

# Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Maladie de KAWASAKI



Ce PNDS a été rédigé sous l'égide de :

Centre de Référence des Maladies Auto-inflammatoires et de l'Amylose inflammatoire CeRéMAIA

Sous l'égide de la Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI<sup>2</sup>R

## Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « maladie de Kawasaki »

Ce PNDS a été coordonné par le Docteur Caroline GALEOTTI et par le Professeur Isabelle KONE-PAUT

Caroline GALEOTTI<sup>1</sup>, Fanny BAJOLLE<sup>2</sup>, Alexandre BELOT<sup>3</sup>, Sandra BISCARDI<sup>4</sup>, Emmanuelle BOSDURE<sup>5</sup>, Emmanuelle BOURRAT<sup>6</sup>, Rolando CIMAZ<sup>7</sup>, Raphaël DARBON<sup>8</sup>, Perrine DUSSER<sup>1</sup>, Olivier FAIN<sup>9</sup>, Véronique HENTGEN<sup>10</sup>, Virginie LAMBERT<sup>11</sup>, Alain LEFEVRE-UTILE<sup>12</sup>, Céline MARSAUD<sup>13</sup>, Ulrich MEINZER<sup>14</sup>, Maryam PIRAM<sup>15</sup>, Luc MORIN<sup>16</sup>, Olivier RICHER<sup>17</sup>, Jean-Louis STEPHAN<sup>18</sup>, Diego URBINA<sup>19</sup>, Isabelle KONE-PAUT<sup>1</sup> et collaborateurs\*

1. Rhumatologie pédiatrique, Kremlin Bicêtre, France
2. Cardiologie pédiatrique, Necker, Paris, France
3. Rhumatologie pédiatrique, Lyon, France
4. Pédiatrie, Créteil, France
5. Pédiatrie, La Timone, Marseille, France
6. Dermatologie, Saint-Louis, Paris, France
7. Rhumatologie pédiatrique, Milan, Italie
8. Association de patients France Vascularites, France
9. Médecine Interne, Saint-Antoine, Paris, France
10. Pédiatrie, Versailles, France
11. Cardiologie pédiatrique, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, et Kremlin Bicêtre, France
12. Pédiatrie, Bondy, France et Montréal, Québec
13. Pédiatrie, Paris, France
14. Pédiatrie, Robert Debré, Paris, France
15. Dermatologie pédiatrique, Montréal, Québec, Canada
16. Réanimation pédiatrique, Kremlin Bicêtre, France
17. Rhumatologie pédiatrique, Bordeaux, France
18. Rhumatologie pédiatrique, Saint-Etienne, France
19. Pédiatrie, Hôpital Nord, Marseille, France

\*Collaborateurs : Romain BASMACI, Pédiatrie-urgences, Colombes, France ; Loïc DE PONTUAL, Pédiatrie, Bondy, France ; Sylvie DI FILIPPO, Cardiologie Pédiatrique, Lyon, France ; Emmanuel GRIMPREL, Pédiatrie Trousseau, Paris, France ; Christine LABREZE, Dermatologie, Bordeaux, France ; Magalie LUYPART, Association de patients France Vascularites, France ; Tiphaine MEHAIGNEIRE, Association de patients France Vascularites, France ; Etienne MERLIN, Pédiatrie, Clermont-Ferrand, France ; Richard MOUY, Pédiatrie, Paris, France ; Karine RETORNAZ, Pédiatrie, Hôpital Nord, Marseille, France ; Héloïse REUMAUX, Rhumatologie pédiatrique, Lille, France ; Stéphanie TELLIER, Néphrologie, médecine interne et rhumatologie pédiatrique, Toulouse, France ; Benjamin TERRIER, Médecine Interne, Cochin, Paris, France ; Tu Anh TRAN, Pédiatrie, Montpellier, France.

Le Pr Rolando CIMAZ s'est éteint brutalement en cours de finalisation de ce PNDS. Sa contribution à la rhumatologie pédiatrique internationale a été exceptionnelle et même s'il s'est investi dans tous les domaines, il portait un intérêt particulier pour la maladie de Kawasaki à laquelle il a consacré de nombreux travaux. Il était particulièrement attaché à la France et fut un contributeur majeur au succès des congrès de la SOFREMIP. Reconnaisants de tout ce qu'il nous a donné, nous lui dédions ce PNDS auquel il a largement contribué.

**Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Sommaire

Liste des abréviations .....	6
Synthèse à destination du médecin traitant .....	7
Maladie de Kawasaki : l'essentiel en 25 points .....	9
1. Introduction .....	11
1.1 Physiopathologie .....	11
1.2 Épidémiologie .....	11
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	13
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	14
3.1 Objectifs.....	14
3.2 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic .....	14
3.3 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel .....	15
3.3.1 Critères diagnostiques internationaux et autres signes fréquents .....	15
3.3.2 Les signes cliniques de la maladie de Kawasaki, en détail.....	18
3.3.3 Diagnostics différentiels.....	21
3.4 Description des atteintes cardiaques et de leur évolution .....	26
3.4.1 Les atteintes vasculaires.....	26
3.4.2 La dysfonction myocardique .....	27
3.4.3 La péricardite.....	27
3.4.4 Les dysfonctions valvulaires .....	27
3.4.5 Les atteintes vasculaires.....	27
3.5 Description des autres complications plus rares (atteinte rénale, cholangite, atteinte intestinale, pleurale, neurologique... ).....	29
3.6 Examens complémentaires nécessaires au diagnostic et au dépistage des complications.....	35
3.6.1 Examens biologiques .....	36
3.6.2 Examens paracliniques.....	38
3.7 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/évaluation du pronostic : facteurs de risque des complications cardiaques et de non-réponse au traitement .....	40
4. Prise en charge thérapeutique.....	42
4.1 Objectifs.....	42
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	42
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) à la phase initiale .....	42
4.4 Prise en charge des complications cardiaques.....	46
4.4.1 Prise en charge des complications cardiaques pendant la phase aiguë de la maladie	46
4.4.2 En cas d'anévrismes coronaires géants précoces .....	46
4.4.3 Traitement de la dysfonction myocardique aiguë et de l'état de choc (cf chapitre 7)	47
4.4.4 Prévention de la thrombose chez les patients ayant une atteinte coronaire .....	47
4.4.5 Traitement de la thrombose coronaire .....	47
4.5 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie.....	49
4.5.1 Intérêt de l'éducation thérapeutique?.....	50
4.5.2 Prévention des facteurs de risque cardiovasculaires .....	50
4.6 Recours aux associations de patients.....	50
4.7 Retentissement sur le quotidien .....	51
4.8 Vaccination post traitement par immunoglobulines polyvalentes .....	52

4.8.1	Vaccins inactivés (inertes) .....	52
4.8.2	Vaccins vivants.....	52
5.	Suivi .....	54
5.1	Objectifs.....	54
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	54
5.3	Rythme et contenu des consultations pédiatriques .....	55
5.4	Principe de suivi des complications cardiaques .....	55
5.4.1	En phase aiguë.....	59
5.4.2	Suivi à long terme.....	61
6.	Formes particulières chez l'adulte.....	63
7.	Formes particulières réanimatoires.....	64
8.	Transition.....	65
	Annexe 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI <sup>2</sup> R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires .....	66
	Annexe 2 – Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients	74
	Annexe 3 – Poster de sensibilisation à la MK réalisé par l'association de patients .....	75
	Annexe 4 – Compte-rendu type d'échographie cardiaque (d'après le protocole Kawakinra) .....	76
	Annexe 5 – Critères diagnostiques de la MK chez l'adulte .....	77
	Annexe 6 – Traitements de deuxième ligne utilisés dans la maladie de Kawasaki réfractaire aux IgIV.....	78
	BIBLIOGRAPHIE.....	79

## Liste des abréviations

AHA	American Heart Association
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti-vitamine K
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
CPK	Créatinine phospho-kinase
CRP	Protéine C réactive
EBV	Ebstein Barr virus
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	Electrocardiogramme
ECMO	Extracorporel membrane oxygenation
ETP	Education thérapeutique du patient
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
IFX	Infliximab
IgA	Immunoglobuline A
IgIV	Imunoglobulines intra-veineuses
IL	Interleukine
IPM	Imagerie de perfusion myocardique
INR	International normalized ratio
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITPKC	Inositol-Trisphosphate 3-Kinase C
IVA	Interventriculaire antérieure
KDSS	Kawasaki disease shock syndrome
MISC	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
MK	Maladie de Kawasaki
MMP	Métalloprotéinases
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NLRP3	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
PBMC	Cellules mononuclées du sang périphérique
PIMS	Syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant
PML	Prolifération myofibroblastique luminale
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	Polynucléaire neutrophile
SAM	Syndrome d'activation macrophagique
SCA	Syndrome coronaire aigu
SCT	Syndrome de choc toxique
SIADH	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SNPs	Single Nucleotide Polymorphism
tPA	Activateur tissulaire du Plasminogène
USI	Unité de soins intensifs
VG	Ventricule gauche
VS	Vitesse de sédimentation

## Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de Kawasaki (MK) est une vascularite aiguë des vaisseaux de moyens calibres et à un moindre degré de petits calibres, avec un tropisme particulier pour les artères coronaires. Dans les pays développés, cette maladie est la première cause de cardiopathie acquise chez l'enfant.

Il s'agit d'une maladie potentiellement grave en raison de l'atteinte des artères coronaires. Celle-ci est plus fréquente en cas de retard diagnostique et/ou thérapeutique. En effet, un traitement administré précocement (avant 10 jours de fièvre) réduit à 5 % le risque d'anévrismes coronaires, contre 15 à 25 % en l'absence de traitement précoce.

La MK atteint préférentiellement les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, avec une prédominance masculine (SR M/F : 1.5/1). La prévalence de la maladie varie en fonction de l'ethnie avec une incidence 10 à 60 fois plus élevée dans les populations japonaises et d'Asie du Nord-Est, comparées aux populations occidentales.

La physiopathologie de cette maladie est actuellement toujours inconnue, mais il est communément admis qu'un ou plusieurs agents possiblement infectieux induisent une réponse inflammatoire inappropriée chez un sujet génétiquement prédisposé.

Le diagnostic est clinique et doit être évoqué systématiquement chez des enfants présentant une fièvre de 5 jours ou plus. Il est important de préciser que la plupart des enfants présente des signes généraux marqués (irritabilité) avec parfois des signes digestifs (inappétence, diarrhées, douleur abdominale). Le syndrome inflammatoire biologique (polynucléose et CRP élevée), s'il n'est pas spécifique, a une grande valeur pour le diagnostic.

Le diagnostic, parfois difficile, est établi selon des critères internationaux et sera alors porté en cas de fièvre associée à au moins 4 critères cliniques d'inflammation cutanéomuqueuse parmi les suivants :

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

L'apparition de ces signes n'est pas synchrone et certains signes peuvent avoir disparu chez des patients vus tardivement, 1 à 2 semaines après le début de la fièvre. Dans ce cas il est très important de revoir avec les parents et éventuellement les médecins consultés antérieurement, les signes et les symptômes initiaux qui seront très précieux pour le diagnostic.

Certains enfants peuvent présenter des formes incomplètes (ne réunissant pas tous les critères), ou atypiques (avec des manifestations plus rares) de la maladie et cela principalement lorsqu'elle apparaît avant l'âge de 1 an ou après 5 ans. Les signes biologiques et/ou échocardiographiques peuvent alors être utilisés pour aider au diagnostic de ces formes.

Le pronostic de la MK est en général très bon avec une majorité d'enfants qui se rétablissent sans séquelle. Pour ceux avec une atteinte coronaire initiale, le pronostic dépend de l'évolution de l'atteinte cardiaque définie lors du suivi cardiologique spécialisé et rapproché.

Du fait des difficultés de diagnostic dans les formes incomplètes ou atypiques et de l'urgence à traiter, l'enfant doit être adressé dans un service d'urgences pédiatriques dès que le diagnostic est simplement suspecté. En cas de signes d'insuffisance cardiaque (pâleur, tachycardie, polypnée, sueurs, hépatomégalie, instabilité tensionnelle), un transfert médicalisé (SAMU) est indispensable (lien vers [Fiche Urgences Orphanet](#)).

Le traitement de première intention est une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes associée à de l'aspirine pour une durée minimale de 6 semaines. Le traitement par IgIV nécessite une adaptation du calendrier vaccinal [lien infovac](#) mais les vaccins ne sont pas contre-indiqués.

Les formes sans atteinte coronaire ne nécessitent pas de suivi cardiologique après 6 semaines. En cas d'atteinte coronaire, un traitement anti-agrégant peut être maintenu à vie. En cas d'anévrisme géant, un traitement anti-coagulant associé à un traitement anti-agrégant est prescrit.

Les enfants peuvent mener une vie normale. L'activité physique et la pratique sportive sont conseillées.

L'adaptation de certaines pratiques sportives ne concerne que les patients nécessitant une surveillance cardiologique prolongée.

## Maladie de Kawasaki : l'essentiel en 25 points

1. Le diagnostic de la maladie de Kawasaki est essentiellement clinique. Les critères internationaux sont une aide importante pour le diagnostic.
2. Les signes cutanéomuqueux de la maladie de Kawasaki ne sont pas toujours tous présents au moment du diagnostic ; ils doivent donc être recherchés également rétrospectivement à l'interrogatoire.
3. Une fièvre prolongée inexpliquée chez un nourrisson présentant un syndrome inflammatoire biologique doit faire évoquer une maladie de Kawasaki.
4. Bien que ne faisant pas partie des critères internationaux, l'irritabilité, l'érythème du périnée et l'inflammation sur la cicatrice du BCG, sont une aide au diagnostic de maladie de Kawasaki.
5. La maladie de Kawasaki peut se présenter de façon trompeuse sous la forme d'un pseudo adénophlegmon rétropharyngé ou para-trachéal.
6. Une co-infection virale et/ou une méningite lymphocytaire chez un patient ne justifie pas une remise en question du diagnostic de Kawasaki.
7. Compte tenu du risque de complications cardiaques précoces, la seule suspicion du diagnostic clinique suffit à l'instauration rapide du traitement en milieu hospitalier.
8. La présence de signes d'insuffisance circulatoire : pâleur, dyspnée, tachycardie, hépatomégalie, instabilité tensionnelle, implique un transfert en soins intensifs avec si nécessaire recours préalable au SAMU (lien vers [Fiche Urgences Orphanet](#)).
9. Les indicateurs d'une forme sévère d'emblée sont : l'âge inférieur à 1 an, la présence d'un choc, d'un syndrome inflammatoire majeur et/ou d'un syndrome d'activation macrophagique, la présence de dilatations/anévrismes coronaires précoces. Ces patients doivent recevoir des corticoïdes d'emblée, en association avec les IgIV.
10. La réalisation de l'échographie cardiaque est nécessaire pour dépister les complications notamment les anévrismes coronaires. Elle ne doit pas différer la mise en route du traitement. Une échographie cardiaque normale n'élimine pas le diagnostic.
11. Les mesures des coronaires doivent être rapportées à la surface corporelle et exprimées sous forme de Z-score afin de permettre une comparaison dans le temps.
12. Le traitement de référence de la maladie de Kawasaki comporte une perfusion intraveineuse d'immunoglobulines (IgIV) polyvalentes à la dose de 2 g/kg administrée en une seule fois et associée à de l'aspirine.
13. Le traitement par aspirine est poursuivi à dose anti-agrégante de 3 à 5 mg/kg/j, jusqu'à au moins 6 semaines après le début de la maladie.
14. Le traitement par IgIV doit être administré dès le diagnostic de maladie de Kawasaki, entre 4 et 10 jours après le début de la fièvre. Il permet de diminuer le risque d'anévrismes coronaires de 25 % à 5 %.
15. Après 10 jours d'évolution, le traitement par IgIV est justifié en cas de persistance de la fièvre et/ou de signes biologiques inflammatoires (CRP élevée).
16. La résistance est définie par la persistance ou la recrudescence de la fièvre au-delà de 36h après la fin de la perfusion d'IgIV. Elle nécessite une intensification thérapeutique car elle est associée à un risque de complications cardiaques.
17. Le retard à la mise en route du traitement par IgIV ou la présence d'un indicateur d'une forme sévère d'emblée sont des risques de résistance au traitement par IgIV. Ces

situations devront être discutées avec un centre expert pour une intensification thérapeutique d'emblée.

18. Les scores prédictifs de résistance aux IgIV ne sont pas validés en dehors des populations asiatiques. Toutefois la positivité du score de Kobayashi peut être prise en compte comme un risque de résistance dans des populations de toutes origines. Le score Kawanet de prédiction de résistance aux IgIV peut être utilisé pour toutes les populations non asiatiques.
19. L'intensification thérapeutique inclue notamment une deuxième perfusion d'IgIV, les corticoïdes, l'infliximab et l'anakinra.
20. Le suivi cardiologique d'un patient avec une maladie de Kawasaki non compliquée doit inclure 3 échographies cardiaques au total : au diagnostic, 1-2 semaines et 4-6 semaines après le début de la fièvre.
21. Les patients ayant des anomalies coronaires avec un Z score > 2,5 nécessitent des surveillances plus fréquentes jusqu'à ce que les dimensions luminales aient cessé de progresser.
22. Un anévrisme géant est défini par un diamètre coronaire  $\geq 8$  mm ou un Z-Score  $\geq 10$ . Ces patients nécessitent un traitement anticoagulant par AVK ou héparine associé à un traitement anti-agrégant.
23. Une éducation aux AVK doit être faite et validée avant le retour à domicile, pour limiter au maximum les complications induites par ce traitement.
24. Les enfants peuvent mener une vie normale. L'activité physique et la pratique sportive sont conseillées.
25. L'adaptation de certaines pratiques sportives ne concerne que les patients nécessitant une surveillance cardiologique prolongée.

# 1. Introduction

## 1.1 Physiopathologie

L'étiologie de la MK reste mal connue. Le très jeune âge d'apparition, les disparités d'incidence selon les pays, couplées aux études de migration réalisées aux USA et au Royaume-Uni qui montrent que les enfants d'origine asiatique gardent une incidence plus élevée que les enfants caucasiens, évoquent une prédisposition génétique de la maladie. D'ailleurs des polymorphismes génétiques dans certains gènes comme *ITPKC*, *CASP3*, *FCGR2A*, *BLK*, *ORAI*, et *CD40* sont décrits comme associés à la survenue de la MK ou à ses complications. Cependant, la génétique n'explique pas toute l'épidémiologie de la maladie. Les formes familiales sont rares (2 % dans la fratrie, 1 % avec les parents). Certains pays rapportent une saisonnalité de la maladie avec des pics d'incidence en hiver (Japon, Canada), au printemps (Taiwan), en été (Corée) en automne (Inde, Costa Rica) ou l'absence de saisonnalité (Hawaï). D'autres décrivent des liens discordants avec la pluviométrie (saison des pluies au Costa Rica et au Japon ou pendant les mois les plus secs en Inde) ou encore des associations avec les variations de sens des vents dans la couche troposphérique suggérant que l'agent étiologique de la MK serait aéroporté. De nombreux facteurs déclencheurs infectieux ont été décrits mais aucun n'est constant ni universel. Cette hypothèse est toutefois en accord avec l'observation clinique qui permet de constater que jusqu'à 60% des enfants ont des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements) et/ou respiratoires au tout début de la maladie. Les travaux sur un modèle murin de souris évoquent le rôle de l'activation inappropriée de l'immunité innée avec une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1) et le tumor necrosis factor (TNF). Les lésions endothéliales (vascularite) sont dues à l'activation première de l'immunité innée avec infiltration de monocytes et de macrophages et à l'activation secondaire de l'immunité adaptative, impliquant les lymphocytes T cytotoxiques et les IgA du fait d'une perméabilité digestive augmentée. Ces constatations suggèrent que l'origine de la MK est probablement multifactorielle ; elle serait déclenchée par un stimulus environnemental, possiblement infectieux, qui induirait une cascade inflammatoire chez des sujets génétiquement prédisposés.

## 1.2 Épidémiologie

La MK touche principalement l'enfant de moins de 5 ans avec un pic d'incidence entre les âges de 9 et 11 mois. La survenue après l'âge de 5 ans est rare. Elle est exceptionnellement décrite chez l'adulte jeune. La maladie est plus sévère chez les garçons que chez les filles et ils sont aussi plus touchés (SR =1,5). Il s'agit d'une maladie aiguë, avec moins de 5 % de récurrence et une mortalité faible < 0,1 % qui survient en général dans les 15 à 45 jours suivant le début de la fièvre, toujours en lien avec les complications cardiaques.

La MK est ubiquitaire mais est bien plus fréquente en Asie, particulièrement au Japon. Son incidence annuelle (pour 100 000 enfants < 5 ans) est estimée à 360 au Japon, 220 en Corée du Sud, 20 en Amérique du Nord, 10 en Océanie et 5 à 15 en Europe de l'Ouest. Son incidence reste mal connue en Afrique, en Amérique du Sud, en Europe de l'Est ainsi qu'au Proche et Moyen-Orient. Les veilles épidémiologiques réalisées depuis plusieurs années semblent montrer une augmentation inexplicée de l'incidence en Asie et en Australie. L'incidence

semble cependant stable en Amérique du Nord et en Europe. La proportion des formes incomplètes semble également augmenter tandis que la fréquence des complications cardiaques diminue en Asie. Elle semble plutôt stable ou en augmentation en Europe.

## 2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de maladie de Kawasaki. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de maladie de Kawasaki. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 3. Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Établir le diagnostic de maladie de Kawasaki dans un délai rapide en ayant éliminé les diagnostics différentiels
- Savoir reconnaître les différentes formes de la maladie : Kawasaki complet, incomplet ou atypique
- Evaluer la gravité des atteintes, notamment cardiaques, et établir un pronostic
- Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge
- Poser les indications thérapeutiques

Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Tout médecin peut être confronté à un patient présentant une association de signes cliniques faisant évoquer une MK. L'évaluation clinique initiale du patient pourra donc se faire par le médecin généraliste, l'urgentiste ou le pédiatre. Devant un tableau compatible avec le diagnostic, l'enfant devra être orienté vers un centre hospitalier pour la suite de la prise en charge. Il est impératif que le centre hospitalier accueillant l'enfant puisse effectuer une évaluation cardio-pédiatrique (soit par la présence d'une équipe de cardio-pédiatrie, soit du fait de la proximité avec une telle équipe (lien vers [Fiche Urgences Orphanet](#))).

Dans les formes typiques de maladie de Kawasaki, sans facteurs de risque tels que définis et sans critères de gravité immédiats, la prise en charge thérapeutique pourra se faire dans le centre hospitalier de proximité. Cette prise en charge pourra nécessiter à tout moment l'expertise du centre hospitalier spécialisé (équipe de rhumatologie pédiatrique, infectiologie pédiatrique et cardiologie pédiatrique).

Pour tout enfant atteint d'une maladie de Kawasaki ayant des critères de gravité clinique ou échographique ou chez un patient présentant des facteurs de risque (définis dans la partie 3.8), l'expertise d'un centre pédiatrique spécialisé est nécessaire d'emblée pour mener au mieux les investigations et les thérapeutiques appropriées. Ce centre devra disposer d'une équipe pluridisciplinaire : cardiologie pédiatrique rhumatologie / infectiologie pédiatriques et réanimations pédiatrique proche.

Plus rarement, le diagnostic de maladie de Kawasaki peut être fait à posteriori par la découverte fortuite d'anomalie coronaire lors d'une échographie cardiaque réalisée pour une autre raison. Une consultation spécialisée est nécessaire dans ce cas.

### 3.2 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

La présentation typique concerne le plus souvent un jeune nourrisson ou un jeune enfant âgé de moins de 5 ans et jusqu'ici en pleine forme. (La majorité des enfants atteints a entre 6 mois et 5 ans, mais la MK a été observée jusqu'à l'âge de 40 ans).

