jours 5 à 9. Ils ont évalué le besoin de doses additionnelles d'IGIV et la prévalence de séquelles cardiaques des deux groupes. Ils n'ont trouvé aucune différence entre les deux groupes pour la prévalence d'anomalies et de séquelles cardiaques. Par contre, le recours à des doses supplémentaires d'IGIV était supérieur dans le groupe traité hâtivement. Les auteurs ont conclu à l'absence d'évidence qu'un traitement hâtif est plus efficace qu'un traitement pendant les jours 5 à 9.

A l'opposé, AKAGI et al (95), ont montré une meilleure prévention des anévrismes coronaires en cas de traitement par IGIV effectué avant le 7^{ème} jour d'évolution. E SALO et al, dans leur étude analysant 138 cas de Sd de Kawasaki, rapporte que l'incidence de l'atteinte coronaire était de 5,5% lorsque le traitement est donné avant le 7^{ème} jour de maladie, et de 12% lorsqu'il est donné entre 7^{ème} et 10^{ème} jour, et de 28% quand les IGIV sont administrées après le 10^{ème} jour de maladie. (96)

La cure des IGIV doit être administrée même après le 10^{ème} jour de maladie, tant que la fièvre se prolonge, et /ou tant que le syndrome inflammatoire persiste ou encore si une atteinte cardiaque est présente. (2)

Les résultats de comparaison des différents produits de Ig, sont contradictoires, par rapport à leur efficacité, mais confirment une variation considérable de leurs effets secondaires. (97,98)

Leurs mécanismes d'action n'est pas bien élucidé, LEUNG (99) est parmi les chercheurs qui ont essayé de comprendre ces mécanismes et les a bien exposés:

- feed-back inhibiteur de la synthèse d'anticorps
- inhibition par Ac anti-idiotypes d'anticorps anti-endothéliaux.
- neutralisation de l'activité des cytokines.
- blocage des récepteurs des cytokines
- élimination toxine ou agent microbien
- modulation immunologique non spécifique

La vaccination contre la rougeole, et contre la varicelle, doit être différée de 11 mois après l'administration des IGIV. En cas de haut risque de contamination, le vaccin peut être donné plus précocement, puis répété après 11 mois de la cure des IGIV si l'enfant a une réponse sérologique inadéquate.(2)

Dans notre série, vu leur coût très élevé, et leur non disponibilité dans les hôpitaux et dans les officines marocaines, ainsi que le bas niveau socioéconomique de nos malades, trois malades seulement ont bénéficié de la cure des IGIV à la posologie de 2g/kg/j en une seule dose, après le 10^{ème} jour du début de leur maladie.

1-3 rechute ou échec de traitement:

On observe chez 10 à 15 % des enfants souffrant du Sd de Kawasaki une recrudescence ou une persistance de la fièvre malgré l'AAS à haute dose et 2 g/kg d'IGIV.

On juge le cas réfractaire lorsque la fièvre est présente 48 heures après la dose d'immunoglobulines. Il n'existe aucune recommandation claire quant à la conduite à adopter

pour le traitement du Kawasaki réfractaire. Évidemment, il est d'abord indiqué de remettre en question le diagnostic initial. Une deuxième dose d'IGIV de 2 g/kg est suggérée dans la plupart des références. Aucune étude ne compare des doses variables d'IGIV en retraitement. Soixante-sept pour cent des cas réfractaires répondent à la seconde dose d'IGIV. (2)

Dans l'étude de NEWBURGER, (91) environ 10% des patients restent fébrile après la dose unique des IGIV de 2g/kg/j. Cependant après une nouvelle dose, la majorité des patients deviennent apyrétiques dans un délai de 24 à 48 heures. Et dans l'étude de MUTA (94), on suggère que les patients traités plus tôt sont plus enclins à être réfractaires.

Dans une étude rétrospective, BURNS et coll. ont recruté 378 patients dans le but d'évaluer le pronostic des patients ayant reçu plus d'une dose d'IGIV. Quarante-huit heures post-immunoglobulines (2 g/kg) et AAS (80–100 mg/kg/jour), 328 sont devenus apyrétiques et le sont demeurés (86,8 %). Des cinquante ayant une fièvre persistante ou recrudescence, 29 ont reçu au moins une dose supplémentaire d'IGIV. De ces 29 patients, 24 avaient une échocardiographie de base normale. De ces 24 patients, 17 ont reçu une dose additionnelle de 2 g/kg d'IGIV et les sept autres, une infusion ou plus de 1 g/kg. La durée de la fièvre s'est avérée non statistiquement différente, mais on a retrouvé une incidence d'anomalies coronaires moindre dans le groupe ayant été retraité avec 2 g/kg en une seule fois (4 sur 7 c. 1 sur 17, $p = 0,014$). Les auteurs mentionnent qu'il est difficile d'expliquer ce résultat. Toutefois, l'âge des enfants du groupe ayant reçu des doses multiples de 1 g/kg tend à être inférieur. Le risque d'anomalies coronaires étant plus élevé chez les enfants de moins de douze mois, il est possible que la nature de ces résultats y soit reliée. (100)

1-4 place de la corticothérapie:

Habituellement utilisée pour le traitement de première intention dans les vascularites, la corticothérapie était longtemps bannie du traitement initial du Sd de Kawasaki. Des études non contrôlées ni randomisées, ont montré qu'elle peut même aggraver l'atteinte coronaire. (101)

Cependant, Plusieurs autres études réalisées par la suite ont évalué le rôle des corticoïdes en association avec les IGIV dans la phase initiale de la maladie et ont montré que l'utilisation de corticoïdes réduit la durée de la fièvre (102), et l'incidence de l'atteinte coronaire. (103,104)

Une grande étude multicentrique très récente comprenant 199 patients évaluée de façon prospective et randomisée le bénéfice de rajouter un bolus de 30 mg/kg de méthylprednisolone IV au traitement conventionnel initial associant Ig (2 g/kg) et acide acétyl salicylique. Cette étude a montré que l'addition d'un bolus de méthylprédnisolone n'apportait aucun bénéfice en terme de jours d'hospitalisation, de durée de la fièvre, de taux de retraitement, de nombre d'effets indésirables et que la taille des coronaires à la semaine 1 et 5 étaient identiques après corrections.(102)

D'autres travaux de recherche, ont rapporté des résultats satisfaisants des corticoïdes (à la dose de 30mg/kg/j pendant 3j) en cas d'échec de traitement correct par IGIV. (105, 106, 107, 108,109)

Mais, ces données demandent encore à être confirmées par des études prospectives bien conduites. (110,111)

1-5 traitement des lésions coronaires:

Le traitement des anomalies coronaires dépend de la sévérité et de l'extension de l'atteinte coronaire. (2)

- L'aspirine à faible dose est appropriée chez les patients asymptomatiques avec des lésions modérées et stables.
- Sur des lésions plus sévères, l'association de l'aspirine à d'autres molécules type clopidogrel ou dipyridamole, antagonistes de l'adénosine-5'diphosphate, est plus efficace pour inhiber l'activation plaquettaire.
- Lorsqu'un anévrisme coronaire est rapidement expansif, le risque de thrombose est élevé car les mécanismes endothéliaux et plaquettaires de la formation de

thrombus se combinent. La prévention de la thrombose va alors reposer sur l'association, à l'aspirine à faible dose, de l'héparine, relayée par de la warfarine (INR visée 2 à 2,5) dans le cas d'anévrismes géants.

