

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1598

Suivi à moyen terme des enfants avec maladie de Kawasaki au CHUV

Etudiant

Marion de La Harpe

Tuteur

Dresse Nicole Sekarski
Dpt médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV

Expert

Dr Michaël Hofer
Dpt médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV

Lausanne, novembre 2014

Table des Matières

1. Introduction	4
1.1. Epidémiologie	4
1.2. Etiologie	4
1.2.1. Hypothèse infectieuse	4
1.2.2. Hypothèse génétique	5
1.2.3. Autres hypothèses	5
1.3. Diagnostic	5
1.3.1. Critères diagnostics et clinique	5
1.3.2. Kawasaki incomplet et chez l'adulte	7
1.3.3. Laboratoire	7
1.3.4. Diagnostic différentiel	8
1.4. Prise en charge de la phase aiguë	8
1.4.1. Bilan cardiovasculaire	8
1.4.2. Traitement	9
Traitement standard recommandé	9
Autre traitement	9
Résistance au traitement	9
Méthodes de revascularisation	10
1.5. Complications	10
1.5.1. Complications cardio-vasculaires	10
Atteinte coronaire	10
Risque ischémique	11
Complications cardiovasculaires non-coronaires	11
Kawasaki: facteur de risque cardio-vasculaire?	11
1.5.2. Complications non cardio-vasculaires	12
1.6. Suivi à long terme	12
1.7. Objectif du travail	12
2. Méthode	13
2.1. Revue de littérature	13
2.2. Recueil des données	13
2.2.1. Inclusion	13
2.2.2. Exclusion	14
2.2.3. Evaluation cardio-vasculaire	14
2.3. Analyses statistiques	15
2.4. Ethique	15
3. Résultats	16
3.1. Caractéristiques épidémiologique et clinique des patients	16
3.2. Incidence de la maladie	17
3.3. Paramètres de laboratoire	17

3.4. Traitement	18
3.4.1. Traitement aigu	18
Autre traitement	18
Résistance au traitement	18
3.4.2. Traitement à long terme.....	19
3.5. Complications	19
3.5.1. Complications cardio-vasculaires	19
Atteinte coronaire.....	19
Complications cardiovasculaires non-coronaires	20
3.5.2. Complications non-cardio-vasculaires	21
3.5.3. Décès	21
3.6. Suivi	21
3.6.1. Evolution des anomalies échocardiographiques	22
3.6.2. Complications à long terme	22
4. Discussion	23
5. Remerciements	26
6. Bibliographie	27

1. Introduction

La maladie de Kawasaki (KD) est une vasculite aiguë qui touche principalement les enfants de moins de 5 ans. Les manifestations cardio-vasculaires sont la cause principale de morbidité et mortalité à long terme. Bien qu'étant autolimitée dans le temps et souvent spontanément résolutive, KD peut avoir des conséquences sérieuses liées notamment à l'apparition d'anévrismes coronaires (CAA) qui peuvent engendrer thrombose, sténose et infarctus myocardique (IM), voire même mort subite, d'où la nécessité de prendre en charge rapidement et correctement ces enfants.^{1,2}

En l'absence de test de laboratoire ou de signe clinique spécifique, KD est difficile à identifier et se diagnostique sur la base de critères cliniques et de différents paramètres de laboratoire.

Le premier cas de KD a été observé dans les années 60, et aujourd'hui encore de nombreuses questions persistent: la cause exacte reste inconnue, bien que de nombreuses études évoquent un probable rôle infectieux et une prédisposition génétique.³ De plus, étant une maladie relativement "jeune", les effets cardio-vasculaires et le devenir des patients à long terme sont peu connus. Enfin, il manque un test spécifique qui permettrait un diagnostic de certitude.

1.1. Epidémiologie

KD a été décrit pour la première fois en 1967 au Japon. Depuis, le syndrome a été reporté dans le monde entier, avec une variation d'incidence selon les groupes ethniques et les régions. Les Japonais ont l'incidence maximale avec 239 cas pour 100'000 enfants <5ans, soit environ 12'755 cas par année dans l'ensemble du pays.⁴ Les caucasiens sont les moins touchés avec 9,1 cas pour 100'000 enfants.¹

L'incidence à travers le monde semble avoir augmenté depuis les dernières décennies, sauf aux Etats-Unis où elle reste relativement stable.^{5,6} Cette hausse touche tant les pays développés que les pays en croissance industrielle rapide (comme l'Inde par exemple). Ceci suggère une meilleure reconnaissance de la maladie par les praticiens, mais également une hausse réelle de l'incidence.⁴

KD peut toucher tous les âges pédiatriques, mais approximativement 80% des patients ont moins de 5 ans et 90% ont moins de 8 ans.⁷ L'âge médian est de 2 ans.⁸

Comme de nombreuses affections pédiatriques, les garçons sont plus souvent atteints que les filles avec un ratio de 1,6:1.⁴

Les cas récurrents sont rares (3%) ainsi que les antécédents familiaux de KD (1%).¹

Une variabilité saisonnière est observée, KD étant plus fréquent en hiver et au début du printemps dans les pays non-tropicaux. Cette variation est moins marquée au Japon.^{4,6}

Enfin, il semble que l'incidence de KD serait accrue dans les grandes villes.⁹

1.2. Etiologie

Après plus de 40 ans de recherches sur le sujet, la cause de KD reste inconnue.

L'hypothèse la plus répandue est que KD serait causée par un (ou plusieurs) germe ubiquitaire qui engendre une réponse inflammatoire anormale et exagérée seulement chez des individus prédisposés génétiquement.^{1,3}

1.2.1. Hypothèse infectieuse

Les données épidémiologiques, cliniques ainsi que les examens de laboratoire et le caractère autolimité de KD parlent en faveur d'un déclencheur infectieux.

De nombreux pathogènes ont été suspectés, comme EBV, VZV, adénovirus, M. Pneumoniae,... Mais aucun n'a pu être confirmé. Une porte d'entrée respiratoire est suggérée mais non démontrée.^{1,6} Le pathogène en cause serait largement répandu mais provoquerait KD chez une minorité des enfants exposés. Il

engendrerait une immunité protectrice à vie vu le peu de cas décrits après l'âge de 5 ans. En outre, la faible incidence dans les premiers mois de vie suggère une protection passive par des anticorps maternels.⁹

La possibilité de KD récurrent suggère que plusieurs pathogènes peuvent déclencher le syndrome, ou qu'une petite minorité d'enfant n'est pas capable de développer une immunité protectrice.⁴

Le rôle des superantigènes bactériens est également débattu mais reste actuellement peu clair.³ Les similitudes cliniques entre KD et le syndrome du choc toxique (causé par une toxine bactérienne de la famille des superantigènes), et le fait que des cas ont été reportés¹⁰ avec ces deux maladies de manière simultanée, suggèrent une étiologie commune de ces deux syndromes.

1.2.2. Hypothèse génétique

L'influence de facteurs génétiques est appuyée notamment par le fait que KD est 10-20 fois plus fréquent dans la population japonaise, que l'incidence est augmentée d'un facteur 10 chez les jumeaux et d'un facteur 2 dans la descendance.^{6,11}

Plusieurs gènes seraient impliqués mais ils sont mal connus et leur étude est difficile vu la faible incidence de la maladie. Ils joueraient un rôle dans la susceptibilité à la maladie, ainsi que dans son évolution.

1.2.3. Autres hypothèses

Des facteurs de risque environnementaux ont également été recherchés mais peu ont été identifiés. KD serait surtout associé à l'utilisation d'humidificateur, la proximité d'une étendue d'eau, ainsi qu'à un eczéma préexistant.^{1,2} Enfin, KD toucherait plus facilement les patients de haut statut socio-économique.⁸

1.3. Diagnostic

1.3.1. Critères diagnostics et clinique

En l'absence d'un test de laboratoire ou de signe clinique spécifique, le syndrome est difficile à identifier et se diagnostique sur la base des critères cliniques suivants:

Fièvre (>39 degrés) durant >5 jours (ou fièvre durant jusqu'à l'administration du traitement si celui-ci est donné avant le 5^e jour de la maladie) et >4 éléments suivants:^a

- 1) Changement des extrémités (œdème et érythème bien démarqué des mains et pieds, plus ou moins douloureux; desquamation péri-unguéale)



^a Illustrations issues des références 2, 3, 12

- 2) Atteinte cutanée (érythème polymorphe ou scarlatiniforme, non prurigineux, localisé sur le tronc et les extrémités, souvent accentué au niveau périnéal; bulles et vésicules rares).



- 3) Conjonctivite (bilatérale, non-exsudative, non-douloureuse, épargnant le limbe).



- 4) Lymphadénopathies cervicales (unilatérales le plus souvent).



- 5) Changement au niveau des lèvres et de la cavité orale (érythème et fissures des lèvres, langue "framboisée", injection oro-pharyngée diffuse).^{6,13}



Ces critères diagnostics ont initialement été créés au Japon par le Comité de Recherche du Ministère Japonais de la Santé^b dans un but de surveillance épidémiologique de la maladie et ont été approuvés par l'Association Américaine de Cardiologie^c (AHA).^{2,3}

Ils sont applicables dans le monde entier car la symptomatologie est très similaire selon les régions, mais ils comportent de nombreux défauts dans la pratique clinique. D'une part, ils ne sont pas nécessairement tous présents au même moment et peuvent apparaître de manière séquentielle, d'où la nécessité d'effectuer une anamnèse détaillée. D'autre part, de nombreuses autres manifestations cliniques moins spécifiques, qui sont souvent présentes chez les patients atteints de KD, ne sont pas prises en considération pour poser le diagnostic.^{10,13} Ces manifestations cliniques supplémentaires peuvent prendre la forme notamment d'une irritabilité marquée, des arthrites/arthralgies, symptômes digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), dysfonction hépatique, bronchite ou pneumonie, encéphalopathie, arythmie, hématurie macroscopique, érythème/induration du site de vaccination BCG, gangrène périphérique, syndrome de Raynaud, uvéite.^{1,6,14}

1.3.2. Kawasaki incomplet et chez l'adulte

Il existe une forme de la maladie ne satisfaisant pas >4 critères et qui survient dans environ 20% des cas.¹⁵ Cette forme de KD incomplète est plus fréquente chez les enfants <6mois/>5ans¹⁰ et semble avoir proportionnellement augmenté ces dernières années, traduisant une meilleure reconnaissance des médecins face à ces cas.¹⁴ Bien qu'étant qualifiée d'incomplète, cette forme de la maladie semble se compliquer plus fréquemment par des CAA que la forme complète, car le traitement est souvent retardé ou inadéquat.^{5,11} Il est donc important de reconsidérer le diagnostic de KD chez tous les enfants se présentant avec une fièvre persistante et inexplicée, et de rechercher chez ceux-ci des anomalies cliniques et de laboratoires compatibles avec le diagnostic de KD et, le cas échéant, d'effectuer une échocardiographie à la recherche de complications cardiaques.¹³

De plus, des cas de KD touchant les jeunes adultes (souvent entre 18 et 30 ans) sont de plus en plus observés. Les critères diagnostiques classiques sont généralement présents, avec des arthralgies et des tests hépatiques fréquemment perturbés. Malgré le fait que le diagnostic soit souvent retardé chez l'adulte, les complications cardiovasculaires sont plus rares et aucun décès dans ce groupe de patients n'a pour l'instant été déploré.¹⁰