Les manifestations initiales associent une fièvre persistante souvent élevée et évoluant en pics, à une altération marquée de l'état général : refus alimentaire, douleurs diffuses et irritabilité.

A ce stade les signes digestifs sont fréquents (60 % des cas). Ils peuvent être relativement légers, inappétence, douleurs abdominales, météorisme, diarrhée, mais peuvent occasionnellement être impressionnants avec des signes de péritonite.

Les signes d'inflammation cutanéomuqueuse apparaissent soit simultanément, soit de manière séquentielle et comportent une éruption généralisée le plus souvent maculopapuleuse, des yeux rouges sans sécrétions conjonctivales, une rougeur et une sécheresse des lèvres et de l'ensemble de la cavité buccale.

Des modifications peuvent apparaître au niveau des mains et des pieds comme une rougeur et des gonflements assez diffus.

Le syndrome ganglionnaire cervical peut associer plusieurs adénopathies mais il est typiquement réduit à une seule, unilatérale, volumineuse de plus de 1.5 cm. Cette adénopathie peut toutefois être trompeuse et orienter vers une collection purulente (adénite cervicale supposée initialement à pyogènes, abcès para ou rétropharyngé) ; on parle de « pseudo adénophlegmon ». L'adénopathie peut manquer chez les très jeunes nourrissons (< 12 mois).

### 3.3 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

#### 3.3.1 Critères diagnostiques internationaux et autres signes fréquents

La confirmation du diagnostic est difficile car elle ne repose que sur des critères cliniques et biologiques et peut-être renforcée par la présence de dilatations/anévrismes coronaires. Dans une situation aussi urgente de traitement que la MK, la seule suspicion du diagnostic sera suffisante pour débiter le traitement dans la mesure où d'autres causes ont pu être raisonnablement éliminées dans le temps imparti.

#### ► Les critères du diagnostic

La liste des critères diagnostiques est présentée dans le tableau suivant. Une attention particulière doit être portée à la description détaillée de ces signes.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki (ref : Mac Grindle 2019)

Fièvre	Durée de 5 jours ou plus
<b>ET présence de 4 des 5 des critères suivants</b>	
1. Hyperhémie conjonctivale	Bilatérale, bulbaire, non suppurative
2. Lymphadénopathie	Cervicale, souvent >1,5cm généralement unilatérale
3. Rash cutané	Polymorphe, sans vésicules ou croutes
4. Modification des lèvres ou des muqueuses buccales	Lèvres craquelées ; langue framboisée ; ou érythème oropharyngé diffus
5. Changement des extrémités	Stade initial ( <i>jusqu'à 10 jours de fièvre</i> ) : érythème, œdème mains et pieds

	Stade convalescence (après 10 jours de fièvre) : desquamation de la peau au bout des doigts en doigt de gant
--	---

La MK dite complète correspond à la description princeps associant une fièvre d'au moins 5 jours (ou dès 3 jours si tous les autres signes ci-dessus sont présents) à au moins 4 des 5 signes ci-dessus (critères AHA 2017, SHARE 2019)

Le diagnostic doit donc être évoqué chez tout nourrisson présentant une éruption fébrile avec un syndrome inflammatoire biologique de plus de 3 jours (SHARE 2019), en présence d'une fièvre d'au moins 4 jours avec 4 critères majeurs sur 5 présents, dont la rougeur et les oedèmes des extrémités (AHA 2017), dès 3 jours rarement et par un clinicien expérimenté (AHA 2017) ou en cas de fièvre isolée associée à un syndrome inflammatoire durant plus de 7 jours (AHA 2017).

#### ► Les autres signes à forte orientation diagnostique

D'autres signes sont présents à la phase aiguë et peuvent constituer une aide précieuse au diagnostic quand tous les critères principaux ne sont pas présents. Ils sont très nombreux (cf figures 2 et 3).

Parmi ceux-ci, quatre sont particulièrement remarquables :

- L'irritabilité : avec un enfant grognon, douloureux et inconsolable même dans les bras de ses parents
- Un exanthème marqué dans la région périnéale avec desquamation précoce
- L'acutisation du BCG : réactivation inflammatoire locale au site d'inoculation du BCG (surtout chez les enfants les plus jeunes ayant été vaccinés dans un délai de moins de 2 ans)
- Une coloration en bande de couleur marron ou blanche au niveau des ongles (chromonychie/leuconychie)



Exanthème périnéal



Desquamation périnéale

#### ► Le diagnostic en l'absence de critères suffisants

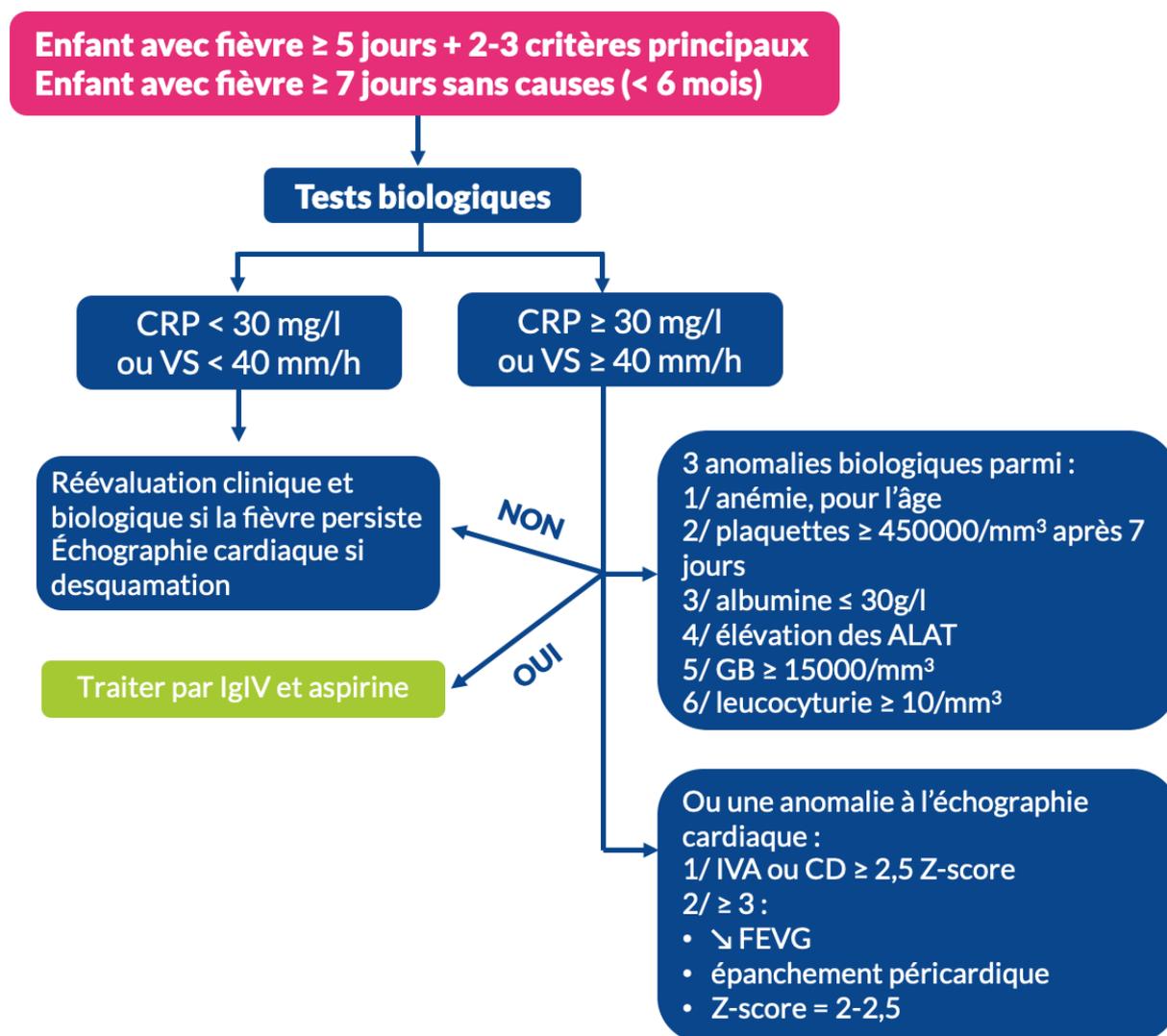
Les critères diagnostiques ne permettent malheureusement pas d'identifier tous les enfants atteints. Le diagnostic peut être confirmé si un anévrisme coronaire est détecté à

l'échocardiographie. Cependant, une échographie cardiaque normale ne peut donc pas exclure le diagnostic de MK.

En plus de l'échocardiographie (cf chapitre dédié), la présence dans le sang de signes inflammatoires marqués, a une grande valeur d'orientation.

- Hyperleucocytose avec polynucléose
- Thrombocytose après le 10<sup>e</sup> jour de fièvre (plus rarement thrombopénie)
- Anémie inflammatoire
- Hypoalbuminémie
- élévation des transaminases, hyperbilirubinémie (rare)
- élévation de protéine C-réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation (VS)

Figure 1. Organigramme (adapté de l'AHA 2017) proposé pour une aide au diagnostic de MK atypique ou incomplète, lorsque les critères de MK complète ne sont pas remplis.



### 3.3.2 Les signes cliniques de la maladie de Kawasaki, en détail

#### ► La fièvre

Il s'agit du principal signe devant amener à évoquer le diagnostic de maladie de Kawasaki. Il s'agit classiquement d'une fièvre élevée (39-40°C) souvent en pics, le plus souvent sans frissons et peu sensible aux antipyrétiques. Elle peut s'amender spontanément après 7 jours, ce qui ne signifie pas forcément la guérison. Elle s'associe classiquement à une altération de l'état général avec modifications du comportement : irritabilité, inappétence, douleurs abdominales.

Chez les nourrissons de moins de 6 mois, la fièvre prolongée est souvent le seul signe visible et dans ce cas, l'irritabilité a une grande valeur d'orientation diagnostique.

En l'absence de traitement approprié la fièvre peut se prolonger au-delà de 15 jours.

#### ► L'atteinte cutanéomuqueuse

L'atteinte cutanée est précoce et souvent concomitante de la fièvre. L'exanthème peut être de différents types mais est le plus souvent diffus de type maculopapuleux, morbilliforme, scarlatiniforme ou urticarien, plus rarement psoriasiforme ou en cocarde. La présence de bulles et vésicules n'est pas classique dans la maladie de Kawasaki et doit faire rechercher d'autres diagnostics.

L'atteinte muqueuse est présente dans 99 % des formes complètes et 77 % des formes incomplètes. Elle se présente sous la forme d'une rougeur non exsudative de toute la cavité buccale et du pharynx. Les lèvres sont sèches et se fissurent de manière radiaire. Les fissures parfois profondes peuvent occasionner des saignements et des croûtes. La langue est framboisée avec saillie des papilles fungiformes. L'atteinte de la muqueuse oculaire se traduit par des yeux rouges au niveau de la conjonctive bulbaire, avec une zone avasculaire (liseré blanc) autour de l'iris et il n'y a pas d'exsudats (ce qui est distinct d'une conjonctivite infectieuse). Le développement ultérieur d'une éruption cutanée, d'yeux rouges et des lèvres rouges peut alors être attribué à tort à une allergie aux antibiotiques.



Érythème et sécheresse des lèvres



Rougeur oculaire



Exanthème généralisé  
maculopapuleux

► **L'atteinte des extrémités**

Dans les 10 premiers jours de fièvre, les mains et les pieds sont gonflés et érythémateux. Les ongles peuvent présenter des colorations brunes (chromonychie). Après cette phase, il apparaît une desquamation péri-unguéale, en doigts de gants. Un à deux mois plus tard, peuvent apparaître des lignes de Beau qui sont des rainures témoignant d'un défaut de synthèse du collagène durant la phase inflammatoire ou une onychomadèse (chute des ongles).

Cette recherche doit se faire par l'examen clinique minutieux de l'enfant mais également par un interrogatoire pointilleux des parents. En effet, les signes cliniques peuvent apparaître de façon successive et disparaître ensuite. L'analyse de photos prises par les parents les jours précédents la consultation médicale est souvent très informative.



Érythème de la paume



Œdème des extrémités



Ligne de Beau

► **L'atteinte ganglionnaire**

La lymphadénopathie cervicale volumineuse de plus de 1,5 cm est le critère le moins souvent retrouvé dans les formes classiques de la MK (55 %), bien qu'il garde une grande valeur diagnostique. Son aspect est très trompeur, peut retarder et égarer le diagnostic de MK vers un adénophlegmon ou un abcès septique rétropharyngé.



Adénopathie cervicale avec aspect de « pseudo-adénophlegmon »

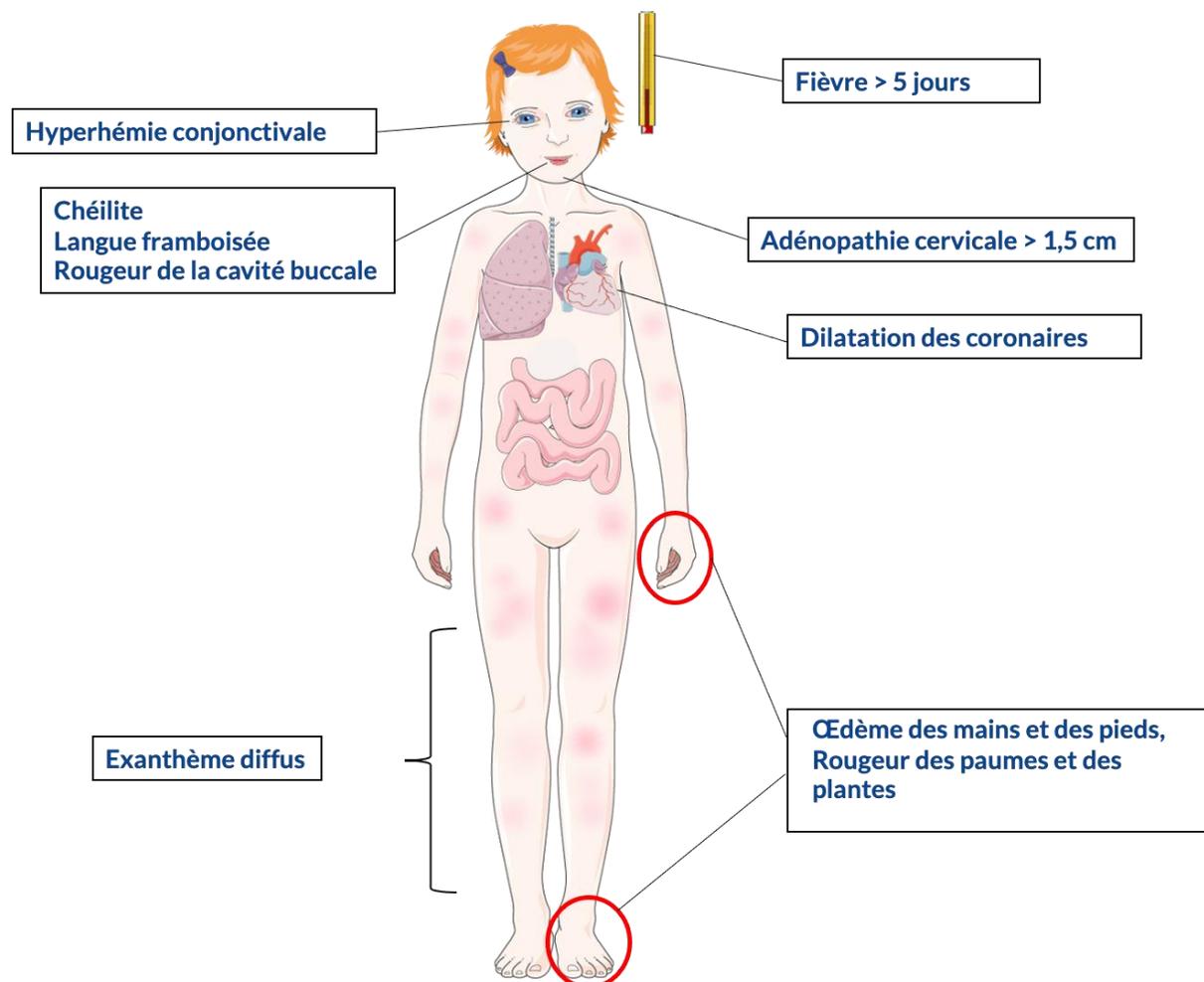
► **L'atteinte cardiaque**

La présentation classique de la maladie de Kawasaki, en dehors du choc ou d'une atteinte cardiaque spécifique, ne comporte pas de signe cardiologique.

La tachycardie est habituelle et essentiellement liée à la fièvre.

Une tachycardie associée à une hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire, un bruit de galop à l'auscultation sont autant de signes d'appel d'une dysfonction myocardique. La présence d'un frottement péricardique ou de signes de tamponnade est très rare. La perception ou l'accentuation d'un souffle systolique et/ou diastolique cardiaque peut témoigner d'une dysfonction valvulaire en particulier une insuffisance mitrale, plus rarement une insuffisance aortique. Des symptômes d'ischémie myocardique secondaire à des anévrismes coronaires peuvent se manifester à la fois en phase aiguë mais aussi à plus long terme. Chez le nourrisson et le jeune enfant, ces symptômes sont atypiques : difficultés alimentaires, vomissements, fatigabilité lors des tétées, pleurs inexplicables, agitation inhabituelle ou malaises. L'enfant plus grand peut signaler des douleurs thoraciques.

Figure 2. Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki



### 3.3.3 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont listés à titre indicatif. Leur recherche doit être envisagée au cas par cas et ne doit pas retarder l'instauration rapide du traitement de la maladie de Kawasaki. Les co-infections virales et bactériennes sont fréquentes et ne doivent donc pas faire écarter un diagnostic de MK.

Tableau 2 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Kawasaki

Causes virales	Rougeole
	Adénovirus
	Parvovirus
	Entérovirus
	EBV
	Scarlatine

<b>Causes bactériennes</b>	Adénite infectieuse Leptospirose Brucellose Rickettsioses, borellioses
<b>Causes toxiques</b>	Nécrolyse épidermique staphylococcique (staphylococcal scaled skin syndrome – SSSS) Syndrome de choc toxinique
<b>Réactions d'hypersensibilité</b>	Syndrome de Stevens-Johnson Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse
<b>Maladies systémiques inflammatoires</b>	Arthrite Juvénile dans sa forme systémique (maladie de Still) Syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique lié à SARS-CoV-2 (PIMS ou MIS-C)

La rougeole partage de nombreuses caractéristiques cliniques avec la MK et doit être prise en compte comme diagnostic différentiel chez tout nourrisson ou enfant non vacciné. La rougeole se manifeste plus fréquemment en hiver et au printemps, lorsque de nombreux virus respiratoires circulent. Elle démarre avec un jetage oculonasal important et des adénopathies cervicales postérieures. Un énanthème endobuccal localisé (signe de Koplick) oriente le diagnostic dans 50 % des cas. L'éruption est généralisée, morbilliforme, parfois purpurique et se termine par une desquamation fine généralisée.

La détection d'un adénovirus dans un échantillon nasopharyngé provenant d'un patient chez qui on soupçonne la MK pose un défi particulier, car ces maladies présentent des caractéristiques cliniques similaires. Les adénovirus (en particulier de l'espèce C) peuvent persister dans les amygdales et les tissus adénoïdes, ce qui peut rendre le diagnostic d'une maladie fébrile ultérieure confus. Chez un patient présentant de la fièvre, une pharyngite, une conjonctivite exsudative et un échantillon nasopharyngé positif à adénovirus par le test d'amplification en chaîne par polymérase respiratoire, la MK est improbable ; cependant, le diagnostic de MK doit toujours être envisagé si l'adénovirus est détecté chez un patient présentant une conjonctivite. Parmi les autres caractéristiques diagnostiques de la MK qui ne sont pas couramment observées dans les infections à adénovirus, on peut citer l'érythème et le gonflement des mains et des pieds, la langue framboisée et une éruption desquamante.

La scarlatine se manifeste, en règle après l'âge de 3 ans, par une forte fièvre, une douleur pharyngée et une angine érythémateuse due à un streptocoque hémolytique du groupe A. Il existe un ganglion cervical satellite de l'angine et une éruption en plaques de consistance rugueuse au toucher. Elle peut toucher tout le corps particulièrement les plis de flexion mais respecte le tour de la bouche, les paumes et les plantes. La langue suit un cycle en 3 phases : initialement saburrale puis elle se dépaille des bords vers le centre et enfin devient rouge framboise. Chez les enfants présentant certaines caractéristiques cliniques de la MK et un test rapide ou une culture positive pour le streptocoque du groupe A qui ne s'améliorent pas après

24 à 48 heures d'une antibiothérapie efficace (porteurs de streptocoques), le diagnostic de MK doit être à nouveau envisagé.

Le syndrome de Stevens Johnson est une nécrolyse épidermique qui survient environ 1-3 semaines après la prise d'un médicament inducteur, plus rarement d'une vaccination. Il démarre par de la fièvre avec des céphalées, une toux, une sensation de malaise et une kératoconjonctivite. Des macules en cocarde surviennent d'abord sur le visage puis le reste du corps et évoluent vers des bulles.

Le syndrome de choc toxique (SCT) est une maladie aiguë causée par des toxines provenant de bactéries, classiquement staphylocoque (majoritaire chez l'enfant) et streptocoque. Il se manifeste par une fièvre, une hypotension par fuite capillaire, une défaillance multiviscérale et une éruption généralisée érythrodermique se terminant par une desquamation après 2-3 semaines. Les autres signes sont une faiblesse générale, des céphalées, des frissons, une odynophagie, des douleurs abdominales et des diarrhées aqueuses avec œdèmes des extrémités. Les atteintes muqueuses comprennent une langue framboisée, une conjonctivite, une vaginite. Les anomalies biologiques incluent une hyperleucocytose, une anémie, une thrombopénie et des signes de CIVD (hypofibrinémie), une hypo-albuminémie, une hyponatrémie, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale. Le SCT survient plus classiquement aux âges extrêmes de la vie (< 5 ans et > 50 ans) mais a été observé avec le staphylocoque chez des adolescentes avec l'usage de tampons lors des menstrues et autres dispositifs intra utérins. Le SCT à streptocoque peut compliquer des infections virales comme la varicelle ou des plaies cutanées profondes. Le traitement comporte un rétablissement de la volémie par remplissage vasculaire, une éviction de l'agent inducteur et une antibiothérapie avec effet antitoxinique.

Le syndrome inflammatoire multi systémique (PIMS ou MIS-C) est une affection inflammatoire signalée depuis la première vague de la pandémie de COVID 19 en 2020 (Belot et al, Euro Surveill. 2020). Le PIMS survient quelques semaines après une infection par le SARS-CoV2, (souvent asymptomatique) et partage de nombreux traits avec la maladie de Kawasaki. Il correspond à un syndrome post-infectieux possiblement lié à un effet super antigène. Une signature immunologique de la maladie est d'ailleurs retrouvée dans plus de 75 % des cas (expansion lymphocytaire Vb21.3). La sérologie anti-SARS-Cov2 est en règle positive en IgG. Le PIMS débute le plus souvent par une fièvre associée à des signes digestifs marqués et une inflammation biologique franche. Les caractéristiques du PIMS qui permettent de le distinguer de la MK sont indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques du PIMS qui permettent de le distinguer de la MK

	PIMS/MIS-C	Kawasaki
<b>Age médian</b>	5-10 ans (janvier 2022)	1-5 ans
<b>Signes digestifs initiaux</b>	+++	+
<b>Hyperhémie conjonctivale</b>	+	++
<b>Exanthème</b>	+	++
<b>Adénopathie</b>	+/-	++

<b>Modification des extrémités</b>	+/-	++
<b>Atteinte coronaire</b>	-	++
<b>Dysfonction ventriculaire G</b>	++	+/-
<b>Biologie</b>		
<b>Thrombopénie</b>	+++	+/-
<b>Polynucléose</b>	+	+++
<b>Lymphopénie</b>	+++	+

L'atteinte cardiaque au cours du PIMS implique le plus souvent une insuffisance ventriculaire gauche, qui la rapproche du *Kawasaki shock syndrome*. Cependant, l'atteinte coronaire au cours du PIMS est bien plus rare et moins sévère qu'au cours de la MK. La défaillance ventriculaire gauche est au premier plan dans la plupart des cas (pâleur, dyspnée, hépatomégalie, instabilité tensionnelle, tachycardie) et nécessite une prise en charge en surveillance continue ou en réanimation. La rougeur oculaire et l'éruption cutanée sont présentes dans la moitié des cas mais l'adénopathie et les modifications des extrémités sont beaucoup moins fréquentes (10-25 %).