- Lorsque le thrombus s'est formé, son extension peut être rapide et occlure complètement la coronaire. La thrombolyse par tenecteplase-tPa, en association avec l'héparine et les antiagrégants plaquettaires, peut être efficace. Une revascularisation en urgence par angioplastie coronaire percutanée peut être proposée en cas d'échec de la thrombolyse.
- À distance de l'épisode aigu, en cas de lésions obstructives coronaires, une revascularisation myocardique par pontages ou par angioplastie coronaire percutanée est envisageable à condition que l'ischémie myocardique soit réversible sur les tests fonctionnels.
- L'indication d'une transplantation cardiaque est réservée aux rares cas de dysfonction myocardique sévère, sans possibilité de revascularisation.

1-6 alternatives thérapeutiques:

Elles visent d'autres étapes de la réaction immunitaire ou inflammatoire:

a- infliximab:

C'est un anticorps monoclonal anti-TNF alpha. Les taux de facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF alpha) ont été rapportés comme étant élevés durant la phase aiguë du Sd de Kawasaki (26,38). Dans cette foulée, certains chercheurs ont utilisé l'infliximab dans quelques cas réfractaires. On rapporte, chez certains patients, une défervescence et l'amélioration des marqueurs inflammatoires de même qu'une régression des anévrismes. (112,113)

b- les agents cytotoxiques :

Les similarités du Sd de Kawasaki avec les vasculites de diverses origines ont aussi mené à l'utilisation de cyclophosphamide(108), de cyclosporine, et de méthotrexate (114,2). Des

rapports de cas relatent leur usage chez des patients ayant pour la plupart été réfractaires à de multiples doses d'IGIV et aux stéroïdes pulsés.

c- autres molécules:

- Abciximab: c'est un inhibiteur du récepteur plaquettaire glycoprotéine, testé dans les anévrismes géants.
- Les nouvelles classes d'anticorps monoclonaux dirigés contre les différentes cytokines utilisées surtout dans les cas réfractaires.
- Pentoxifylline: une méthyle xanthine qui inhibe la production de TNF alpha par les macrophages en inhibant sa transcription, testée dans la phase aiguë à côté des Ig.

Toutes ces molécules sont utilisées dans de petits groupes de malades, mais les données sont trop limitées pour faire sujet de recommandations officielles. (44)

2- SUIVI À MOYEN ET À LONG TERME:

La surveillance des enfants ayant eu un Kawasaki, doit se poursuivre à distance de la phase aiguë et sa prise en charge doit être adaptée en fonction du niveau de risque de complications. Une échelle de risque a été récemment proposée par l'AHA basée sur l'aspect échocardiographique des coronaires (51): (tableau 15)

- en l'absence de modifications des coronaires (Niveau I) ou en cas de dilatation transitoire des coronaires (Niveau II), un traitement par aspirine au long cours n'est pas indiqué et une simple consultation de prévention des risques cardiovasculaires tous les 5 ans suffit.
- en présence d'anévrismes de 3 à 6mm (Niveau III), un traitement par antiagrégant plaquettaire est recommandé jusqu'à leur régression ainsi qu'un suivi cardiologique

annuel. Une scintigraphie myocardique doit être faite tous les 2 ans et une angiographie coronaire en cas d'ischémie.

- Si les anévrismes sont supérieurs à 6mm (Niveau IV), l'association aspirine et clopidogrel au long cours est souhaitable et un suivi tous les 6 mois est nécessaire. Une angiographie des coronaires doit être réalisée 6 à 12 mois après le début de la maladie.
- En outre, une revascularisation myocardique chirurgicale ou par angioplastie percutanée selon les lésions est discutée en cas d'obstruction coronaire confirmée par angiographie (Niveau V).

Tableau 15: Echelle de risque proposée par l'AHA

-Niveau de risque	Traitement prescrit	Activité physique	Suivi et test diagnostic	Moyens invasifs
I (pas d'atteintes coronaire)	Pas de traitement recommandé après 6-8 semaines	pas de restriction après 6-8 semaines	Consultation de prévention des risques cardiovasculaires tous les 5 ans	Non recommandé
II (dilatation coronaire transitoire disparaissant durant les premières 6-8 semaines)	Pas de traitement recommandé après 6-8 semaines	Pas de restriction après 6-8 semaines	Consultation de prévention des risques cardiovasculaires tous les 5 ans	Non recommandé
III (en présence d'anévrisme 3-6 mm)	Antiagrégant plaquettaire jusqu'à régression des anévrismes	pas de restriction Durant les 10ans après 6-8 semaines >10ans, recommandations suivant les résultats des épreuves de stress Les sports agressifs sont déconseillés pour patients sous antiplaquettaires	Suivi cardiologique annuel (ECG+évaluation des risques cardiovasculaires) Epreuve de stress myocardique tous les 2 ans	Angiographie coronaire en cas d'ischémie
IV (>6mm anévrisme)	Antiplaquettaires au long cours Associés à l'héparine en cas d'anévrisme géant	Sports violents interdits pour malades sous antiagrégants plaquettaires Recommandations pour autres sports dépendent des résultats des épreuves de stress myocardiques	Suivi cardiologique tous les 6 mois Epreuve de stress myocardique annuelle	Première angiographie 6-12 mois après début de maladie, ou même avant si suspicion d'ischémie
V (obstruction coronaire confirmée par angiographie)	Antiplaquettaire au long cours Associés à l'héparine en cas d'anévrisme géant	Sports violents interdits pour malades sous antiagrégants plaquettaires Recommandations pour autres sports dépendent des résultats des épreuves de stress myocardiques	Sports violents interdits pour malades sous antiagrégants plaquettaires Recommandations pour autres sports dépendent des résultats des épreuves de stress myocardiques	Angiographie recommandée pour guider les options thérapeutiques

VII. PRONOSTIC/EVOLUTION

1 – PRONOSTIC

Plusieurs scores ont été proposés depuis la description de la maladie, pour évaluer le risque d'atteintes coronariennes. Et par la suite pour évaluer les facteurs de risque de résistance aux IGIV.

1-1 prédire l'atteinte cardiaque:

HARADA et ses collègues (115), ont développé un score de risque utilisé dans quelques centres au Japon pour déterminer le groupe de patients à haut risque, reposant sur la coexistence de 4 des 7 critères suivants:

Sexe masculin

Age inférieur à 1 an

CRP > 200 mg/l

Plaquettes > 350 000/mm³

GB > 12 000/mm³; HT < 30%; Albumine < 3.5 mg/dl

Le score d'ASAI plus ancien ajoute à ces critères: une fièvre prolongée plus de 2 semaines.

En Amérique du nord, où les Ig sont recommandées chez tous les malades avec de Kawasaki, BEISER et ses collègues, (116) ont instauré un instrument prédictif d'apparition d'anévrismes coronariens chez des enfants traités par IGIV avant le 10^{ème} jour de maladie, reposant sur l'évaluation des taux de PNN, de PQ, d'HB, et de la fièvre le premier jour après la perfusion des IGIV.

