

## Maladie de Kawasaki réfractaire : cas clinique

Annie Lavoie

### Résumé

La maladie de Kawasaki est une vasculite dont l'étiologie est encore inconnue. Elle touche surtout les enfants d'âge préscolaire et peut favoriser le développement d'anévrismes des artères coronaires. Le traitement actuel, composé d'acide acétylsalicylique et d'immunoglobulines, a permis de diminuer ce risque de 20-25 % à 2-4 %<sup>1</sup>. Lorsque le traitement est amorcé dans les dix jours suivant le début de la fièvre, 85 à 90 % des patients montrent une amélioration clinique<sup>2</sup>.

Le cas présenté est celui d'une fillette de 22 mois qui a présenté une maladie de Kawasaki réfractaire au traitement usuel. Elle a reçu de la méthylprednisolone pulsée, et la fièvre s'est résolue après deux doses.

Aucune recommandation claire n'a été émise pour le traitement des patients réfractaires à la thérapie initiale. Puisque le risque d'anévrismes des artères coronaires croît avec la durée prolongée de la fièvre<sup>3</sup>, ces patients causent bien des soucis aux cliniciens qui les traitent. L'utilisation de corticostéroïdes est mitigée, car on craint qu'ils n'aggravent les anévrismes des artères coronaires.

**Mots clés :** maladie de Kawasaki réfractaire, immunoglobulines, corticostéroïdes

### Description du cas

Âgée de 22 mois, pesant 11 kg, d'origine chinoise, adoptée depuis l'âge de 12 mois, A.B. se présente à l'urgence d'un hôpital périphérique avec de la fièvre qui persiste depuis la veille, associée à une détérioration de l'état général et à de l'irritabilité.

Ses antécédents médicaux sont inconnus, de même que son histoire familiale. Sa vaccination est à jour, sauf pour l'hépatite B pour laquelle elle n'a reçu qu'une dose. Elle n'a pas été vaccinée contre la varicelle ni contre le pneumocoque (vaccin heptavalent). Le contexte précédant cet épisode fébrile est sans particularité (aucun contact infectieux connu, aucun voyage récent, ne fréquente pas la garderie). Elle ne présente aucun symptôme urinaire, digestif ou respiratoire.

Dès son admission, on commence la céfuroxime IV en traitement empirique dans le but de couvrir les germes les plus fréquemment retrouvés lors d'infections des voies respiratoires et otiques chez un enfant de cet âge.

Dans les deux jours qui suivent son arrivée, il y a apparition d'une éruption cutanée pancorporelle, plus marquée dans la région péri-anale, de même qu'un érythème des paumes et des pieds avec œdème. On note également une stomatite, des fissures aux lèvres, une conjonctivite bilatérale non purulente et des adénopathies cervicales en progression (jusqu'à 5 cm x 4,5 cm). La fièvre persiste et l'échographie cardiaque du jour 3 de l'hospitalisation révèle une dilatation uniforme du tronc de l'artère coronaire gauche et de la descendante antérieure, sans évidence de dilatation anévrysmale. Le diagnostic de syndrome de Kawasaki est posé ce jour-là, malgré le fait que A.B. n'en soit qu'à son quatrième jour de fièvre. Les valeurs de laboratoires et les signes vitaux pertinents sont présentés au tableau I.

Dès que le diagnostic est posé, A.B. reçoit 20 g d'immunoglobines intraveineuses (IGIV) (2 g/kg) et de l'acide acétylsalicylique (AAS) à 240 mg po qid (87,3 mg/kg/jour). Les jours 4 et 5, la fièvre persiste. Le jour 5, on administre 10 g d'IGIV (1 g/kg), vu la persistance de la fièvre. Le jour 6, la fièvre continue toujours, mais on cesse l'AAS, car on observe une chute subite de l'hémoglobine (de 115 g/L à l'arrivée, à 91 g/L le jour 4 et 81 g/L le jour 6) et du méléna. A.B. est alors transférée dans un hôpital pédiatrique. On prescrit de l'acétaminophène pour sa fièvre, de l'oméprazole 10 mg po bid et l'on redonne une autre dose d'IGIV de 20 g (2 g/kg).