L'inflammation est en règle un peu plus marquée au cours du PIMS que de la MK, ce que reflètent les augmentations plus importantes de la CRP, du fibrinogène et de la ferritinémie. En pratique l'inflammation importante dans les deux entités rend impossible de déterminer un seuil pertinent. La thrombopénie, fréquente au cours du PIMS, n'est présente au cours de la MK qu'en cas d'activation macrophagique associée. L'augmentation du NT-proBNP (un marqueur de surcharge myocardique) est fréquente au cours du PIMS.

Le traitement du PIMS repose sur l'association d'immunoglobulines IV à une corticothérapie ou un biomédicament anti-IL-1. La réponse aux IgIV seules est le plus souvent partielle et transitoire.

L'arthrite juvénile idiopathique de type systémique (ou maladie de Still) partage des signes cliniques communs à la maladie de Kawasaki, notamment la fièvre de plus de 5 jours, l'éruption maculopapuleuse, les adénopathies et les modifications des extrémités correspondant dans ce cas plutôt à des arthrites. Quelques patients débutent leur maladie de STILL en présentant tous les critères d'une MK dont les dilatations coronaires (Lefèvre-Utile A, et al, Joint Bone Spine 2014).

#### ► Pièges diagnostiques courants

Un niveau de suspicion élevé pour le diagnostic est important dans certaines situations cliniques (cf tableau 3) telles que des âges extrêmes et/ou des manifestations atypiques. Ces situations sont d'autant plus importantes à dépister qu'elles sont, pour la plupart, associées à un risque accru de développer des anévrismes coronaires. En cas de doute diagnostique, un contact doit être pris avec un centre spécialisé.

#### Age atypique

Les retards diagnostiques sont fréquents chez les enfants de moins d'1 an (surtout moins de 6 mois) et de plus de 5 ans et/ou adolescents qui semblent développer plus fréquemment des anomalies coronaires.

#### Tableau méningé

L'irritabilité s'accompagnant d'une pléiocytose du LCR avec des cultures négatives chez un nourrisson avec une fièvre prolongée, suggère une méningite aseptique et peuvent faire oublier le diagnostic de MK, alors qu'elle fait partie intégrante de l'inflammation systémique associée à la maladie.

#### Adénite cervicale ou abcès rétropharyngé

Les patients avec une adénopathie volumineuse comme première manifestation clinique peuvent être étiquetés, à tort, adénite bactérienne et/ou phlegmon rétropharyngé et traités comme tels.

#### Tableau digestif

Les symptômes gastro-intestinaux font discuter une gastroentérite virale, une pancolite bactérienne, une infection respiratoire basse (pneumopathie de la base ou pleurésie) voire plus rarement un abdomen chirurgical (péritonite).

#### Maladie de Kawasaki et syndrome de choc

La MK peut se présenter sous la forme d'un choc cardiogénique initial dans environ 2-7 % des cas. Ces cas peuvent être considérés, à tort, comme des chocs septiques ou toxiques (staphylococcique ou streptococcique). Ces situations peuvent être secondaires à une myocardite fulminante, une rupture d'anévrismes géants avec hémopéricarde ou un infarctus du myocarde par thrombose coronaire. Le choc survient le plus souvent en dehors de ces deux dernières complications. Il semble secondaire à une inflammation majeure avec décharge endogène (relargage cytokinique) responsable d'un choc distributif avec baisse des résistances vasculaires périphériques et hypovolémie, à un choc cardiogénique avec dysfonction myocardique secondaire à une myocardite, avec ou sans ischémie, et à une fuite capillaire (équivalent d'un choc toxique). Les marqueurs sanguins d'insuffisance cardiaque et/ou d'ischémie seront alors élevés et le syndrome inflammatoire biologique est souvent majeur. On peut avoir recours à un traitement par inotropes, vasopresseurs et/ou remplissage. La présence d'une inflammation biologique marquée et d'éventuels signes cutanéomuqueux sont précieux pour de diagnostic, mais ces derniers peuvent manquer. Il faut donc y penser systématiquement pour mettre en œuvre des traitements immunomodulateurs, indispensables en plus des médicaments inotropes, d'autant que le risque coronaire est plus élevé.

Tableau 4 : Considérer la MK dans le diagnostic différentiel chez certains nourrissons ou enfants.

Considérez la MK dans le diagnostic différentiel si :
Nourrissons de moins de 6 mois présentant une fièvre prolongée et irritabilité
Nourrissons présentant une fièvre prolongée et une méningite aseptique inexplicée
Nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée ou un choc inexplicé avec des cultures bactériennes négatives
Nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée et lymphadénite cervicale ne répondant pas aux traitements antibiotiques
Nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée et un phlegmon rétro-pharyngée ou paratrachéal sans réponse aux antibiotiques

### 3.4 Description des atteintes cardiaques et de leur évolution

Les complications cardiaques contribuent de façon majeure à la morbi-mortalité liée à la MK à la fois au cours de la phase aiguë mais aussi à long terme. Le processus inflammatoire en phase aiguë peut atteindre tous les tissus cardiaques : péricarde, myocarde, endocarde dont les valves, mais entraîne principalement une vascularite diffuse avec un tropisme plus spécifique pour les artères coronaires. A plus long terme, ce sont les complications d'éventuels anévrismes coronaires qui vont conditionner le pronostic.

#### 3.4.1 Les atteintes vasculaires

Si tous les territoires artériels sont concernés par le développement d'anévrismes, leur forte prédilection pour les coronaires conditionne le pronostic vital par les complications cardiaques qui peuvent en résulter.

**Les anévrismes coronaires** sont les complications cardiaques les plus fréquentes. En l'absence de traitement, ils se constituent à la phase aiguë chez 15 à 25 % des enfants. La formation des anévrismes survient par atteinte progressive des trois strates de la paroi vasculaire : l'altération la plus précoce (7 à 9 jours après le début des symptômes) concerne l'endothélium avec une dissociation des cellules endothéliales et un œdème sous-endothélial liés à une accumulation de cellules mononuclées. Puis, l'inflammation s'étend vers la media à partir de la lumière vasculaire d'une part et de l'adventice d'autre part, la lame élastique interne est rompue, la média détruite et l'anévrisme se constitue. Plus tard, des phénomènes actifs de remodelage interviennent : la fibrose puis la sténose, d'apparition progressive, résulte d'une prolifération intimale et de néoangiogénèse. Même après régression des anévrismes, la paroi vasculaire reste plus rigide qu'une paroi vasculaire saine, avec un certain degré d'épaississement de l'intima, de dysfonction endothéliale et une réponse altérée aux agents vasodilatateurs, caractéristiques proches de celles observées dans les lésions athéromateuses débutantes de l'athérosclérose de l'adulte. Ces anévrismes concernent le plus fréquemment les segments proximaux des artères coronaires. Leur taille est importante à préciser car elle conditionne leur évolution et le pronostic de la MK. En particulier, on distingue les anévrismes géants de diamètre  $\geq 8$  mm, des anévrismes non géants (petits et moyens) et d'une simple dilatation coronaire.

Des facteurs prédictifs d'atteinte coronaire ont été identifiés (SHARE 2019) :

- Enfants de moins d'un an
- Etat de choc (Kawasaki disease shock syndrome ou KDSS)
- Inflammation majeure et stigmates d'activation macrophagique
- Anévrismes coronaires ou périphériques initiaux
- Score de risque élevé tel qu'un score de Kobayashi  $\geq$  à 5

En plus du caractère réfractaire au traitement par les IgIV

### **3.4.2 La dysfonction myocardique**

La myocardite est fréquente mais la plupart du temps non symptomatique (pas de dysfonction myocardique décelable, pas de symptomatologie clinique cardiologique). Sa recherche doit être systématique lors des explorations de diagnostic et de suivi. La dysfonction myocardique est beaucoup plus rare au cours de la MK mais elle doit être connue car il peut s'agir d'une présentation inaugurale à type de choc (KDSS) nécessitant une admission en unité de soins intensifs. L'atteinte myocardique survient avant l'atteinte coronaire et indépendamment d'une ischémie. L'insuffisance cardiaque, quand elle est présente, peut être expliquée par l'effet dépresseur myocardique de substances circulatoires telles que les cytokines pro-inflammatoires, plus rarement par une nécrose cellulaire.

### **3.4.3 La péricardite**

La péricardite peut être isolée ou associée à la vascularite et à la myocardite observée chez les patients atteints de MK. Associée à d'autres signes, elle peut aider au diagnostic de MK. La présence et la gravité d'un épanchement péricardique, doivent être notées. Les épanchements péricardiques importants avec retentissement hémodynamique sont très rares (Figure 3).

### **3.4.4 Les dysfonctions valvulaires**

Une insuffisance mitrale est présente chez 1/4 des patients en phase aiguë, le plus souvent minime à modérée et régressive. L'atteinte valvulaire est corrélée aux marqueurs inflammatoires biologiques et résulte d'une pancardite avec atteinte de l'endocarde. Une insuffisance aortique est plus rare (1 % des patients), d'apparition précoce au cours de la phase aiguë. Elle est habituellement associée à une dilatation de la racine aortique rapportée chez environ 10 % des patients en phase aiguë, ainsi qu'à une dilatation des coronaires.

### **3.4.5 Les atteintes vasculaires**

#### **► Artères coronaires**

La distinction entre les anévrismes géants et non-géants est importante car leur histoire naturelle diffère. Si les anévrismes non-géants régressent habituellement en taille, plusieurs études montrent que les anévrismes géants ne régressent pas complètement et ont tendance à se sténoser. Ainsi, l'évolution des différents types de lésion coronaire est corrélée à l'anatomie initiale.

Les anévrismes constituent un risque cardiovasculaire élevé, de thrombose et de rupture intraluminaire pouvant aboutir à une ischémie myocardique aiguë ou à une tamponnade, en particulier les anévrismes géants. Les ruptures d'anévrisme sont très exceptionnelles et surviennent en général dans les premiers mois d'évolution de la maladie. Cela se produit généralement pendant la maladie aiguë, lorsque les anévrismes peuvent se dilater rapidement. A la phase aiguë de la maladie, la thrombose occlusive d'un anévrisme coronaire peut survenir et être responsable d'un infarctus du myocarde ou d'une mort subite. Les facteurs contribuant à la thrombose sont la présence d'une thrombocytose et une augmentation de l'adhésion des plaquettes, une inflammation et un dysfonctionnement endothélial, ainsi que des conditions de débit anormales dans les zones de forte dilatation (effet vortex). Le taux de mortalité de la maladie de Kawasaki est évalué à 0,015 % au Japon. Ces décès sont en lien avec les atteintes cardiaques. Le pic de mortalité survient entre le 15<sup>e</sup> et le 45<sup>e</sup> jour après le début de la fièvre, c'est-à-dire quand la vascularite coronaire est maximale, ainsi que la thrombocytose et l'état d'hypercoagulabilité.

La régression complète des lésions coronaires peut être observée, uniquement pour les dilatations ou les anévrismes petits et moyens et survient dans les deux premières années d'évolution. Les anévrismes géants peuvent diminuer en taille, persister ou bien évoluer vers la normalisation de la taille de la lumière coronaire, bien que la paroi soit définitivement lésée. Ils peuvent évoluer vers une sténose ou une obstruction complète de la coronaire. Le risque de persistance d'anévrismes et la survenue d'évènements cardiaques est corrélé au caractère géant de l'anévrisme.

Si la formation d'un anévrisme se complique de la formation d'un thrombus occlusif (qui peut se pérenniser ou se recanaliser), de la formation de multiples thrombi muraux ou d'une prolifération luminale myofibroblastique, ces lésions peuvent évoluer vers une sténose coronaire ou un remodelage avec une normalisation du calibre de la lumière du vaisseau mais avec un mur artériel anormal. Ces sténoses peuvent se traduire par un syndrome coronaire aigu (SCA) à court, moyen, ou long terme (5 % des SCA des moins de 45 ans sont secondaires à des séquelles d'une maladie de Kawasaki connue ou inconnue). Afin de prévenir ces complications, les anévrismes coronaires géants sont une indication à l'anti-agrégation à vie associée à l'anticoagulation curative par AVK s'ils persistent. La morbi-mortalité concerne essentiellement ces patients avec anévrismes géants avec un risque maximum d'infarctus dans les 2 premières années.

Une étude sur une large cohorte américaine de patients avec anévrismes coronaires toute taille confondue, décrit 75 % de régression après 2 ans d'évolution. Concernant les anévrismes géants, deux études japonaises rapportent que plus de 50 % des patients avec anévrismes géants développent une complication coronaire tardive telle qu'une sténose, une calcification ou un infarctus du myocarde. Enfin, une série française récente du M3C-Necker montre que sur 46 patients avec anévrismes géants suivis sur une période de 20 ans, 25 % gardent des anévrismes géants, 25 % gardent des anévrismes non-géants et 50 % n'ont plus d'anévrismes lors de l'imagerie de contrôle à un an. Cela signifie qu'après un an de suivi, un quart des patients traités par AVK devront poursuivre ce traitement au long cours.

Aujourd'hui, le suivi à 30 ans des patients avec anévrismes géants montrent une survie de 90 % avec un plus mauvais pronostic pour les patients avec une atteinte coronaire bilatérale. Le recours au pontage est de 50 % dans cette population. Dans l'étude de Tsuda et al portant sur

245 patients atteints d'anévrismes  $\geq 8\text{mm}$ , 23 % des patients ont eu un IDM (soit 57 patients) avec un délai médian de 8 mois (18 jours-35 ans) dont 70 % dans les 2 ans qui suivent le diagnostic. Elle décrit par ailleurs un taux de survie à 30 ans moindre dans les atteintes bilatérales initiales (87 %) que dans les atteintes unilatérales (96 %). Le taux de survie sans événement cardiaque à 30 ans (défini par le décès, la survenue d'un IDM, une intervention percutanée ou un pontage, une syncope ou une tachycardie ventriculaire (TV) était de 36 % seulement (59 % pour les atteintes unilatérales initiales et 21 % pour les atteintes bilatérales).

#### ► **Autres axes vasculaires**

Certains patients dont les coronaires présentent une atteinte sévère peuvent développer des anévrismes d'autres artères de taille moyenne rarement responsables de thrombose ou de rupture. Les sites artériels les plus fréquents sont les artères axillaires, sous-clavières, brachiales, fémorales, iliaques, splanchniques et mésentériques, le plus souvent au niveau de leur bifurcation. L'évolution de ces vascularites est probablement similaire à celle des coronaires c'est-à-dire thrombose et sténose, mais elles sont rarement symptomatiques en raison du développement d'une collatéralité.

### **3.5 Description des autres complications plus rares (atteinte rénale, cholangite, atteinte intestinale, pleurale, neurologique...)**

Les MK incomplètes présentent une fièvre de plus de 5 jours, mais moins de 4 critères diagnostiques majeurs de KD, alors que les MK atypiques comportent des signes cliniques plus rares, non inclus dans les critères diagnostiques classiques. Ces manifestations peuvent s'associer ou non à un tableau de MK complet. De nombreux articles mélangent ces deux appellations, induisant une confusion et une méconnaissance de ces formes.

#### **Formes atypiques**

L'incidence globale des formes atypiques est inconnue bien qu'elles semblent plus fréquentes chez les nourrissons de moins de 6 mois et les enfants de plus de 5 ans. Peu d'études décrivent et regroupent spécifiquement les présentations atypiques de MK qui sont, par contre, fréquemment l'objet de cas rapportés ou de courtes séries. Il est utile d'avoir connaissance de ces formes, car la présence d'atypies peut influencer le comportement du clinicien de deux façons. En cas de forme complète de MK, les atypies jouent comme des distracteurs et orientent plus facilement vers les diagnostics différentiels. Elles risquent ainsi d'induire un retard aux thérapeutiques. A l'opposé, devant des signes de MK incomplète, la présence de signes atypiques mais plus évocateurs de MK (Figure 1) permettra de poser le diagnostic avec plus de certitudes.

#### **Autres atteintes de la MK**

Cette partie décrira les différents signes cliniques, biologiques et radiologiques non compris dans les critères diagnostiques de l'AHA en insistant sur leur épidémiologie, lorsqu'elle est connue, ainsi que leur impact sur le diagnostic et le traitement (Figure 1).

### ► Atteintes néphrologiques

Les atteintes rénales font l'objet de plusieurs publications décrivant un nombre important de patients.

La leucocyturie aseptique est la plus fréquente d'entre elles et touche de 30 à 80 % des patients. Elle peut être d'origine tubulo-interstitielle comme urologique et, à la différence d'une infection urinaire, son analyse cytologique révèle une prédominance de cellules mononuclées. Elle est à rechercher systématiquement devant une forme incomplète pour améliorer la sensibilité diagnostique.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) concerne 0 à 28 % des enfants, sa fréquence est débattue parmi les auteurs qui peinent à s'accorder sur une définition commune. Elle semble plus fréquente chez les nourrissons. Sa gravité est variable et les anomalies métaboliques inconstantes. Elle est généralement asymptomatique mais peut se traduire cliniquement par une oligurie, des œdèmes et une hypertension artérielle. La biopsie rénale est réservée aux formes atypiques, avec retentissement métabolique ou d'évolution prolongée. Elle est discutée au cas par cas. Les auteurs divisent la physiopathologie de l'IRA en trois parties qui peuvent coexister : pré-rénale, intrinsèque et post-rénale. La forme intrinsèque est la plus retrouvée et traduit une atteinte parenchymateuse avec le plus fréquemment une néphrite tubulo-interstitielle. Elle se caractérise par une leucocyturie aseptique associée à une protéinurie de bas poids moléculaire et de débit modéré. Beaucoup plus rarement, l'atteinte tubulaire peut être la complication d'une rhabdomyolyse induite par la fièvre et la myosite de la MK. Moins fréquente mais plus inquiétante, les atteintes glomérulaires motivent d'avantage la réalisation de biopsies rénales. Elles sont à évoquer devant une protéinurie à prédominance d'albumine, de débit variable, une hématurie totale, sans caillot et une hyperhydratation extracellulaire (œdème, hypertension artérielle). Elles prennent classiquement la forme d'un syndrome néphritique induit par une hypocomplémentémie transitoire secondaire à l'administration d'immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IgIV). Le syndrome néphrotique est plus rare et doit principalement faire rechercher un syndrome hémolytique et urémique ou une maladie des complexes immuns. L'IRA pré-rénale est rare et classiquement non isolée. Elle se traduit par une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle s'intégrant dans un tableau d'hypoperfusion d'organe, et doit faire rechercher une insuffisance cardiaque. L'atteinte de l'artère rénale sous une forme sténosante ou anévrysmale est extrêmement rare. Les causes d'IRA post-rénale sont décrites dans le paragraphe sur les atteintes urologiques.

Plusieurs études ont décrit des anomalies à l'imagerie rénale sans association directe avec une anomalie biologique ou clinique. La découverte fortuite d'une néphromégalie ne semble pas rare et bien qu'isolée et transitoire, elle pourrait être associée à une inflammation parenchymateuse et à des cicatrices rénales à distance.

L'atteinte rénale est fréquente dans la phase aiguë des MK. Elle est le plus souvent transitoire, sans retentissement. Dans le cas contraire, certaines complications, plus rares sont à rechercher, et la réalisation d'une biopsie rénale et la mise en place d'un traitement spécifique peuvent être discutés.

### ► Atteintes urologiques et génitales

L'atteinte uro-génitale est beaucoup plus rare que les atteintes rénales ou abdominales. Toutefois, la vascularite de la MK peut toucher l'ensemble de l'appareil urinaire : priapisme, méatite, urétrite et cystite. Les signes sont une dysurie et une leucocyturie aseptique, éventuellement une insuffisance rénale aiguë en cas d'obstacle.

Une dizaine de cas de MK avec manifestations testiculaires a été rapportée en phase aiguë. Les mécanismes possibles sont multiples avec la fuite capillaire, l'hypoalbuminémie et la vascularite. Elles se présentent sous la forme d'une hydrocèle ou d'une orchite avec des testicules douloureux et inflammatoires et peuvent nécessiter une exploration chirurgicale.

### ► Atteintes digestives

Dans le cadre des atteintes digestives de la MK, il faut faire la distinction entre la présence de signes cliniques digestifs qui sont fréquents et les présentations pseudo-chirurgicales qui le sont beaucoup moins. En effet, la présence d'au moins un signe abdominal (douleur, diarrhée, nausée, vomissement, ictère, arrêt des bruits hydro-aériques, distension abdominale) concerne environ 35 % des patients. Ils sont secondaires à des mécanismes classiques de la MK ainsi qu'à une possible adénolymphite mésentérique, dont la présence est souvent sous-estimée. Les formes chirurgicales ou pseudo-chirurgicales sont plus sévères et surviennent dans 2 à 5 % des cas. Elles traduisent une atteinte inflammatoire et ischémique et peuvent se présenter comme une occlusion, une hémorragie voire une perforation digestive. Les patients avec atteintes digestives sont plus jeunes, avec un syndrome inflammatoire biologique plus important. Ils semblent souffrir d'un retard à la mise en place du traitement et d'une plus grande résistance aux IgIV avec un risque accru de complications coronaires. Les atteintes chirurgicales, témoins d'une vascularite intense, sont à risque de mortalité.

### ► Atteintes hépatobiliaires et pancréatiques

Les formes abdominales qui ne concernent pas le tube digestif sont à considérer indépendamment tant leur caractère est particulier.

Le signe le plus singulier et connu des cliniciens est l'hydrocholécyste qui se caractérise par un épaissement de la paroi de la vésicule biliaire associé ou non à une distension de la vésicule et des voies biliaires. Il n'y a pas de calcul biliaire concomitant et les anomalies biologiques et l'ictère clinique sont rarement associés. C'est une manifestation fréquente, qui touche 21-36 % des enfants ayant eu une échographie hépatobiliaire. Aucune étude prospective n'a permis de calculer son incidence sur l'ensemble des patients. Selon les auteurs, elle constitue un facteur de risque de résistance au traitement et d'atteinte coronaire en phase aiguë, mais pas d'anévrisme à distance. Bien qu'un risque de rupture soit décrit, son évolution est favorable dans l'immense majorité des cas.

Les perturbations du bilan hépatique concernent jusqu'à 45 % des enfants et sont dominées par la cytolyse et la cholestase. L'ictère biologique est plus rare. Dans moins de 5 % des cas, la cytolyse peut être supérieure à cinq fois la normale et constituer un tableau d'hépatite aiguë.

D'ailleurs, devant une hépatite aiguë cholestatique fébrile de l'enfant, la MK constitue la deuxième étiologie après les virus hépatotropes.

L'atteinte pancréatique est très peu décrite, et reste le plus souvent limitée à des perturbations biologiques avec peu ou pas de symptôme. Son impact sur le pronostic de la MK n'est pas connu.

Les anomalies hépatobiliaires sont donc fréquentes dans la MK, elles doivent être recherchées pour conforter le diagnostic.