1.3.3. Laboratoire

Pour mieux orienter le diagnostic, les paramètres de laboratoires suivants peuvent être utilisés :¹

Hématologie	Vitesse de sédimentation (VS) augmentée Anémie normocytaire Leucocytose Thrombocytose (phase subaiguë)
Chimie	C-Reactive Protein (CRP) augmentée Hypoalbuminémie Hyponatrémie Transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) augmentées Profil lipidique anormal
Urine	Pyurie stérile
Liquide céphalo-rachidien	Pléiocytose

^b Japanese Ministry of Health Research Committee

^c American Heart Association

1.3.4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de KD est large et est illustré dans le tableau suivant :¹

Infection virale	Rougeole Adénovirus Mononucléose
Infection bactérienne	Scarlatine Staphylococcal scalded skin syndrome Toxic shock syndrome
Toxidermie	Stevens-Johnson
Rhumatisme inflammatoire	Arthrite juvénile

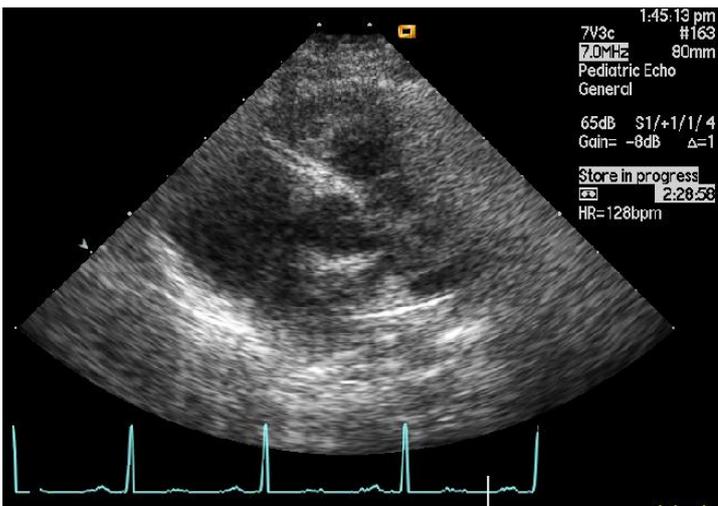
1.4. Prise en charge de la phase aiguë

La prise en charge en phase aiguë est essentiellement hospitalière: une étude américaine a démontré que le 97% des patients atteints de KD sont hospitalisés.⁸

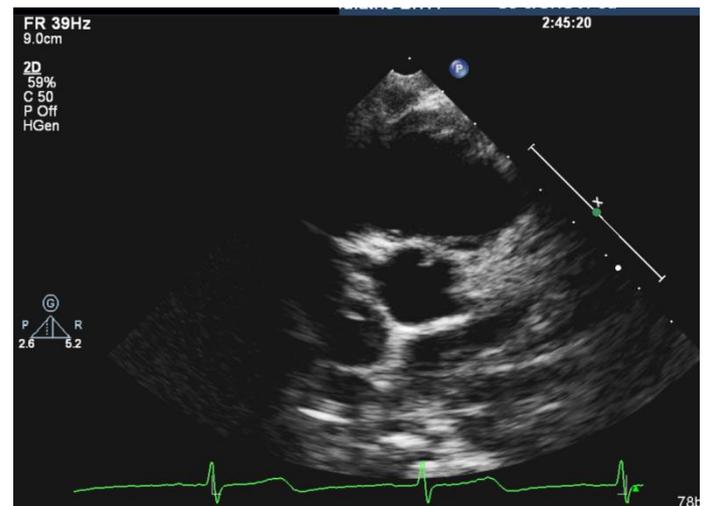
1.4.1. Bilan cardiovasculaire

Afin d'optimiser le traitement de KD, il est essentiel d'effectuer une évaluation précise des lésions anatomiques et fonctionnelles. Pour ce faire, différents moyens existent.

L'échocardiographie permet de détecter les dilatations et anévrysmes avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96% pour les troncs coronaires proximaux, ainsi que de mettre en évidence les anomalies valvulaires, péricardiques et étudier la fonction cardiaque.¹⁶ En revanche, il est insuffisant dans la recherche d'ischémie ou de fibrose. Il est recommandé d'effectuer une échocardiographie transthoracique chez tous les enfants suspects de KD, mais ceci ne doit pas retarder l'instauration du traitement.¹⁷ Si des anomalies coronaires sont découvertes, il est essentiel d'évaluer leur progression ainsi que le risque d'ischémie.¹⁸



Coronaire droite normale en échocardiographie



Anévrysme coronaire droite en échocardiographie

L'angiographie coronaire est le gold standard pour visualiser en détails les artères coronaires ainsi que leurs parois, mais elle a comme inconvénient d'être un procédé invasif. D'autres alternatives sont donc en cours d'évaluation, comme l'IRM cardiaque qui permet de détecter les anomalies anatomiques et fonctionnelles, ainsi que l'ischémie myocardique.¹⁸ Cette dernière peut être également appréciée par des échocardiographies de stress ainsi que des scanners myocardiques perfusés ou encore une scintigraphie myocardique au Thallium-201.^{10,17}

Enfin, l'ultrason intravasculaire permet d'évaluer la composition des plaques coronaires ainsi que la morphologie des artères coronaires¹⁰, mais ne peut pas être utilisé chez les petits enfants pour des raisons techniques, c'est pourquoi il n'est pas utilisé dans KD.

1.4.2. Traitement

Traitement standard recommandé

Le traitement de KD en aigu a pour but de diminuer l'inflammation et de prévenir l'apparition de lésion coronaire et de thrombus.^{14,19} Il se base essentiellement sur l'administration d'une dose unique d'immunoglobulines intraveineuse (IVIg) associée à la prise de doses élevées d'aspirine (ASA). Ce traitement est sûr et n'engendre que rarement des effets secondaires sérieux.²⁰ La combinaison de ces deux traitements permet d'obtenir un effet anti-inflammatoire synergique.¹

L'ASA est utilisée couramment en pratique clinique, bien qu'il ne soit pas démontré qu'elle améliore le pronostic. Des doses anti-inflammatoires (80-100/kg/jour) sont généralement utilisées jusqu'à la défervescence, suivies de doses anti-thrombotiques (3-5g/kg/jour). Ce traitement est souvent poursuivi 6-8 semaines, durée pendant laquelle le risque de lésions coronaires est le plus grand. Si des CAA sont présents après cette période, le traitement par ASA est poursuivi jusqu'à résolution complète, bien qu'aucune évidence n'existe sur le bénéfice de cette pratique.¹⁰ Dans le cas d'atteinte cardiaque plus sévère, des traitements additionnels sont ajoutés afin de limiter le risque de thrombose au sein des CAA, comme l'héparine ou des anti-vitamines K.¹³

Le mécanisme d'action des IVIG est inconnu mais c'est pour l'instant le seul traitement qui est evidence-based et qui permet de diminuer de manière significative le développement de CAA ou d'en diminuer leur taille.^{16,19,21} Malgré l'efficacité des IVIG, des alternatives thérapeutiques sont indispensables car le taux de CAA géants (>8mm de diamètre) reste élevé.¹⁸

Le pronostic est meilleur si le traitement par IVIG est administré avant le 10^e jour de fièvre. En revanche, le traitement avant le 5^e jour semble moins efficace: il n'améliore pas le pronostic coronaire et serait associé avec un risque de résistance au traitement initial.¹⁰

Autre traitement

L'utilisation de corticostéroïdes est controversée. Bien que ce soit le traitement de choix de nombreuses vasculites, leur efficacité dans le cadre de KD est peu claire et de nombreuses études sur ce sujet ont eu des résultats contradictoires.^{1,3,20}

Les antibiotiques, quant à eux, ne font pas partie du traitement standard de KD. Pourtant, en pratique, ils sont souvent utilisés si le diagnostic n'est pas clair, car de nombreuses infections bactériennes entrent dans le diagnostic différentiel de la maladie.²²

D'autres thérapies sont en cours d'étude randomisée. L'infliximab^d est très bien toléré et de plus en plus utilisé dans la prise en charge de KD, mais les résultats intermédiaires de l'étude ne semblent pas concluants. L'anakinra^e est également en cours d'étude, car l'IL-1b et la caspase-1 semblent avoir un rôle important dans la survenue d'anomalies coronaires.¹⁸

Le cyclophosphamide, l'abciximab^f, ou encore l'échange plasmatique ont été utilisés dans un petit nombre de cas, mais les données concernant leur utilisation sont limitées.¹³

Résistance au traitement

Environ 10%-20% des patients sont réfractaires au traitement initial par IVIG et vont présenter une fièvre persistante ou recrudescence. Ces enfants ont un risque de développer des lésions coronaires augmenté (10 fois plus de CAA, 50 fois plus de CAA géants), probablement en raison d'une vasculite plus sévère. Ces patients pourraient donc évoluer de manière plus favorable s'ils recevaient une thérapie anti-inflammatoire plus agressive d'emblée.

Différents éléments seraient associés avec un risque de non-réponse au traitement, comme le sexe masculin, un KD récurrent, un âge <6 mois, un début de traitement <4 jours de maladie, et des anomalies de laboratoire (thrombopénie, ALAT et CRP élevés). Un score pour prédire le risque de non-réponse aux IVIG, a également été établi [annexe I].^{23,24} Il permettrait de mieux guider la prise en charge de ces patients qui pourraient bénéficier d'un traitement plus agressif d'emblée, associant des corticoïdes au traitement standard. Malheureusement, ce score n'est validé que dans les populations asiatiques.¹⁸

Chez ces enfants réfractaires au traitement, il est nécessaire de reconsidérer le diagnostic de KD, et d'administrer une thérapie anti-inflammatoire supplémentaire, sous la forme d'une seconde dose d'IVIg,

^d Anticorps monoclonal contre le TNF-alpha

^e Antagoniste du récepteur de l'IL-1

^f Inhibiteur des récepteurs des glycoprotéines IIb/IIIa des thrombocytes

puis si nécessaire d'autres immunosuppresseurs (corticostéroïdes, cyclosporine, infliximab, méthotrexate), plasmaphérèse. La prise en charge idéale n'est pas claire, et les traitements secondaires varient selon les centres.