Le jour 7, on répète l'échographie cardiaque, qui démontre une augmentation de la dilatation du tronc de l'artère coronaire et de l'artère descendante antérieure depuis le dernier examen ainsi qu'une dilatation uniforme de l'artère coronaire droite dans sa portion I. Les portions II et III sont normales. On observe des conjonctives hyperémiées, un amas d'adénopathies de 5 x 4 cm au cou, des lèvres fissurées et une muqueuse buccale framboisée ainsi qu'une desquamation de la région péri-anale. La fièvre continue d'être présente.

Le jour 8, on diagnostique une probable entéropathie exsudative secondaire au Kawasaki. On commence le pantoprazole intraveineux et on recommence l'AAS à 240 mg po qid.

Le jour 9, comme la fièvre refuse de diminuer, on prend la décision d'amorcer une thérapie pulsée de méthylprednisolone 30 mg/kg/dose pendant trois jours. A.B. ne

*Annie Lavoie, B. Pharm. M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal.*

**Tableau I : Valeurs de laboratoire et autres paramètres cliniques observés au cours de l'hospitalisation**

LABORATOIRES PERTINENTS	Hôpital périphérique			Hôpital pédiatrique							
	JOUR 1	3	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Leucocytes 10 <sup>9</sup> /L	20,1		20,5	20,1	28,68	37,3	25,37	21,68	23,95	30,57	27,1
Neutrophiles 10 <sup>9</sup> /L	12,9		16,6	12,6	20,8	28,5	17,9	16,4	17,8	20,2	14,8
Plaquettes 10 <sup>9</sup> /L	392		364	346	531	655	729	877	996	1008	1146
Hémoglobine g/L	115		91	81	75	71	68	72	76	81	82
Albumine g/L			27		19	16	17	19	20	22	24
Protéine C réactive						359	312		103		77,5
Vitesse de sédimentation						66	69		65		61
Analyse et culture d'urine	✓	Négatif				✓		Négatif			
Culture de gorge	✓	Négatif									
Hémoculture	✓			Négatif	✓						
Temp max. (°C, rectale)	41,1		40	40,3	40	39,8	38,6	36,6	36,9		37

**Tableau II : Médicaments reçus pendant l'hospitalisation**

	Hôpital périphérique					Hôpital pédiatrique							
	JOUR 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IGIV				2 g/kg	1 g/kg	2 g/kg							congé
AAS 240 mg po qid				✓	✓			✓	✓	✓			
AAS 40 mg po die											✓	✓	✓
MP IV 30 mg/kg/dose									✓	✓			
Oméprazole oral						✓	✓						
Pantoprazole IV								✓	✓	✓			

MP : Méthylprednisolone

reçoit que deux doses, la fièvre étant tombée le jour 10. Elle obtient son congé de l'hôpital le douzième jour. Le tableau II montre la thérapie reçue tout au long de l'hospitalisation.

L'échocardiographie, répétée chaque mois depuis sa sortie de l'hôpital, a démontré une régression de la dilatation des différentes artères coronaires. Ainsi, trois mois après avoir obtenu son congé, A.B. ne présente maintenant qu'une légère dilatation du tronc de l'artère coronaire gauche. Elle prend toujours de l'AAS à dose antiplaquettaire.

### Maladie de Kawasaki

Tomisaku Kazasaki est celui qui a publié les premiers cas de ce syndrome vasculitique en 1974. Depuis, des cas de maladie de Kawasaki ont été observés chez des enfants de toutes origines ethniques<sup>3,4</sup>.

### Présentation

Cette maladie touche particulièrement les enfants âgés de moins de cinq ans. Puisque aucun test spécifique n'existe pour confirmer le diagnostic, l'identification de la

maladie de Kawasaki est basée sur l'évaluation clinique du patient. D'autres pathologies ayant une symptomatologie semblable doivent avoir été exclues. Les critères diagnostiques élaborés par l'*American Heart Association's Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease* sont décrits au tableau III. Le diagnostic se confirme lorsqu'il y a présence de fièvre depuis au moins cinq jours et quatre des cinq symptômes majeurs. Toutefois, la découverte d'anomalies des artères coronaires accompagnées de fièvre peut suffire à conclure à un Kawasaki.

La complication la plus sérieuse de la maladie est l'apparition d'anévrismes des artères coronaires, qui avait lieu dans 20 à 25 % des cas avant l'ère des immunoglobulines. Avec le traitement actuel, on rapporte une incidence de dilatation des artères coronaires de 5 % et d'anévrismes géants de 1 % selon le ministère japonais de la Santé<sup>5</sup>.