#### ► **Atteintes neurologiques**

La manifestation neurologique la plus fréquente est la méningite aseptique. Son incidence est variable selon les auteurs, et oscille entre 4 et 40 % des enfants. Il s'agit d'une méningite panachée ou à prédominance de lymphocytes avec protéinorachie normale, ou légèrement augmentée, et normoglycorachie. Elle pourrait être associée à une plus forte incidence d'anomalies coronaires en phase aiguë. Cette manifestation fréquente est à ne pas confondre avec une complication iatrogène rare mais bien connue. En effet, une symptomatologie méningée accompagnée d'une méningite à PNN est induite chez environ 1 % des enfants traités par IgIV.

L'atteinte neurologique centrale extra-méningée est plus rare et concerne 1,1 à 3,7 % des enfants. Elle est dominée par l'encéphalite avec troubles de la conscience et du comportement, rarement compliquée par des convulsions. Souvent évoquée, cette manifestation est rarement documentée. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont peu décrits. Ils peuvent être ischémiques. Dans ce cas, ils seront surtout localisés dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne, et surviennent en phase initiale de la MK. Leurs mécanismes sont multiples : thrombus migrant compliquant une insuffisance cardiaque, sténose inflammatoire ou encore hyperviscosité induite par les IgIV. Certains AVC sont hémorragiques et surviennent dans les suites d'une rupture d'anévrisme artériel, à distance de la poussée.

L'atteinte des nerfs crâniens est souvent décrite sans que son incidence n'ait été évaluée. Il s'agit principalement de la paralysie faciale, qui peut être bilatérale, les autres paires crâniennes peuvent aussi être touchées. On ne retrouve, par contre, pas de description d'autre atteinte radiculaire ou nerveuse dans la MK.

Parmi les manifestations neurologiques possibles, la méningite aseptique est la plus sensible et peut être recherchée en cas de doute diagnostique et de signes évocateurs, mais elle ne motive pas de modification de la prise en charge.

#### ► **Atteinte ophtalmologique**

Au-delà de l'hyperhémie conjonctivale bilatérale, signe majeur de MK, d'autres manifestations ophtalmologiques existent.

L'uvéite est la manifestation la plus retrouvée. En contiguïté avec la conjonctive, l'atteinte de la chambre antérieure est fréquente (29 à 36 % des cas) et volontiers bilatérale. L'uvéite

intermédiaire est plus rare, et observée dans 5 % des cas. Ces manifestations n'ont pas de valeur pronostique et évoluent bien sous traitement.

Plus sévères et beaucoup moins fréquentes, les atteintes rétinienne et papillaires sont possibles. Elles se caractérisent par une vascularite exsudative ou un œdème papillaire, et peuvent aller jusqu'à l'occlusion artérielle et le décollement rétinien. Dans ces cas la menace fonctionnelle est forte et peut motiver une majoration des thérapeutiques. Enfin, un cas de myosite orbitaire avec cellulite de voisinage a été décrit ainsi que des kératites « ponctuées » ou « disciformes ».

#### ► **Atteinte ORL**

Des atteintes d'allure infectieuse peuvent désorienter le clinicien et entraîner un retard diagnostique. C'est le cas des abcès rétro ou para-pharyngés et des otites moyennes dont les incidences sont évaluées respectivement à 16 et 15 %. Plus rarement une parotidite uni ou bilatérale peut être retrouvée. Les autres glandes salivaires ne semblent pas touchées.

Une attention particulière est à apporter à l'atteinte auditive. En effet la surdité de perception est sous-évaluée car peu dépistée alors qu'elle est potentiellement pourvoyeuse de séquelles. Le peu de séries qui s'intéressent à cette atteinte, retrouvent une surdité touchant jusqu'à 3-6 % des enfants. La physiopathologie est mal étudiée mais semble impliquer à la fois le labyrinthe et le nerf auditif. Sa présence en phase initiale explique probablement en partie l'état d'irritabilité et d'hyperesthésie neurosensorielle que présentent les patients, alors que du fait de sa récupération inconstante, elle peut être à l'origine des difficultés d'apprentissage constatées au cours du suivi des enfants.

#### ► **Atteinte musculo-squelettique et articulaire**

Le tropisme de la MK pour le muscle cardiaque est bien connu et décrit dans un paragraphe spécifique. Les autres muscles peuvent être touchés, en particulier les groupes proximaux. Cela se traduit cliniquement par une douleur et une faiblesse musculaire. L'élévation des CPK est inconstante. En cas d'atteinte des muscles respiratoires ou ORL, une majoration des traitements devra être discutée.

L'atteinte articulaire concerne 11 % des enfants. Il s'agit dans 67 % des cas d'atteinte mono ou oligo articulaire, soit moins de 5 articulations, avec une atteinte préférentielle des grosses articulations. Lorsqu'elles font l'objet de ponctions, le liquide retrouvé est inflammatoire, à prédominance de PNN et sans germe. Certaines localisations atypiques, comme l'atteinte cervicale, ont été décrites. Les patients avec atteinte articulaire sont classiquement plus inflammatoires, avec un risque augmenté d'anévrismes coronaires à distance mais une bonne réponse aux IgIV. La prolongation de cette atteinte au-delà de la phase aiguë doit faire discuter une maladie de Still.

#### ► **Atteinte respiratoire**

Les signes cliniques respiratoires (toux, dyspnée) en phase initiale de MK concernent moins de 2 % des malades. Par contre, les anomalies radiologiques infracliniques, sont retrouvées dans

15 % des cas. Il s'agit dans ce cas, principalement de syndrome bronchique ou d'image interstitielle, en verre dépoli. Il est parfois difficile de faire la part des choses avec un diagnostic différentiel, un facteur déclenchant ou une complication infectieuse. Ainsi certaines infections peuvent être retrouvées et doivent donc être recherchées. D'autre part, la MK doit aussi être évoquée devant un tableau de pneumopathie résistante aux antibiotiques. Dans le cas des atteintes respiratoires symptomatiques, les manifestations les plus fréquentes sont les pneumopathies alvéolaires, puis les épanchements pleuraux, qui peuvent être liquidiens exsudatifs à prédominance de PNN, hémorragique et/ou aérique, enfin les empyèmes, les nodules parenchymateux, et les pneumopathies interstitielles.

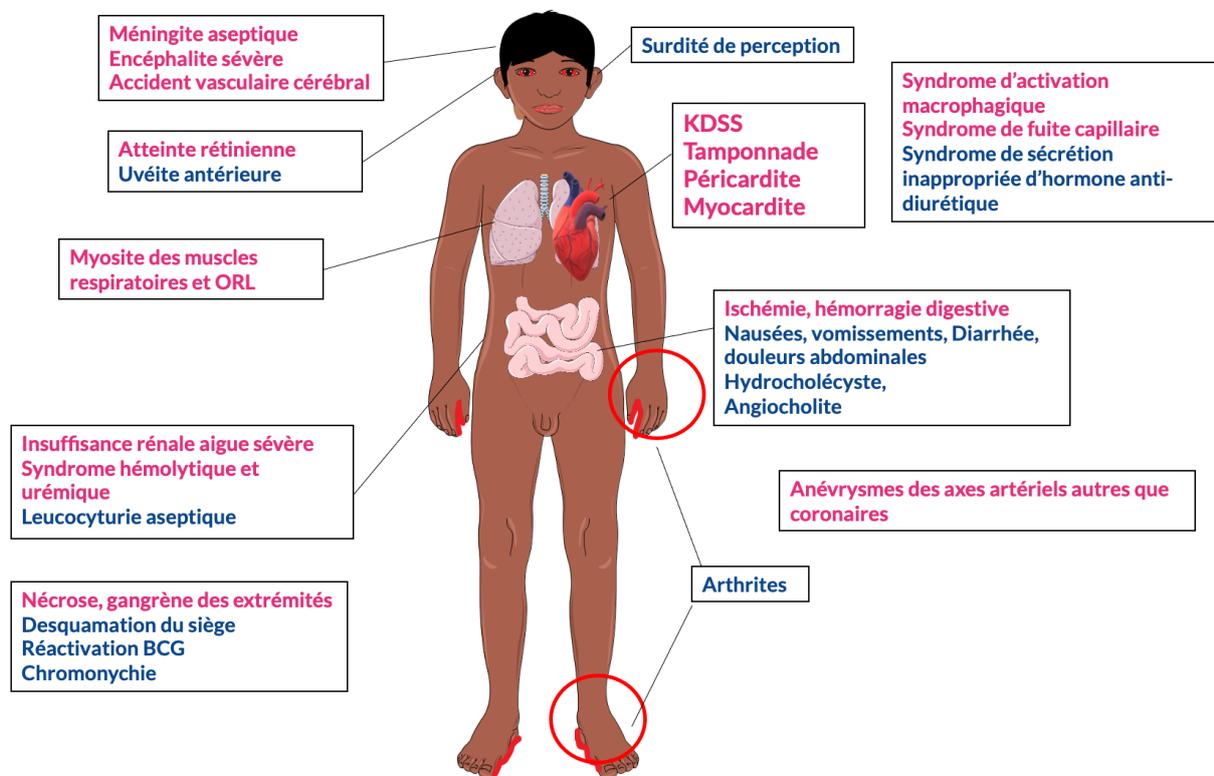
► **Atteinte endocrinienne**

L'hyponatrémie est parfois observée en phase initiale de MK. Deux études ont fait le lien avec un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et évalué son incidence à 9 %. Sa résolution est d'ordinaire spontanée. Aucune autre atteinte endocrinienne n'a été décrite dans la MK.

► **Atteinte hématologique sévère**

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) complique 1-2 % des MK en phase initiale ou parfois plus tardivement. Sa présentation peut être fruste mais l'hémophagocytose médullaire est fréquemment retrouvée en dehors de l'existence d'un SAM clinique et biologique. Il doit être évoqué cliniquement devant une hépatosplénomégalie. Les signes biologiques caractéristiques sont précisés (cf chapitre 3.6). Sa survenue est liée à l'intensité de l'inflammation et il peut mettre en jeu le pronostic vital ; il régresse avec le traitement immunomodulateur. Un traitement plus agressif est alors recommandé, avec l'association des IgIV à une corticothérapie, voire à la ciclosporine ou une biothérapie ciblée.

Figure 3 : Autres manifestations de la maladie de Kawasaki (en rose : complications graves)



### 3.6 Examens complémentaires nécessaires au diagnostic et au dépistage des complications

Le diagnostic de MK est essentiellement clinique. Néanmoins, les examens paracliniques sont utiles pour orienter en cas de MK atypique ou de doute diagnostique. Ils vont permettre :

1. D'étayer le diagnostic
2. D'exclure des diagnostics différentiels
3. De dépister des complications
4. De définir des scores prédictifs de résistance aux IgIV

Tableau 5 : Examens complémentaires nécessaires au diagnostic et au dépistage des complications

Examens de première intention	NFS
	CRP et/ou VS
	Ionogramme sanguin, urée, créatininémie
	Transaminases, �GT, bilirubine
	Albuminémie
	ECBU

	Hémocultures ECG et échographie cardiaque
<b>Examens à discuter</b>	Sérologies virales Streptotest (en cas d'angine) Sérothèque (avant IgIV) Échographie abdominale Ponction lombaire Ponction articulaire (en cas de doute sur une arthrite septique) Triglycéridémie, ferritinémie, hémostase (en cas de doute sur un SAM)

### 3.6.1 Examens biologiques

Les examens à réaliser en première intention dès la suspicion du diagnostic sont : la numération formule sanguine (NFS) avec compte plaquettaire, le dosage la C-réactive protéine (CRP) et/ou de la vitesse de sédimentation (VS) à la recherche d'un syndrome inflammatoire, un bilan hépatique (transaminases,  $\gamma$ GT, bilirubine), un dosage de l'albumine et un examen cytobactériologique des urines (ECBU).

#### C-Réactive protéine et vitesse de sédimentation

L'élévation de la CRP ( $\geq 30$  mg/L) et de la VS ( $\geq 40$  mm/h) à la phase aiguë est quasi systématique mais elles peuvent être discordantes. La CRP est le marqueur de l'inflammation le plus pertinent dans cette pathologie et son augmentation se fait dans les premières heures de l'inflammation. C'est aussi un bon marqueur pour suivre l'évolution de l'inflammation pour deux raisons :

- 1- Elle se normalise dans les 10 jours à 3 semaines après résolution de l'inflammation ;
- 2- A contrario, la VS se normalise plus lentement lors de la résolution de l'inflammation et est augmentée par les IgIV, ce qui la rend ininterprétable et donc inutile pour le suivi de la réponse au traitement.

#### Hémogramme

La NFS met en évidence une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. On retrouve le plus souvent associé au syndrome inflammatoire, une anémie normochrome normocytaire/microcytaire.

La thrombocytose n'apparaît qu'à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine avec un taux moyen de 700 000/mm<sup>3</sup>. Les plaquettes ont une cinétique bien connue avec un taux normal (parfois bas) à la phase initiale, une élévation progressive après la première semaine pour atteindre un pic à la 3<sup>ème</sup> semaine et se normaliser entre la 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> semaine d'évolution des symptômes. Dans certains cas, la thrombopénie peut être un signe de CIVD ou de SAM et est un facteur de risque de développement d'anomalies coronaires.

L'absence de syndrome inflammatoire, une leucopénie et/ou une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire sont des arguments en faveur d'une cause infectieuse plus que d'une MK.

### **Bilan hépatique et albuminémie**

Une élévation légère à modérée des transaminases sériques survient chez 40 % à 60 % des patients parfois associée à une hyperbilirubinémie (10 %). L'hypoalbuminémie est fréquente et associée à une maladie aiguë plus sévère et prolongée.

### **Analyse d'urine**

L'analyse d'urine peut montrer une leucocyturie aseptique chez 30-80 % des enfants, son analyse cytologique révèle une prédominance de cellules mononuclées. Cette constatation n'est pas spécifique d'une MK.

### **Autres examens biologiques**

#### **Ponction lombaire**

Chez les enfants qui ont une ponction lombaire, on retrouve une méningite aseptique dans environ 30 % des cas avec : pléiocytose à prédominance de cellules mononuclées (lymphocytes ou monocytes) ; normo-glycorachie et normo-protéinorachie.

#### **Ponction articulaire**

Chez les patients souffrant d'arthrite, la ponction articulaire retrouve généralement un liquide purulent et inflammatoire (globules blancs entre 125 000 à 300 000 par mm<sup>3</sup>) mais aseptique (coloration de Gram et cultures négatives). Elle n'est pas à pratiquer de façon systématique sauf si doute sur une arthrite septique.

#### **Marqueurs cardiaques**

Dans le contexte de pandémie de COVID 19, un dosage de la troponine et du NTproBNP peut être réalisé afin d'orienter le diagnostic différentiel du syndrome inflammatoire multi systémique (PIMS).

Leur sensibilité et spécificité ne sont pas connues car ces dosages ne faisaient pas partie du bilan initial systématique des suspicions de MK précédemment.

En cas de myocardite infraclinique, la troponine, marqueur de souffrance myocardique, pourra être normale ou peu élevée et sera très augmentée en cas de myocardite importante ou d'ischémie myocardique (post thrombose coronaire).

Pour le NTproBNP, marqueur de l'étirement des fibres myocardiques, il pourra être augmenté en cas de myocardite importante mais sera surtout un marqueur d'insuffisance cardiaque orientant vers le diagnostic d'état de choc associé, comme dans le KDSS ou de diagnostic différentiel de PIMS/MISC. L'intérêt des dosages de ces deux marqueurs semble réel mais nécessite des études complémentaires.

### 3.6.2 Examens paracliniques

#### ► Électrocardiogramme

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. En cas d'atteinte coronaire, l'ECG sera répété. Lors de la phase aiguë, l'ECG peut aussi montrer des anomalies du rythme de type dysfonction sinusale ou troubles de la conduction avec un intervalle PR allongé. Des anomalies non spécifiques du segment ST, de l'onde T ou un micro-voltage diffus peuvent témoigner d'une inflammation myocardique et/ou péricardique. Rarement, des arythmies ventriculaires sévères peuvent survenir dans le cadre d'une dysfonction ventriculaire secondaire à une myocardite ou à une ischémie.

La modification des résultats de l'échocardiographie doit renforcer la suspicion de thrombose coronaire.

#### ► Échographie bidimensionnelle avec Doppler (cf Annexe 4)

L'échographie cardiaque est la principale modalité d'imagerie pour l'évaluation cardiaque dans la MK car elle est non invasive et présente une bonne sensibilité/spécificité pour la détection d'anomalies des segments proximaux des artères coronaires. Elle est nécessaire pour dépister aussi les autres complications.

L'échocardiographie initiale doit être demandée dès que le diagnostic est suspecté, et peut être réalisée dans la première semaine de la maladie, mais ne doit en aucun cas retarder la mise en place du traitement en cas d'indisponibilité ou si elle est initialement normale, ce qui n'exclut pas le diagnostic de MK. Le cardiopédiatre peut être sollicité avant la mise en place du traitement lorsqu'il s'agit d'une forme incomplète. En effet, une échocardiographie anormale permet de confirmer le diagnostic et de prescrire le traitement rapidement.

En plus de l'imagerie anatomique et physiologique standard, l'échocardiographie des patients avec suspicion de MK doit se concentrer sur l'évaluation quantitative du diamètre des artères coronaires notamment celles : du tronc coronaire commun, de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), de l'artère circonflexe et de l'artère coronaire droite. L'évaluation des coronaires doit préciser : le nom du vaisseau atteint, la taille, le nombre et localisation des anévrismes, la présence ou l'absence de thrombus intraluminal et la morphologie de l'anévrisme sacciforme ou fusiforme. Une simple dilatation sans perte de parallélisme des bords de la coronaire, une irrégularité de la lumière vasculaire ou une hyperéchogénicité des parois du vaisseau peuvent 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, des fractions de raccourcissement et d'éjection. Une dilatation de la racine aortique doit être également recherchée 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.

Les mesures des coronaires doivent être rapportées à la surface corporelle et exprimées sous forme de Z-score afin d'évaluer le risque coronaire initial et permettre une comparaison dans le temps. Ainsi, le poids et la taille de l'enfant doivent être recueillis aux urgences et transmis au cardio-pédiatre qui réalise l'échocardiographie.

Les anévrismes sont classés selon la mesure de leur diamètre interne à l'échocardiographie et normalisé selon le Z-score (qui exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne normalisée par la surface corporelle, en déviation standard).

Tableau 6 : Classification des anomalies coronaires en fonction du Z-score (1).

Z-Score	Classification	
<2	Aucune anomalie coronaire	
2 à < 2,5	Dilatation coronaire	
≥ 2,5 à <5	Petit anévrisme	
≥5 à <10 et dimension absolue <8 mm	Anévrisme moyen	Anévrisme coronaire
≥10, ou dimension absolue ≥8 mm	Anévrisme géant	

Pour les patients présentant des anévrismes coronaires évolutifs, des évaluations de suivi avec échocardiographies régulières doivent être effectuées pour surveiller :

- 1- L'augmentation des dimensions luminales et donc le risque thrombotique ;
- 2- La présence de thrombose ou de signes de dysfonctionnement ventriculaire.

Des recommandations dans ce sens ont été émises par l'AHA en 2017 résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Recommandations de l'AHA sur la surveillance échocardiographiques des patients avec MK et dépistage des thromboses coronaires

Situations	Rythme des échocardiographies
Patients non compliqués	- Répéter l'échographie dans les 1 à 2 semaines - Puis 4-6 semaines après le traitement
Anomalies coronaires importantes (Z-score > 2,5) et évolutives	Échographie 2x/semaine jusqu'à ce que les dimensions luminales aient cessé de progresser
Patients avec développement d'anévrismes à risque élevé de thrombose coronaire	2 x/semaine tant que les dimensions augmentent rapidement 1x/semaine dans les 45 premiers jours de la maladie 1x/mois jusqu'au 3ème mois après le début de la maladie

#### ► Autres modalités d'imagerie

Les autres modalités d'imagerie, comme l'imagerie coronaire par scanner multi coupes permettent de visualiser quel que soit l'âge de l'enfant, non seulement tous les types de lésions dues à la MK mais aussi de quantifier le degré d'épaississement qui sont des paramètres non visibles sur la coronarographie ou de détecter des thrombi pariétaux. La coronarographie est un examen invasif, qui peut être discuté. Si l'angio-IRM semble un peu moins précise que le scanner dans la détection des sténoses, l'absence totale d'irradiation peut lui conférer éventuellement un avantage.

Ces examens peuvent être utiles dans l'évaluation de certains patients mais ne sont pas systématiquement indiqués pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie aiguë. Ils sont utiles pour l'évaluation des enfants plus âgés et des adolescents chez qui la visualisation des artères coronaires par échocardiographie transthoracique est inadéquate.

Imagerie des autres axes vasculaires

Les patients présentant une atteinte coronaire grave peuvent également développer des anévrysmes d'autres artères de taille moyenne (axillaire, sous-clavières, brachiale, fémorale, iliaque, splanchnique et mésentérique), avec de rares cas de thromboses ou de rupture à ces sites. La pathologie est probablement similaire à celle de l'atteinte des artères coronaires, avec une histoire naturelle similaire pouvant conduire à des thromboses et des sténoses, bien que souvent non associées à des symptômes cliniques, des signes ou des séquelles pendant l'enfance, du fait de développement de réseaux collatéraux.

Une angio-IRM ou un angioscanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé en cas de MK avec inflammation systémique particulièrement réfractaire (à la recherche d'une vascularite systémique diffuse) ou d'atteinte coronaire sévère.

### **3.7 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/évaluation du pronostic : facteurs de risque des complications cardiaques et de non-réponse au traitement**

#### **Facteurs de risque de complications cardiaques**

Les facteurs de risque de complications cardiaques sont généralement en lien avec un retard à la mise en route du traitement ou à une non-réponse au traitement par les IgIV.

Les principaux facteurs de risque de complications coronaires décrits sont :

- Un traitement par IgIV après le 10<sup>ème</sup> jour de fièvre
- Une résistance aux IgIV (fièvre 36 h après la fin de la perfusion d'IgIV)
- Les formes incomplètes de MK
- L'âge < 1 an
- Le sexe masculin
- L'importance du syndrome inflammatoire au diagnostic (hyperleucocytose, anémie, thrombocytose, CRP)

Chez les patients traités dans les 10 premiers jours de fièvre, chaque journée de retard à la mise en route du traitement par IgIV augmente le risque de complications coronaires de 18 % [Downie].

#### **Facteurs de risque de non-réponse au traitement initial par IgIV**

D'autres scores prédisant la non-réponse au traitement par IgIV sont également disponibles. Environ 10 à 20 % des patients avec MK ne répondent pas au traitement par IgIV et sont à risque de développer des complications coronaires. Une détection précoce de ces patients est primordiale afin de prescrire un traitement associant d'emblée aux IgIV une corticothérapie systémique ou une biothérapie. Plusieurs scores comme les scores de Kobayashi, Egami ou Sano, développés dans la population japonaise avec de bonnes sensibilité (77 à 86 %) et

spécificité (67-86 %) manquent de sensibilité dans les populations nord-américaines, européennes, voire dans les autres populations asiatiques.

L'étude Kawanet incluant 465 patients avec MK provenant de 65 centres français a confirmé la mauvaise sensibilité de ces 3 scores dans la population multiethnique française et a proposé un nouveau score plus sensible, mais qui nécessite d'être validé dans d'autres populations. La description de ces 4 scores, ainsi que leurs sensibilités et spécificités dans la population française sont détaillées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Description de 4 scores prédictifs de non réponse aux immunoglobulines intraveineuses et leurs performances dans la population française selon la base de données Kawanet.