Méthodes de revascularisation

Les opérations de revascularisation ont pour but de prévenir l'apparition d'IM. Elles consistent en l'angioplastie percutanée, l'ablation percutanée transluminale rotationnelle⁹ ou le pontage coronarien.^{10,18}

L'excision chirurgicale des CAA, quant à elle, s'est révélée non efficace.¹³

Plus de la moitié des enfants avec un CAA géant nécessitent une intervention de revascularisation.²⁵

Les interventions percutanées ont un taux de succès supérieur à 90%. En revanche, les resténoses ainsi que les complications artérielles liées à la cathétérisation sont fréquentes.¹⁰

La survie à long terme après pontage chirurgical est excellente (95% à 25 ans post-pontage), mais le nombre de patients sans problème cardiaque diminue à 60% à 25 ans.¹⁸

1.5. Complications

Bien qu'étant la plupart du temps spontanément résolutive même sans traitement, KD peut avoir des conséquences sérieuses en terme de morbidité et mortalité.² En effet, KD a remplacé le rhumatisme articulaire aigu comme cause principale de cardiopathie acquise chez l'enfant dans les pays développés (Japon et Etats-Unis notamment) et est la première cause de cardiopathie ischémique acquise chez l'enfant.^{5,18,26} De plus, le taux de mortalité durant la phase aiguë a été reporté à 0.17% aux Etats-Unis et la majorité de ces décès résultaient d'atteintes cardiaques.¹

1.5.1. Complications cardio-vasculaires

Atteinte coronaire

Une lésion des artères coronaires est la complication la plus fréquente et sérieuse de KD.²⁷ Elle se développe pendant la phase aiguë chez 15 à 20% des enfants non-traités, sous différentes formes (dilatations, anévrysmes, sténoses, occlusions, calcifications, réseaux collatéraux).¹⁸

Grâce à un traitement efficace et précoce, le risque de lésion coronaire chute à <5%, avec 2,3% de dilatation, 1% de CAA, 0,35% de CAA géant et 0,06% de sténose.²⁸

Plusieurs facteurs influençant le développement de lésions coronaires semblent en cause: sexe masculin, âge (<1an, >9ans), ethnies (origine asiatique, hispanique ou du Pacifique), traitement retardé, doses insuffisantes, KD récurrent, hyponatrémie, tachycardie, thrombopénie.^{6,17,23,29}

La partie proximale de l'artère interventriculaire antérieure est la plus souvent touchée.¹⁰

Ces anomalies peuvent rester cliniquement silencieuses et être seulement décelées lors de complications (IM, insuffisance cardiaque, mort subite) des années après l'épisode aigu.^{2,30}

L'évolution des lésions des artères coronaires est variable et dépend essentiellement de leur diamètre, leur forme, ainsi que de l'âge de survenue de la maladie. La moitié des CAA qui se sont formés en aigu vont régresser en quelques années, principalement dans les 2 ans suivants la phase aiguë.^{31,32} Les CAA de petite ou moyenne taille, fusiformes, distaux, et chez les patients <1an et de sexe féminin, ont plus de chance de régresser.^{16,33,34}



CAA géant de de l'artère interventriculaire antérieure en angiographie³

⁹ Percutaneous transluminal coronary rotational ablation

Les CAA plus grands peuvent avec le temps montrer une régression, extension, occlusion ou sténose.³⁵ Les sténoses surviennent dans la moitié des cas dans les 2 ans suivants KD, mais peuvent également se développer progressivement sur plusieurs années.³³ Elles sont liées à la prolifération intimale dans les parois des artères coronaires.³⁶

Les CAA géants, quant à eux, ne régressent jamais et subissent un remodelage continu. Ils ont 45% de risque d'évoluer en sténose ou obstruction, même plusieurs années après la résolution de l'épisode aigu, c'est pourquoi il est essentiel de les suivre à long terme, et de leur prescrire un traitement antiagrégant ou anticoagulant.^{25,30}

Risque ischémique

Il existe, en parallèle au risque de sténose et d'obstruction, un risque d'IM, de dysfonction ou arythmie ventriculaire et de mort subite.²¹

Le risque d'IM dépend lui aussi du diamètre des lésions coronaires. Environ 15% des enfants atteints de CAA géant développent un infarctus après 25 ans.^{25,30} Les infarctus surviennent en moyenne 7 mois après la phase aiguë, mais peuvent être beaucoup plus tardifs et causer une mort subite plusieurs années après KD. La clinique est variable (asymptomatique ou douleurs thoraciques, abdominales, convulsions, syncope, arrêt cardiaque, ...). Ils peuvent engendrer une insuffisance cardiaque ou des arythmies fatales, même plusieurs années après l'IM initial.^{1,36,37}

Les IM liés à une thrombose ou sténose d'un CAA représentent la cause de décès principale dans KD.^{12,13} La survie post-IM dépend surtout de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et du succès des méthodes de reperfusion, et est d'environ 65% à 30 ans.^{36,37}

Complications cardiovasculaires non-coronaires

Bien que les complications coronaires soient la cause principale de morbidité et mortalité, d'autres manifestations cardio-vasculaires peuvent apparaître.

Une atteinte des valves survient chez 1% des patients en aigu, qu'ils aient des CAA ou non. Toutes les valves peuvent être touchées mais c'est l'atteinte mitrale qui prédomine. Avec la résolution de la phase aiguë, ces atteintes disparaissent le plus souvent. Cependant, ce n'est pas toujours le cas et les insuffisances valvulaires peuvent progresser, ou se développer, avec le temps. En effet, des régurgitations peuvent se manifester à distance de la phase aiguë.^{1,36,38} L'atteinte valvulaire peut donc causer une incompetence à long-terme, et nécessiter un remplacement.³⁹

Une atteinte du péricarde peut également survenir, sous la forme d'un épanchement péricardique souvent reporté lors de la phase aiguë de la maladie. Il se résout spontanément et sans séquelles chez la plupart des patients.⁴⁰

Le myocarde peut être également touché par l'inflammation. La sévérité de l'atteinte n'est pas corrélée avec un risque augmenté de CAA.¹ En aigu, on remarque alors un galop, des changements à l'ECG (notamment de l'onde R et du segment ST), une élévation du BNP, une cardiomégalie, ou encore une diminution de la FEVG.^{36,39} La dysfonction myocardique survient durant les deux premières semaines de la maladie le plus souvent et serait causée par l'infiltrat inflammatoire, l'œdème, et la présence de cytokines pro-inflammatoires qui auraient une action inhibitrice sur la fonction myocardique. La réponse au traitement par IVIG est rapide, et on n'observe rarement d'évolution en forme chronique.^{1,2,36}

Les artères coronaires ne sont pas les seules artères pouvant développer des anévrysmes lors de KD. Des anévrysmes de la circulation systémique ont été observés chez 1.6% des patients, notamment au niveau axillaire, iliaque ou rénal. Le pronostic de ces lésions systémiques est bon la plupart du temps, bien qu'une hypertension rénovasculaire, un infarctus cérébral, une rupture causant un état de choc ou une gangrène digitale puissent se développer. La majorité de ces patients avait également des CAA, d'où l'importance de rechercher activement une atteinte coronaire si l'on détecte un anévrysme systémique. Bien qu'elles régressent la plupart du temps en 1-2 ans, ces lésions nécessitent un suivi à long terme car elles peuvent s'occlure des années après la maladie aiguë.^{11,33,36}

Kawasaki: facteur de risque cardio-vasculaire?

Bien que KD soit autolimitée, l'inflammation vasculaire qu'elle engendre peut avoir des conséquences structurelles et fonctionnelles à long terme, malgré la normalisation au niveau angiographique des artères: prolifération intimale, néo-angiogenèse, dysfonction endothéliale, distension diminuée, épaissement intimal, ont été reportés.^{19,32,39} Ces anomalies sont plus marquées chez les personnes avec des CAA.¹⁰

De plus, les adultes ayant eu KD dans l'enfance semblent avoir un profil de risque cardiovasculaire plus souvent mauvais: tension artérielle augmentée, dyslipidémie (baisse des HDL, hausse du cholestérol total).^{30,39} Les conséquences à long-terme sur le risque cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire de ces changements restent encore incertaines.⁴¹

Enfin, la question de l'athérosclérose accélérée par un antécédent de KD est discutée et la littérature à ce sujet est contradictoire.¹⁹ C'est pourquoi, en l'absence d'évidences sur le sujet, il est conseillé aux patients d'éviter les facteurs athérogéniques démontrés (tabac, hypercholestérolémie, hypertension, obésité, sédentarité).^{32,35}

1.5.2. Complications non cardio-vasculaires

KD est une maladie multi-systémique, pouvant toucher de nombreux autres organes que le cœur, avec des conséquences plus ou moins sévères.

Une atteinte digestive est fréquente, avec des vomissements, diarrhées, dysfonction hépatique, hydrops de la vésicule biliaire et douleurs abdominales, voire même un abdomen aigu ou une entérocolite nécrosante.

Les complications neurologiques incluent les infarctus cérébraux, ataxie, épilepsie, méningite aseptique, paralysie de nerfs crâniens, encéphalopathie focale.

Les reins peuvent également être touchés, notamment sous la forme de protéinurie, hématurie, pyurie stérile, hyperéchogénéité à l'US. L'insuffisance rénale aiguë est rare et de bon pronostic.¹²

1.6. Suivi à long terme

A long terme, les complications cardio-vasculaires surviennent presque exclusivement chez les patients dont les CAA persistent. Pour les autres, il semble que le pronostic cardio-vasculaire ne soit pas significativement différent des sujets sains.²² En ce qui concerne la mortalité après la phase aiguë, elle semble être augmentée de manière significative par rapport à la population générale seulement chez les garçons atteints de séquelle cardiaque.⁴¹

Le suivi est individualisé selon la sévérité des atteintes coronaires. En effet, l'AHA a établi un système de stratification des patients selon leur risque d'IM, afin de mieux guider leur prise en charge [annexe II].¹ Les méthodes de suivi comprennent notamment ECG, échocardiogramme, imagerie de perfusion myocardique.

Pour les cas non-complicés par des atteintes coronaires en aigu, ou avec des dilatations transitoires, l'AHA recommande une échocardiographie de contrôle à 2 semaines et à 6-8 semaines et un traitement antiplaquettaire pendant cette période. Puis, une évaluation du risque cardiovasculaire est conseillée tous les 3 à 5 ans.

Pour les patients avec des atteintes coronaires plus sévères, le suivi est plus rapproché et le traitement est poursuivi au moins jusqu'à résolution complète des CAA et peut comporter des médicaments supplémentaires (anti-vitamines K, héparine, bêta-bloqueur notamment).¹ Ces recommandations ne sont pas systématiquement appliquées en Europe, où les enfants sans anomalies coronaires d'emblée ne sont pas nécessairement suivis à long terme.

1.7. Objectif du travail

L'objectif de ce travail est de passer en revue les dossiers médicaux de tous les patients atteints de KD au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et de déterminer leur évolution à moyen terme. De plus, nous espérons de ce travail qu'il permettra de mettre en évidence des liens entre les différents facteurs étudiés dans la base de données et l'évolution cardio-vasculaire des patients.

L'identification des facteurs de mauvais pronostic permettrait idéalement de définir à quels enfants proposer un suivi plus étroit et quelles sont les interventions efficaces à utiliser. Ainsi, l'évolution de ces patients à risque serait optimisée par une prise en charge plus individualisée.

2. Méthode

Ce travail est une étude rétrospective des patients pédiatriques atteints de KD et suivis dans l'Unité de Cardiologie Pédiatrique du CHUV entre janvier 1981 et mars 2004. Il a été approuvé par la Commission d'Ethique du CHUV.

2.1. Revue de littérature

Ce travail se base premièrement sur une revue d'articles scientifiques. Le moteur de recherche principalement utilisé est PubMed, avec comme mots-clés notamment: "kawasaki disease", "long-term follow up", "prognosis", "evolution", "risk factor". La recherche s'est limitée aux articles anglophones et francophones. La priorité a été mise sur les références datant des dix dernières années. La bibliographie des articles retenus a été étudiée afin d'étendre la recherche de littérature.