Dans le cas de A.B., tous les signes cliniques majeurs sont présents, mais la fièvre persiste depuis moins de cinq jours. Le diagnostic de syndrome de Kawasaki est tout de même posé, les autres causes semblant moins probables (cultures virales et bactériennes négatives).

### Tableau III : Présentation clinique et critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki.

Adapté des références<sup>3-5, 7</sup>

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

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

#### Autres manifestations associées :

- Vomissements
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Arthrite
- Arthralgie
- Irritabilité
- Hydrops de la vésicule biliaire
- Méningite aseptique
- Insuffisance mitrale
- Effusion péricardique
- Myocardite

#### Laboratoires :

- Leucocytose
- Anémie
- Thrombocytose
- Protéine C réactive augmentée
- Vitesse de sédimentation augmentée
- Hypoalbuminémie
- Pyurie stérile
- Pléocytose

Commentaire: Le terme pléocytose sous-entend que c'est dans le liquide céphalo rachidien (LCR)

#### Épidémiologie

Bien que le syndrome de Kawasaki ait été rapporté dans tous les groupes d'âge pédiatrique, 85 % des patients sont âgés de moins de cinq ans. Les enfants de moins de six mois et de plus de huit ans sont cependant plus à risque de développer un anévrisme des artères coronaires<sup>3,4</sup>. Les garçons, plus que les filles, sont touchés dans un ratio de 1,5 pour un<sup>6</sup>.

L'incidence semble varier d'un pays à l'autre et selon l'origine ethnique. Ainsi, on rapporte une incidence annuelle chez les enfants de moins de cinq ans de trois sur 100 000 en Amérique du Sud, de 134 sur 100 000 au Japon, de 8,1 sur 100 000 au Royaume-Uni et de 17,1 sur 100 000 aux États-Unis. À Hawaï, où le système de déclaration est jugé rigoureux, on rapporte une incidence de 140 cas par 100 000 enfants d'origine japonaise ou coréenne et de 9 cas par 100 000 enfants caucasiens. L'incidence parmi les enfants d'origine hispanophone, noire, chinoise, philippine ou polynésienne se situe entre les deux<sup>7</sup>.

Certains investigateurs ont émis l'hypothèse que le fait d'être exposé à des tapis fraîchement lavés, d'utiliser un humidificateur, de demeurer près d'un plan d'eau pouvait augmenter le risque de développer un syndrome de Kawasaki. Cependant, aucune étude n'a corroboré ces faits.

#### Étiologie

La cause de ce syndrome est jusqu'à ce jour inconnue. Comme on observe un pic d'incidence en hiver et au printemps, l'étiologie infectieuse demeure la plus plausible. De plus, sa symptomatologie n'est pas sans rappeler celle du rhumatisme articulaire aigu et de la scarlatine. Néanmoins, aucun pathogène, viral ou bactérien, n'a encore été identifié<sup>3,4</sup>.

#### Traitement

Le but du traitement est de supprimer la réponse inflammatoire, d'enrayer la fièvre et surtout de réduire le risque d'anévrismes des artères coronaires. Le traitement standard est l'administration d'immunoglobulines intraveineuses et d'acide acétylsalicylique<sup>3</sup>.

Bien qu'elle n'ait jamais démontré un effet sur l'incidence des complications coronaires dans le cadre d'études prospectives<sup>6</sup>, l'AAS est utilisé pour ses actions antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-plaquettaire. Une étude publiée en 1979 par Kato et ses collaborateurs<sup>8</sup> comparait cinq protocoles de traitement différents :

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

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

La dose utilisée en période aiguë diffère d'un continent à l'autre. Au Japon, on préconise une dose modérée (30 à 50 mg/kg/jour) tandis que l'*American Heart Association* recommande une dose élevée (80 à 100 mg/kg/jour). La dose modérée a pour but de réduire le risque d'hépatotoxicité, à laquelle les Asiatiques semblent plus sensibles<sup>6</sup>.