SCORE	Description	Seuil prédictif de non-réponse	Se	Sp	
Egami (2006)	Age ≤ 6 mois	(1 point)	≥ 3 points sur 6	51%	71%
	ALAT ≥ 80 UI/L	(2 points)			
	Plaquettes ≤ 30.10 <sup>4</sup> UI/L	(1 point)			
	CRP ≥ 80 mg/L	(1 point)			
	Début depuis ≤ 4 jours	(1 point)			
Sano (2007)	Bilirubine totale ≥ 0.9 mg/dL	(1 point)	≥ 2 points sur 3	14%	86%
	ASAT ≥ 200 IU/L	(2 points)			
	CRP ≥ 70 mg/L	(1 point)			
Kobayashi (2006)	Natrémie ≤ 133 mmol/L	(2 points)	≥ 5 points sur 11	43%	83%
	ASAT ≥ 100 IU/L	(2 points)			
	Plaquettes ≤ 300 000 G/L	(1 point)			
	CRP ≥ 100 mg/L	(1 point)			
	Neutrophiles ≥ 80%	(2 points)			
	Début depuis ≤ 4 jours	(2 points)			
	Age ≤ 12 mois	(1 point)			
Kawanet (2020)	ALAT ≥ 30 UI/L	(1 point)	≥ 2 points sur 4	77%	60%
	Hépatomégalie	(1 point)			
	Lymphopénie < 2400/mm <sup>3</sup>	(1 point)			
	Délai de traitement < 5 jours	(1 point)			

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

Le traitement de la MK est une urgence et son objectif principal est la résolution de l'inflammation et la prévention de l'atteinte coronaire. Le traitement doit être débuté précocement et la réponse au traitement doit être évaluée rapidement afin de juger l'opportunité d'un traitement de deuxième ligne.

Les objectifs sont ainsi :

1. Contrôler l'inflammation systémique et la fièvre.
2. Réduire les lésions aiguës artérielle coronaire.
3. Prévenir les thromboses au sein des coronaires.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le traitement initial repose sur les recommandations internationales et est le plus souvent réalisé en service de médecine (pédiatrie générale, rhumatologie pédiatrique ou urgences pédiatriques), reposant sur l'administration d'immunoglobulines polyvalentes IV et d'aspirine. Lorsqu'un traitement de seconde intention est décidé, en dehors d'une deuxième administration d'immunoglobulines intraveineuses, la discussion est pluridisciplinaire et repose sur l'expertise des centres de compétences et de référence de la filière FAI<sup>2</sup>R, des cardiopédiatres et pédiatres experts dans la prise en charge de la MK.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) à la phase initiale

Si la prise en charge thérapeutique implique la prescription de spécialités dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM, il est nécessaire de le mentionner entre parenthèses et d'inclure en début de chapitre le paragraphe suivant :

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

la prescription de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :

- Le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

bénéfiques susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;

- La mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer un accès compassionnel dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>2</sup>.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'un accès compassionnel et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>3</sup> ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>4</sup>

Les recommandations proposées par l'AHA sont les suivantes concernant le traitement initial de la MK (première ligne de traitement) :

1. Les patients avec des critères de MK complets et ceux qui remplissent les critères de l'algorithme pour une MK incomplète doivent être traités par des IgIV à haute dose (2 g/kg administrés en une seule perfusion intraveineuse) dans les 10 jours suivant le début de la maladie, et idéalement dès que possible après le diagnostic (classe I ; niveau de preuve A).
2. Il est raisonnable d'administrer des IgIV à des enfants qui se présentent après le 10e jour de la maladie (diagnostic tardif) s'ils ont une fièvre persistante sans autre explication ou des anomalies des artères coronaires accompagnées d'une inflammation systémique continue, comme une élévation de la VS ou de la CRP (CRP > 30 mg/L) (classe IIa ; niveau de preuve B).
3. L'administration d'aspirine à dose modérée (30–50 mg/kg/j) en quatre prises est proposée jusqu'à ce que le patient soit apyrétique, bien qu'il n'y ait aucune preuve que ce traitement réduise les anévrismes de l'artère coronaire (classe IIa ; niveau de preuve C). A défaut, au minimum, un traitement anti-agrégant à la dose de 3 à 5 mg/kg/j est proposé pendant 6 semaines en l'absence de complication.

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

<sup>3</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

<sup>4</sup> Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

4. Les IgIV ne doivent généralement pas être administrés aux patients au-delà du dixième jour de la maladie en l'absence de fièvre, d'élévation significative des marqueurs inflammatoires ou d'anomalies des artères coronaires (classe III; niveau de preuve C)
5. La VS est accélérée par le traitement par IgIV et ne doit donc pas être utilisée pour évaluer la réponse au traitement par IgIV. Une VS constamment élevée seule ne doit pas être interprétée comme un signe de résistance aux IgIV (classe III; niveau de preuve C).

► **Identification des patients à haut risque (cf chapitre 3.7)**

Les patients à haut risque de développer des anévrismes peuvent bénéficier d'un traitement complémentaire d'emblée associé aux IgIV et à l'aspirine. Ce sont ceux : d'âge inférieur à 1 an, présentant un choc, ayant un syndrome inflammatoire majeur +/- des stigmates d'un syndrome d'activation macrophagique et/ou ayant des dilatations/anévrismes coronaires précoces.

Chez ces patients :

L'utilisation de corticoïdes en combinaison des IgIV et de l'aspirine a été démontrée plus efficace que les seules IgIV chez les patients japonais, à risque de développer une forme sévère, selon les critères de Kobayashi. L'efficacité de ce renforcement thérapeutique n'est pas démontrée en population non asiatique, mais du fait d'un sous-groupe nettement identifié de patients à risque de résistance aux IgIV et à des complications sévères, les dernières recommandations SHARE indiquent la nécessité d'administrer une corticothérapie complémentaire en plus du traitement par IgIV et aspirine.

Le schéma d'administration des corticoïdes n'est pas univoque et il est possible d'utiliser :

- De la méthylprednisolone 0,8 mg/kg/12h IVSE pendant 5 à 7 jours ou jusqu'à normalisation de la CRP puis relai par prednisone ou prednisolone per os à la dose de 2 mg/kg/j décroissance sur la 2ème et 3ème semaine puis arrêt.
- Ou des bolus de méthylprednisolone de 10 à 30 mg/kg/24h IV pendant 3 jours (max 1 g/j) puis relai par prednisone ou prednisolone per os à la dose de 2 mg/kg/j pendant 4 jours ou jusqu'à normalisation de la CRP puis décroissance sur la 2ème et 3ème semaine puis arrêt.

► **Traitements de deuxième ligne**

Environ 10 % à 20 % des patients développent une fièvre recrudescente ou persistante au moins 36 heures après la fin de leur perfusion d'IgIV (les cas résistants). De nombreuses études ont montré que les patients qui sont résistants aux IgIV initiales courent un risque accru de développer des anomalies coronaires.

Il n'y a pas de données solides issues d'essais cliniques pour guider le clinicien dans le choix des agents thérapeutiques pour l'enfant présentant une résistance aux IgIV, et aucune comparaison coût-efficacité entre différentes approches n'a été rapportée. Dans cette situation, la participation à un essai clinique devrait être proposée le cas échéant ; ces patients doivent être référés rapidement à un centre expert.

### Immunoglobulines intraveineuses

Le retraitement avec IgIV 2 g/kg n'a pas été testé dans un essai randomisé et contrôlé, mais des séries rétrospectives ont suggéré une efficacité (recommandations niveau 1A selon SHARE).

### Corticoïdes

Les corticoïdes ont également été utilisés pour traiter les patients qui n'ont pas répondu au traitement initial d'une MK. Plusieurs petites séries et études observationnelles ont décrit des enfants atteints de MK avec une fièvre recrudescente ou persistante malgré le traitement par IgIV chez qui l'administration de stéroïdes était associée à une amélioration des symptômes et l'absence d'une progression importante des anomalies des artères coronaires.

### Anti-TNF

L'infliximab (IFX) est un anticorps monoclonal chimérique utilisé pour le traitement de la MK réfractaire. Trois études comparant IgIV en première ligne vs. IgIV plus IFX ont montré une réduction plus rapide de la fièvre, une diminution plus rapide de la CRP et une durée d'hospitalisation plus courte. Une seule de ces études (étude japonaise) a montré un effet préventif sur le développement des anévrismes coronaires. L'utilisation de l'IFX doit être décidée par un expert.

### Anakinra

Une quarantaine d'enfants a été traitée avec Anakinra à ce jour, pour la plupart publiés sous forme de description de cas cliniques. Dans un essai récent français, 16 patients atteints de MK qui n'ont pas répondu à un ou plusieurs traitements de 2 g/kg d'IgIV ont reçu de l'Anakinra à 2-6 mg/kg pour 14 jours. Sur 16 patients inclus, 75 % ont obtenu une défervescence dans les 48 heures suivant la dernière augmentation de la dose. 12/16 patients avaient un Z-score max > 2 et 10/16 > 2,5. Au jour 45, 5/10 et 6/12 patients ont atteint un Z-score <2,5 et <2, respectivement. D'autres essais cliniques sont en cours.

### Ciclosporine

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, et son administration a été utilisée avec succès chez des patients identifiés comme résistants aux IgIV au cours d'une étude randomisée, IgIV versus IgIV plus ciclosporine donnée à 5 mg/kg pendant 5 jours. Les patients ayant reçu IgIV plus ciclosporine ont développé 14 % d'anévrismes versus 31 % dans le groupe sans ciclosporine.

### Cytotoxiques

Des agents cytotoxiques tels que le cyclophosphamide ont été utilisés pour des patients atteints de MK particulièrement réfractaire. Ce traitement doit être réservé à des situations critiques et après un avis d'expert.

## 4.4 Prise en charge des complications cardiaques

### 4.4.1 Prise en charge des complications cardiaques pendant la phase aiguë de la maladie

Les bénéfices des IgIV sont la réduction de la prévalence des anévrismes coronaires, la récupération plus rapide des dysfonctions du ventricule gauche et la prévention de la dysfonction endothéliale tardive.

Un traitement plus intensif associant d'emblée IgIV et corticoïdes, permettrait d'augmenter le taux de régression des anévrismes coronaires de 68 % à 91 % (ref abstract Friedmann 2016, JAHA).

L'aspirine est ensuite donnée à dose anti-agrégante (3 à 5 mg/kg/j ou de façon plus pratique 50 mg /j avant l'âge d'un an et 100 mg/j après un an) durant six semaines s'il n'y a pas d'atteinte coronaire ou seulement une dilatation se normalisant dans les six semaines. Si la dilatation persiste, il faut continuer l'aspirine jusqu'à normalisation. S'il y a un anévrisme coronaire de petite taille, il faut maintenir l'anti-agrégation plaquettaire avec possibilité d'arrêt en cas de normalisation. Si l'anévrisme est au moins de moyenne taille ( $\geq 5$  et  $< 10$  mm), il faut continuer l'aspirine à dose anti-agrégante à vie.

### 4.4.2 En cas d'anévrismes coronaires géants précoces

Un traitement anticoagulant par l'héparine à dose hypocoagulante est débuté en urgence. Un anévrisme géant est défini par une taille  $\geq 8$  mm ou un Z-Score  $\geq 10$ .

Une éducation aux AVK doit être faite et validée avant le retour à domicile, pour limiter au maximum les complications induites par ce traitement.

#### Encadré : prescription d'héparine chez l'enfant

Lorsqu'une dose de charge est nécessaire, parce que l'on souhaite une anticoagulation immédiate par héparine non fractionnée en IV (HNF) à la dose de 75 à 100 UI/kg puis la dose d'entretien d'HNF est de 500 UI/kg/j en IVSE. L'activité antiXa doit être comprise entre 0,35 et 0,7 UI/mL.

Cependant, les recommandations actuelles préconisent surtout l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Les posologies usuelles de la principale HBPM utilisée en pédiatrie sont données à titre indicatif

- Enoxaparine 1,5 mg/kg/12 h ou 150 UI/kg/12 h avant 3 mois
- Enoxaparine 1,2 mg/kg/12 h ou 120 UI/kg/12 h entre 3 mois et 2 ans
- Enoxaparine 1 mg/kg/12 h ou 100 UI/kg/12 h à partir de 2 ans.
- L'activité antiXa qui doit être comprise entre 0,5 et 1 UI/mL.

L'héparinothérapie est relayée par un traitement oral anticoagulant par antivitamine K (AVK). L'INR doit être compris entre 2 et 3.

La warfarine (coumadine) peut être débutée, avec un premier INR à J 3, selon le poids de l'enfant:

- $< 20$  kg : commencer avec 2 mg/j

- 20- 30 kg : commencer avec 3 mg/j
- > 30 kg : commencer avec 5 mg/j

#### **4.4.3 Traitement de la dysfonction myocardique aiguë et de l'état de choc (cf chapitre 7)**

Même si l'instabilité hémodynamique est en règle générale rapidement contrôlée à la suite de l'administration d'agents inotropes et vasopresseurs (noradrénaline, adrénaline, dobutamine et dopamine) et de diurétiques, une dysfonction systolique modérée du ventricule gauche peut persister.

#### **4.4.4 Prévention de la thrombose chez les patients ayant une atteinte coronaire**

Tous les patients sont rapidement traités par une dose d'aspirine anti-agrégante plaquettaire, dont la durée est définie par le type et l'évolution des lésions coronaires (voir tableau 9).

Pour les anévrismes coronaires rapidement expansifs, une anticoagulation par héparine (HBPM) en association à l'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire est indiquée (recommandation classe IIa). On fera un relai AVK avec un INR cible entre 2 et 3 si le Z score est  $\geq 10$  ou la valeur absolue  $\geq 8$  mm.

Chez les patients à risque accru de thrombose, par exemple ayant un anévrisme géant, une histoire récente de thrombose d'artère coronaire, une « trithérapie » par une bi anti-agrégation plaquettaire (aspirine et clopidogrel) et un anticoagulant par AVK ou HBPM doit être considérée (recommandation classe IIb).

L'ibuprofène et d'autres AINS avec action potentielle sur la voie de la cyclooxygénase peuvent être nocifs en interagissant et diminuant l'effet de l'aspirine dans son action anti-agrégante.

#### **4.4.5 Traitement de la thrombose coronaire**

Une dégradation soudaine de la fonction ventriculaire ou des anomalies de l'ECG doivent faire suspecter le diagnostic de thrombose coronaire et faire doser la troponine.

En cas de thrombose confirmée, un traitement thrombolytique peut être administré comprenant une dose de tPA (tissue-type plasminogen activator) à 0,5 mg/kg/h durant 6h, en addition à l'aspirine faible dose et à l'héparine faible dose 10 U/kg/h avec un monitoring rigoureux des paramètres de la coagulation pour éviter les accidents hémorragiques, en maintenant le fibrinogène à  $> 10$  g/L et les plaquettes à  $> 50\ 000/\text{mm}^3$ . Après la fin de l'administration du tPA la dose d'héparine est augmentée jusqu'à celle appropriée pour le poids de l'enfant, puis le thrombus doit être réévalué à l'échographie.

Il faut également discuter d'une imagerie de type coronarographie pour objectiver la thrombose et éventuellement faire un geste de revascularisation interventionnelle si nécessaire. Chez les

patients de taille suffisante, une revascularisation par cathétérisme est une alternative au traitement thrombolytique.

Des morts subites liées à un infarctus peuvent survenir plusieurs années après une MK chez des patients ayant une sténose coronaire séquellaire. La prescription de bêta-bloquant doit être faite en cas de séquelles ischémiques et les statines ont été proposées comme traitement adjuvant (recommandation classe IIb).

Un infarctus du myocarde peut augmenter à terme l'incidence de tachycardie ventriculaire. Les patients ayant une atteinte sévère du myocarde devraient avoir une surveillance étendue du rythme cardiaque (Holter) pour mieux évaluer la nécessité d'un traitement anti-arythmique.

### ► **Cathétérisme et interventions chirurgicales des artères coronaires**

#### - **Syndromes coronaires aigus (SCA)**

Les syndromes coronaires aigus comprennent les SCA ST+ (avec sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme), les SCA ST- et les angors instables. Les patients atteints de la MK peuvent avoir un SCA ST+ suite à une thrombose d'un anévrisme à la phase aiguë/subaiguë, une thrombose d'un anévrisme géant résiduel ou une rupture de plaque d'athérosclérose à l'âge adulte.

Chez les jeunes patients à la phase aiguë ou subaiguë de la maladie, la meilleure option serait un traitement thrombolytique systémique ou une anti-agrégation intraveineuse. Une angioplastie peut être discutée mais un pontage ne doit pas être envisagé.

Les patients atteints de la MK peuvent avoir un SCA ST- ou un angor instable suite à un thrombus non occlusif ou une progression des sténoses calcifiées. En cas de thrombose, le traitement adapté serait un traitement thrombolytique et une anticoagulation plus intensive. En cas de sténoses calcifiées, une revascularisation peut être envisagée.

Les patients avec angor stable doivent avoir une revascularisation s'il y a une atteinte du tronc commun symptomatique, une répercussion sur son mode de vie ou s'il présente des facteurs de haut risque d'ischémie. La méthode de choix est le pontage aorto-coronaire même si une angioplastie peut être envisagée.

#### - **Pontage aorto-coronaire ou angioplastie ?**

Il y a plusieurs arguments en faveur du pontage plutôt que l'angioplastie. Les patients avec atteinte d'un tronc principal à gauche, plusieurs atteintes coronaires, dysfonction ventriculaire gauche ou les patients diabétiques devraient être traités par pontage. Il faut préférer les artères mammaires dont la longueur et le diamètre continuent à grandir avec la croissance de l'enfant, contrairement à la veine saphène.

Les arguments en faveur d'une angioplastie sont l'atteinte unique d'une coronaire, une atteinte multiple mais avec des lésions focales facilement traitables, une fonction ventriculaire gauche normale et une absence de diabète. L'angioplastie est favorisée chez les enfants plus grands et

chez les jeunes adultes. Elle peut aussi être envisagée chez les patients avec de nombreuses comorbidités rendant le pontage à haut risque.

#### - **Transplantation cardiaque**

Un petit nombre de patients atteints d'une dysfonction myocardique sévère irréversible, d'arythmies ventriculaires sévères, ou de lésions coronaires sévères non traitables par cathétérisme ou pontage suite à la MK, ont eu une transplantation cardiaque. Cette transplantation peut être requise quelques semaines après le début de la maladie ou jusqu'à 20 ans après la phase aiguë. Elle a été réalisée aussi bien chez des enfants que chez des adultes.

## 4.5 **Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie**

Un programme d'éducation thérapeutique du jeune patient suivi pour une MK peut être conçu en faisant référence à la définition de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il comprend un contrat éducatif établi entre le soignant et le soigné et la signature d'un consentement. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient tout en lui prodiguant des soins de qualité. Il s'organise en différentes séances d'éducation (initiale puis de renforcement +/- de reprise). Si le patient est sous AVK à vie, il pourra aussi être inscrit dans un programme d'ETP dédié aux enfants sous AVK.

La séance **initiale** permet de :

- Faire le diagnostic éducatif. Il s'agit d'évaluer les compétences et les connaissances déjà acquises sur la maladie, d'établir les objectifs d'action pour le soin à la maison, d'aider le patient à les atteindre en conciliant les contraintes de la vie quotidienne et de la maladie.
- Fournir aux patients une connaissance théorique et des informations sur la maladie, les modalités de surveillance, la pratique du sport, la puberté.
- Donner l'occasion aux familles de rencontrer et d'échanger avec des familles confrontées aux mêmes pathologies et au même traitement.
- Évaluer la qualité de vie des patients.

Les séances de renforcement et ou de reprise visent à :

- Faire des rappels sur la maladie et les signes évocateurs de complications (tachycardie, malaise, douleur d'infarctus du myocarde)
- Partager des expériences entre familles, les infirmières d'éducation et les médecins.
- Contrôler de manière ludique les connaissances à travers un jeu éducatif collectif et assurer le suivi du diagnostic éducatif.
- Évaluer la qualité de vie de manière séquentielle.

L'ensemble des éléments de chaque journée d'ETP doit être colligé dans un dossier d'éducation thérapeutique spécifique et consultable par le patient et l'équipe médicale. Un courrier est systématiquement envoyé au médecin traitant.

Le fait d'échanger autour de la maladie pendant ces séances, et cela avec plusieurs familles, permet à l'équipe d'évaluer les connaissances acquises de manière ludique et collective tout en donnant à chaque famille les compétences pour réagir face aux situations de la vie courante.

L'éducation thérapeutique du patient permet ainsi de réaliser une prise en charge globale du patient en le remettant dans son contexte psychosocial. Il s'agit d'une pratique de soin « humanisée » qui considère un patient et non une maladie. Le patient devient ainsi acteur dans sa prise en charge.

Le mode de vie des enfants doit être le plus normal possible. Il n'y a pas de situation cardiologique qui doive entraver la vie des enfants. Le traitement doit être optimal et agressif si nécessaire pour donner toutes les chances au patient de se développer normalement. La pratique du sport est indispensable et nécessite de mettre en place des mesures adaptées à l'enfant et éviter toute exclusion.

#### **4.5.1 Intérêt de l'éducation thérapeutique?**

En l'absence de normalisation du réseau coronaire, l'évolution peut se faire vers la persistance d'une dilatation anévrysmale, une thrombose ou une sténose. Chez les patients avec anomalie coronaire persistante, l'incidence des sténoses, d'autant plus élevée que l'anévrysme est gros initialement, continue à augmenter de façon linéaire dans le temps. Le risque d'infarctus est maximal dans l'année qui suit le début de la maladie, mais celui-ci peut également survenir à l'âge adulte après une MK oubliée ou méconnue. Chez les patients dont la coronarographie s'est normalisée, le mécanisme de « disparition » des anévrysmes coronaires est une prolifération myo-intimale qui vient combler l'anévrysme, aboutissant à une normalisation du diamètre luminal mais pas du vaisseau en lui-même. Ils restent donc anormaux et à risque.

Pour toutes ces raisons, les patients avec séquelles coronaires doivent connaître leur maladie et être sensibilisés à la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaires.

#### **4.5.2 Prévention des facteurs de risque cardiovasculaires**

Depuis 2011, il est admis que les patients gardant un anévrysme coronaire sont considérés comme à haut risque cardiovasculaire et ceux dont l'anévrysme a régressé sont considérés comme à risque cardiovasculaire modéré. Plusieurs études ont montré que le taux d'HDL diminuait à la phase aiguë de la MK, avec parfois une augmentation des triglycérides et une diminution d'apolipoprotéines. Les taux bas d'HDL peuvent persister après la phase aiguë, en particulier chez les patients ayant une atteinte coronaire sévère. Par ailleurs les patients atteints de la MK seraient prédisposés à plus de surpoids et d'obésité, probablement lié au mode de vie avec une diminution de l'exercice physique. Il est donc important d'éduquer tout patient à lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaires et informer que la consommation de cocaïne peut être extrêmement délétère chez les patients ayant une atteinte coronaire.

### **4.6 Recours aux associations de patients**

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par leur médecin, les centres de référence et/ou de compétences, les sites Internet institutionnels et Orphanet (voir Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients).

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients, les soignants, les institutions médico-sociales et administratives.

L'association France Vascularites, créée en 2006, est une association loi 1901 reconnue d'intérêt général. Elle est composée de patients atteints de vascularites, de leurs proches et de membres bienfaiteurs. Elle permet de créer des liens entre les patients afin de rompre l'isolement et de mettre en commun expériences et informations. Elle peut contribuer à l'amélioration du parcours de santé du patient en s'appuyant sur les réseaux de prise en charge reconnus. L'association diffuse, auprès des médecins, des informations validées par son conseil scientifique. Elle contribue à promouvoir la recherche médicale et organise des événements caritatifs pour soutenir la recherche.