Ces scores ont été évalués, mais leurs valeurs prédictives restent non assez satisfaisantes. (2)

D'autres études ont rapporté que la durée prolongée de la fièvre, la résistance aux IGIV, l'intensité du syndrome inflammatoire, pourraient être des facteurs prédictifs des anévrismes coronaires. (48, 53, 54,68)

1-2 prédire la non-réponse aux IGIV:

D'autres auteurs se sont penchés sur la définition d'un score qui serait utile pour déterminer le groupe de patients à haut risque de résister à la cure des IGIV:

Dans l'étude de KOBAYASHI et al (117), portant sur 750 cas de forme complète du Sd de Kawasaki pris en charge depuis 2000 à 2006, (dont un premier groupe de 546 ont servi de modèle pour développer le score, et un deuxième de 204 autres pour l'évaluer), ont élaboré le score suivant:

Sodium \leq 133 mmol/l	2 points
Days of illness at initial treatment \leq 4	2 points
ASAT \geq 100IU/l	2 points
% PNN \geq 80%	2 points
CRP \geq 10mg/dl	1 point
Age \leq 12 mois	1 point
Taux des PQ \leq 30 x 10 ⁴ /mm ³	1 point

Ce score a été coté de 0 à 10 , le groupe à haut risque a été défini par un score supérieur ou égal à 4, et de bas risque par un score inférieur à 4 et les résultats de l'évaluation de ce score étaient comme suit:

	Groupe de bas risque	Groupe de haut risque
Score	< 4	≥4
Pourcentage de patients dans chaque groupe	56%	44%
Le pourcentage des cas réfractaires	5%	43%
La fréquence des anévrismes	1%	16%

Ainsi, la sensibilité et la spécificité étaient, respectivement, de 86% et de 68%. Les malades avec un très haut risque > 7 avait un risque de 75% de résister aux IGIV et un pourcentage de 36% de fréquence de l'atteinte cardiaque.

Un autre score a été proposé par EGAMI K et al, en se basant sur l'étude de 320 cas de Sd de Kawasaki résistant aux IGIV a trouvé les mêmes critères que le score précédent, sauf pour les PNN qui n'étaient pas évalué et pour l'âge qui était défini comme ≤ 6mois. Ce score a été testé et il s'est avéré utile pour identifier le risque de résistance aux IGIV avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 72%. Et pour déterminer la susceptibilité aux séquelles cardiaques avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 68%. (118)

Dans une autre étude, le sexe masculin, la récurrence, le traitement par IGIV à la posologie de 1g/kg/j ou moins, ou avant le 4^{ème} jour de maladie étaient significativement liés à la nécessité de retraitement (119). Dans une autre enquête, l'hypoalbuminémie, l'hyperleucocytose, et la détection d'anomalies cardiaques au début de la maladie, étaient plus marquée dans le groupe qui a résisté aux IGIV. (120)

II. EVOLUTION

L'évolution de le Sd de Kawasaki est le plus souvent favorable en l'absence de complication coronarienne.

1- la récurrence:

La récurrence est estimée au Japon à 3%, surtout chez des patients de moins de 3ans, et/ou ayant présenté des complications cardiovasculaires. (3,121)

2- la mortalité:

Jusqu'à 1974 la mortalité dans ce pays, dépassait 1%, mais elle a diminué à 0.1% depuis les années 90 (3). Elle est particulièrement élevée, durant la phase aiguë, et d'autant plus qu'il s'agissait de sexe masculin avec complications cardiaques, comme a montré l'analyse du profil des 36 décès notés par une étude japonaise récente (101), ayant effectué le suivi de 6576 malades colligés depuis 1982 à 1992, et surveillés jusqu'à 2004.

3- l'évolution des lésions coronaires:

Approximativement 50% de ces lésions régresse en moins de 5 ans, les anévrismes modérés régresse en moins de 2 ans, et les géants peuvent persister définitivement avec risque de sténose, de thrombose, et de d'IDM. En cas de simple dilatation coronaire, une normalisation du calibre coronaire est généralement observée en quelques mois. (122)

KATO (123) rapporte le suivi de 594 patients ayant eu à l'age de 1 mois à 9 ans un Sd de Kawasaki entre 1973 et 1983 avant l'utilisation de routine des Ig dans le traitement. L'angiographie coronaire, réalisée chez les 594 patients au 3^{ème} mois de la maladie, montre un anévrisme coronaire chez 146 patients (24%). 60% de ces patients ont été suivis pendant 10 à 20 ans en moyenne. Parmi eux, 81% des cas ont eu un anévrisme coronaire à la première étude, ont été régulièrement contrôlés par des angiographies entreprises jusqu'à 3 à 18 ans après le début de la maladie (certains patients ont eu 3 à 5 angiographies). Parmi les 146 patients ayant eu l'anévrisme coronaire à la phase initiale, 49% ont vu régresser leur anévrisme 6 à 8 mois après, et 54% patients à plus long terme. Cette régression a intéressé surtout les petits et moyens

anévrismes. Par contre dans les anévrismes géants la régression n'a été observée que dans 4,7% avec pour les autres une évolution progressive vers la sténose dans 50% dès les premières 2 ans après la phase initiale de la maladie.

AKAGI et al (95) ont montré que la régression des anévrismes dépend de la sévérité de l'atteinte initiale, le traitement initial par Ig, et le sexe masculin.

Parmi 382 cas de Sd de Kawasaki analysés par HAN et al , 8% ont présenté des anévrismes coronaires durant la phase aigue, et seulement 3% ont gardé leur atteinte après 12 mois du début de leur maladie. (5)

BURNS et al (124) ont identifié 74 cas d'adultes avec lésions coronaires séquellaires au Sd de Kawasaki, et ils ont trouvé que la moyenne d'âge de début d'apparition des symptômes de l'ischémie myocardique était de 25 ans, et que ces symptômes se trouvent précipités par la pratique de l'exercice physique.

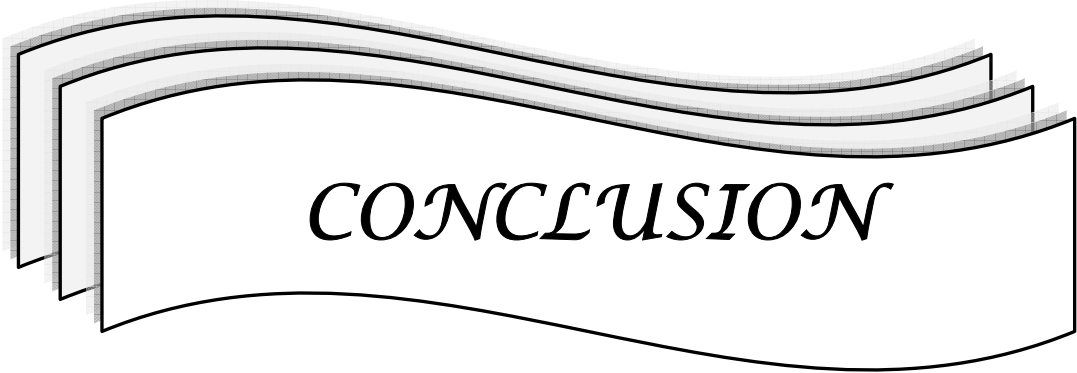
Des données récentes suggèrent un risque d'artériosclérose coronaire à l'âge adulte, ainsi que des anomalies morphologiques (épaississement de l'*intima*) et fonctionnelles (contractilité réduite) des artères coronaires même après régression des lésions coronaires. (125,126)