Une méta-analyse américaine<sup>9</sup> a revu les études contrôlées à répartition aléatoire japonaises et américaines qui comparaient des doses variées d'immunoglobulines avec l'aspirine. On y rapporte une diminution significative du risque d'anomalies des artères coronaires inversement proportionnelle à la dose d'IGIV ( $R^2 = 0,966$ ,  $p = 0,0017$ ),

tant dans les études américaines que japonaises. On y conclut alors que l'incidence d'anomalies coronaires est indépendante de la dose d'AAS. Une étude rétrospective japonaise récente<sup>10</sup> a évalué l'effet d'une dose d'IGIV de 2 g/kg sans aspirine sur le délai de résolution de la fièvre chez 153 enfants. Les chercheurs ont observé un taux de réponse comparable aux études similaires, c'est-à-dire que 94,4 % des enfants ont vu leur fièvre disparaître dans les trois jours suivant l'administration des IGIV. Les auteurs concluent qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'utiliser l'aspirine en phase aiguë de la maladie.

Pour le moment, l'AAS demeure un pilier du traitement initial malgré l'arrivée des IGIV. La dose optimale fait toujours l'objet de controverse. En Amérique du Nord, on convient d'administrer l'AAS à raison de 80 à 100 mg/kg/jour divisés en quatre prises jusqu'à ce que l'enfant ait été apyrétique pour 2-7 jours ou jusqu'au quatorzième jour de la maladie<sup>3,4,11</sup>. Ensuite, on diminue la dose à 3-5 mg/kg/jour (dose antiplaquettaire) jusqu'à ce que les marqueurs inflammatoires se soient normalisés et que l'on ait confirmé l'absence de complications anévrismales, ce qui prend habituellement six à huit semaines. L'AAS à dose antiplaquettaire est poursuivi tant que l'on observe des anomalies coronaires.

Certains suggèrent de doser les taux sanguins d'AAS et visent 150-250 mcg/L, la concentration anti-inflammatoire. Ces taux semblent difficiles à atteindre chez les patients souffrant d'un Kawasaki. Toutefois, il faut garder à l'esprit que l'hypoalbuminémie, souvent présente dans la phase aiguë, peut produire des concentrations libres d'AAS plus élevées proportionnellement aux taux d'AAS total<sup>1</sup>. Les inhibiteurs des glycoprotéines IIB/IIIA plaquettaires tel le clopidogrel ont été utilisés de façon anecdotique.

Les IGIV font partie du traitement standard du syndrome de Kawasaki depuis la fin des années 1980. En 1986, Newsburger et coll.<sup>12</sup> ont publié une étude dont les résultats ont corroboré ceux des Japonais, publiés quelques années auparavant, et encouragé l'utilisation d'IGIV dans la phase aiguë de la maladie. Ainsi, on y comparait l'efficacité des IGIV associées à l'AAS versus l'AAS seul à réduire la fréquence de complications des artères coronaires. Les deux groupes recevaient 100 mg/kg/jour d'AAS jusqu'au quatorzième jour de maladie, suivis de 3-5 mg/kg/jour. Un des deux groupes recevait en plus des IGIV à raison de 400 mg/kg/jour pendant quatre jours consécutifs. On a noté des anomalies des artères coronaires chez 23 % des enfants ayant reçu l'AAS seul et chez 8 % des enfants ayant reçu l'AAS et les IGIV ( $p = 0,01$ ) au quatorzième jour de l'étude. À sept semaines, les anomalies étaient présentes chez 18 % des enfants du groupe AAS et chez 4 % des enfants du groupe IGIV ( $p = 0,005$ ). Les auteurs ont conclu que l'administration d'IGIV est sécuritaire et efficace pour diminuer le risque d'anomalies des artères coronaires. Quelques années plus tard, on propose une dose unique d'IGIV à 2 g/kg qui doit être administrée dans les dix premiers jours de fièvre.

Le premier critère, la fièvre d'une durée de cinq jours ou plus, est nécessaire pour le diagnostic. Il arrive cependant qu'on conclue à une maladie de Kawasaki avant d'attendre les cinq jours de fièvre, par exemple lorsque l'on a déjà exclu toute autre cause et que des anomalies des artères coronaires sont présentes. Dans ces cas, l'administration hâtive d'IGIV demeure controversée. Muta et coll.<sup>13</sup> ont recruté rétrospectivement 4 731 patients ayant reçu des IGIV dans les quatre premiers jours de fièvre et 4 020 patients, dans les jours 5 à 9. Ils ont évalué le besoin de doses additionnelles d'IGIV et la prévalence de séquelles cardiaques des deux groupes. Ils n'ont trouvé aucune différence entre les deux groupes pour la prévalence d'anomalies et de séquelles cardiaques. Par contre, le recours à des doses supplémentaires d'IGIV était supérieur dans le groupe traité hâtivement. Les auteurs ont conclu à l'absence d'évidence qu'un traitement hâtif est plus efficace qu'un traitement pendant les jours 5 à 9. À l'opposé, Tse et coll.<sup>14</sup> ont rapporté une incidence moins élevée d'ectasie coronaire à un an chez les patients ayant reçu des IGIV dans les cinq premiers jours de fièvre. Ils ont toutefois mentionné ne pas connaître l'impact à long terme de telles complications. De plus, ils n'ont rapporté aucune différence dans le délai de résolution de la fièvre, le nombre d'échecs au traitement initial, la durée d'hospitalisation ou le développement d'anévrismes des artères coronaires.