Plusieurs actions sont menées pour aider les patients à vivre avec la maladie au quotidien :

- Permanence téléphonique 09 87 67 02 38 et messagerie électronique : [association.vascularites@gmail.com](mailto:association.vascularites@gmail.com)
- Organisation de réunions d'information (présentiel ou webconférence) pour les patients avec le concours des spécialistes.
- Organisation de rencontres entre patients.
- Stages en laboratoire pour comprendre le mécanisme biologique des vascularites, vulgariser le vocabulaire employé par les médecins, savoir interpréter les résultats d'analyses sanguines...
- Développement d'outils connectés (fiches d'auto-suivi, jeu sérieux d'éducation...) pour aider les patients à mieux comprendre leur maladie.
- Production de fiches informatives sur les vascularites, les traitements, la scolarité, les différentes aides...
- Promouvoir l'éducation thérapeutique du patient et des aidants (ETP) sur le territoire.

L'association France Vascularites a créé une « branche » Maladie de Kawasaki en 2017 afin de développer des actions spécifiques pour cette vascularite :

Instauration de référents (parents) spécifiques pour la MK afin d'aider et d'orienter les patients et leurs proches.

- Recueil des problématiques quotidiennes rencontrées par les patients et leurs parents/proches.
- Poster diagnostic.
- Organisation de réunions d'informations et web conférences dédiées.
- Fiches informatives pour le grand public, pour les élèves, pour les enseignants...
- Intégrer les programmes d'ETP pédiatrique.
- Formation de parents experts.

## **4.7 Retentissement sur le quotidien**

Dans certain cas, la MK peut évoluer vers une incapacité ou une invalidité. Chez l'enfant, les maladies chroniques peuvent se définir comme des perturbations durables (au moins 6 mois) de l'état de santé, nécessitant une prise en charge prenant en compte la complexité et la sévérité de la pathologie, l'âge de l'enfant et son environnement familial.

Une enquête auprès de 105 patients et leurs proches, menée par l'association de patients France Vasculaires, a fait ressortir des symptômes dits « secondaires » dans la maladie de Kawasaki plutôt en faveur des patients concernés par des formes sévères ou incomplètes de la maladie. Ces symptômes secondaires peuvent entraîner un fort absentéisme scolaire (47 % des répondants). Les symptômes secondaires les plus fréquents cités par les familles sont : céphalées ; grande fatigue et/ou perte d'énergie ; irritabilité ; douleurs articulaires ; douleurs abdominales ; sensibilité accrue aux infections ; hyperactivité ; perte d'appétit. <https://www.association-vascularites.org/accueil/nos-actions/enquetes/questionnaire-symptomes-secondaires-maladie-de-kawasaki>

Concernant la scolarité, en cas de séquelles cardiaques et/ou de grande fatigabilité et pour les enfants sous AVK, un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) pourra être mis en place. Ce document précise les modalités d'adaptation et d'accueil à apporter à la vie de l'enfant ou de l'adolescent en collectivité (crèche, école, collège, lycée, centre de loisirs). Le PAI peut concerner le temps scolaire, mais aussi le temps périscolaire (PAIP Projet d'Accueil Individualisé Périscolaire).

Dans certaines situations complexes, un des deux parents peut être amené à cesser de travailler pour coordonner l'organisation familiale (rendez-vous médicaux, paramédicaux, scolarité...). Plusieurs dispositifs peuvent être mis en place dans cette optique : Congé de présence parental (il n'est pas rémunéré mais peut donner lieu au versement d'une allocation par la CAF (Caisse d'Allocation Familiale) ou la MSA (Mutualité Sociale Agricole) pour les personnes qui relèvent du régime agricole) ; d'AJPP (Allocation Journalière de Présence Parentale) délivrée par la CAF ou la MSA.

D'autres ressources peuvent être sollicitées auprès de la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) : l'AEEH (Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé) (versée par la CAF ou la MSA) ; la PCH (Prestation de Compensation du Handicap) ; les différentes cartes CMI (Carte Mobilité Inclusion) d'invalidité, de stationnement ou de priorité ; l'AAH (Allocation Adulte Handicapé) cette dernière pourra être attribué au jeune adulte à partir de 20 ans.

## **4.8 Vaccination post traitement par immunoglobulines polyvalentes**

### **4.8.1 Vaccins inactivés (inertes)**

La réponse vaccinale aux vaccins inertes n'est pas influencée par l'administration d'immunoglobulines polyvalentes. De même la maladie de Kawasaki *per se* n'entraîne pas de modifications de tolérance vaccinale ou de risque particulier pour le patient. Les patients peuvent (et devront) donc recevoir toutes les vaccinations inertes selon le calendrier vaccinal de la population générale.

### **4.8.2 Vaccins vivants**

Les anticorps dérivés du donneur contenus dans les préparations d'immunoglobulines (IgIV) polyclonales, peuvent inactiver certains vaccins à virus vivant et réduire leur immunogénicité. En conséquence, ces vaccins doivent être différés pendant des périodes variables lorsque des préparations IgIV ont été administrées. En France, la question de l'interférence des anticorps administrés passivement n'est pertinente que pour les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR) et contre la varicelle (VZV). Le taux anticipé d'anticorps naturels contenus dans

les préparations d'IgIV ne devrait pas poser de souci pour les autres vaccins vivants (notamment la fièvre jaune). Le délai nécessaire entre l'administration d'immunoglobulines et ces vaccins vivants dépend de la dose totale d'immunoglobulines administrée :

- 1g/kg : respecter un délai de 10 mois entre l'administration d'immunoglobulines et vaccin ROR ou VZV
- 2g/kg : 11 mois respecter un délai de 11 mois entre l'administration d'immunoglobulines et vaccin ROR ou VZV

Ces intervalles recommandés sont extrapolés à partir d'une demi-vie estimée à 30 jours pour les anticorps acquis passivement et d'une interférence observée avec la réponse immunitaire au vaccin contre la rougeole pendant 5 mois après une dose de 80 mg d'IgG/kg.

Déclarer les cas de maladie de Kawasaki est important pour mieux suivre son évolution épidémiologique, mieux évaluer les effets des traitements et mieux connaître son devenir à long terme.

Contacts :

Registre Kawanet : JIR Cohorte : <https://www.jircohorte.org/>; [francois.hofer@jircohorte.ch](mailto:francois.hofer@jircohorte.ch)

Ou CEREMAIA : site du Kremlin-Bicêtre : [nassima.matsa@aphp.fr](mailto:nassima.matsa@aphp.fr) ou 0145216308 ou 0145213247 ou par Fax : 0145213343

## 5. Suivi

Il est nécessaire d'individualiser le rythme du suivi et le contenu des consultations en tenant compte de l'atteinte cardiaque initiale.

La prise en charge des séquelles de l'atteinte coronaire est guidée par l'évolution de l'anatomie coronaire et la présence ou non d'ischémie myocardique.

### 5.1 Objectifs

La surveillance vise principalement à suivre les traitements anti-inflammatoires.

#### ► L'aspirine

Les doses et la durée du traitement par aspirine étant de plus en plus réduites, le risque d'effet indésirable lié à une utilisation à dose anti-inflammatoire devient limité. Toutefois, le syndrome de Reye, risque décrit chez les enfants prenant des dérivés salicylés durant une varicelle ou une grippe, a aussi été rapporté chez des patients prenant de l'aspirine à dose anti-inflammatoire durant une période prolongée après une MK. Ainsi, un patient se présentant avec une MK associé à une grippe, devrait être traité avec des IgIV sans aspirine, un usage alternatif d'antipyrétique et un autre anti-agrégant plaquettaire devrait être considéré pour un minimum de deux semaines.

#### ► Les corticoïdes

L'emploi de fortes doses de corticoïdes implique de nombreux effets indésirables. Les effets immédiats sont ceux d'une rétention hydro sodée (particulièrement quand des bolus de 15-30 mg/kg sont utilisés), avec HTA, troubles du rythme (hypokaliémie) et risque de défaillance cardiaque. Les autres risques immédiats sont métaboliques (hyperglycémie), osseux (ostéonécrose aseptique) et centraux avec excitation (plus rarement ralentissement/dépression) psychomotrice. Les effets observés après 10 jours de traitement sont l'excitation, l'hyperphagie, les troubles métaboliques (intolérance au sucre, variation de la répartition des graisses, amyotrophie, ostéopénie). Le risque infectieux doit être systématiquement évalué, surtout en cas de réapparition de fièvre sous traitement par corticoïdes.

#### ► Les biothérapies

Elles ont en commun d'augmenter le risque infectieux. L'évaluation du risque de tuberculose devra systématiquement être fait avant de débuter une biothérapie par l'interrogatoire (retour d'une zone à risque, contact avec un sujet malade, immunodépression connue) et la réalisation d'une radiographie des poumons. L'utilisation du kineret nécessite un suivi de la numération formule sanguine (risque de leucopénie) et également du bilan hépatique (transaminases, bilirubine, gGT) car des hépatites médicamenteuses ont déjà été rapportées.

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est idéalement coordonné par le médecin ayant une expertise dans la MK, le plus souvent un pédiatre hospitalier assisté d'un cardiologue pédiatrique. Le médecin ou pédiatre généraliste optimisera la coordination des soins proposés. D'autres médecins spécialistes peuvent être amenés à intervenir dans le suivi des patients : dermatologue, neurologue, médecin vasculaire, hématologue. D'autres professionnels de santé peuvent être sollicités : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, pédopsychologue, pédopsychiatre, assistant social, médecines complémentaires (sophrologie, hypnose, méditation...)...

### **5.3 Rythme et contenu des consultations pédiatriques**

Tout patient ayant une maladie de Kawasaki doit être revu en consultation de pédiatrie dans les 15 jours suivant sa sortie de l'hôpital, puis à 6 semaines puis à 3 mois. En l'absence de complication, il pourra être revu annuellement soit par le même service soit par son médecin traitant dûment informé.

Les trois premières consultations de suivi serviront à évaluer le maintien de la rémission clinique (absence de fièvre et d'autre signe de MK) et biologique (normalisation de la CRP). Elles permettront aussi la surveillance et de décider de l'arrêt des traitements anti-inflammatoires s'ils sont encore en cours. Elles permettront la détection des symptômes secondaires de la maladie (céphalées, troubles du sommeil, fatigue ou surdité). Les autres consultations serviront à l'évaluation du développement global de l'enfant, à reprendre le schéma vaccinal si nécessaire et permettront aussi souvent de rassurer la famille. Les enfants ayant eu des complications cardiaques nécessiteront des visites plus fréquentes en alternance avec les consultations de cardiologie pour décider ensemble de la stratégie thérapeutique et des adaptations en vie quotidienne le cas échéant.

Le suivi cardiologique sera effectué de façon concertée avec le suivi pédiatrique.

### **5.4 Principe de suivi des complications cardiaques**

Tableau 9 : Planification du rythme et contenu de la consultation de suivi cardiologique en fonction du risque

Niveau de risque	Traitement	Éducation thérapeutique et sport	Suivi
1 : aucune anomalie coronaire	Aspirine 6 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éducation FDRCV</li> <li>Activité physique normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt du suivi cardio à partir de la 6ème semaine</li> <li>Aucun examen complémentaire supplémentaire</li> </ul>
2 : dilatation uniquement	Aspirine 6 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éducation FDRCV</li> <li>Activité physique normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si normalisation de la dilatation après 6 semaines, arrêt du suivi cardiologique</li> <li>Si dilatation persistante après 6 semaines,</li> <li>Suivi tous les 2-5 ans</li> </ul>
3.1 : petit anévrisme, actuel ou persistant	Aspirine à vie +/-statine (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éducation FDRCV</li> <li>Activité physique normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consultation tous les ans <math>\alpha</math></li> <li>Recherche tous les 2-3 ans d'une ischémie myocardique inductible*</li> <li>Éventuelles explorations complémentaires invasives tous les 3-5 ans <math>\Omega</math></li> </ul>
	Aspirine 1 an minimum et arrêt si normalisation +/-statine (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éducation FDRCV</li> <li>Activité physique normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consultation tous les 1-3 ans <math>\alpha</math></li> <li>Recherche tous les 3-5 ans d'une ischémie myocardique inductible*</li> <li>Éventuelles explorations complémentaires invasives si ischémie <math>\Omega</math></li> </ul>
4.1 : anévrisme moyen, actuel ou persistant	Aspirine à vie +/- double anti-agrégation plaquettaire (recommandation IIb) +/- statine (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éducation FDRCV</li> <li>Activité physique normale, sport de compétition selon les tests d'induction d'ischémie.</li> <li>Pas de sport de contact si double anti-agrégation plaquettaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consultation tous les ans <math>\alpha</math></li> <li>Recherche tous les 1-3 ans d'une ischémie myocardique inductible*</li> <li>Éventuelles explorations complémentaires invasives tous les 2-5 ans <math>\Omega</math></li> </ul>

4.2 : anévrisme moyen, ayant régressé en un petit anévrisme	Aspirine à vie +/- double anti-agrégation plaquettaire (recommandation IIb) +/-statine (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éducation FDRCV</li> <li>• Activité physique normale, sport de compétition selon les tests d'induction d'ischémie.</li> <li>• Pas de sport de contact si double anti-agrégation plaquettaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation tous les ans <math>\alpha</math></li> <li>• Recherche tous les 2-3 ans d'une ischémie myocardique inducible*</li> <li>• Éventuelles explorations complémentaires invasives tous les 3-5ans <math>\Omega</math></li> </ul>
4.3 : anévrisme moyen ayant régressé totalement ou dilatation uniquement	Aspirine à vie +/-double anti-agrégation plaquettaire si ischémie myocardique inducible (recommandation IIb) +/-statine (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éducation FDRCV</li> <li>• Activité physique normale, sport de compétition selon les tests d'induction d'ischémie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation tous les ans <math>\alpha</math></li> <li>• Recherche tous les 2-4 ans d'une ischémie myocardique inducible*</li> <li>• Éventuelles explorations complémentaires invasives si ischémie <math>\Omega</math></li> </ul>
5.1 : anévrisme géant, actuel ou persistant	Aspirine à vie AVK pour INR 2-3 +/-double anti-agrégation plaquettaire si anévrismes distaux et extensifs ou si antécédent de thrombose d'artère coronaire (recommandation IIb) +/-statine (recommandation IIb) +/-bétabloquant (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éducation FDRCV</li> <li>• Activité physique normale, sport de compétition selon les tests d'induction d'ischémie.</li> <li>• Pas de sport de contact si double anti-agrégation plaquettaire ou anti-coagulation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation tous les 6 mois <math>\alpha</math></li> <li>• Recherche tous les 6-12 mois d'une ischémie myocardique inducible*</li> <li>• Explorations complémentaires invasives (<math>\Omega</math>) durant la première année puis éventuellement tous les 1-5 ans</li> </ul>

<b>5.2 : anévrisme géant ayant régressé en un anévrisme moyen</b>	Aspirine à vie +/-Double anti-agrégation plaquettaire (recommandation IIb) +/-statine (recommandation IIb) +/-béta-bloquant (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éducation FDRCV</li> <li>• Activité physique normale, sport de compétition selon les tests d'induction d'ischémie.</li> <li>• Pas de sport de contact si double anti-agrégation plaquettaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation tous les ans α</li> <li>• Recherche tous les ans d'une ischémie myocardique inducible*</li> <li>• Éventuelles explorations complémentaires invasives tous les 2-5ans Ω</li> </ul>
<b>5.3 : anévrisme géant ayant régressé en un petit anévrisme</b>	Aspirine à vie +/-statine (recommandation IIb) +/-béta-bloquant (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éducation FDRCV</li> <li>• Activité physique normale, sport de compétition selon les tests d'induction d'ischémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation tous les ans α</li> <li>• Recherche tous les 1-2 ans d'une ischémie myocardique inducible*</li> <li>• Éventuelles explorations complémentaires invasives tous les 2-5ans Ω</li> </ul>
<b>5.4 : anévrisme géant, ayant régressé totalement ou dilatation uniquement</b>	Aspirine à vie +/-statine (recommandation IIb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éducation FDRCV</li> <li>• Activité physique normale, sport de compétition selon les tests d'induction d'ischémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation tous les ans α</li> <li>• Recherche tous les 2-3 ans d'une ischémie myocardique inducible*</li> <li>• Éventuelles explorations complémentaires invasives tous les 2-5ans Ω</li> </ul>

FDRCV : facteurs de risque cardio-vasculaires

α Consultation : ECG, échocardiographie, épreuve d'effort (dès que réalisable)

\*peut inclure une échographie de stress, une IRM de stress, un PETscan et une scintigraphie myocardique de perfusion

Ω explorations complémentaires avec angiographie invasive (coronarographie) ou coroscanner, IRM.

### 5.4.1 En phase aiguë

**Stratification du risque.** L'expérience clinique de la maladie de MK nous a appris qu'il est raisonnable de stratifier les patients en fonction de leur niveau de risque relatif d'ischémie myocardique, qu'il soit lié à une thrombose des artères coronaires ou à des sténoses/occlusions. Cette stratification permet d'individualiser la gestion à long terme du patient en ce qui concerne la fréquence du suivi clinique et des tests diagnostiques, l'évaluation et la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire, la thérapie médicale, la thromboprophylaxie, l'activité physique et le conseil en matière de procréation.

Un schéma de stratification du risque a été récemment proposée basé sur l'aspect échocardiographique des coronaires selon les recommandations de l'American Heart Association éditées en 2017, permettant de définir une stratégie gradée de suivi à long terme. La stratification du risque repose d'abord sur le score Z maximal du patient à tout moment et dans toute branche. La stratification du risque est ensuite modifiée par le score Z maximal dans une branche au moment de l'évaluation actuelle. Cette échelle comporte 5 niveaux de risque :

STRATIFICATION DU NIVEAU DE RISQUE	
<b>Niveau 1</b>	1 Aucune atteinte à aucun moment (score Z toujours <2)
<b>Niveau 2</b>	2 Dilatation uniquement (score Z 2 à <2,5)
<b>Niveau 3</b>	3 Petit anévrisme (score Z $\geq 2,5$ à <5)
	3.1 Actuel ou persistant
	3.2 Diminution jusqu'à dilatation seulement ou dimension luminale normale
<b>Niveau 4</b>	4 Anévrisme moyen (score Z $\geq 5$ à <10, et dimension absolue <8 mm)
	4.1 Actuel ou persistant
	4.2 Diminution jusqu'à un petit anévrisme
	4.3 Diminution jusqu'à dilatation seulement ou dimension luminale normale
<b>Niveau 5</b>	5 Anévrisme large et géant (score Z $\geq 10$ , ou dimension absolue $\geq 8$ mm)
	5.1 Actuel ou persistant
	5.2 Anévrisme réduit à moyen
	5.3 Diminution jusqu'à l'anévrisme de petite taille
	5.4 Diminution jusqu'à la dilatation seulement

Bien que le schéma de stratification du risque repose principalement sur les scores Z maximaux des artères coronaires, dérivés de l'échocardiographie, d'autres caractéristiques des artères coronaires et d'autres complications cardiaques non coronaires peuvent également influencer les décisions concernant la spécification du risque. Ces caractéristiques supplémentaires peuvent en outre être dérivées d'autres modalités d'imagerie.

#### Autres caractéristiques cliniques supplémentaires pouvant augmenter le risque d'ischémie myocardique à long terme (selon Mc Crindle):

- Longueur plus importante et localisation distale des anévrismes qui augmentent le risque de stase du flux
- Nombre total d'anévrismes élevé
- Un plus grand nombre de branches touchées

• Présence d'irrégularités luminales
• Caractérisation anormale de la paroi du vaisseau (calcification, prolifération luminale, prolifération myofibroblastique)
• Présence d'anomalies fonctionnelles (vasodilatation altérée, réserve de flux altérée)
• Absence ou mauvaise qualité des vaisseaux collatéraux
• Revascularisation antérieure
• Thrombose antérieure de l'artère coronaire
• Infarctus du myocarde antérieur
• Présence d'un dysfonctionnement ventriculaire

Cette stratification permet d'individualiser la gestion à long terme du patient en ce qui concerne la fréquence du suivi clinique et des tests diagnostiques, l'évaluation et la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire, la thérapie médicale, la thromboprophylaxie. La fréquence et le contenu des consultations de suivi est résumé dans le tableau 8.

### **Évaluation de l'ischémie inductible chez les patients présentant des anévrismes coronaires (Mc Crindle)**

Chez les patients présentant des anévrismes coronaires, la pathologie (thrombose, prolifération myofibroblastique luminale) augmente le risque de sténoses et d'obstructions. Il est donc recommandé de surveiller périodiquement l'ischémie myocardique inductible, le moment de la première évaluation et la fréquence des tests ultérieurs dépend de la gravité des anomalies maximales et actuelles des artères coronaires.

Le choix de la modalité de surveillance de l'ischémie myocardique inductible doit tenir compte de l'expertise de l'établissement, avec une préférence pour le stress physiologique par l'exercice plutôt que le stress pharmacologique, et en minimisant la dose de radiation cumulée et les risques pour le patient.

**Recommandations pour le dépistage de l'ischémie inductible.** Il est raisonnable d'utiliser l'échocardiographie de stress ou l'IRM cardiaque, l'imagerie d'effort scintigraphique ou la tomographie par émission de positons (TEP) pour évaluer l'ischémie myocardique inductible. Les tests électrocardiographiques d'exercice sur tapis roulant ne doivent pas être utilisés seuls.

**Recommandation pour l'évaluation des patients présentant une ischémie myocardique inductible.** La prise en charge des patients présentant des signes d'ischémie inductible lors de l'examen et qui présentent des sténoses ou occlusions coronaires importantes à l'imagerie avancée est à établir par une équipe de cardiologie spécialisée et compétente pour effectuer des interventions coronaires par cathéter et chirurgicales.

**Rôle de l'imagerie cardiovasculaire avancée et de l'évaluation fonctionnelle.** L'impact cardiovasculaire à long terme de la MK peut se manifester non seulement par une distorsion de la géométrie luminale des coronaires, mais aussi par des modifications de la structure et de la fonction de l'endothélium et de la paroi artérielle, ainsi que du myocarde. Des méthodes d'imagerie avancées peuvent aider à caractériser le remodelage vasculaire, la réserve de flux, le dysfonctionnement endothélial et la fibrose myocardique, chacun de ces éléments pouvant

influencer le pronostic et les risques de patients sélectionnés présentant une implication importante des artères coronaires.

En résumé, les patients ayant des antécédents de MK et des anomalies coronaires justifient une stratification des risques, une surveillance de l'ischémie inductible et un suivi à long terme. Les tests doivent inclure une imagerie anatomique des artères coronaires, ainsi qu'une épreuve fonctionnelle à l'effort ou une épreuve d'effort pharmacologique avec échographie. Pour ces patients un suivi spécialisé à long terme est recommandé.

## 5.4.2 Suivi à long terme

### ► Conseils concernant l'activité physique et la procréation

En plus des éléments énumérés dans le tableau 9 et en fonction de la situation individuelle de chaque patient, le praticien peut également informer et conseiller le patient et/ou la famille en matière d'activité physique et de conseils en matière de procréation :

A) Activité physique : il est raisonnable de donner des conseils sur l'activité physique à chaque visite, sans restriction ni précaution. La participation à des sports de compétition ou à des activités de haute intensité doit être guidée par les résultats des tests d'ischémie myocardique ou d'arythmie induite par l'exercice. Pour les patients sous anticoagulation ou double thérapie antiplaquettaire, les activités impliquant un risque de contact corporel, de traumatisme ou de blessure doivent être restreintes ou modifiées.

B) Conseil en matière de procréation : il est raisonnable de fournir des conseils sur la contraception adaptée à l'âge. Il est raisonnable de recommander que la grossesse soit supervisée par une équipe multidisciplinaire comprenant un cardiologue et de modifier la gestion de la thromboprophylaxie pendant la grossesse et l'accouchement.