2.2. Recueil des données

Dans un second temps, les patients ayant été diagnostiqués et/ou traités et/ou suivis au CHUV entre janvier 1981 (date du 1^e cas diagnostiqué au CHUV) et mars 2014 comme des patients atteints de KD ont été identifiés via les bases de données d'échocardiographie Xcelera et Filemaker. Leurs dossiers médicaux informatisés et papiers ont ensuite été passés en revue, dans le but d'établir une base de données anonymisée comportant plusieurs critères:

- Caractéristiques épidémiologiques: sexe, âge au diagnostic
- Caractéristiques cliniques: critères présents, durée de la fièvre avant le diagnostic, autre symptôme présent
- Laboratoire initial: VS, CRP, leucocytes, hémoglobine, thrombocytes, albumine, ASAT, ALAT, γ GT, LDH, bilan lipidique, urinaire, LCR
- Complications en aigu: décès, infarctus, méningite, atteinte vésicule biliaire (hydrops ou cholécystite), uvéite, choc, syndrome de détresse respiratoire, insuffisance cardiaque, tamponnade, épanchements pleuraux, atteinte cérébrale (AVC, anoxie, hémorragie), hémolyse, insuffisance rénale aiguë, pancréatite, hémorragie digestive, ascite, anaphylaxie post-IVIG, autre
- Données échocardiographiques au diagnostic et lors du dernier contrôle: diamètre des coronaires, hyperéchogénicité, atteinte valvulaire, péricardique, myocardique, dysfonction ventriculaire gauche
- Traitement instauré: IVIG, ASA, stéroïdes, antibiotiques, diurétiques, catécholamines, dérivés nitrés, anticoagulants, antihypertenseurs, transfusions, bronchodilatateurs, autre
- Traitements additionnels pour les patients réfractaires
- Traitement à long terme (>1an après l'épisode aigu): ASA, Sintrom ou autre, durée du traitement nécessaire
- Suivi à long terme: régression des CAA, complications à 1an, 5ans, 10ans, 20ans

2.2.1 Inclusion

Les critères d'inclusion pour ce travail sont les suivants:

Enfant jusqu'à 18 ans révolus chez qui un diagnostic de maladie de Kawasaki complet ou incomplet a été posé.

Le diagnostic de KD est posé sur la base des critères suivants, établis par le Japanese Ministry of Health Research Committee et acceptés par l'AHA et l'American Academy of Pediatrics.

- Changement des extrémités
- Exanthème polymorphe
- Conjonctivite bilatérale non-exsudative
- Lymphadénopathies cervicales
- Changement au niveau des lèvres et de la cavité orale

La maladie de Kawasaki complète est définie comme étant la suivante:

- Fièvre de >5 jours (ou fièvre durant jusqu'à l'administration du traitement si celui-ci est donné avant le 5^e jour de la maladie)
- Et >4 critères
- Exclusion d'un autre diagnostic

La maladie incomplète est définie comme la suivante:

- Fièvre >39° pendant >5 jours (ou fièvre durant jusqu'à l'administration du traitement si celui-ci est donné avant le 5^e jour de la maladie)
- Et <4 critères
- Et anomalie échocardiographique (dilatation ou anévrisme coronaire) ou plusieurs anomalies de laboratoire suspectes (CRP>30mg/l, albumine <30g/l, anémie, ALAT élevée, thrombocytes>450G/l, leucocytes>15G/l, pyurie stérile).⁴²
- Exclusion d'un autre diagnostic

Le 1^e jour de la maladie est défini comme le 1^e jour de fièvre.

2.2.2. Exclusion

Tout patient dont le diagnostic de KD ayant finalement été rejeté a été exclu de la base de données. De plus, les patients dont les dossiers comportaient de nombreuses lacunes ont également été exclus de l'étude.

2.2.3. Evaluation cardio-vasculaire

La présence de CAA a été évaluée sur la base du rapport d'échocardiographie. Lorsque le rapport d'échocardiographie ne mentionnait pas clairement la sévérité des CAA (petit, moyen, géant) en phase aiguë, ils ont été classés sur la base des guidelines de la Japanese Circulation Society. Une coronaire est considérée comme anormale si son diamètre interne fait >3mm chez un enfant <5ans / >4mm chez un enfant >5ans. Selon le diamètre, on distingue 3 degrés de sévérité:

- Petit CAA: <4mm de diamètre interne (ou si enfant >5ans: diamètre interne <1.5x les segments adjacents)
- CAA moyen: 4-8mm de diamètre interne (1.5-4x les segments adjacents)
- CAA géant: >8mm de diamètre interne (>4x les segments adjacents)

D'autres examens ont également été effectués pour le suivi des patients, comme des scanners, scintigraphies, ergométries.

2.3. Analyses statistiques

L'analyse statistique à partir de la base de données a été effectuée via le logiciel STATA.

Une étude purement descriptive (médiane et percentiles ainsi que moyenne et déviation standard) a été effectuée pour les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, les données concernant le laboratoire, le traitement et les complications.

Le test du chi carré a été utilisé afin de déterminer la valeur p pour les analyses comparatives entre plusieurs groupes de patients différents, séparés selon le sexe, l'âge, le type de présentation, le type de traitement.

2.4. Ethique

La commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain a approuvé ce travail.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques épidémiologique et clinique des patients

Entre janvier 1981 et mars 2014, 229 patients ont été diagnostiqués et/ou traités et/ou suivis au CHUV pour un KD. Après analyse complète de leurs dossiers, 22 ont été exclus de l'étude car leurs dossiers étaient lacunaires.

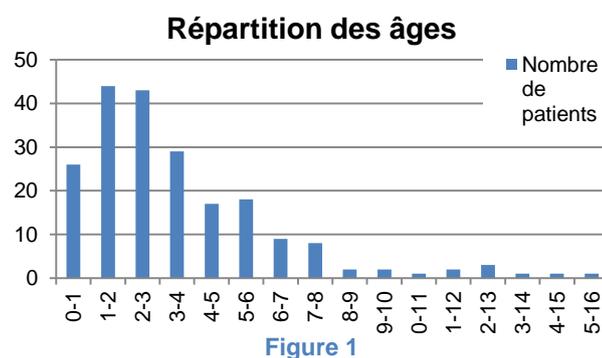
Au final, 207 enfants ont été inclus dans cette étude.

Parmi eux, 122 (58.9%) étaient des garçons, ce qui donne un sex-ratio de 1.43.

Leur âge médian était de 32 mois (minimum 1 mois, maximum 15 ans). 76.8% des enfants (n=159) étaient âgés de 5 ans ou moins. La figure 1 montre la répartition des âges des patients.

Les garçons ont développé la maladie à un âge plus tardif que les filles, avec un âge médian de 32 mois, contre 29 mois pour les filles.

Un diagnostic de KD complet a été retenu dans 146 cas (70.5%), contre 61 cas (29.5%) de forme incomplète de la maladie. Le taux de KD incomplet a augmenté de manière importante après 1996. De 1981 à 1996, 7 enfants seulement ont été diagnostiqués avec une forme incomplète, ce qui représente 17% du nombre de patients ayant eu KD lors de cette période. Après cela, 32.5% des patients ont été rapportés comme ayant eu un KD incomplet. Les garçons et les filles étaient touchés de manière égale par les différentes formes de KD, avec 71.3% (n=87) de KD complet pour les garçons, et 69.4% (n=59) pour les filles (valeur $p=0.7$). Les enfants entre 1 et 10 ans ont développé une forme complète dans 72.1% des cas (n=124), contre 62.8% (n=22) pour les enfants en dehors de ces tranches d'âge (valeur $p=0.3$). De plus, seulement 37.5% (n=3) des enfants <6 mois ont développé un KD complet. Les critères diagnostics présents lors de la phase aiguë, ainsi que les autres manifestations cliniques, sont résumés dans le tableau ci-dessous.



Critères diagnostics présents		Autres manifestations cliniques	
Rash	n=176 (85%)	Digestif (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, hématurie)	n=121 (58.4%)
Changements de la muqueuse orale	n=161 (77.8%)	Respiratoire / ORL (toux, dyspnée, pneumonie, sinusite, épistaxis, pharyngite)	n=60 (30.4%)
Conjonctivite	n=159 (76.8%)	Musculo-squelettique (arthralgies, myalgies, épanchement articulaire)	n=30 (14.6%)
Changement des extrémités	n=144 (69.9%)	Neurologique (convulsions, méningisme, céphalées, vertiges, léthargie, photophobie)	n=24 (11.6%)
Adénopathies cervicales	n=136 (65.7%)	Urinaire (hématurie, protéinurie, oligurie, infection urinaire)	n=18 (8.7%)
		Cardiaque (souffle)	n=2 (1%)

3.2. Incidence de la maladie

Evolution de l'incidence avec le temps

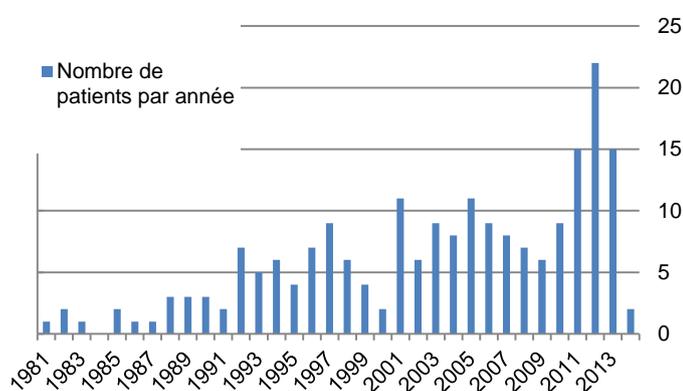


Figure 2

Le 1^e cas de KD au CHUV est survenu le 20 janvier 1981. Depuis lors, des patients ont été traités chaque année au CHUV, sauf en 1984 où aucun cas n'a été rapporté. L'incidence de la maladie semble augmenter continuellement, avec 14 patients seulement dans les années 80, 53 dans les années 90, 77 dans les années 2000 et déjà 63 depuis 2010. L'incidence maximale a été atteinte en 2012, avec 22 enfants atteints de KD. La figure 2 montre la variation d'incidence avec le temps. En ce qui concerne la variabilité saisonnière de la maladie, elle semble plus fréquente en hiver, avec 61 patients rapportés, soit 29.5% de tout le collectif.

3.3. Paramètres de laboratoire

Les valeurs de laboratoires suivantes ont été recherchées:

	Donnée disponible	Valeur médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Valeur normale ^h
VS (mm/h)	n=153 (73.9%)	75	5	200	<5
CRP (mg/l)	n=181 (87.4%)	106	0	480	<10
Hémoglobine (g/l)	n=190 (91.8%)	112	67	154	115-135
Leucocytes (G/l)	n=201 (97.1%)	14.9	1.6	46.7	5.5-15.5
Thrombocytes (G/l)	n=194 (93.7%)	404	13	1045	150-350
Neutrophiles (%)	n=178 (86%)	69	11.5	97	27-55
Albumine (g/l)	n=68 (32.8%)	32	15	53	35-52
ASAT (U/l)	n=139 (67.1%)	36	6	499	9-45
ALAT (U/l)	n=138 (66.7%)	29.5	6	589	8-38
Gamma-GT (U/l)	n=38 (18.3%)	32.5	7	382	11-62
LDH (U/l)	n=20 (9.7%)	530	149	1901	165-395
Cholestérol total (mmol/l)	n=2 (1%)	4.7	2.4	7	<5
LDL (mmol/l)	n=1 (0.5%)	1.67	1.67	1.67	<3
HDL (mmol/l)	n=2 (1%)	0.3	0.1	0.4	>1

Les paramètres les plus souvent altérés étaient la VS, qui était élevée chez 152 patients (98.7% des enfants avec VS mesurée), suivie de la CRP qui était augmentée dans 92.8% des cas (n=168). Une neutrophilie a également été fréquemment rapportée (77% des patients, soit 137 enfants). En revanche, une leucocytose était plus rare, avec seulement 43.8% des patients touchés (n=88). D'autres anomalies hématologiques ont été observées, comme une anémie dans 56.3% des cas (n=107), et une thrombocytose dans 61.8% (n=120).