En revanche, dans une étude canadienne contrôlée, MCCRINDLE et al, (127) ont comparé différents facteurs de risque d'athérosclérose, ainsi que le fonctionnement endothélial systémique entre 52 patients ayant eu un Sd de Kawasaki âgés de 10 à 20 ans, et une population saine de 60cas, et ils ont tiré les conclusions suivantes :

- il n'y a pas de dysfonctionnement systémique endothélial à long terme chez les malades de Kawasaki.
- de petites différences ont été notés quant aux facteurs de risque cardiovasculaire, chez les malades avec antécédant de Kawasaki, le taux des apolipoprotéines, et la pression artérielle sont plus diminuées, alors que le taux d'hémoglobine A1c est plus élevé .

Le risque évolutif vers l'athérosclérose demeure mal élucidé. Les données de littérature apparaissent contradictoires. Néanmoins les praticiens doivent rester vigilants par rapport à la question, et les sujets atteints de cette maladie doivent bénéficier de contrôles réguliers des différents facteurs d'athérosclérose à savoir, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité, diabète et sédentarité. (128)

Dans notre série, les deux dilatations ont régressé pour un cas après 9 mois et pour l'autre après 1 an. Pour le cas d'anévrisme, il a gardé les mêmes lésions jusqu'à 6mois, par la suite, il a été perdu de vue.



CONCLUSION

Le syndrome de Kawasaki est loin d'avoir livré tous ces mystères. Aujourd'hui, il apparaît plus comme un syndrome réactionnel immunitaire avec une vascularite, pouvant être déclenché par différents agents pathogènes sur un terrain de prédilection immunitaire selon un mécanisme faisant peut être intervenir des superantigènes.

L'analyse de 8 observations cliniques du Sd de Kawasaki colligés au service de pédiatrie B au CHU Mohammed IV, nous a permis de mettre en exergue des difficultés d'ordre diagnostique (le diagnostic est souvent tardif), thérapeutique (la non disponibilité régulière des Ig et leur coût élevé), et du suivi des malades (l'amélioration clinique malgré l'explication des lésions cardiaques fait que les malades ne consultent plus).

Ces difficultés diagnostiques et thérapeutiques expliquent la non précocité du traitement. Par conséquent, seulement 3 malades ont bénéficié de la cure des IGIV, et aucun d'entre eux n'a pu l'avoir avant les 10 premiers jours de maladie. Ceci alourdit le mauvais pronostic de la maladie, dominé par la survenue de complications cardiovasculaires. Ces complications ont été observées chez 3/8 de nos malades.

Au terme de ce travail, nous insistons sur les points suivants:

- Malgré son individualisation depuis plus de 40 ans, ce Sd reste ignoré dans notre pays. Une meilleure connaissance de cette maladie va permettre de la mieux diagnostiquer et d'en apprécier l'incidence réelle.
- Toute fièvre prolongée inexpliquée, doit faire évoquer le Sd de Kawasaki, et même conduire à demander une échocardiographie, notamment chez les nourrissons de bas âge, qui se présentent souvent avec des tableaux paucisymptomatiques, et qui sont sujets à des complications cardiovasculaires plus sévères.



RESUMES

Résumé

Le syndrome de Kawasaki est une vascularite multisystémique, essentiellement pédiatrique et d'étiologie inconnue. Le pronostic est dominé par l'atteinte des artères coronaires; anévrisme et thrombose. Celui-ci est transformé par la précocité du diagnostic qui reste essentiellement clinique et l'urgence du traitement basé sur les gammaglobulines intraveineuses.

L'analyse rétrospective de 8 observations colligées entre Avril 2005 et Décembre 2007 au service de pédiatrie B au CHU Mohammed IV, montre que l'âge variait de 6mois à 9 ans avec une moyenne de 36 mois, que le sex-ratio était de 1, et que 7/8 des malades ont été recrutés durant l'hiver et le printemps.

6 enfants ont eu une forme clinique complète associant à une fièvre prolongée au moins 4 des autres critères cliniques principaux du syndrome de Kawasaki, et 2 malades ont présenté une forme incomplète. A côté des signes principaux, 6/8 des cas étaient irritables, 3/8 des cas ont présenté des vomissements, 3/8 cas ont présenté des diarrhées, 1/8 des cas a accusé des arthralgies, 1/8 des cas a présenté une méatite, et 2/8 des cas ont présenté une bronchite.

Le bilan biologique a montré une VS accélérée, et une anémie microcytaire chez tous nos malades, une CRP augmentée chez 7/8 de nos malades, une hyperplaquettose dans 4/8 des cas, une thrombopénie dans un cas.

Le bilan cardiovasculaire a mis en évidence une simple dilatation chez 2 malades et un anévrisme et une dilatation chez un troisième malade. Tous étaient de sexe masculin, et âgés de moins de 20 mois.

Etant donné le diagnostic retenu souvent tardivement, comme il l'objective un délai de consultation variant de 5 à 15 jours, avec une moyenne de 8 jours, et un délai pour le diagnostic variant de 6 à 30 jours avec une moyenne de 12 jours, ainsi que leur coût et leur non disponibilité régulière, les immunoglobulines n'ont pu être administrées que chez 3 enfants,

après le 10^{ème} jour de maladie. Tous nos malades ont reçu les salicylés à la dose anti-inflammatoire à la phase aigue, puis à la dose anti-agrégante après la défervescence.

L'évolution a été marquée par la régression des deux dilatations pour un cas après 9 mois et pour l'autre après 1 an. Pour le cas d'anévrisme, les mêmes lésions ont persisté jusqu'à 6mois.

Le Sd de Kawasaki ne semble pas être rare au Maroc. Il faut y penser devant toute fièvre persistante du nourrisson et du jeune enfant, d'autant plus qu'elle s'accompagne d'un ou de plusieurs critères majeurs et ce afin d'instaurer un traitement précoce permettant de prévenir l'atteinte coronarienne.

Summary

Kawasaki disease is a multisystemic vasculitis that is mainly pediatric with unknown etiology. The prognosis is dominated by the reach of the coronary arteries, aneurysm and thrombosis. This is transformed by the precocity of the diagnosis that is still, above all, clinical and the emergency of the treatment based on intravenous gamma.

The retrospective analysis of 8 observations collected between April 2005 and December 2007 at the department of pediatrics B of Mohammed VI university hospital in Marrakesh, shows that the age ranged from 6 months to 9 years with an average of 36 months, the sex ratio was 1 and that 7/8 patients were reported during the winter and spring.

6 children had a clinical complete form and 2 patients presented an incomplete form. Besides the main signs, 6/8 cases were irritable, 3/8 cases had vomiting, 3/8 cases had diarrhea, 1/8 cases accused arthralgia, 1/8 cases presented a méatititis and 2/8 cases had bronchitis.