### ► Suivi psychosocial.

Après la MK, presque tous les enfants retrouvent leur état de santé fonctionnel de base. Les rapports sur le bien-être psychosocial général rassurent sur le fait que la MK n'affecte pas la qualité de vie à long terme chez la majorité des patients. De même, il n'a pas été démontré que la MK avait des effets à long terme sur le développement cognitif ou les performances scolaires. Les patients ayant des antécédents de MK obtiennent des scores similaires ou meilleurs sur la santé physique et psychosociale lorsque les questionnaires sont remplis par leurs parents. L'association entre la MK et les troubles de comportement n'est pas démontrée. Plusieurs études ont suggéré que les parents continuent à s'inquiéter à long terme de la santé de leur enfant après la MK, et ceci indépendamment de l'état des artères coronaires de leur enfant. Les prestataires de soins de santé doivent accompagner les familles tout au long de la maladie. Les patients et les familles sont confrontés à des facteurs de stress au cours d'une maladie aiguë, notamment l'hospitalisation, les procédures médicales et l'incertitude quant à l'issue à court et long terme. Les enfants atteints d'anévrismes coronaires doivent faire face à une maladie chronique parfois sévère qui nécessite des tests médicaux et des médicaments en continu. Les peu nombreux patients sous anticoagulation ou souffrant de séquelles cardiaques, doivent adapter leur activité physique.

- ▶ **Par conséquent, les prestataires des soins doivent déterminer au cas par cas si un patient ou une famille doit bénéficier du soutien d'un psychologue ou d'un travailleur social** **Projet d'Accueil Individualisé**

Tous les patients avec une atteinte cardiovasculaire de niveau 3 et plus doivent bénéficier d'un Projet d'Accueil Individualisé permettant de définir les instructions de soins et/ou de transfert vers un centre spécialisé en cas de symptômes évocateurs d'ischémie myocardique survenant par exemple au cours des activités scolaires.

## 6. Formes particulières chez l'adulte

La MK peut très rarement toucher l'adulte (MKA) (43 cas dans une étude française multicentrique rétrospective entre 1967 et 2015). Dans cette étude, la MK était certaine dans 79 % des cas, probable dans 21 % des cas (selon les critères Newburger 2004, Annexe 5). L'âge moyen était de 31 ans +/-12 [18-68], le sexe ratio (H/F) 1,2.

La fièvre élevée et les signes cutanéomuqueux étaient constants, avec une atteinte préférentielle des extrémités des membres et de la cavité buccale. La caractéristique desquamation, la chéilite, la conjonctivite étaient présentes dans plus 70 % des cas, les adénopathies dans 56 % des cas.

Une atteinte cardiaque était détectée chez 44 % des patients : péricardite ou myocardite et atteinte coronaire (vascularite coronaire 23 % et anévrismes coronaires 19 %) compliquée dans 4 cas d'un infarctus du myocarde du fait de l'absence de traitement par retard diagnostique. Les arthromyalgies étaient présentes chez la moitié des patients. D'autres atteintes étaient notées (digestives ou neurologiques). La vascularite touchait rarement les membres (< 10 %) et exceptionnellement les artères digestives. Les manifestations cliniques étaient globalement similaires à celles de l'enfant (Annexe 3), cependant les modifications des extrémités et les arthrites étaient plus fréquentes chez l'adulte.

La CRP était toujours très élevée > 100 mg/L.

L'échographie cardiaque était anormale dans 50 % des cas (péricardite, myocardite, hypokinésie ou anévrisme coronaire). Le coroscaner ou la coronarographie standard étaient plus performants pour les détecter (20 % / 2 %). L'échographie cardiaque, entre des mains expertes, dépiste les lésions précoces hyperéchogènes, mais ne visualise pas toutes les coronaires. Le coroscaner met en évidence l'inflammation pariétale, donc des lésions précoces et l'ensemble des coronaires. La coronarographie dépiste les lésions tardives et les anévrismes.

Le traitement était superposable à celui de l'enfant mais souvent retardé du fait du délai diagnostique. Les immunoglobulines intraveineuses utilisées chez 73 % des patients permettaient d'obtenir une apyrexie dans un délai de 2 jours. L'aspirine était utilisée isolément ou en association avec les IgIV, à dose anti-agrégante (50 %) ou anti inflammatoire (50 %), les corticoïdes dans 16 % des cas.

L'intérêt des IgIV (une cure de 2 g/kg/j sur 2 jours) avant le 10ème jour (voire le 7ème jour), est certain. La réduction de la survenue d'anévrismes coronaires est importante : 15-25% en l'absence de traitement et de 5% lorsqu'un traitement par IgIV + aspirine est débuté avant J7.

L'efficacité des autres thérapeutiques discutées chez l'enfant n'a pas été démontrée chez l'adulte du fait du nombre limité de cas. L'attitude thérapeutique est donc basée sur les recommandations chez l'enfant.

## 7. Formes particulières réanimatoires

Durant la phase aiguë, 2 à 7 % des patients présentent des complications mettant en jeu le pronostic vital et justifiant une hospitalisation en unité des soins intensifs (USI).

Dans une étude récente de 48 patients atteints d'une MK ayant séjourné en USI, Cherqaoui et al ont décrit que la durée moyenne de séjour en USI était de 7,9 jours. Deux enfants (de 3 mois et un an et demi) sont décédés d'un infarctus du myocarde.

Le principal motif d'admission en réanimation ou USI est la dysfonction cardio-vasculaire, le plus souvent secondaire à un choc lié à la MK (Kawasaki Disease Shock Syndrom, KDSS). Le choc est défini par une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène des tissus mettant en jeu le pronostic vital du patient. Dans le cadre du KDSS, ce choc est secondaire à une baisse des résistances vasculaires systémiques, soit une diminution de la pression artérielle moyenne et donc de la perfusion des organes et mène à une défaillance d'organes. Différencier ce choc d'un syndrome de choc toxique peut être difficile. L'analyse de l'échographie avec la présence d'une insuffisance mitrale ou tricuspide, ainsi que l'anémie et la thrombocytose sont des signes précoces en faveur d'un KDSS.

Les autres causes d'admission en réanimation, par ordre décroissant sont : la présence d'un anévrisme géant et/ou d'une myocardite (15 %), des symptômes neurologiques (13 %), une dysfonction multiple d'organes (8 %), un arrêt cardio-respiratoire (4 %) et une insuffisance respiratoire (2 %). Les diagnostics initiaux évoqués étaient un choc toxique/septique (52 %) et un syndrome abdominal aigu (25 %). Des formes incomplètes de MK sont plus fréquemment rencontrées chez les patients en USI et de nombreux cas d'arrêt cardiaque sont rapportés dans les suites d'une forme incomplète de MK.

La thrombose coronaire secondaire à la vascularite peut être une cause d'admission en USI, notamment en cas d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque. Le traitement repose sur le traitement classique de la MK associé à des thérapeutiques spécifiques discutées dans la partie 4.5.4.

En cas de myocardite associée à une MK, se référer au chapitre 3.4.2.

## 8. Transition

La remise d'un « passeport » pour la transition a été montrée comme efficace dans le processus de transition. Celui-ci comporte un dossier médical contenant un courrier médical de synthèse, une copie des différents examens requis dans le suivi des MK avec séquelles coronaires et/ou myocardique (ECG, épreuve d'effort, échographie cardiaque, coroscanner ou coronarographie, test d'ischémie à type d'IRM de perfusion ou de scintigraphie myocardique).

Une synthèse du dossier d'ETP doit également être jointe pour que l'équipe adulte qui prend le relai de l'équipe pédiatrique connaisse les compétences du patient mais aussi son mode de vie et ses objectifs de vie (pratique du sport, études, profession, désir de grossesse, contraception, habitudes de vie et exposition aux toxiques).

Les cardiologues adultes peuvent prendre en charge des patients avec séquelles cardiaques de la MK mais leur connaissance de cette maladie pédiatrique est encore limitée. Les cardiopédiatres doivent donc proposer un programme de transition pour une meilleure prise en charge de ces patients et éviter les ruptures de suivi. Des consultations de transition communes entre le cardio-pédiatre et le cardiologue d'adulte sont recommandées.

Le dispositif respectera les principes généraux de la transition en insistant sur la prévention des facteurs de risques coronaires : prévention du tabagisme à l'adolescence, encouragement de l'activité physique, règles hygiéno-diététiques et adaptation de la contraception.

Plusieurs études en sciences de l'éducation ont montré qu'il existe des invariants dans le dispositif d'éducation thérapeutique du patient qui permettent une bonne transition des patients vers l'âge adulte. L'intégration de ces différents points permet une transition de qualité du jeune adulte ayant eu une MK avec séquelles coronaires dans l'enfance vers un suivi adulte.

Livret transition du CeReMAIA : [BrochureTransition\\_CeReMAIA.pdf \(fai2r.org\)](#)

Onglet dédié à la transition du site FAI<sup>2</sup>R : [La Transition de la pédiatrie aux soins pour adultes - Fai2r](#)

## Annexe 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI<sup>2</sup>R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	GEORGIN-LAVIALLE	Sophie
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	SAADOUN	David

<b>Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES</b>			
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur)	Le Kremlin Bicêtre	KONÉ-PAUT	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Montpellier, CHU	TOUITOU	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Versailles, CH	HENTGEN	Véronique
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	QUARTIER-DIT-MAIRE	Pierre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Paris, AP-HP	MEINZER	Ulrich
<b>Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES</b>			
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Anancy-Genevois, CH	BEREZNE	Alice
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon, CHRU	MAGY-BERTRAND	Nadine
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur-Mer, CHU	MESBAH	Rafik
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen, CHU	AOUBA	Achille
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand, CHU	AUMAITRE	Olivier

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar, CH	BLAISON	Gilles
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon, CHU	BONNOTTE	Bernard
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Ile de la Réunion, CHU	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille, AP-HM	GRANEL	Brigitte
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy, CHRU	WAHL	Denis
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes, CHU	AGARD	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice, CHU	QUEYREL-MORANNE	Viviane
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	PAPO	Thomas

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, GHDCSS	LIDOVE	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	KARRAS	Georges-Alexandre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	HERVIER	Baptiste
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims, CHU	PENNAFORTE	Jean-Loup
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes, CHU	JEGO	Patrick
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen, CHU	BENHAMOU	Ygal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
<b>Centres de compétence PEDIATRIQUES</b>			
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Amiens	DJEDDI	Djamal
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Angers	PELLIER	Isabelle

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Belfort	LOHSE	Anne
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Grenoble	BARBIER	Catherine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marseille	JURQUET	Anne-Laure
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nantes	LACROIX	Sylvie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Orléans	TALMUD	Déborah
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Poitiers	SOLAU-GERVAIS	Élisabeth
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Toulouse	PAJOT	Christine

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Martinique	HATCHUEL	Yves
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Paris, AP-HP	WIPFF	Julien
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Grenoble	PAGNIER	Anne
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Marseille	RETORNAZ	Karine
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Caen	DESDOITS	Alexandra
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Dijon	HUET	Frédéric
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Strasbourg	TERZIC	Joëlle

<p>Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant</p>	<p>Tours</p>	<p>HOARAU</p>	<p>Cyrille</p>
--	--------------	---------------	----------------

## Annexe 2 – Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients



Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et Amylose Inflammatoire et <https://ceremaia.fr/>



Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares [www.fai2r.org](http://www.fai2r.org)



Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre <https://www.orpha.net/>



Collectif d'associations de malades et de parents de malades <https://www.alliance-maladies-rares.org/>



Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades de <https://www.eurordis.org/fr>



Association France Vascularites <https://www.association-vascularites.org/>

Association Française des Aidants <https://www.aidants.fr/>

JADE Jeune AiDants Ensemble <https://jeunes-aidants.com/>



Filière nationale de santé maladies cardiaques héréditaires ou rares <https://www.filiere-cardiogen.fr/>

## Annexe 3 – Poster de sensibilisation à la MK réalisé par l'association de patients

Association france vascularites



# La maladie de KAWASAKI

Le syndrome de Kawasaki est une **MALADIE RARE** qui touche les enfants, et qui peut endommager le cœur si elle n'est pas diagnostiquée à temps. Si votre enfant a une fièvre mal tolérée supérieure à cinq jours, associée à au moins quatre des symptômes suivants, il se peut qu'il soit touché par la maladie de **KAWASAKI**.



**Fièvre inexplicable persistante et mal tolérée (supérieure à cinq jours)**

+



**Gonflement des ganglions lymphatiques**



**Rash cutané (éruption cutanée)**



**Conjonctivite (rougeur du blanc de l'œil)**



**Langue framboisée**



**Lèvres craquelées**



**Rougeurs, œdèmes puis desquamation tardive des extrémités des pieds et/ou des mains (décollement superficiel de la peau)**

## Ne perdez pas de temps consultez votre médecin!

Association France vascularites site : "[www.association-vascularites.org](http://www.association-vascularites.org)".  
7 Rue de l'église 21540 Blaisy-Bas. Tel: 09 87 67 02 38 / 06 31 67 22 92. [association.vascularites@gmail.com](mailto:association.vascularites@gmail.com).

Z.ok

## Annexe 4 – Compte-rendu type d'échographie cardiaque (d'après le protocole Kawakinra)

NOM :

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

POIDS : kg

TAILLE : cm

### ECHOCARDIOGRAPHIE

VGTD.....mm

VGTS.....mm

FE.....%

FR.....%

Dyskinésie segmentaire : oui/non si oui, décrire : .....

Fuite mitrale : oui/non, si oui, grade : .....

Fuite aortique : oui/non, si oui, grade : .....

Aorte ascendante : .....mm Zscore.....

Si anévrisme : le situer et le décrire dans commentaire

Tronc commun : .....mm Zscore..... commentaire : .....

IVA proximale : .....mm Zscore..... commentaire : .....

IVA distale : .....mm Zscore..... commentaire : .....

Circonflexe : .....mm Zscore..... commentaire : .....

Coronaire droite proximale : .....mm Zscore..... commentaire : .....

Coronaire droite moyenne : .....mm Zscore..... commentaire : .....

Coronaire droite distale : .....mm Zscore..... commentaire : .....

Thrombus coronaire : oui/non et localisation.....

Épanchement péricardique : oui/non

Autres : .....

Date

Docteur.....

Un compte rendu d'échocardiographie de maladie de Kawasaki doit comporter les informations de poids et de taille

## Annexe 5 – Critères diagnostiques de la MK chez l'adulte

### Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki de l'adulte (MKA)

(Newburger JW, et al. Circulation 2004)

- Age de survenue des premières manifestations : >18 ans
  - Critères formes typiques
    - fièvre > 5 jours inexpliquée
    - 4 critères sur 5
      - exanthème
      - modification des muqueuses orales
      - modification des extrémités
      - conjonctivite
      - adénopathies
  - MK probable :
    - fièvre > 5 jours inexpliquée
    - atteinte coronaire et 3 critères sur 5
  - MK atypique :
    - fièvre > 5 jours inexpliquée
- et 3 critères (parmi desquamation) et péricardite ou myocardite sans autres diagnostics

## Annexe 6 – Traitements de deuxième ligne utilisés dans la maladie de Kawasaki réfractaire aux IgIV

Traitements	Posologie	Types d'études	Niveaux d'évidence	Niveaux de recommandations	Références
Immunoglobulines intraveineuses	2g/kg IV	Etudes randomisées	3	C	Youn, teragushi
Methylprednisolone IV	2 modalités: - 2 mg/kg/j IV 5-7j ou jusqu'à normalisation de la CRP puis prednisone per os 2 mg/kg/j avec une décroissance sur 2-3 semaines - Bolus de 10-30 mg/kg/j (max 1g/j) 3 jours de suite relayé par de la prednisolone per os 2mg/kg/j avec une décroissance sur 2-3 semaines	Etudes randomisées	2A	C	Teraguchi, Miura
Infliximab	10 mg/kg IV	Etude randomisée	1B	C	Youn, Burns, Tremoulet
Ciclosporine A	5 mg/kg PO 5j	Etude randomisée	4	D	Tremoulet, Hamada
Cyclophosphamide	10 mg/kg IV	Etudes rétrospectives	4	D	Halyabar, Wallace, Lucron, Briceno-Midena
Anakinra	4 mg à 8 mg/kg/j SC 14j	Etudes prospectives	2A	B	Yang, Koné-Paut

## BIBLIOGRAPHIE

1. Aballi AJ, Bicken LC. Perineal rash in Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis.* avr 1984;3(2):187.
2. Ae R, Makino N, Kosami K, Kuwabara M, Matsubara Y, Nakamura Y. Epidemiology, Treatments, and Cardiac Complications in Patients with Kawasaki Disease: The Nationwide Survey in Japan, 2017-2018. *J Pediatr.* oct 2020;225:23-29.e2.
3. Aggarwal V, Etinger V, Orjuela AF. Sensorineural hearing loss in Kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol.* avr 2016;9(1):87-9.
4. Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J.* août 1990;120(2):366-72.
5. Akagi T, Rose V, Benson LN, Newman A, Freedom RM. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr.* nov 1992;121(5 Pt 1):689-94.
6. al-Eid W, al-Jefri A, Bahabri S, al-Mayouf S. Hemophagocytosis complicating Kawasaki disease. *Pediatr Hematol Oncol.* juin 2000;17(4):323-9.
7. Altammar F, Lang B. Kawasaki Disease in the neonate: case report and literature review. *Pediatr Rheumatol.* déc 2018;16(1):43.
8. Alves NR de M, Magalhães CMR de, Almeida R de FR, Santos RCRD, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras (1992).* juin 2011;57(3):295-300.
9. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn.* sept 1980;30(5):681-94.
10. Bajolle F, Jurzak P, Cohen S, Boudjemline Y. Endovascular treatment of peripheral aneurysms in Kawasaki disease. *Arch Cardiovasc Dis.* déc 2013;106(12):694-6.
11. Bajolle F, Lasne D, Elie C, Cheurfi R, Grazioli A, Traore M, et al. Home point-of-care international normalised ratio monitoring sustained by a non-selective educational program in children. *Thromb Haemost.* oct 2012;108(4):710-8.
12. Baker AL, Gauvreau K, Newburger JW, Sundel RP, Fulton DR, Jenkins KJ. Physical and psychosocial health in children who have had Kawasaki disease. *Pediatrics.* mars 2003;111(3):579-83.
13. Banks L, Lin YT, Chahal N, Manlhiot C, Yeung RSM, McCrindle BW. Factors associated with low moderate-to-vigorous physical activity levels in pediatric patients with Kawasaki disease. *Clin Pediatr (Phila).* sept 2012;51(9):828-34.
14. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* oct 2013;69(4):501.e1-11; quiz 511-2.
- 15.

Botti M, Costagliola G, Consolini R. Typical Kawasaki Disease Presenting With Pancreatitis and Bilateral Parotid Gland Involvement: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2018;6(90).

16.

Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Tremoulet AH, Molkara DP, Frazer JR, et al. Coronary Artery Dilation in Acute Kawasaki Disease and Acute Illnesses Associated With Fever. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* sept 2012;31(9):924-6.

17.

Brogan P, Burns JC, Cornish J, Diwakar V, Eleftheriou D, Gordon JB, et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart.* mars 2020;106(6):411-20.

18.

Bulkool D, Carvalho AV de, Grippa A, Fernandes M, Figueiredo I. Abdominal lymphadenopathy in an adolescent with Kawasaki disease: a major sign? *International Journal of Adolescent Medicine and Health [Internet].* 1 déc 2017 [cité 10 mars 2022];29(6). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ijamh-2016-0028/html>

19.

Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr.* août 1984;105(2):206-11.

20.

Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis.* juin 1985;4(3):258-61.

21.

Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr.* mai 1991;118(5):680-6.

22.

Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol.* juill 1996;28(1):253-7.

23.

Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health.* déc 2021;5(12):852-61.

24.

Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki disease in older children. *Clin Pediatr (Phila).* oct 2011;50(10):952-6.

25.

Capannari TE, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* févr 1986;7(2):355-60.

26.

Carbone I, Cannata D, Algeri E, Galea N, Napoli A, De Zorzi A, et al. Adolescent Kawasaki disease: usefulness of 64-slice CT coronary angiography for follow-up investigation. *Pediatr Radiol.* sept 2011;41(9):1165-73.

27.

Carlton-Conway D, Ahluwalia R, Henry L, Michie C, Wood L, Tulloh R. Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. *BMC Pediatr.* 25 mai 2005;5(1):14.

28.

Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* déc 2014;40(12):1795-815.

29.

Cerman E, Eraslan M, Turhan SA, Usta SA, Akalin F. Orbital cellulitis presenting as a first sign of incomplete kawasaki disease. *Case Rep Ophthalmol.* sept 2013;4(3):294-8.

30.

Chahal N, Clarizia NA, McCrindle BW, Boydell KM, Obadia M, Manlhiot C, et al. Parental anxiety associated with Kawasaki disease in previously healthy children. *J Pediatr Health Care.* août 2010;24(4):250-7.

31.

Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, Lee P-I, Lin M-T, Fan T-Y, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.* mars 2014;113(3):148-54.

32.

Chen A, DeBartolo M, Darras F, Ferretti J, Wasnick R. Renal Artery Pseudoaneurysm in Kawasaki Disease. *Urology.* déc 2016;98:165-6.

33.

Chen C-J, Huang F-C, Tiao M-M, Huang Y-H, Lin L-Y, Yu H-R, et al. Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:485758.

34.

Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 déc 2016;170(12):1156-63.

35.

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

36.

Cherqaoui B, Koné-Paut I, Yager H, Bourgeois FL, Piram M. Delineating phenotypes of Kawasaki disease and SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome: a French study and literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2 oct 2021;60(10):4530-7.

37.

Cheung Y, Yung T, Tam SCF, Ho MHK, Chau AKT. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 7 janv 2004;43(1):120-4.

38.

Choi HS, Lee SB, Kwon JH, Kim HS, Sohn S, Hong YM. Uveitis as an important ocular sign to help early diagnosis in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* oct 2015;58(10):374-9.

39.

Choi SH, Kim HJ. A case of Kawasaki disease with coexistence of a parapharyngeal abscess requiring incision and drainage. *Korean J Pediatr.* sept 2010;53(9):855-8.

40.

Choi YH, Lee BJ, Park JD, Kim SH. Kawasaki Disease with Acute Respiratory Distress Syndrome after Intravenous Immunoglobulin Infusion. *Korean J Crit Care Med.* 2014;29(4).

41.

Chuang G-T, Tsai I-J, Lin M-T, Chang L-Y. Acute kidney injury in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res.* août 2016;80(2):224-7.

42.

Crystal MA, Syan SK, Yeung RSM, Dipchand AI, McCrindle BW. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol.* oct 2008;24(10):776-80.

43.

Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* janv 2011;24(1):60-74.

44.

- Davaalkham D, Nakamura Y, Baigalmaa D, Davaa G, Chimedsuren O, Sumberzul N, et al. Kawasaki disease in Mongolia: results from 2 nationwide retrospective surveys, 1996-2008. *J Epidemiol.* 2011;21(4):293-8.
- 45.
- Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* avr 2015;100(4):366-8.
- 46.
- Dawson TJ, Vuong CT, Ma SCY, Russell CR, Melish ME, Bratincsak A. Mapping the Trends of Kawasaki Disease in Hawai'i from 1996 to 2018. *Hawaii J Health Soc Welf.* 1 mai 2020;79(5 Suppl 1):104-11.
- 47.
- de Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 1 avr 2019;58(4):672-82.
- 48.
- Delafay M-C, Matoussi Z, Remy-Piccolo V, Gay C, Veyrier M, Stéphan J-L. [Kawasaki disease and cranial nerve involvement: two cases]. *Arch Pediatr.* août 2015;22(8):853-6.
- 49.
- Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* juin 1998;17(6):478-81.
- 50.
- Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glodé MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics.* oct 2008;122(4):e786-790.
- 51.
- Downie ML, Manlhiot C, Collins TH, Chahal N, Yeung RSM, McCrindle BW. Factors associated with development of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease are similar for those treated promptly and those with delayed or no treatment. *Int J Cardiol.* 1 juin 2017;236:157-61.
- 52.
- Durall AL, Phillips JR, Weisse ME, Mullett CJ. Infantile Kawasaki disease and peripheral gangrene. *J Pediatr.* juill 2006;149(1):131-3.
- 53.
- 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.* août 2006;149(2):237-40.
- 54.
- Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* févr 2011;30(2):141-4.
- 55.
- Elakabawi K, Lin J, Jiao F, Guo N, Yuan Z. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background. *Cardiol Res.* févr 2020;11(1):9-14.
- 56.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* janv 2014;99(1):74-83.
- 57.
- Erdem E, Kocabas E, Taylan Sekeroglu H, Ozgür O, Yagmur M, Ersoz TR. Crystalline-like keratopathy after intravenous immunoglobulin therapy with incomplete kawasaki disease: case report and literature review. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2013;2013:621952.
- 58.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* déc 2011;128 Suppl 5:S213-256.
- 59.