En ce qui concerne la chimie, la LDH était élevée chez la majorité des patients (75%, soit 15 enfants), et une hypoalbuminémie a été observée dans 40 cas (58.8%). Les tests hépatiques étaient perturbés dans plus d'un tiers des cas, avec 52 enfants avec des ASAT élevés (37.4%), 58 des ALAT augmentés (42%) et 14 une gamma-GT anormale (36.8%). Des anomalies du profil lipidique ont également été rapportées, avec 50% des enfants avec cholestérol total élevé (n=1) et 100% des patients avec HDL abaissé (n=2).

Enfin, une pyurie stérile a été mise en évidence chez 15 patients (7.2%) et une pléiocytose du LCR chez 4 (1.9%).

^h Valeurs basées sur les normes internationales.

3.4. Traitement

3.4.1. Traitement aigu

Le délai médian avant instauration du traitement était de 7 jours (minimum 1 jour, maximum 39 jours). 47 patients (22.7%) ont été traités après 10 jours d'évolution.

Tous les patients ont reçu des IVIG excepté 16 enfants (7.7%). Les enfants traités par IVIG ont reçu différentes posologies du traitement. La majorité (165 patients, soit 86.4%) ont reçu 2g/kg en une infusion, qui est le traitement standard depuis 1991.⁴² Une autre posologie fréquemment utilisée était 0.4kg/kg/4-5 jours, rapportée dans 25 cas (13.1%). Enfin, un enfant (0.5%) a reçu 1g/kg/2 jours.

De l'ASA a été administrée chez 201 patients (97.1%). Sur les 6 patients n'ayant pas reçu d'ASA, seulement 2 (33.3% des enfants sans ASA) n'ont pas reçu d'ASA pour

une raison inconnue (3 ont été diagnostiqués après plus de 20 jours d'évolution, et 1 était atteint de varicelle qui contre-indiquait la prise d'ASA en raison du risque de syndrome de Reye). Différentes posologies d'ASA ont été prescrites, avec une dose médiane de 100mg/kg/j (minimum 5mg/kg/j, maximum 100mg/kg/j). La majorité des enfants ont reçu la dose anti-inflammatoire recommandée de 80-100mg/kg/j (173 patients, soit 86.1% des patients traités par ASA). Une dose comprise entre 50-80mg/kg/j a été administrée chez 16 enfants (8%) et une dose égale ou inférieure à 25mg/kg/j n'a été prescrite que dans 12 cas (6%).

Enfin, 7.2% des patients (n=15) ont également reçu des corticostéroïdes. La dose médiane était de 6mg/kg/j d'hydrocortisone (minimum 1.5mg/kg, maximum 32mg/kg). La majorité des patients sous corticostéroïdes a reçu entre 3-8mg/kg (n=10, soit 66.6% des enfants sous stéroïdes). Une dose supérieure à 8mg/kg a été utilisée chez 3 enfants (20% des patients traités par corticostéroïdes), une dose égale ou inférieure à 2 dans 2 cas (13.3%).

La figure 3 résume les traitements que les patients ont reçus en aigu.

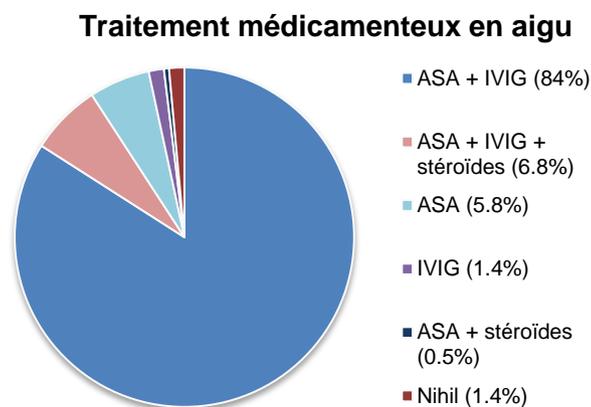


Figure 3

Autre traitement

Des traitements complémentaires ont également été administrés. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Antibiotiques	n=31 (15%)
Diurétiques	n=14 (6.8%)
Catécholamines	n=11 (5.3%)
Anticoagulants	n=5 (2.4%)
Bronchodilatateurs	n=4 (1.9%)
Transfusion sanguine	n=3 (1.4%)
Antiagrégants non-salicylés (dipyridamole) Corticostéroïdes oculaires Vasodilatateurs (dihydralazine)	n=2 (1%)
Dérivés nitrés Dialyse Drainage péricardique Sédation Thrombolyse	n=1 (0.5%)

Résistance au traitement

Le traitement initial a été insuffisant pour engendrer la défervescence chez 33 patients (15.9%) qui ont nécessité un traitement additionnel. Parmi eux, 32 (97% des patients réfractaires) ont reçu une 2^e infusion de 2g/kg d'IVIG. Le traitement par IVIG s'accompagnait de corticostéroïdes dans 9 cas (27.3% des patients

réfractaires) de diurétiques et de digoxine dans 1 cas (3% des patients réfractaires) et d'infliximab dans 1 cas (3%). Des corticostéroïdes seuls ont été utilisés chez 1 patient (3%). La dose médiane de corticostéroïdes était plus élevée que pour le 1^e traitement, soit de 20mg/kg/j d'hydrocortisone (minimum 7.5mg/kg/j, maximum 150mg/kg/j).

Enfin, 3 patients (1.4% des enfants) ont nécessité un 3^e traitement. L'un sous la forme d'une 3^e infusion de 2g/kg d'IVIg, un autre via 110mg/kg/j d'hydrocortisone et d'anakinra, et le dernier par de l'infliximab seul.

Les garçons et les filles étaient touchés de manière similaire par une résistance au traitement initial, avec 16.4% (n=20) des garçons résistants, et 15.3% (n=13) de filles (valeur $p=0.8$).

3.4.2. Traitement à long terme

Des informations quant à la suite du traitement après la phase aiguë étaient disponibles pour 96.1% des patients (n=199).

Les enfants atteints de KD ont dû poursuivre un traitement pendant plus d'une année après la phase aiguë dans 28 cas (13.5% du collectif total de patients). La durée médiane de traitement à long-terme était de 2 mois (minimum 0 mois, maximum 370, soit 30 ans) A la fin de la période d'étude, c'est-à-dire en mars 2014, 15 (7.2%) étaient toujours sous traitement.

Tous ces enfants ont reçu de l'ASA à dose antiagrégante (soit 5-10mg/kg/j). L'un d'entre eux a changé de traitement antiagrégant en cours de route pour du clopidogrel. Un traitement de Sintrom ou d'anakinra complémentaire à l'ASA ont respectivement été utilisés une fois.

3.5. Complications

3.5.1. Complications cardio-vasculaires

Tous les enfants inclus dans l'étude ont bénéficié d'une échocardiographie lors du diagnostic de KD afin d'étudier la présence de complications cardio-vasculaires, hormis 3 patients. Ces derniers ont été diagnostiqués et traités lors de vacances à l'étranger, puis leur suivi s'est poursuivi au CHUV, c'est pourquoi l'on ne retrouve pas d'échocardiographie au moment du diagnostic.

Une échocardiographie anormale a été retrouvée chez 154 patients (74.4%).

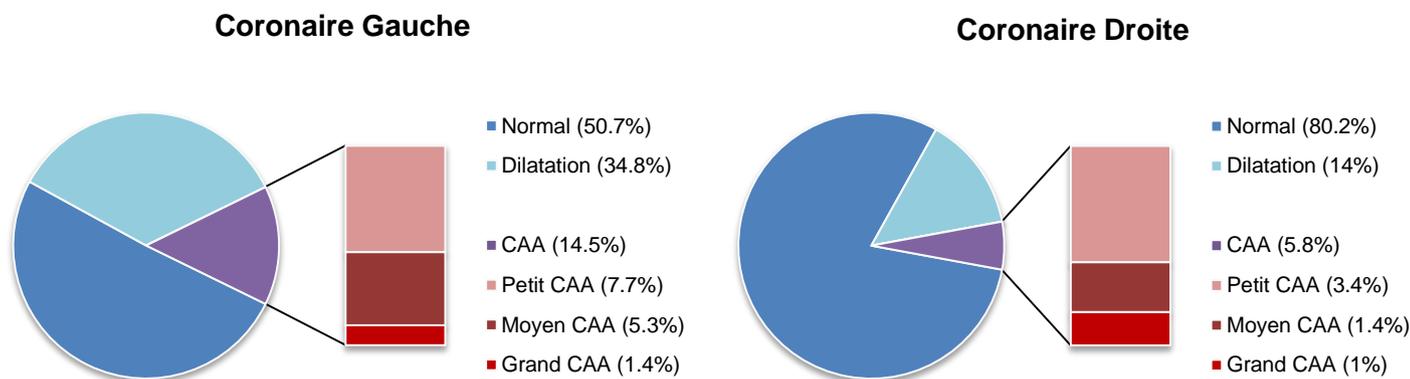
Atteinte coronaire

L'anomalie la plus souvent rapportée à l'échocardiographie était la présence d'une hyperéchogénicité au niveau des parois des artères coronaires, retrouvée chez 109 patients (52.6%). Le côté de l'atteinte était indiqué dans tous les cas, hormis dans 4 rapports. Les artères coronaires gauche et droite étaient le plus souvent atteintes de manière bilatérale par cette hyperéchogénicité (n=50, soit 24.1%). L'artère coronaire gauche seule était hyperéchogène dans 34 cas (16.4%), et la droite seule dans 16 cas (7.7%). Cette hyperéchogénicité traduit l'inflammation des coronaires engendrée par KD.

Une autre anomalie fréquemment retrouvée était la présence de dilatations et anévrysmes des artères coronaires, qui sont survenus chez 108 patients au total (52.2%), quelle que soit l'artère coronaire étudiée. La plupart de ces cas était de simples dilatations (n=77, soit 37% du total des patients, ou 71.3% des patients avec diamètre coronaire anormal). 16 patients ont développé un petit CAA (7.7%), 12 un CAA moyen (5.8%). Un CAA géant a été retrouvé chez 3 patients (1.4%) seulement. Chez 2 d'entre eux, on a observé un CAA géant tant sur la coronaire gauche que sur la droite.