The biological assessment showed an ESR accelerated, and microcytic anemia in all our patients, a CRP increased in 7 / 8 of our patients, a thrombocytosis in 4 / 8 cases, thrombocytopenia in one case.

The echocardiography revealed a simple ectasia in 2 patients and one aneurysm and an ectasia in a patient, all were male and aged under 20 months.

Given the diagnosis often delayed as that objective a period of consultation that vary from 5 to 15 days, with an average of 8 days, and a delay in diagnosis ranging from 6 to 30 days with an average of 12 days, as well as their cost and unavailability unregular, the gamma globulins have been administered in only 3 children after the 10th day of illness. All our patients had received salicylates to dose anti-inflammatory in the acute phase, then the dose antiplatelet agents after défervescence.

The evolution was marked by the regression of the two ectasia for a case after 9 months and one after 1 year. In the case of aneurysm, he kept up the same morphology after a recoil of 6 months thereafter, he has never consulted.

The Kawasaki syndrome does not appear to be rare in Morocco. This diagnosis should be considered in any persistent fever in infants and young children, especially as it is accompanied by one or more major criteria in order to establish an early treatment for preventing coronary lesions.

ملخص

إن متلازمة كوازاكي التهاب وعائي عديد الأجهزة، يصيب أساسا الأطفال ومسبباته غير معروفة. خطورة هذا المرض رهينة بمدى إصابة الشرايين الإكليلية، أم الدم والخثار. وهذا قد تغير بفضل تشخيص مبكر السريري بالأساس، والعلاج المبكر المرتكز على غاما غلوبولين داخل الأوردة.

أن الدراسة الاسترجاعية ل 8 حالات سريرية لمتلازمة كوازاكي، تم حصرها من أبريل 2005 إلى دجنبر 2007 بمصلحة طب الأطفال "ب" بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، يوضح أن السن يتراوح ما بين 6 شهور و9 سنوات بمعدل 36 شهرا، وان معدل النسبة بين الجنسين هو 1 ، وان 7 أطفال تم حصرهم ما بين فصل الشتاء والربيع، ومكنت من توزيع هذه الحالات إلى 6 أطفال بشكل سريري كامل وطفلين بشكل سريري غير كامل. إضافة إلى العلامات الرئيسية للمرض فقد تم تشخيص 6 حالات تهيج، 3 حالات قيء، 3 حالات إسهال، حالة واحدة لآلام المفاصل، حالة واحدة للتهاب الإحليل وحالتين للتهاب الشعب الهوائية.

ولقد اظهر الفحص القلبي الوعائي توسيعا إكليليا بسيطا لدى طفلين و أم الدم الإكليلي مع توسيع بسيط لدى طفل آخر.

لقد اظهر التحليل البيولوجي فقر الدم وارتفاع سرعة لتثقل لدى جميع الاطفال وارتفاع البروتين س المتفاعل لدى 7 اطفال وارتفاع الصفائح لدى اطفال وانخفاضها لدى اطفال

نظرا لتكلفتها ، وعدم توفرها ، والتشخيص المتأخر في الغالب للمرض، فان غاماغلوبولين لم يتم وصفها إلا لدى 3 أطفال وذلك بعد اليوم العاشر للمرض.

التطور لوحظ بتراجع التوسيع لدى طفلين بعد 9 أشهر عند مريض وبعد عام عند الآخر. أما بالنسبة للمريض الثالث فأم الدم لم تتراجع بعد 6 شهور ولم يراجع المستشفى بعد ذلك.

إن متلازمة كوازاكي ليست نادرة بالمغرب، ويجب التفكير فيها أمام استمرار ارتفاع درجة الحرارة لدى الرضيع أو الطفل الصغير خصوصا إذا ما ترافقت مع علامة من علامات المرض الرئيسية حتى يتم علاجها مبكرا وبذلك تجنب أو تخفيض المضاعفات الإكليلية.



BIBLIOGRAPHIE

- 1- **KAWASAKI T.**
Acute febril Mucocutaneous Lymph Node Syndrome:clinical observations of 50 cases
Jpn J Allergol 1967; 16: 178.
- 2- **NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, GERBER MA, ET AL**
Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease:a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawaski disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association
Pediatrics 2004; 114: 1708-33
- 3- **NAKAMURA Y, YASHIRO M, UEHARA R, OKI I Z, WATANABE M, HIROSHI Y**
Monthly Observation of the Number of Patients with Kawasaki Disease and its Incidence Rates in Japan: Chronological and Geographical Observation from Nationwide Surveys
J Epidemiol 2008; 18: 273-279
- 4- **BAIG A, ABUHAMMOUR W.**
Kawasaki disease.
Pediatric Infect Dis J 2008; 3: 5-12.
- 5- **HAN R K , SINCLAIR B, NEWMAN A, SILVERMAN E D, W GREGORY. et al**
Recognition and management of Kawasaki disease
CMAJ 2000; 162(6): 807-12
- 6- **HARNDEN A, ALVES B, SHEIKH A**
Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data
BMJ 2002; 328: 1424-1425
- 7- **NAKAMURAA Y, YANAGAWA H**
The worldwide epidemiology of Kawasaki disease
Pediatr Cardiol 2004; 19: 99-108
- 8- **CHANTEPIE A, MAURAN P, LUSSON J R, VAILLANT M C, BOZIO A**
Complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki : résultats d'une enquête cardiopédiatrique multicentrique française
Arch Pédiatr 2001; 8: 713-9

- 9– **ROYLE J A, WILLIAMS K, ELLIOTT E, SHOLLER G, NOLAN T, ALLEN R, ISAACS D**
Kawasaki disease in Australia, 1993–95
Arch Dis Child 1998; 78: 33–39
- 10– **KAMOUN T , BEN THABET A, GHANMI O, MAROUANE M, CHABCHOUB I, ABDELMOULA I, MAHFOUDH A**
La maladie de Kawasaki expérience d'un service de pédiatrie générale au sud tunisien
Arch Pédiatr 2008; 15: 923–1019
- 11– **CHARKANI M.**
Le Syndrome de Kawasaki expérience de l'hôpital de l'enfant de Rabat
Thèse méd. Rabat, 2002, n°126
- 12– **NG Y, SUNG R, SO Y, FONG N, HO M, ET AL**
Kawasaki disease in Hong Kong, 1996 to 2002
Hong Kong Med J 2005; 11: 331–335
- 13– **TAUBERT A**
Epidemiology of Kawasaki disease in the United States and worldwide
Progr Pediatr Cardiol 1997; 6: 181–185
- 14– **ROZO J C, JEFFERIES J L, EIDEM B W, COOK P J**
Kawasaki Disease in the Adult
Tex Heart Inst J 2004; 31: 160–4
- 15– **BELAY E D, HOLMAN R C, MADDOX R A, FOSTER D, SCHONBERGER L B**
Kawasaki Syndrome Hospitalizations and Associated Costs in the United States
Public Health Rep 2003; 118: 464–469
- 16– **LEE K , HAN J, LEE J**
Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora
Med Hypotheses 2007; 69: 642–651
- 17– **BURGNER D, HARNDEN A**
Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology?
J Infect Dis 2005; 9: 185–194
- 18– **BABA M K, WAKI K & ARAKI Y**
Analysis of Kawasaki disease showing elevated antibody titres of *Yersinia pseudotuberculosis*
Acta Pædiatr 2006; 95: 1661–1664