Fabi M, Corinaldesi E, Pierantoni L, Mazzoni E, Landini C, Bigucci B, et al. Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: A red flag for severe disease? *PLoS One*. 2018;13(9):e0202658.

60.

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

61.

Ferriero DM, Wolfsdorf JI. Hemolytic uremic syndrome associated with Kawasaki disease. *Pediatrics*. sept 1981;68(3):405-6.

62.

Fraison J-B, Sève P, Dauphin C, Mahr A, Gomard-Mennesson E, Varron L, et al. Kawasaki disease in adults: Observations in France and literature review. *Autoimmun Rev*. mars 2016;15(3):242-9.

63.

Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, Eryu Y, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. oct 2014;35(7):1268-72.

64.

Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Frequency and size of coronary arterial aneurysm at necropsy in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1 avr 1987;59(8):808-11.

65.

Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 22 juill 2020;84(8):1348-407.

66.

Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Ito Y, Noriyasu K, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr*. févr 2003;142(2):149-54.

67.

Gámez-González LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. *Eur J Pediatr*. mars 2013;172(3):337-42.

68.

Gao Y, Zhang Y, Lu F, Wang X, Zhang M. Rare ocular manifestations in an 11-year-old girl with incomplete Kawasaki disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. juin 2018;97(22):e10974.

69.

García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, Borjas-Aguilar KL, Murata C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2017;39(6):445-51.

70.

Gouédard C, Cheurfi R, Bajolle F. Médiations et éducation thérapeutique du jeune patient (ETJP) :ressources des familles et genèses. *La revue internationale de l'éducation familiale*. 2019;45(1):93-120.

71.

Gouédard C, F. Bajolle, A. Grazioli. Incertitudes et malentendus dans l'éducation thérapeutique : des occasions pour apprendre. In: *Educations, santé et mutations sociales : nouveaux enjeux, nouveaux défis ?* Avoine, France : Presses numériques de Graphic Rivière [Internet]. 2016 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://hal-univ-paris8.archives-ouvertes.fr/hal-02117085>

72.

Halyabar O, Friedman KG, Sundel RP, Baker AL, Chang MH, Gould PW, et al. Cyclophosphamide use in treatment of refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysms. *Pediatr Rheumatol Online J.* 17 mars 2021;19(1):31.

73.

Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet.* 16 mars 2019;393(10176):1128-37.

74.

Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P, et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr.* nov 2009;155(5):695-699.e1.

75.

Hoshino S, Tsuda E, Yamada O. Characteristics and Fate of Systemic Artery Aneurysm after Kawasaki Disease. *J Pediatr.* juill 2015;167(1):108-112.e1-2.

76.

Hu C, Yu Y. Gastrointestinal hemorrhage before anticoagulant therapy in Kawasaki disease: a case report. *BMC Pediatr.* 27 janv 2020;20(1):32.

77.

Huang H-P, Lai Y-C, Tsai I-J, Chen S-Y, Cheng C-H, Tsau Y-K. Nephromegaly in children with Kawasaki disease: new supporting evidence for diagnosis and its possible mechanism. *Pediatr Res.* févr 2008;63(2):207-10.

78.

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.* mars 2000;83(3):307-11.

79.

Izumi G, Narugami M, Saita Y, Matsuzawa T, Sugawara O, Kawamura N, et al. Arthritis associated with Kawasaki disease: MRI findings and serum matrix metalloproteinase-3 profiles. *Pediatr Int.* déc 2011;53(6):1087-9.

80.

Jaggi P, Kajon AE, Mejias A, Ramilo O, Leber A. Human adenovirus infection in Kawasaki disease: a confounding bystander? *Clin Infect Dis.* janv 2013;56(1):58-64.

81.

Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 1 août 2020;59(8):1826-33.

82.

Jibiki T, Sakai T, Saitou T, Kanazawa M, Ide T, Fujita M, et al. Acute scrotum in Kawasaki disease: two case reports and a literature review. *Pediatr Int.* déc 2013;55(6):771-5.

83.

Jindal AK, Pilia RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol.* oct 2019;15(10):1089-104.

84.

Kadyan A, Choi J, Headon MP. Disciform keratitis and optic disc swelling in Kawasaki disease: an unusual presentation. *Eye (Lond).* août 2006;20(8):976-7.

85.

Kamiyama H, Ayusawa M, Ogawa S, Saji T, Hamaoka K. Health-care transition after Kawasaki disease in patients with coronary artery lesion. *Pediatr Int.* mars 2018;60(3):232-9.

86.

Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, Salgado A, Shimizu C, Kruk P, et al. Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr.* juin 2013;162(6):1259-63, 1263.e1-2.

87.

Kao CH, Hsieh KS, Wang YL, Wang SJ, Yeh SH. The detection of ventricular dysfunction and carditis in children with Kawasaki disease using equilibrium multigated blood pooling ventriculography and <sup>99</sup>Tcm-HMPAO-labelled WBC heart scans. *Nucl Med Commun.* juill 1993;14(7):539-43.

88.

Kato H, Kanematsu M, Kato Z, Teramoto T, Kondo N, Hoshi H. Computed tomographic findings of Kawasaki disease with cervical lymphadenopathy. *J Comput Assist Tomogr.* févr 2012;36(1):138-42.

89.

Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 14 sept 2011;9:28.

90.

Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr.* août 2019;62(8):292-6.

91.

Kim JH, Yu JJ, Lee J, Kim M-N, Ko HK, Choi HS, et al. Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* déc 2012;55(12):470-3.

92.

Kim KY, Kim KH, Park YA, Seo YJ. Kawasaki Disease and Labyrinthitis: An Underdiagnosed Complication. *J Audiol Otol.* avr 2017;21(1):53-6.

93.

Kim YJ, Kim K, Lee JY, Yoon J, Jeong D, Park WY, et al. Impending Cardiac Tamponade and Hemorrhagic Pleural Effusion as Initial Presentations of Incomplete Kawasaki Disease: A Case Report. 2020;

94.

King WJ, Schlieper A, Birdi N, Cappelli M, Korneluk Y, Rowe PC. The effect of Kawasaki disease on cognition and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med.* mai 2000;154(5):463-8.

95.

Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, et al. A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *J Am Soc Echocardiogr.* août 2016;29(8):794-801.e29.

96.

Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 6 juin 2006;113(22):2606-12.

97.

Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet.* 28 avr 2012;379(9826):1613-20.

98.

Koné-Paut I, Tellier S, Belot A, Brochard K, Guitton C, Marie I, et al. Phase II Open Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol.* janv 2021;73(1):151-61.

99.

Lacroix J, Lapointe N, Weber M, Rousseau E, Van Doesburg N, Jacob JL, et al. [Prospective study of 64 cases of Kawasaki's disease]. *Arch Fr Pediatr.* nov 1985;42(9):771-6.

100.

- Ladouceur M, Calderon J, Traore M, Cheurfi R, Pagnon C, Khraiche D, et al. Educational needs of adolescents with congenital heart disease: Impact of a transition intervention programme. *Arch Cardiovasc Dis.* mai 2017;110(5):317-24.  
101.
- Lee EY, Oh JY, Chong CY, Choo JTL, Mahadev A, Tan NWH. A Case of Atypical Kawasaki Disease With Myositis. *Glob Pediatr Health.* 2015;2:2333794X15599649.  
102.
- Li Y, Yang Q, Yu X, Qiao H. A case of Kawasaki disease presenting with parotitis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* mai 2019;98(22):e15817.  
103.
- Lin K-H, Chang S-S, Yu C-W, Lin S-C, Liu S-C, Chao H-Y, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 14 avr 2015;5(4):e006703.  
104.
- Lin Y-J, Cheng M-C, Lo M-H, Chien S-J. Early Differentiation of Kawasaki Disease Shock Syndrome and Toxic Shock Syndrome in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2015;34(11):1163-7.  
105.
- Lloyd AJ, Walker C, Wilkinso M. Kawasaki disease: is it caused by an infectious agent? *Br J Biomed Sci.* 2001;58(2):122-8.  
106.
- Loh A, Kua PHJ, Tan ZL. Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guérin site for diagnosing Kawasaki disease. *Singapore Med J.* févr 2019;60(2):89-93.  
107.
- Malekzadeh I, Ziaee V, Sadrosadat T, Moardinejad M-H, Sayadpour-Zanjani K. Kawasaki Disease and Peripheral Gangrene in Infancy. *Iran J Pediatr.* déc 2015;25(6):e3309.  
108.
- Mammadov G, Liu HH, Chen WX, Fan GZ, Li RX, Liu FF, et al. Hepatic dysfunction secondary to Kawasaki disease: characteristics, etiology and predictive role in coronary artery abnormalities. *Clin Exp Med.* févr 2020;20(1):21-30.  
109.
- Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* févr 2010;31(2):242-9.  
110.
- Manlhiot C, Niedra E, McCrindle BW. Long-term management of Kawasaki disease: implications for the adult patient. *Pediatr Neonatol.* févr 2013;54(1):12-21.  
111.
- Manlhiot C, O'Shea S, Bernknopf B, LaBelle M, Chahal N, Dillenburg RF, et al. Epidemiology of Kawasaki Disease in Canada 2004 to 2014: Comparison of Surveillance Using Administrative Data vs Periodic Medical Record Review. *Can J Cardiol.* mars 2018;34(3):303-9.  
112.
- Masoumi K, Forouzan A, Saidi H, Javaherizadeh H, Khavanin A, Bahadoram M. Spontaneous duodenal perforation as a complication of kawasaki disease. *Case Rep Pediatr.* 2015;2015:689864.  
113.
- Mathai SS, Kulkarni VB, Harsh P. Gall bladder hydrops - a rare initial presentation of Kawasaki disease. *Indian J Pediatr.* juill 2013;80(7):616-7.  
114.
- Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis.* juin 2007;20(3):298-303.  
115.

McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 10 juill 2007;116(2):174-9.

116.

McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 25 avr 2017;135(17):e927-99.

117.

Merlin E, Al Fatuhi H, Crost P. [Kawasaki syndrome and *Mycoplasma pneumoniae* infection]. *Arch Pediatr*. août 2004;11(8):972-3.

118.

Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics*. déc 2007;120(6):e1434-1440.

119.

Moreau C, Bajolle F, Siguret V, Lasne D, Golmard J-L, Elie C, et al. Vitamin K antagonists in children with heart disease: height and VKORC1 genotype are the main determinants of the warfarin dose requirement. *Blood*. 19 janv 2012;119(3):861-7.

120.

Mori J, Miura M, Shiro H, Fujioka K, Kohri T, Hasegawa T. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in Kawasaki disease. *Pediatr Int*. juin 2011;53(3):354-7.

121.

Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2004;14(5):361-6.

122.

Muniz J-CG, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 1 mars 2013;6(2):239-44.

123.

Muta H, Ishii M, Iemura M, Matsuishi T. Health-related quality of life in adolescents and young adults with a history of Kawasaki disease. *J Pediatr*. mars 2010;156(3):439-43.

124.

Nakano H, Saito A, Ueda K, Nojima K. Clinical characteristics of myocardial infarction following Kawasaki disease: report of 11 cases. *J Pediatr*. févr 1986;108(2):198-203.

125.

Nardi PM, Haller JO, Friedman AP, Slovis TL, Schaffer RM. Renal manifestations of Kawasaki's disease. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):116-8.

126.

Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation*. août 1991;84(2):625-31.

127.

Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 12 avr 2016;67(14):1738-49.

128.

Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 26 oct 2004;110(17):2747-71.

129.

- Nishad P, Singh S, Sidhu M, Malhi P. Cognitive and behaviour assessment following Kawasaki disease--a study from North India - PubMed [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649637/>  
130.
- Nomura O, Hashimoto N, Ishiguro A, Miyasaka M, Nosaka S, Oana S, et al. Comparison of patients with Kawasaki disease with retropharyngeal edema and patients with retropharyngeal abscess. *Eur J Pediatr.* mars 2014;173(3):381-6.  
131.
- Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* juill 2020;16(7):391-405.  
132.
- Nozaki F, Kusunoki T, Tomoda Y, Hiejima I, Hayashi A, Kumada T, et al. Grisel syndrome as a complication of Kawasaki disease: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* janv 2013;172(1):119-21.  
133.
- Numa-Bocage L, Gou??dard C. M??diations et familles dans une soci??t?? apprenante. 2019.  
134.
- Ochi M. Review: surgical treatment of giant coronary aneurysms in pediatric patients with Kawasaki disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2018;66(3):121-9.  
135.
- Ohno S, Miyajima T, Higuchi M, Yoshida A, Matsuda H, Saheki Y, et al. Ocular manifestations of Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Ophthalmol.* juin 1982;93(6):713-7.  
136.
- Ohta K, Seno A, Shintani N, Kato E, Yachie A, Seki H, et al. Increased levels of urinary interleukin-6 in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* août 1993;152(8):647-9.  
137.
- Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012;7(6):e38998.  
138.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* juill 2006;65(7):936-41.  
139.
- Pal P, Giri PP. Orange-brown chromonychia, a novel finding in Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* mai 2013;33(5):1207-9.  
140.
- Pediatrics AA. Kawasaki Disease. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, éditeurs.  
141.
- Peng Y, Liu X, Duan Z, Deng Y, Cai S, Wang Z, et al. Prevalence and characteristics of arthritis in Kawasaki disease: a Chinese cohort study. *Clin Exp Med.* mai 2019;19(2):167-72.  
142.
- Piram M, Burns JC. Kawasaki disease for the paediatric dermatologist: skin manifestations and new insights into the pathophysiology. *Clin Exp Dermatol.* avr 2021;46(3):503-9.  
143.
- Piram M, Koné-Paut I. [Kawasaki disease: what's new in 2012?]. *Arch Pediatr.* oct 2012;19(10):1012-4.  
144.
- Piram M, Darce Bello M, Tellier S, Di Filippo S, Boralevi F, Madhi F, et al. Defining the risk of first intravenous immunoglobulin unresponsiveness in non-Asian patients with Kawasaki disease. *Sci Rep.* 20 févr 2020;10(1):3125.  
145.

- Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2012;24(2):193-200.  
146.
- Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 4 janv 2011;57(1):86-92.  
147.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* mars 2016;75(3):481-9.  
148.
- Rezai MS, Shahmohammadi S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Sociomed.* août 2014;26(4):256-60.  
149.
- Rouault M, Coudert A, Hermann R, Gillet Y, Truy E, Ayari-Khalfallah S. Otorhinolaryngological manifestations and delayed diagnosis in Kawasaki disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juin 2019;121:137-42.  
150.
- Rowley AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med.* 2011;62:69-77.  
151.
- Rowley AH. Can a systems biology approach unlock the mysteries of Kawasaki disease? *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* avr 2013;5(2):221-9.  
152.
- Rowley AH, Shulman ST. Editorial commentary: missing the forest for the trees: respiratory viral assays in patients with kawasaki disease. *Clin Infect Dis.* janv 2013;56(1):65-6.  
153.
- Salcedo JR, Greenberg L, Kapur S. Renal histology of mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease). *Clin Nephrol.* janv 1988;29(1):47-51.  
154.
- Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Borlan S, et al. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. *Rheumatol Int.* juill 2016;36(7):905-10.  
155.
- Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* févr 2007;166(2):131-7.  
156.
- Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics.* avr 2014;133(4):e1009-1014.  
157.
- Sevin C, Heidet L, Gagnadoux MF, Chéron G, Niaudet P. [Acute renal insufficiency in Kawasaki disease]. *Arch Fr Pediatr.* juill 1993;50(6):505-7.  
158.
- Shiari R, Jari M, Karimi S, Salehpour O, Rahmani K, Hassas Yeganeh M, et al. Relationship between ocular involvement and clinical manifestations, laboratory findings, and coronary artery dilatation in Kawasaki disease. *Eye (Lond).* oct 2020;34(10):1883-7.  
159.
- Shike H, Kanegaye JT, Best BM, Pancheri J, Burns JC. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J.* mai 2009;28(5):440-3.

160.

Shin J, Lee H, Eun L. Verification of Current Risk Scores for Kawasaki Disease in Korean Children. *J Korean Med Sci.* déc 2017;32(12):1991-6.

161.

Singh S, Gupta A, Jindal AK, Gupta A, Suri D, Rawat A, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease-A diagnostic challenge. *Pediatr Pulmonol.* janv 2018;53(1):103-7.

162.

Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr.* mai 2011;158(5):831-835.e3.

163.

Smith KA, Yunker WK. Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* août 2014;78(8):1216-20.

164.

Smith LB, Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J.* févr 1989;8(2):116-8.

165.

Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, Lo M, Baker AL, de Ferranti S, et al. Risk Model Development and Validation for Prediction of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease in a North American Population. *J Am Heart Assoc.* 4 juin 2019;8(11):e011319.

166.

Song E, Kajon AE, Wang H, Salamon D, Texter K, Ramilo O, et al. Clinical and Virologic Characteristics May Aid Distinction of Acute Adenovirus Disease from Kawasaki Disease with Incidental Adenovirus Detection. *J Pediatr.* mars 2016;170:325-30.

167.

Song R, Yao W, Li X. Efficacy of Four Scoring Systems in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children with Kawasaki Disease in a Children's Hospital in Beijing, North China - PubMed [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043682/>

168.

Stowe RC. Facial nerve palsy, Kawasaki disease, and coronary artery aneurysm. *Eur J Paediatr Neurol.* sept 2015;19(5):607-9.

169.

Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* févr 2008;72(2):274-80.

170.

Sun Q, Zhang J, Yang Y. Gallbladder Hydrops Associated With Kawasaki Disease: A Case Report and Literature Review. *Clin Pediatr (Phila).* mars 2018;57(3):341-3.

171.

Tacke CE, Haverman L, Berk BM, van Rossum MA, Kuipers IM, Grootenhuis MA, et al. Quality of life and behavioral functioning in Dutch children with a history of Kawasaki disease. *J Pediatr.* août 2012;161(2):314-319.e1.

172.

Tacke CE, Romeih S, Kuipers IM, Spijkerboer AM, Groenink M, Kuijpers TW. Evaluation of cardiac function by magnetic resonance imaging during the follow-up of patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1 janv 2013;6(1):67-73.

173.

Taddio A, Rossi ED, Monasta L, Pastore S, Tommasini A, Lepore L, et al. Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review. *Clin Rheumatol.* janv 2017;36(1):223-8.

174.

- Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y, Okamoto Y, Obonai T, Terada H. Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). *J Neurol Sci.* 15 avr 2012;315(1-2):167-9.  
175.
- 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.* déc 1997;131(6):888-93.  
176.
- Terasawa K, Ichinose E, Matsuishi T, Kato H. Neurological complications in Kawasaki disease. *Brain Dev.* 1983;5(4):371-4.  
177.
- Tirelli F, Marrani E, Giani T, Cimaz R. One year in review: Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2020;32(1):15-20.  
178.
- Tomita S, Chung K, Mas M, Gidding S, Shulman ST. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis.* janv 1992;14(1):121-6.  
179.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 3 juin 2020;369:m2094.  
180.
- Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* juill 2008;153(1):117-21.  
181.
- Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* déc 2011;30(12):1022-6.  
182.
- Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone P-N, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease. *Pediatrics.* sept 2015;136(3):e609-614.  
183.
- Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.* 2012;22(2):79-85.  
184.
- Umezawa T, Saji T, Matsuo N, Odagiri K. Chest x-ray findings in the acute phase of Kawasaki disease. *Pediatr Radiol.* 1989;20(1-2):48-51.  
185.
- Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Gottesman G, Wolach B. « Unresolving pneumonia » as the main manifestation of atypical Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* oct 2003;88(10):940-2.  
186.
- Vaidya PC, Narayanan K, Suri D, Rohit MK, Gupta A, Singh S, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease: an unusual occurrence. *Int J Rheum Dis.* déc 2017;20(12):2227-9.  
187.
- Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics.* juin 2000;105(6):E78.  
188.
- Wang J-N, Chiou Y-Y, Chiu N-T, Chen M-J, Lee B-F, Wu J-M. Renal scarring sequelae in childhood Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol.* mai 2007;22(5):684-9.  
189.
- Wang W, Gong F, Zhu W, Fu S, Zhang Q. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum.* févr 2015;44(4):405-10.  
190.

- Waring NP, Ortenberg J, Galen WK, Robinson C, Baker A. Priapism in Kawasaki disease. *JAMA*. 24 mars 1989;261(12):1730-1.  
191.
- Watanabe T. Acute Cystitis in a Patient With Kawasaki Disease. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 17 juin 2013;2(1):37-9.  
192.
- Watanabe T. Pyuria in patients with Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 8 mai 2015;4(2):25-9.  
193.
- Watanabe T. Clinical features of acute kidney injury in patients with Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 30 août 2018;7(3):83-8.  
194.
- Watanabe T, Abe T, Tsukano S. Acute kidney injury occurs only rarely in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. déc 2017;82(6):890-1.  
195.
- Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol*. juill 2007;22(7):987-91.  
196.
- Wheeler RA, Najmaldin AS, Soubra M, Griffiths DM, Burge DM, Atwell JD. Surgical presentation of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Br J Surg*. nov 1990;77(11):1273-4.  
197.
- Yan F, Pan B, Sun H, Tian J, Li M. Risk Factors of Coronary Artery Abnormality in Children With Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2019;7:374.  
198.
- Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*. déc 1998;102(6):E65.  
199.
- Yang J, Jain S, Capparelli EV, Best BM, Son MB, Baker A, et al. Anakinra Treatment in Patients with Acute Kawasaki Disease with Coronary Artery Aneurysms: A Phase I/IIa Trial. *J Pediatr*. avr 2022;243:173-180.e8.  
200.
- Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics*. févr 2010;125(2):e234-241.  
201.
- Yeom JS, Cho JY, Woo H-O. Understanding the importance of cerebrovascular involvement in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. sept 2019;62(9):334-9.  
202.
- Yi DY, Kim JY, Choi EY, Choi JY, Yang HR. Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children. *BMC Pediatr*. 18 févr 2014;14:51.  
203.
- Yoskovitch A, Tewfik TL, Duffy CM, Moroz B. Head and neck manifestations of Kawasaki disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 15 avr 2000;52(2):123-9.  
204.
- Yu X, Liu X, Wang Y, Lu N, Wang M, Sun L. Kawasaki disease complicating bilateral facial nerve palsy and giant coronary artery aneurysms: A case report. *Medicine (Baltimore)*. févr 2019;98(7):e14395.  
205.

Zheng X, Yue P, Liu L, Tang C, Ma F, Zhang Y, et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: Current evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217274 206.

Zheng X, Zhang Y, Liu L, Yue P, Wang C, Zhou K, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for predicting coronary artery lesion of Kawasaki disease. *Sci Rep*. 20 mars 2020;10(1):5130. 207.

Zulian F, Falcini F, Zancan L, Martini G, Secchieri S, Luzzatto C, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr*. juin 2003;142(6):731-5.