### Traitement de la fièvre persistante ou recrudescente

On observe chez 10 à 15 % des enfants souffrant du syndrome de Kawasaki une recrudescente ou une persistance de la fièvre malgré l'AAS à haute dose et 2 g/kg d'IGIV. On juge le cas réfractaire lorsque la fièvre est présente 48 heures après la dose d'immunoglobulines<sup>2</sup>. Plus la fièvre est prolongée, plus le risque d'anévrisme est augmenté<sup>2,3,15,16</sup>. Il est impossible de prédire quel enfant sera réfractaire au traitement initial. Bien que l'étude de Muta<sup>13</sup> suggère que les patients traités plus tôt sont plus enclins à être réfractaires, d'autres études n'arrivent pas aux mêmes conclusions<sup>14</sup>.

Il n'existe aucune recommandation claire quant à la conduite à adopter pour le traitement du Kawasaki réfractaire. Évidemment, il est d'abord indiqué de remettre en question le diagnostic initial. Une deuxième dose d'IGIV de 2 g/kg est suggérée dans la plupart des références<sup>2,3</sup>. De plus, il est possible d'optimiser la dose anti-inflammatoire d'AAS en mesurant le taux sanguin<sup>2</sup>. Aucune étude ne compare des doses variables d'IGIV en retraitement. Soixante-sept pour cent des cas réfractaires répondent à la seconde dose d'IGIV<sup>2</sup>. Dans une étude rétrospective<sup>15</sup>, Burns et coll. ont recruté 378 patients dans le but d'évaluer le pronostic des patients ayant reçu plus d'une dose d'IGIV. Quarante-huit heures post-immunoglobulines 2 g/kg et AAS 80-100 mg/kg/jour, 328 sont devenus apyrétiques et le sont demeurés (86,8 %). Des cinquante ayant

une fièvre persistante ou recrudescente, 29 ont reçu au moins une dose supplémentaire d'IGIV. De ces 29 patients, 24 avaient une échocardiographie de base normale. De ces 24 patients, 17 ont reçu une dose additionnelle de 2 g/kg d'IGIV et les sept autres, une infusion ou plus de 1 g/kg. La durée de la fièvre s'est avérée non statistiquement différente, mais on a retrouvé une incidence d'anomalies coronaires moindre dans le groupe ayant été retraité avec 2 g/kg en une seule fois (4 sur 7 c. 1 sur 17,  $p = 0,014$ ). Les auteurs mentionnent qu'il est difficile d'expliquer ce résultat. Toutefois, l'âge des enfants du groupe ayant reçu des doses multiples de 1 g/kg tend à être inférieur. Le risque d'anomalies coronaires étant plus élevé chez les enfants de moins de douze mois, il est possible que la nature de ces résultats y soit reliée.

Il est naturel de croire que les corticostéroïdes pourraient avoir un rôle dans le traitement du syndrome de Kawasaki, puisqu'ils s'avèrent utiles pour d'autres types de vasculites. Cependant, dans l'étude de Kato en 1979<sup>8</sup>, des anévrismes des artères coronaires avaient été retrouvés chez 64,7 % des sujets traités avec la prednisolone orale. Malgré la mince taille de l'échantillon et le devis ouvert non contrôlé de l'étude, ces résultats avaient mené à contre-indiquer l'utilisation des corticostéroïdes pour le traitement du Kawasaki<sup>11</sup>.