- 19– **ESPER F, SHAPIRO ED, WEIBEL C, et al.**
Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease
J Infect Dis 2005; 191: 499–502.
- 20– **LEE S J, LEE K Y, HAN J H**
Epstein Barr Virus antibodies in Kawasaki disease
Yonsei Med J 2007; 45(4): 475–79
- 21– **SHINGADIA D, BOSE A, AND BOOY R**
Could a herpes virus be the cause of Kawasaki disease?
Lancet Infect Dis 2002; 2: 310–13
- 22– **MERLIN E, AL FATUHI H, CROST P**
Syndrome Kawasaki et infection par *Mycoplasma pneumoniae*
Arch pédiatr 2004; 11: 972–79
- 23– **LEUNG Y M, MEISSNER H C, SHULMAN S T, WILBERT H.**
Prevalence of superantigen–secreting bacteria in patients with Kawasaki disease
J Pediatr 2004; 140: 742–47
- 24– **MATSUBARA K, FUKAYA T, MIWA K et al**
Development of serum IgM antibodies against superantigens of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease
Clin Exp Immunol 2006; 143: 427–39
- 25– **BOURRILLON A**
Le syndrome de Kawasaki sous toutes ses facettes
Arch pédiatr 2008; 15: 825–828
- 26– **BROGAN P A, SHAH V, CLARKE L A, DILLON M J AND KLEIN N**
T cell activation profiles in Kawasaki syndrome
Clin Exp Immunol 2007; 151: 267–74
- 27– **YEUNG S M**
The etiology of Kawasaki disease: a superantigen–mediated process
Progr Pediatr Cardiol 2004; 19: 115–22
- 28– **ROWLEY AH, SHULMAN ST, GARCIA FL, ET AL**
Cloning the arterial IgA antibody response during acute Kawasaki disease
J Immunol 2005; 175: 8386–91.

- 29– **ROWLEY A H**
The etiology of Kawasaki Disease: a conventional infectious agent
Progr Pediatr Cardiol 2004; 19: 109-113
- 30– **ABUHAMMOUR W M, HASAN R A, ELJAMAL A AND ASMAR B**
Kawasaki Disease Hospitalizations in a Predominantly African-American Population
Clin Pediatr (Phila) 2005; 44: 721-727
- 31– **DERGUN M, KAO A, HAUGER S B, NEWBURGER J W**
Familial Occurrence of Kawasaki Syndrome in North America
Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 876-881
- 32– **UEHARA R, YASHIRO M, NAKAMURA Y, YANAGAWA H**
Kawasaki disease in parents and children
Acta Paediatr 2003; 92(6): 694 – 697
- 33– **KIM J J , HONG S J , HONG Y M , KIM S, KANG M J**
Genetic variants in the HLA-G region are associated with Kawasaki disease
Human Immunol 2008; 69: 867-871
- 34– **OH J H, HAN J H, LEE S J, LEE K Y, SUH B K**
Polymorphisms of Human Leukocyte Antigen Genes in Korean Children with Kawasaki Disease
Pediatr Cardiol 2008; 29: 402-408
- 35– **BURGNER D, DAVILA S, BREUNIS W B, NG S B**
A Genome-Wide Association Study Identifies Novel and Functionally Related Susceptibility Loci for Kawasaki Disease
PLoS Genet 2009; 5(1): e1000319
- 36– **MATSUBARA T, ICHIYAMA T AND FURUKAWA S**
Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease
Clin Exp Immunol 2006; 141: 381-387
- 37– **NAKATANI K, TAKESHITA S, TSUJIMOTO H, KAWAMURA Y, TOKUTOMI T**
Circulating endothelial cells in Kawasaki disease
Clin Exp Immunol 2005; 131: 536-540
- 38– **LIN C Y, LIN C, HWANG B AND CHIANG B**
Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease
J PEDIATR 2002; 121: 924-6

- 39– **PUCCIA A, MARTINO S, CELESTE A, LINARIA A, TIBALDI M**
Angiogenesis, tumor necrosis factor- α and procoagulant factors in coronary artery giant aneurysm in Kawasaki disease
Cardiac Pathology 2008; 17: 186-189
- 40– **SIDI D.**
Kawasaki.
Encycl Med Chir 2002; 4-078-H-10.
- 41– **TIZARD E J**
Complications of Kawasaki disease
Curr Paediatrics 2005;15:62-68
- 42– **EBINA T, ISHIKAWA Y, UCHIDA U, SUZUKI S**
A case of giant coronary artery aneurysm and literature review
J Cardiol 2008; 73: 8-16
- 43– **LEMELLE I**
Maladie de Kawasaki(syndrome lymphe-cutané-muqueux)
Flammarion Médecine-science 2003; 130: 227-232
- 44– **FREEMAN A F, SHULMAN S T**
Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines
Am Fam Physician 2006; 74: 1141-8, 1149-50
- 45– **MASONA W H, BURNS J C**
Clinical presentation of Kawasaki disease
Progr Pediatr Cardiol 1997; 6: 193-201
- 46– **MORADINEJAD M H, KIANI A**
Kawasaki Disease in 159 Iranian Children
Iran J ped 2007; 17: 241-246
- 47– **VITALE A, LA TORRE F, BARCELLONA R, LIZZIO A, FEDE C**
Kawasaki disease in Sicily: a 7 year survey
Pediatr Rheumatol 2008; 6: 258-259
- 48– **SITTIWANGKUL R, PONGPROT Y, THONGSONGKRIT W, SILVILAIRAT S & PHORNPHUTKUL C**
Kawasaki disease in Thai infants compared with older children
Ann Trop Paediatr 2004; 24: 59-63

- 49– **MACONOCHIE I K**
KAWASAKI DISEASE
Arch Dis Child Ed Pract 2004; 89: 3–8
- 50– **HEATON P, WILSON N, NICHOLSON R, DORAN J, PARSONS A AND AIKEN G**
Kawasaki disease in New Zealand
J Paediatr Child Health 2006; 42: 184–190
- 51– **LAMBERT V**
Les complications cardiovasculaires dans le syndrome Kawasaki
Arch Pédiatr 2008; 15: 829–831
- 52– **AKAGI T, KATO H, INOUE O, SATO N, AND IMAMURA K**
Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: Incidence and natural history
Am Heart J 1992; 120(5): 366–373
- 53– **SURESH N, VARADARAJAN V V & RANJITH S H**
Kawasaki disease in south India: a prospective, case-control study
Ann Trop Paediatr 2007; 27: 277–283
- 54– **DHILLON R, NEWTON L, RUDD P T, HALL S M**
Management of Kawasaki disease in the British Isles
Arch Dis Child 1993; 69: 631–638
- 55– **LANTING W A, MUINOS W I AND N R KAMANI**
Pancreatitis heralding Kawasaki disease
J PEDIATR 1992; 21: 743–4
- 56– **ZULIAN F, FALCINI F, ZANCAN L, MARTINI J, SECCHIER S**
ACUTE SURGICAL ABDOMEN AS PRESENTING MANIFESTATION OF KAWASAKI DISEASE
J Pediatr 2003; 142: 731–5
- 57– **MERCER S AND CARPENTER B**
Surgical Complications of Kawasaki Disease
J Pediatr Surg 1981; 16(4): 444–449
- 58– **YANIV L, JAFFE M, SHAOUL R**
The surgical manifestations of the intestinal tract in Kawasaki disease
J Pediatr Surg 2005; 40: E1–E4