Sur les 108 patients avec dilatations, la majorité (63.9%, soit 69 enfants) était des garçons, contre 36.1% de filles (n=39) (valeur $p=0.1$). De plus, en séparant les patients par tranche d'âge, on trouve que 65.7% (n=23) des enfants en dehors des âges classiques pour KD (<1 an et >10 ans, soit 35 patients au total) sont atteints par des anomalies coronaires, contre seulement 49.4% (n=85) du reste des patients (valeur $p=0.08$). Les autres paramètres étudiés, comme le type de KD, le traitement par IVIG ou encore la résistance au traitement n'ont pas engendré de différence en terme d'apparition d'anomalie coronaire.

L'artère coronaire gauche seule était plus souvent le siège de dilatation ou d'anévrisme que la droite, avec 67 (32.4%) atteintes gauches contre 6 (2.9%) atteintes droites. Des anomalies bilatérales sont survenues dans 35 cas, soit 16.9%. Les figures 4 et 5 montrent les atteintes coronaires par artères (gauche versus droite).



Figures 4 et 5

Le diamètre précis des artères coronaires n'était pas toujours indiqué. Il l'était dans 158 rapports en ce qui concerne la coronaire gauche, et 147 pour la droite. Selon ces rapports, le diamètre moyen de la coronaire gauche était de $3.1 \text{ mm} \pm 1.1 \text{ mm}$ et de $2.3 \text{ mm} \pm 0.9 \text{ mm}$ pour la droite.ⁱ

La description de la forme des anévrismes n'était précisée que dans 18 cas. Ils étaient rapportés comme sacculaires dans la plupart des cas (14 anévrismes sacculaires, soit 77.8%, contre 4 anévrismes fusiformes, soit 22.2%).

Des CAA multiples sur une même coronaire n'ont été retrouvés que dans 1 cas (0.5%).

Complications cardiovasculaires non-coronaires

En dehors des anomalies des artères coronaires, les enfants ont développé des atteintes du péricarde (sous forme d'épanchement péricardique, péricardite) dans 54 cas (26.1%). Parmi eux, 2 enfants ont souffert d'une tamponnade (soit 1% du collectif de patients total, ou 3.7% des enfants avec atteinte péricardique).

Une atteinte valvulaire était présente dans 41 cas (19.8%). La valve mitrale était la plus souvent touchée, avec 24 (11.6%) patients atteints d'anomalie mitrale seule, 12 avec anomalie mitrale et tricuspide (5.8%). La valve mitrale et aortique et la valve aortique seule n'étaient atteintes respectivement que chez 2 enfants (1%), et la tricuspide seule chez 1 enfant (0.5%).

La fonction ventriculaire a été évaluée chez tous les enfants, avec une dysfonction ventriculaire gauche chez 12 patients (5.8%), dont 3 ont développé une insuffisance cardiaque (soit 1.4% du collectif d'enfants total, ou 25% des patients avec dysfonction ventriculaire gauche). La fraction de raccourcissement du ventricule gauche était décrite chez 180 patients (87%), la fraction d'éjection (FEVG) chez 129 (62%). La fraction de raccourcissement moyenne était de $36.5\% \pm 6.7\%$, tandis que la fraction d'éjection moyenne était de $70.2\% \pm 9.4\%$. De plus, un électrocardiogramme a été effectué pour déceler la présence d'arythmies. Elles ont été retrouvées chez 4 patients (1.9%), à chaque fois sous la forme d'un bloc atrio-ventriculaire de type I. Aucune arythmie significative n'a été observée.

Enfin, aucun infarctus en aigu n'a été déploré.

ⁱ Le diamètre normal d'une artère coronaire est établi à $<3\text{mm}$ chez les enfants <5 ans et $<4\text{mm}$ chez les enfants de >5 ans, selon la Japanese Circulation Society.

3.5.2. Complications non-cardio-vasculaires

En dehors des complications cardio-vasculaires, les enfants ont développé de nombreuses autres complications, résumées dans le tableau suivant :

Complications respiratoires Syndrome de détresse respiratoire Epanchements pleuraux Hypertension pulmonaire	n=8 (3.9%) n=4 (1.9%) n=1 (0.5%)
Complications digestives Ascite Hydrops vésicule biliaire Pancréatite Ictère	n=2 (1%) n=2 (1%) n=2 (1%) n=1 (0.5%)
Complications neurologiques Anoxie Hémorragie cérébrale Crises dystoniques	n=1 (0.5%) n=1 (0.5%) n=1 (0.5%)
Complications hématologiques Hémolyse Coagulation intravasculaire disséminée Syndrome d'activation macrophagique Thrombus veine cave supérieure	n=2 (1%) n=1 (0.5%) n=1 (0.5%) n=1 (0.5%)
Autres complications Anaphylaxie après IVIG Choc Insuffisance rénale Uvéite	n=8 (3.9%) n=8 (3.9%) n=4 (1.9%) n=2 (1%)

3.5.3. Décès

Sur les 207 patients, un décès a été rapporté chez un garçon de 33 mois, ce qui donne un taux de mortalité à 0.5%.

Son KD s'est compliqué par un épanchement péricardique avec tamponnade, drainé au bloc opératoire, une hypertension artérielle pulmonaire avec dysfonction du coeur droit (avec une FEVG abaissée à 30%), ainsi que d'un thrombus dans la veine cave supérieure, pris en charge par thrombolyse puis par un relais par liquémine et Aspégic. Ces deux derniers ont été stoppés suite à l'apparition d'une hémorragie cérébrale avec destruction des noyaux gris centraux, dilatation ventriculaire, œdème mésentérique. Le pronostic neurologique étant défavorable (grand risque d'état comateux irréversible), l'équipe médicale et les parents de l'enfant ont décidé d'un arrêt de soins.

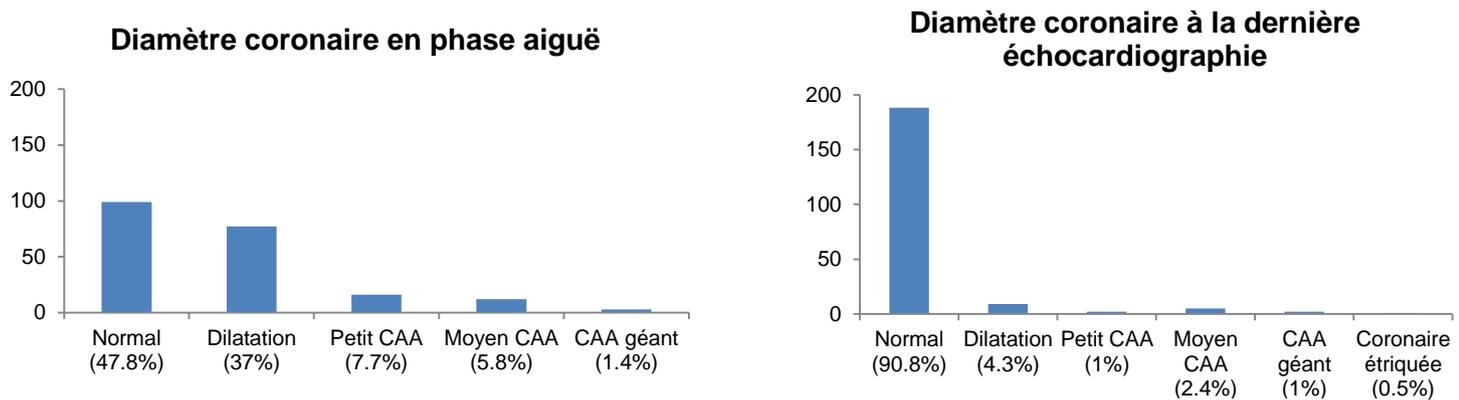
3.6. Suivi

Des échographies de contrôles à distance de l'épisode aigu ont été effectuées chez 97.1% des enfants (n=201).

3.6.1. Evolution des anomalies échocardiographiques

La durée médiane jusqu'à la dernière échocardiographie de contrôle était de 14 mois après l'épisode aigu (minimum 0 mois, maximum 287 mois, soit près de 24 ans). Lors de ce dernier suivi, 90.8% des enfants (n=188) avaient des artères coronaires de diamètre parfaitement normal, contre 47.8% (n=99) lors de la 1^e échographie effectuée. Le diamètre moyen de la coronaire gauche était de 2.5 mm ± 1.1 mm et de 2 mm ± 1 mm pour la droite.

Les figures 6 et 7 illustrent les différences de diamètre coronaire entre la phase aiguë et à distance:



Figures 6 et 7

Ces différences de diamètre découlent du fait que 89 patients ont eu une régression de leurs dilatations ou anévrysmes coronaires (soit 82.4% des 108 enfants qui avaient une anomalie du diamètre des coronaires en phase aiguë). La durée médiane avant normalisation des coronaires était de 2 mois (minimum 2 semaines, maximum 6 ans). Seulement 5 patients ont eu une régression de leurs anomalies coronaires après 2 ans de suivi (soit 5.6% du total des patients avec normalisation du diamètre coronaire). Aucun CAA géant observé en phase aiguë n'a régressé.

Parmi les 19 enfants avec anomalies coronaires résiduelles à long terme, 17 étaient des garçons (soit 89.5% des patients avec séquelles coronaires) (valeur $p=0.005$). Les 16 patients non-traités par IVIG en aigu ont eu des séquelles cardiaques dans 18.7% des cas (n=3), alors que les 191 autres traités de manière adéquate dans seulement 8.4% (n=16) (valeur $p=0.16$). Le reste des différents paramètres étudiés, comme l'âge des patients, le type de KD, ou la résistance au traitement, n'ont pas eu non plus d'influence significative sur la persistance des anomalies coronaires.

3.6.2. Complications à long terme

Parmi le collectif de patient, 33 au total ont eu des complications tardives de KD, résumées dans la figure 8.

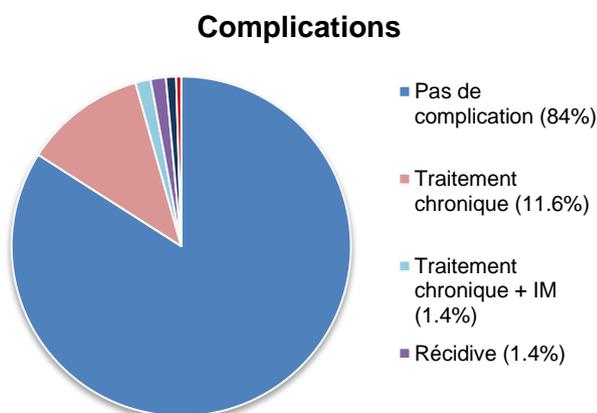


Figure 8

En séparant les patients par tranche d'âge, on voit que 37% (n=13) des patients en dehors des âges classiques ont eu des complications, contre 11.6% seulement (n=20) des patients entre 1 et 10 ans. Cette différence est statistiquement significative, avec une valeur $p < 0.0001$. En dehors de cela, aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée en termes de complications à long terme selon le sexe, le type de KD ou encore le traitement mis en place en aigu. Une récurrence de KD a été observée chez 5 patients (2.4%). Cette récurrence est survenue dans l'année suivant la phase aiguë chez 3 d'entre eux, et entre 1 et 5 ans chez les 2 autres.