Une étude à répartition aléatoire plus récente qui avait pour but d'évaluer l'effet des corticostéroïdes ajoutés aux IGIV en phase aiguë de la maladie de Kawasaki a inclus 32 patients et 12 témoins sains<sup>17</sup>. Les 32 patients recevaient 1 g/kg/jour d'IGIV pendant deux jours consécutifs. Quatorze de ces patients recevaient en plus 2 mg/kg/jour de prednisolone orale jusqu'à normalisation de la protéine C réactive, puis 1 mg/kg/jour pendant cinq jours et finalement, 0,5 mg/kg/jour pendant cinq jours. Tous les patients recevaient également de l'AAS 30 mg/kg/jour et du dipyridamole 2 mg/kg/jour pour toute la durée de l'étude. La durée de la fièvre de même que le délai pour la normalisation de la PCR furent statistiquement inférieurs dans le groupe traité avec la prednisolone. De plus, on a noté une diminution plus rapide de l'interleukine 2, 6, 8 et 10 chez ces mêmes patients. Aucune anomalie des artères coronaires ne fut détectée parmi les patients. Les auteurs considèrent que la rapide diminution des cytokines circulantes est cruciale dans la prévention des anévrismes coronaires. Ces résultats tendent à réfuter l'effet délétère des corticostéroïdes mais ne sont toutefois pas applicables à des patients réfractaires.

Sundel et coll.<sup>5</sup>, dans une étude à répartition aléatoire, ont évalué l'effet de la méthylprednisolone IV à 30 mg/kg/dose pour une dose avant l'administration des IGIV, c'est-à-dire dans la phase initiale du traitement. Tous les patients recevaient 2 g/kg d'IGIV et de l'AAS à raison de 20-25 mg/kg/jour QID jusqu'à disparition de la fièvre pour 48 heures; après quoi la dose était réduite à 3-5 mg/kg/jour. Dix-huit des 39 patients enrôlés ont reçu la

méthylprednisolone IV. La fièvre fut plus brève dans le groupe méthylprednisolone (0,5 jour c. 2 jours,  $p = 0,009$ ). Au quatorzième jour, on a trouvé une anomalie d'au moins une artère coronaire chez 25 % des enfants du groupe méthylprednisolone et chez 10 % des enfants du groupe témoin. Cette différence n'était pas statistiquement significative étant donné la faible taille de l'étude, mais néanmoins préoccupante.

Une étude japonaise, réalisée de janvier à août 2001 par Jibiki et coll.<sup>18</sup>, a évalué l'efficacité de la dexaméthasone 0,15 mg/kg/dose deux fois par jour pendant trois jours avec des IGIV 2 g/kg pendant 4-5 jours consécutifs. Quarante-six patients ont reçu cette combinaison en plus d'une perfusion d'héparine de 10 u/kg/heure et ont été comparés à un groupe témoin formé de 46 patients traités avec de l'AAS 30 mg/kg/jour et des IGIV 2 g/kg pendant 4-5 jours consécutifs avant janvier 2001. Six patients dans chaque groupe se sont avérés résistants au traitement initial et ont reçu une dose additionnelle d'IGIV. Deux de ces six patients ont développé une complication anévrismale. Aucun autre des 46 patients de chaque groupe n'a développé d'anévrisme. La durée de la fièvre a été plus courte dans le groupe dexaméthasone ( $p = 0,015$ ). Les auteurs concluent à l'innocuité de la dexaméthasone en première intention, mais n'ont pas réussi à démontrer son influence sur l'évolution de l'inflammation ni sur l'incidence de complications coronaires. Encore une fois, l'effet négatif des corticostéroïdes n'a pas été observé, mais les résultats ne s'appliquent pas à une population réfractaire.

L'utilisation de la thérapie pulsée à la méthylprednisolone lors de résistance au traitement standard fait l'objet de quelques rapports de cas mais d'aucune étude contrôlée d'envergure. Hashino a publié une petite étude où il a recruté dix-sept patients ayant une fièvre persistante malgré un traitement standard (IGIV 2 g/kg et AAS 30 mg/kg/jour) et une dose additionnelle d'IVIG de 1 g/kg. Il a administré à huit d'entre eux une autre dose d'IVIG de 1 g/kg et aux neuf autres, des stéroïdes pulsés<sup>19</sup>. Il a observé une incidence semblable d'anomalies des artères coronaires dans les deux groupes (respectivement 62,5 % et 77,8 %,  $p = \text{NS}$ ) et conclu à l'importance d'une échocardiographie précise pour les patients susceptibles de recevoir des corticostéroïdes pulsés.

Les similarités de la maladie de Kawasaki avec les vasculites de diverses origines ont aussi mené à l'utilisation de cyclophosphamide et de cyclosporine. Des rapports de cas relatent leur usage chez des patients ayant pour la plupart été réfractaires à de multiples doses d'IGIV et aux stéroïdes pulsés<sup>2</sup>.