- 59– SUDDLESON E A, REID B, WOOLLEY M M, AND TAKAHASHI M
Hydrops of the Gallbladder Associated With Kawasaki Syndrome
J Pediatr Surg 1987; 22(10): 956–959
- 60– GONG G K, MCCRINDLE B W, CHING J C
ARTHRITIS PRESENTING DURING THE ACUTE PHASE OF KAWASAKI DISEASE
J Pediatr 2006; 148: 800–5
- 61– WRIGHT H, WADDINGTON C, GEDDES J, NEWBURGER J W AND BURGNER D
Facial Nerve Palsy Complicating Kawasaki Disease
Pediatrics 2008; 122; 783–785
- 62– KNOTT P D, ORLOFF L A, HARRIS J P, NOVAK R E, AND BURNS J C
Sensorineural Hearing Loss and Kawasaki Disease: A Prospective Study
Am J Otolaryngol 2001; 22(5): 343–348
- 63– MINE K, TAKAYA J, HASUI M, IKEMOTO Y, TERAGUCHI M, KOBAYASHI Y.
A case of Kawasaki disease associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Acta Paediatr 2004; 93(11): 1547–9.
- 64– CHANG Y H, LEE M, JUNG J W, AHN J, YANG H S, KOOK K H
Ocular manifestation of Kawasaki disease
J AAPOS 2007; 11: 85–86
- 65– WEINSTEIN M
Inflammation at a previous inoculation site: an unusual presentation of Kawasaki disease
CMAJ 2006; 174(4): 459–456
- 66– MICHIE C, KINSLER V, TULLOH R, DAVIDSON S
Recurrent skin peeling following Kawasaki disease
Arch Dis Child 2000; 83: 353–355
- 67– PALAZZI DL, MCCLAIN KL, KAPLAN SL.
Hemophagocytic syndrome after Kawasaki Disease
Pediatr Infect Dis J 2003; 22(7): 663–5
- 68– TOURNEUX P, DUFILLOT D, BELLOY M, BORALEVI F, CEVALLOS L
Épidémiologie de la maladie de Kawasaki en Guadeloupe
Press Med 2005; 34: 25–8

- 69– **SONOBE T, KIYOSAWA N, TSUCHIYA K et al**
Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease,
Pediatr Int 2007; 49: 421–426.
- 70– **ZHANG W, LI Q, ZHAO XD, TANG XM, WANG XG, WANG M, WU DQ, OU Q, YANG XQ**
Clinical analysis of 942 cases of Kawasaki disease
Zhonghua Er Ke Za Zhi 2006; 44(5): 324–8
- 71– **GOUTCHKOFF L C, CHOUCANE M, DE MONLEON J V, PEREZ–MARTIN S, FALCON–EICHER S, BONNET C, HUET**
La maladie de Kawasaki chez l'enfant de moins de six mois
Arch Pédiatr 2008; 15: 950–951
- 72– **ABUHAMMOURA W AND NIDA Y**
Incomplete Kawasaki disease: Experience with 14 patients with cardiac complication
J Pediatric Infect Dis 2008; 3: 91–95
- 73– **CIMAZ R, LEGA J C**
La maladie de Kawasaki
Rev Prat 2007; 57: 1985–1988
- 74– **FREEMAN A F, SHULMAN S T**
Issues in the diagnosis of Kawasaki disease
Progr Pediatr Cardiol 2004; 19: 123– 128
- 75– **NOFECH–MOZES Y, GARTY B**
Thrombocytopenia in Kawasaki Disease: A Risk Factor for the Development of
Coronary Artery Aneurysms
Am J Pediatr Hematol Oncol 2003; 20(8): 597 — 601
- 76– **NIGROVIC L E, NIGROVIC P A, HARPER M B AND CHIANG V W**
Extreme Thrombocytosis Predicts Kawasaki Disease in Infants
Clin Pediatr (Phila) 2006; 45: 446–452
- 77– **SALO E, PESONEN E, VIKARI J.**
Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease.
J Pediatr 1991; 119: 557–561
- 78– **TUOHY A M, TANI L Y, CETTA F, LEWIN M B, BENJAMIN W**
How Many Echocardiograms Are Necessary for Follow–Up Evaluation of Patients With
Kawasaki Disease?

Am J Cardiol 2001; 88: 328-30

- 79– **MAVROGENI S, PAPADOPOULOS G, KARANASIOS E, COKKINOS D V**
How to image Kawasaki disease: A validation of different imaging techniques
Int J Cardiol 2008; 124: 27-31
- 80– **GAZIT A Z, AVARI J N, BALZER D T AND RHEE E K**
Electrocardiographic Diagnosis of Myocardial Ischemia in Children: Is a Diagnostic Electrocardiogram Always Diagnostic?
Pediatrics 2007; 120: 440-444
- 81– **TAKEMURA A, SUZUKI A, INABA R, SONOBE T, TSUCHIYA K, OMURO M**
Utility of Coronary MR Angiography in Children with Kawasaki Disease
AJR 2007; 188: 534-539
- 82– **PENG Y, ZENGA J, DUB Z, SUNA G, GUOB H**
Usefulness of 64-slice MDCT for follow-up of young children with coronary artery aneurysm due to Kawasaki disease
Eur J Radiol 2008; 368: 1-10
- 83– **KATO H, KOIKE S, YOKOYAMA T.**
Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement.
Pediatrics 1979; 63: 175-9.
- 84– **TERAI M, SHULMAN ST.**
Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose
J Pediatr 1997; 131: 888-93
- 85– **HSIEH KS, WENG KP, LIN CC, HUANG TC, LEE CL, HUANG SM.**
Treatment of acute Kawasaki disease : aspirin's role in the febrile stage revisited.
Pediatrics 2004; 114: 689-93.
- 86– **BURNS JC, GLODE MP.**
Kawasaki syndrome
Lancet 2004; 364(9433): 533-44.
- 87– **FURUSHO K, KAMIYA T, NAKANO H, KIYOSAWA N, SHINOMIYA K, HAYASHIDERAT, et al.**
High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease.
Lancet 1984; 2: 1055-8.