Une ischémie myocardique est survenue dans le suivi chez 3 patients (1.4%), 2 garçons, 1 fille. Tous ces patients avaient des anomalies coronaires (dilatation, CAA moyen ou CAA géant) qui n'ont pas régressé. L'ischémie myocardique s'est manifestée par un infarctus antéro-septal l'année suivant la phase aiguë chez un enfant. Pour les 2 autres patients, l'ischémie a été diagnostiquée sur la base d'une scintigraphie ou d'un IRM de stress entre 5 et 10 ans post-KD.

L'ischémie myocardique s'est manifestée par un infarctus antéro-septal l'année suivant la phase aiguë chez un enfant. Pour les 2 autres patients, l'ischémie a été diagnostiquée sur la base d'une scintigraphie ou d'un IRM de stress entre 5 et 10 ans post-KD.

4. Discussion

Ce travail est la 1^o étude concernant les patients avec KD au CHUV.

Les résultats épidémiologiques sont alignés avec les caractéristiques attendues, présentées dans l'introduction, avec une prédominance masculine ainsi qu'une majorité des cas <5ans.

La proportion de KD incomplet semble légèrement plus élevée que dans d'autres études, avec 29.5% de forme incomplète, contre 20% habituellement. Cela peut traduire un index de suspicion élevé de la part des cliniciens face à cette forme de la maladie, avec une forte propension à effectuer des échocardiographies ainsi que des examens de laboratoire à la recherche d'éléments diagnostics de KD incomplet. L'augmentation de la proportion de KD incomplet avec le temps retrouvée dans ce travail a également été rapportée dans d'autres études.^{5,14} Cette hausse est probablement liée à une meilleure reconnaissance de cette forme de la maladie.

De nombreuses autres manifestations cliniques ont été rapportées, avec notamment plus d'un enfant sur deux avec des symptômes digestifs, et près d'un tiers avec atteintes respiratoires ou ORL. Cela souligne le côté polymorphe de KD, qui rend son diagnostic d'autant plus difficile, ainsi que le côté imparfait des critères diagnostics. En effet, ils ont été établis en visant une spécificité maximale (dans un but de recherche), au détriment d'une sensibilité maximale (qui serait plus utile dans la pratique clinique).¹⁰ Afin de reconnaître au mieux tous les patients atteints de la maladie et ainsi éviter un sous-diagnostic, il serait utile de trouver un test à la fois spécifique et sensible pour KD. Malheureusement, en l'absence de données claires concernant son étiologie et au vu de la faible incidence de KD, il est difficile d'établir ce genre d'outil diagnostic.

L'incidence de KD a augmenté au fil des années, comme reporté dans d'autres études.⁵ Etant donné que l'étiologie exacte de la maladie n'est pas définie, les raisons expliquant cette hausse d'incidence ne sont pas tout à fait comprises. Une partie de cette augmentation peut être expliquée par une plus grande attention des cliniciens face à KD, mais cette hausse d'incidence doit également motiver à continuer les recherches pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, afin d'en améliorer la prise en charge.

Comme signalé dans d'autres travaux, aux Etats-Unis, Canada et Angleterre notamment, on retrouve une majorité des cas en hiver.^{5,8,9}

Pour préciser le diagnostic, plusieurs analyses de laboratoire ont été effectuées. KD étant une vasculite, ce n'est donc pas étonnant d'avoir des paramètres inflammatoires fréquemment élevés (98.7% VS élevée, 92.8% CRP, 77% neutrophilie). L'élévation de ces paramètres est considérée comme étant la règle, et une absence de VS ou CRP augmentée parle fortement contre le diagnostic de KD, c'est pourquoi il est important de les mesurer.¹ Une anémie a été mise en évidence chez plus de la moitié des patients, ce qui est probablement en lien avec l'inflammation produite par KD. Un bilan hépatique anormal ainsi qu'une hypoalbuminémie ont, eux aussi, été rapportés dans de nombreux cas. Ces anomalies de laboratoires seraient associées à un risque de résistance ou de maladie plus sévère et plus longue selon des études.^{1,10} Ici, le lien entre ces anomalies de laboratoire et le pronostic des patients n'a pas été évalué, mais il serait utile de mieux déterminer l'implication de ces résultats par le biais d'autres études. Le profil lipidique a rarement été analysé. Pourtant, il était souvent anormal, avec un profil pro-athérosclérotique déjà rapporté¹⁰ (50% cholestérol total élevé, 100% HDL diminué). Il serait utile d'effectuer ces analyses de manière plus systématique, car on ne sait pas quel impact ces anomalies peuvent avoir à long terme et la question de l'athérosclérose accélérée par un antécédent de KD reste en suspens. Une pyurie stérile a été rapportée dans de rares cas: 7.2% contre 33% des patients selon d'autres sources.¹ Ceci peut être en lien avec le fait qu'elle a été rarement recherchée, et il pourrait être utile à l'avenir d'effectuer plus fréquemment des analyses urinaires chez les patients suspects d'avoir KD, afin d'avancer un peu plus dans le diagnostic différentiel.

Le traitement standard par IVIG n'a pas été administré chez 16 patients. Parmi eux, 4 ont développé KD avant 1984, année de la publication de la première étude établissant les bénéfices des IVIG dans le traitement de KD.⁴³ Il reste donc 12 enfants (5.8%) qui ont été traités de manière inadéquate. Parmi ces 12 enfants, 8 ont été diagnostiqués de manière tardive après plus de 2 semaines d'évolution. Ceci explique probablement l'absence d'administration d'IVIG.

Le délai avant instauration du traitement était <10 jours dans la majorité des cas, mais il persiste 22.7% des enfants qui ont été traités de manière tardive. Ce taux de traitement tardif est comparable à d'autres études.²⁶ Cependant, il est encore important de renforcer l'index de suspicion face à la maladie pour tout enfant présentant un état fébrile persistant d'origine indéterminée, afin d'éviter un diagnostic et traitement

tardifs, car ceux-ci seraient associés à une augmentation des anomalies et séquelles coronaires selon plusieurs études.^{26,42} Ici, cette association n'a pas pu être confirmée. Les enfants non-traités ou traités tardivement par IVIG avaient, certes, plus de risque d'avoir des séquelles coronaires (18.7% contre 8.4% des enfants traités) et de développer des complications tardives (31.2% contre 14.6%), mais ces différences ne sont malheureusement pas significatives.

Le traitement recommandé par IVIG était sûr, et n'a engendré d'effets secondaires (réaction anaphylactique) que dans de rares cas (3.9%).

Plusieurs autres traitements ont été utilisés dans la prise en charge de ces patients, notamment les corticostéroïdes, ainsi que des traitements immunologiques récents tels que des anti-TNF et antagoniste du récepteur à l'IL1. L'impact de ces nouveaux traitements sur l'évolution des patients n'est pas clair, et il serait judicieux de mieux définir leur utilité sur le pronostic de la maladie.

Le traitement initial a été insuffisant pour engendrer la défervescence chez 33 patients (15.9%) qui ont nécessité un traitement additionnel. Des facteurs prédictifs de résistance au traitement standard ont été étudiés (score de Kobayashi²³, score d'Egami²⁸). Dans cette étude, aucun facteur de risque n'est ressorti et les garçons n'étaient pas plus résistants que les filles. Cela met en évidence l'utilité de mieux comprendre la maladie, en effectuant d'autres études prospectives, afin d'établir précisément quel enfant pourrait bénéficier d'un traitement plus agressif d'emblée. Aucun consensus clair n'existe à ce jour concernant les patients résistants. En effet, l'American Heart Association recommande une 2^e infusion d'IVIG de 2g/kg, mais sur un niveau d'evidence based medicine C.^j Ici, la majorité des patients (97%) a reçu une 2^e infusion d'IVIG, mais il est indispensable de mieux déterminer la prise en charge spécifique de ces enfants résistants, par le biais d'étude supplémentaires.

L'échocardiographie initiale était anormale (hyperéchogénicité, dilatation, anévrisme coronaire) dans près de 3 quarts des cas. Ceci démontre que c'est un outil indispensable dans la prise en charge de la maladie, qui permet parfois de poser à lui seul le diagnostic de KD (dans les cas incomplets). Il est donc essentiel de continuer à l'utiliser chez tout enfant chez qui l'on suspecte un KD.

Des anomalies du diamètre des coronaires (dilatations, anévrysmes) se sont développées dans 52.2% des cas. Bien que la majorité (71.3% des patients avec anomalie) était de simples dilatations, c'est plus qu'attendu, notamment avec 17.8% aux Etats-Unis et 15.6% en Italie.⁴⁴ Ceci peut s'expliquer par un biais de sélection (avec plus de patients sévèrement atteints qui se retrouvent suivis dans un centre de pointe tel que le CHUV), mais également par les critères échocardiographiques utilisés dans les différentes études. En effet, il a été démontré que certains critères, notamment les critères japonais, sous-estiment la présence d'anomalies coronaires et considèrent des dilatations comme des artères coronaires normales.¹⁷ Ceci rend donc la comparaison entre les différentes études moins fiables, et il serait nécessaire de standardiser les critères définissant la présence d'anomalie coronaire afin de pouvoir mieux comparer les différences d'incidence de CAA et dilatations, et ainsi mieux comprendre leurs facteurs de risque et comment les minimiser. Actuellement, les z-scores, qui tiennent compte du poids et de la taille des patients contrairement aux critères japonais, sont utilisés au CHUV. Ceci peut expliquer en partie cette incidence élevée d'anomalies coronaires.

Le taux de péricardite était strictement comparable à celui reporté dans d'autres études, avec par exemple 24.5% en France.¹⁹ Comme prévu, toutes les atteintes péricardiques étaient de bon pronostic à moyen terme et aucune n'a laissé de séquelle à la dernière échocardiographie de contrôle.

Les valvulopathies rapportées dans ce travail étaient plus nombreuses qu'attendu dans la littérature. Ici, près de 20% des patients étaient atteints d'anomalies valvulaires, contre 1.9% au Japon. Ceci est probablement lié à une différence de définition: les anomalies valvulaires même les plus minimales étaient prises en considération dans cette étude. En comparaison, une étude belge a rapporté plus de 25% d'atteintes valvulaires. Ceci souligne, une fois de plus, la nécessité de mieux uniformiser la définition des atteintes entre les différentes études, afin de mieux pouvoir comparer leur incidence.

Les nombreuses complications non cardio-vasculaires observées ont déjà été rapportées dans plusieurs études,^{1,2,12} et soulignent une fois de plus le côté polymorphe de KD, qui crée une inflammation systémique.

L'évolution des anomalies coronaires était, comme présumé, favorable, avec une majorité de régression (82.4%). Ce taux de régression est encore supérieur à celui décrit dans d'autres travaux, avec 50-67% de régressions décrites.¹ Cela peut suggérer un sur-diagnostic des anomalies coronaires, notamment des dilatations qui étaient présentes chez plus de 35% des patients au diagnostic. Comme vu dans d'autres

^j Cela représente un niveau de recommandation avec des données insuffisantes pour trancher sur l'utilité d'une mesure.

études, cette régression survenait rarement après 2 ans d'évolution et chez les patients de sexe masculin, et les CAA géants persistaient tous à long terme.^{19,33} Il semble donc utile d'être d'autant plus vigilant quant au suivi des garçons avec CAA de grande taille.