Les taux de facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) ont été rapportés comme étant élevés durant la phase aiguë de la maladie de Kawasaki<sup>20</sup>. Dans cette foulée, certains chercheurs ont utilisé l'infliximab dans quelques cas réfractaires. On rapporte, chez certains

patients, une défervescence et l'amélioration des marqueurs inflammatoires de même qu'une régression des anévrismes<sup>2,20</sup>. Toutefois, une étude clinique contrôlée est requise pour mieux évaluer l'effet de cette médication.

## Conclusion

Le traitement standard de la maladie de Kawasaki en Amérique du Nord est l'AAS 80-100 mg/kg/jour et une dose unique de 2 g/kg d'IGIV. La dose d'AAS est réduite à 3-5 mg/kg/jour (dose antiplaquettaire) lorsque l'enfant est apyrétique depuis 24-48 heures.

Le traitement de la maladie Kawasaki réfractaire est moins clairement défini. À l'heure actuelle, l'administration additionnelle d'IGIV est une approche souvent préconisée. L'administration de corticostéroïdes suscite encore des craintes, bien que les études plus récentes n'aient pas réussi à démontrer leur effet néfaste. Les études publiées jusqu'à maintenant portaient surtout sur l'utilisation de corticostéroïdes en traitement initial de la maladie. Ces résultats ne peuvent s'appliquer à une population réfractaire.

En outre, il n'est pas possible pour le moment de prédire comment un enfant atteint du syndrome de Kawasaki réagira au traitement. La plupart des études démontrent des caractéristiques de base comparables entre les cas réfractaires et les cas répondant au traitement. Des recherches plus approfondies sur les marqueurs inflammatoires et sur les cytokines pourraient fournir une réponse à cette question<sup>2</sup>.

Enfin, puisqu'il n'existe aucun test pour diagnostiquer la maladie de Kawasaki, le clinicien doit demeurer vigilant quant à la possibilité d'un autre diagnostic devant un cas réfractaire.

L'évaluation du patient atteint d'une maladie de Kawasaki réfractaire doit d'abord comporter une remise en question du diagnostic. Aucun consensus clair n'a encore été établi pour la prise en charge de tels patients. Des études multicentriques sont nécessaires pour mieux évaluer les bénéfices et les risques associés aux thérapies de deuxième intention.

Pour toute correspondance :

Annie Lavoie

Pharmacienne

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Courriel : Annie.lavoie.hs@ssss.gouv.qc.ca

Tél. : (514) 345-4603

## Abstract

**Objective:** To describe the case of a patient who presented with refractory Kawasaki disease.

**Case summary:** A 22 month-old infant presented to the emergency room with fever, irritability and general deterioration. She received empirically intravenous cefuroxime. She was transferred to the university children hospital where a diagnosis of Kawasaki with unknown etiology was made. She received intravenous gamma-globulin, intravenous corticosteroids and aspirin. The patient recovered from this episode and was discharged home on aspirin.

**Discussion:** No specific guidelines on the treatment of Kawasaki disease refractory to aspirin and intravenous gamma-globulin have been published. The utilization of corticosteroids therapy in refractory Kawasaki patients is still controversial.

**Key words:** Refractory Kawasaki disease, intravenous gamma-globulin, corticosteroids.

## Références

1. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et coll. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
2. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:463-4.
3. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364(9433):533-44.
4. Williams RV, Minich LL, Tani LY. Pharmacological therapy for patients with Kawasaki disease. *Paediatr Drugs* 2001;3:649-60.
5. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease : report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-6.
6. Onouchi Z, Kawasaki T. Overview of pharmacological treatment of Kawasaki disease. *Drugs* 1999; 58:813-22.
7. Morens DM. Kawasaki disease. In: *Textbook of pediatric infectious diseases*; 1998.
8. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
9. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
10. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease : aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004;114:e689-93.
11. Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:427-42.
12. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et coll. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
13. Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et coll. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
14. Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:450-5.
15. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
16. Al-Mayouf SM. The use of corticosteroid therapy in refractory Kawasaki patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:11-3.
17. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Morikawa A. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363-7.
18. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, Nkajima H, Suzuki K, Inomata H et coll. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:229-33.
19. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease : a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001;43:211-7.
20. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004;31:808-10.