- 88– **SUNDEL RP, BAKER AL, FULTON DR, NEWBURGER JW.**
Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease : report of a randomized trial.
J Pediatr 2003; 142: 611–6
- 89– **PRIEUR AM**
Traitements médicamenteux
Rhumatologie pédiatrique.Médecine-science Flammarion 1999; 130: 485–510
- 90– **NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BURNS JC, BEISER AS, CHUNG KJ, DUFFY CE, et al.**
The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin.
N Engl J Med 1986; 315: 341–7
- 91– **NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BURNS JC, BEISER AS**
A single intravenous infusion of gammaglobulines us compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrom
N Engl J Med 1991; 324: 1633–39
- 92– **BARREN B K, MURPHY D J, SILVERMAN**
Treatment of Kawasaki syndrome: A comparison of two dosage regimens intravenously administered immune globulin
J PEDIATR 1990; 117: 638–44
- 93– **KLASSEN T P, ROWE P C, AND GAFNI A**
Economic evaluation of intravenous immune globulin therapy for Kawasaki syndrome
J PEDIATR 1993; 122: 538–42
- 94– **MUTA H, ISHII M, EGAMI K, FURUI J. SUGAHARA Y, AKAGI T, et coll.**
Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan.
J Pediatr 2004; 144: 496–9.
- 95– **AKAGI T, ROSE V, BENSON L N, NEWMAN A AND FREEDOM R M**
Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease
J PEDIATR 1992; 121: 689–94
- 96– **SALO E**
Kawasaki Disease in Finland in 1982–1992
J Infect Dis 1993; 25(4): 497– 502

- 97– ROSENFELD E A, STANFORD T, SHULMAN, KATHLEEN E, CORYDON,
Comparative safety and efficacy two immune globulin products in Kawasaki disease
J PEDIATR 1995; 126: 1003–3
- 98– TSAI M H, HUANG Y C, YEN M H, LI C C
Clinical responses of patients with Kawasaki disease to different brands of intravenous immunoglobulin
J Pediatr 2006; 148: 38–43
- 99– LEUNG D Y M
Immunomodulation by intravenous immune globulin in Kawasaki disease
J ALLERGY CLIN IMMUNOL 1989; 84: 588–94
- 100– BURNS JC, CAPPARELLI EV, BROWN JA, NEWBURGER JW, GLODE MP
Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease.
US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group.
Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1144–8
- 101– NAKAMURA Y, ASO E, YASHIRO M, UEHARA R, WATANABE M
Mortality Among Persons With a History of Kawasaki Disease in Japan
Circ J 2008; 72: 134 –138
- 102– NEWBURGER J W, SLEEPER L A, MCCRINDLE B W, MINICH L L
Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease
N Engl J Med 2007; 356: 663–75.
- 103– WOODITCH A C AND ARONOFF S C
Effect of Initial Corticosteroid Therapy on Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease: A Meta-analysis of 862 Children
Pediatrics 2005; 116; 989–995
- 104– INOUE Y, OKADA Y, SHINOHARA M, KOBAYASHI T
A multicenter prospective randomised trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: Clinical course and coronary artery outcome
J Pediatr 2006; 149: 336–41
- 105– OGATA S, BANDO Y, KIMURA Y, ANDO H, NAKAHATA Y
The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy

J Cardiol 2009; 53: 15–19

- 106– **KISHIRO F, AKIMOTO K, NAGATA S, SHIMIZU T AND YAMASHIRO Y**
Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease
Arch Dis Child 2008; 93: 142–146
- 107– **TAKESHITA S, KAWAMURA Y, NAKATANI K, TSUJIMOTO H AND TOKUTOMI T**
Standard-dose and Short-term Corticosteroid Therapy in Immunoglobulin-resistant Kawasaki Disease
Clin Pediatr (Phila) 2005; 44: 423–26
- 108– **WALLACE C A, FRENCH J W, KAHN S J AND SHERRY D D**
Initial Intravenous Gammaglobulin Treatment Failure in Kawasaki Disease
Pediatrics 2000; 105: 78–82
- 109– **OGINO H, NAKAMURA Y, YASHIRO M AND YANAGAWA H**
Strategy for high-dose immunoglobulinotherapy-resistant Kawasaki disease: Current status in Japan
Pediatrics 2008; 121: 96–99
- 110– **RATHORE M H**
When Should Corticosteroids Be Used for the Management of Kawasaki Disease?
AAP 2003; 10: 43–44
- 111– **COMPEYROT-LACASSAGNE S, KONÉ-PAUT I**
Place des corticoïdes dans le traitement de la maladie de Kawasaki
Arch Pédiatr 2008; 15: 832–833
- 112– **OISHI T, FUJIEDA M, SHIRAISHI T, ONO M, INOUE K**
Infliximab Treatment for Refractory Kawasaki Disease With Coronary Artery Aneurysm A 1-Month-Old Girl
Circ J 2008; 72: 850–852
- 113– **STENBOG E V, WINDELBOG B, HORLYCK A, HERLIN T**
The effect of TNF blockade in complicated, refractory Kawasaki disease
Scand J Rheumatol 2006; 35(4): 318 — 321
- 114– **AHN Y S, KIM D S**
Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with Methotrexate

Scand J Rheumatol 2006; 34(2): 136 – 139

115– HARADA K

Intravenous gamma-globulin treatment in kawasaki disease actor
Paediatr Jpn 1991; 33: 805–10

116– GERSONY W M

Predicting Coronary Aneurysms in Kawasaki Disease
AM J CARDIOL 1998; 81: 1162–64

117– KOBAYASHI T, INOUE Y, TAKEUCHI K, OKADA Y, TAMURA K

Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients With Kawasaki Disease
Circ J 2006; 113; 2606–12

118– EGAMI K, MUTA H, ISHII M, SUDA K, SUGAHARA Y, IEMURA M, et al.

Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease.
J Pediatr 2006; 149: 237–40.

119– MUTA H, ISHII M, FURUI J, NAKAMURA Y, MATSUSHI T

Risk factors associated with the need for additional intravenous gammaglobulin therapy for Kawasaki disease
Acta Paediatr 2006; 95(2): 189 – 193

120– ASHOURI N, TAKAHASHI M, DOREY F, AND MASON W

Risk Factors for Nonresponse to Therapy in Kawasaki Disease
J Pediatr 2008; 153: 365–8

121– HIRATA S, NAKAMURA Y, YANAGAWA H

Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan
Acta Paediatr 2001; 90: 40–44

122– P A BROGAN, A BOSE, D BURGNER, D SHINGADIA, R TULLOH et al

Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research
Arch Dis Child 2002; 86; 286–290

123– KATO H, SUGIMURA T, AKAGI T, SATO N, HASHINO K, MAENO Y, et al.

Longterm consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients.

Circ J 1996; 94: 1379-85.

- 124- BURNS J C, SHIKE H, GORDON J B, MALHOTRA A**
Sequelae of Kawasaki Disease in Adolescents and Young Adults
J Am Coll cardiol 1996; 28(1): 253-7
- 125- IEMURA M, ISHII M, SUGIMURA T, AKAGI T, KATO H**
Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease:
vascular wall morphology and function
Heart 2000; 83: 307-311
- 126- VITALE A, LA TORRE F, CALCAGNO G, RUSSO MS, CARERI S**
Subclinical atherosclerosis and Kawasaki Disease (KD): results from an e- tracking study of
arterial stiffness in a Sicilian population
Pediatr Rheumatol 2008; 6(1): 257
- 127- MCCRINDLE B W, MCINTYRE S, KIM C, LIN T, AND ADELI K**
Are Patients after Kawasaki Disease at Increased Risk for Accelerated Atherosclerosis
J Pediatr 2007; 151: 244-8
- 128- TIERNEY E S, NEWBURGER J W**
Are Patients with Kawasaki Disease at Risk for Premature Atherosclerosis
J Pediatr 2007; 151: 225-8