Les complications tardives sont survenues plus fréquemment chez les enfants n'ayant pas KD lors des âges classiques, soit <1 et >10 ans. Cette différence peut être liée à un diagnostic plus difficile dans cette catégorie d'âge, avec une moins bonne prise en charge en aigu, ou à une maladie plus sévère dans ces âges extrêmes. Quoi qu'il en soit, cela met en évidence l'importance d'être d'autant plus vigilant chez ces patients, d'augmenter l'index de suspicion face à KD et de les suivre de manière plus rapprochée.

Le taux de récurrence de KD était bas, avec 2.4% de récurrence de la maladie. Ce taux est aligné avec celui rapporté dans d'autres études, avec 2% de récurrence estimée aux Etats-Unis et 3-4% au Japon.²⁷

Le risque ischémique à long terme était faible, avec seulement 1.4% de patients touchés. Tous étaient porteurs de séquelles cardiaques, ce qui suggère un excellent pronostic à moyen terme pour les enfants sans anomalie coronaire résiduelle. De plus, la mortalité à moyen terme liée à la maladie n'est pas différente de celle de la population générale. En effet, seulement 1 décès lié à KD a été déploré et il est survenu lors de la phase aiguë. L'augmentation de la mortalité à long terme chez les garçons avec séquelle cardiaque, retrouvée dans une étude,⁴¹ n'a pas été observée dans ce travail. Cependant, il serait important de continuer le suivi des patients avec un antécédent de KD à plus long terme pour en être certain. En effet, à la fin de la période d'étude, le plus ancien patient atteint de KD n'était âgé que de 36 ans. Il est donc difficile de se prononcer sur les effets de KD sur le risque cardiovasculaire chez le patient âgé, notamment sur les atteintes ischémiques. Il serait judicieux de suivre ces patients plus longtemps pour déterminer les influences d'un antécédent de KD chez les patients âgés, afin d'évaluer s'il faudrait considérer KD comme facteur de risque cardiovasculaire chez l'adulte. Ceci permettrait de cibler une prévention plus agressive chez ces patients, et de viser un contrôle d'autant plus idéal des facteurs de risques cardiovasculaires déjà établis (diabète, hypertension,...).

Cette étude comporte les limites de toute étude rétrospective. En effet, toutes les informations sont issues des dossiers médicaux qui peuvent comporter des lacunes. De plus, certains patients peuvent ne pas avoir été détectés et d'autres ont été exclus en raison de dossiers incomplets. Enfin, des enfants inclus dans l'étude ont été perdus en cours de travail (déménagement, suivi interrompu pour une raison inconnue), avec un suivi échocardiographique incomplet.

Bien que tous les patients du CHUV aient été inclus, le nombre total reste faible (207) et rend difficile la mise en évidence de tendances statistiquement significatives. Ceci est lié au fait que KD reste une maladie relativement rare en Suisse, avec moins de 2 cas recensés par mois lors de l'année avec l'incidence maximale. Ceci rend donc difficile l'étude et l'amélioration de la compréhension de la maladie.

De plus, c'est une étude concernant les enfants suivis dans un seul centre hospitalier. De ce fait, l'extrapolation des données à plus grande échelle est à faire avec précaution. Cependant, cette étude nous donne un bon aperçu de la situation et de son évolution dans la région romande.

En conclusion, cette étude a tenté de clarifier en partie les zones d'ombres concernant les caractéristiques ainsi que le pronostic à moyen terme des enfants avec KD au CHUV. C'est la 1^e étude descriptive concernant les patients du CHUV, et on remarque que leurs caractéristiques sont semblables à celles décrites dans d'autres études effectuées à l'étranger. Elle a mis en évidence que les garçons ainsi que les patients avec un âge atypique pour KD avaient une moins bonne évolution, avec plus de séquelles coronaires et de complications à long terme. Il est donc essentiel d'être d'autant plus vigilant avec tout patient présentant ces caractéristiques suspect d'être atteint de KD, afin de les diagnostiquer, de les prendre en charge et de les suivre de manière optimale.

Malgré les nombreuses études sur le sujet, il reste encore de nombreux éléments à éclaircir sur KD, notamment sur son étiologie et sa prise en charge idéale. Bien que l'évolution des anomalies coronaires et le pronostic des enfants soient souvent bons, il est important de rester vigilant face à ces patients. En effet, on ne connaît pas encore les conséquences à long terme des anévrysmes coronaires régressés et de l'inflammation vasculaire liée à KD, notamment sur le développement de l'athérosclérose, car la maladie a été décrite pour la 1^e fois il y a moins de 50 ans. De ce fait, tout patient avec antécédent de KD devrait avoir un bon contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires établis, qu'il ait été atteint d'anomalie coronaire ou non. De plus, il est essentiel de poursuivre les études sur le sujet, notamment en effectuant des études prospectives de grands collectifs de patients, afin d'établir leur risque cardiovasculaire à long terme, et de déterminer chez quels enfants une prise en charge d'emblée plus agressive serait judicieuse.

5. Remerciements

Pour commencer, je remercie ma tutrice, la Dresse Nicole Sekarski, cheffe de l'unité de cardiologie pédiatrique du CHUV, pour son temps, ses corrections et ses éclaircissements précieux, sans lesquels je n'aurai pu effectuer ce travail.

Je remercie également le Dr Stefano di Bernardo, médecin adjoint de l'unité de cardiologie pédiatrique du CHUV, pour les analyses statistiques qu'il a effectuées.

De plus, je remercie les secrétaires de l'unité de cardiologie pédiatrique, Mme Yvette Geisenhoff et Mme Loredana Monaco, pour leur collaboration, ainsi que M. Jean-Frédéric Vallotton du département des archives pour m'avoir apporté tous les dossiers nécessaires à la création de ma base de données.

Je remercie mon expert, le Dr Michaël Hofer, médecin adjoint de l'unité d'immuno-allergologie pédiatrique du CHUV, pour le temps qu'il va consacrer à la lecture et l'évaluation de mon travail.

Enfin, je remercie Isabelle, ma maman, pour ses relectures et corrections orthographiques.

6. Bibliographie

1. 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. *Pediatrics*. 12 janv 2004; 114(6):1708-1733.
2. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 7 août 2004; 364(9433): 533-544.
3. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ*. 2009; 338:b1514.
4. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 7 avr 2013
5. Lin YT, Manlhiot C, Ching JCY, Han RK, Nield LE, Dillenburg R, et al. Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int*. Oct 2010; 52(5): 699-706.
6. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Oct 2013; 69(4): 501.e1-501.e11.
7. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr*. Août 2000; 137(2): 250-252.
8. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki Syndrome Hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 9 janv 2003; 112(3): 495-501.
9. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. Janv 2009; 28(1): 21-24.
10. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. An update on Kawasaki disease II: Clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013
11. Fukazawa R. Long-term prognosis of Kawasaki disease: increased cardiovascular risk? *Curr Opin Pediatr*. Oct 2010; 22(5): 587-592.
12. Tizard EJ. Complications of Kawasaki disease. *Current Paediatrics*. Févr 2005; 15(1): 62-68.
13. Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines. *Am Fam Physician*. 1 oct 2006; 74(7): 1141-1148.
14. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012;22(3):216-221.
15. Daniels LB, Gordon JB, Burns JC. Kawasaki disease: late cardiovascular sequelae. *Curr Opin Cardiol*. Nov 2012; 27(6): 572-577.
16. Selamat Tierney ES, Newburger JW. Are patients with Kawasaki disease at risk for premature atherosclerosis? *J Pediatr*. Sept 2007; 151(3): 225-228.
17. Lambert V. Les complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki. *Archives de Pédiatrie*. Juin 2008; 15(5): 829-831.
18. 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):307-311.
19. Chantepie A, Mauran P, Lusson JR, Vaillant MC, Bozio A. Complications cardiovasculaires du syndrome de Kawasaki : résultats d'une enquête cardiopédiatrique multicentrique française. *Arch Pediatr*. Juill 2001; 8(7): 713-719.
20. 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.
21. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J*. Sept 2010; 74(9): 1989-2020.
22. Holve TJ, Patel A, Chau Q, Marks AR, Meadows A, Zaroff JG. Long-term Cardiovascular Outcomes in Survivors of Kawasaki Disease. *Pediatrics*. Févr 2014; 133(2): e305-311.
23. 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):2606-2612.
24. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. Févr 2008; 27(2): 155-160.

25. Suda K, Iemura M, Nishiono H, Teramachi Y, Koteda Y, Kishimoto S, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation*. 3 mai 2011; 123(17): 1836-1842.
26. Patel A, Holman RC, Callinan LS, Sreenivasan N, Schonberger LB, Fischer TK, et al. Evaluation of clinical characteristics of Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities among children in Denmark. *Acta Paediatr*. 28 déc 2012
27. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part II. Complications and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Oct 2013; 69(4): 513.e1-513.e8.
28. Bajolle F, Laux D. Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir. *Archives de Pédiatrie*. Nov 2012; 19(11): 1264-1268.
29. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. Mars 2006; 25(3): 245-249.
30. 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.
31. Gournay V. Devenir et suivi à long terme après une maladie de Kawasaki. *Archives de Pédiatrie*. Mai 2013; 20(5): H70-H71.
32. Piram M, Koné-Paut I. Maladie de Kawasaki: quoi de neuf en 2012? *Arch Pediatr*. Oct 2012; 19(10): 1012-1014.
33. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 15 sept 1996; 94(6): 1379-1385.
34. Mueller F, Knirsch W, Harpes P, Prêtre R, Valsangiacomo Buechel E, Kretschmar O. Long-term follow-up of acute changes in coronary artery diameter caused by Kawasaki disease: risk factors for development of stenotic lesions. *Clin Res Cardiol*. Août 2009; 98(8): 501-507.
35. Gillebert C, Vandeyk K, Troost E, Gewillig M, Budts W. Mid-term outcome of patients with Kawasaki disease, single-centre experience. *Acta Cardiol*. Juin 2010; 65(3): 291-295.
36. Kato H. Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences. *Progress in Pediatric Cardiology*. Déc 2004; 19(2): 137-145.
37. Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, Abe T, Sugiyama H, Yamada O. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. Févr 2011; 32(2): 176-182.
38. Senzaki H. Long-Term Outcome of Kawasaki Disease. *Circulation*. 16 déc 2008; 118(25): 2763-2772.
39. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When Children With Kawasaki Disease Grow Up Myocardial and Vascular Complications in Adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 17 nov 2009; 54(21): 1911-1920.
40. McCrindle BW. Kawasaki disease: a childhood disease with important consequences into adulthood. *Circulation*. 7 juill 2009; 120(1):6-8.
41. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, et al. Mortality among persons with a history of kawasaki disease in Japan: mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. *Circ J*. Janv 2008; 72(1): 134-138.
42. Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, Breur JM, Kuipers IM, Kuijpers TW. Five Years of Kawasaki Disease in the Netherlands: A National Surveillance Study. *Pediatr Infect Dis J*. 23 janv 2014
43. Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, Tamura T, Manabe Y, Kawarano M, et al. HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN FOR KAWASAKI DISEASE. *The Lancet*. Nov 1984; 324(8411): 1055-1058.
44. Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, Papadogeorgou P, Chrousos GP, Michos A. Epidemiology and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities in Children With Complete and Incomplete Kawasaki Disease During a 10-Year Period. *Pediatr Cardiol*. 6 mars 2013