



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

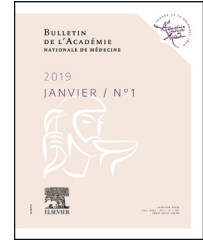


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# COVID-19 chez l'enfant : syndrome inflammatoire multi-systémique lié à SARS-CoV-2 mimant un syndrome de Kawasaki<sup>☆</sup>

*COVID-19 in children: SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome mimicking Kawasaki disease*

J.-C. Mercier<sup>a,\*</sup>, A. Maroni<sup>b</sup>, M. Levy<sup>b</sup>, I. Melki<sup>c,d</sup>,  
U. Meinzer<sup>c,e</sup>, J. Gaschnigard<sup>c,f</sup>, C. Beyler<sup>g</sup>, A. Santos<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Professeur émérite, Université de Paris, Plateforme COVIDOM, AP-HP, ARS Île de France, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, 47, rue Copernic, 75116 Paris, France

<sup>b</sup> CCA, PHC, Service de réanimation pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris

<sup>c</sup> PH, MCU-PH, PHU, Service de pédiatrie générale, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris

<sup>d</sup> Centre de référence pour les maladies rhumatologiques auto-immunes et systémiques (RAISE), Institut IMAGINE, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris

<sup>e</sup> Centre de recherche sur l'inflammation, Inserm UMR-1149, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris

<sup>f</sup> Université de Paris, Faculté de médecine Paris Diderot, Site Bichat

<sup>g</sup> PH, Service de cardiologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris

<sup>h</sup> PHC, Service des Urgences pédiatriques, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris

Reçu le 17 juin 2020 ; accepté le 17 novembre 2020

Disponible sur Internet le 18 mars 2021

## MOTS CLÉS

Infections à coronavirus ;  
Enfant ;  
Inflammation ;  
Choc cardiogénique ;  
Maladie de Kawasaki

**Résumé** La pandémie due à SARS-CoV-2 est caractérisée par une haute contagiosité et une mortalité élevée chez les adultes à risque (âge supérieur à 65 ans, obésité, diabète, hypertension). Au décours d'une pneumonie virale, survient parfois une phase hyper-inflammatoire compliquée d'une défaillance multi-viscérale dont un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA). Contrairement à la majorité des virus respiratoires, les enfants apparaissent moins susceptibles à SARS-CoV-2 et développent généralement une forme peu sévère, avec une faible mortalité. Cependant, des cas groupés d'états de choc associés à des biomarqueurs cardiaques

<sup>☆</sup> Séance du 9 mars 2021.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jean-christophe.mercier@sfr.fr](mailto:jean-christophe.mercier@sfr.fr) (J.-C. Mercier).

élevés et à une vasoplégie inhabituelle nécessitant un traitement par inotropes, vasopresseurs et un remplissage vasculaire ont été récemment décrits. Les symptômes cliniques observés (fièvre élevée et durable, troubles digestifs, rash cutané, injection conjonctivale, chéleite) et le profil biologique (CRP/PCT élevées, hyperferritinémie) évoquent un syndrome de Kawasaki atypique qui répond à un traitement par perfusion intraveineuse d'immunoglobulines complété si besoin par une corticothérapie et/ou une biothérapie anti-IL-1Ra ou anti-IL-6. La majorité des enfants guérit en quelques jours avec cependant une possible dilatation des artères coronaires. Ainsi, un nouveau syndrome inflammatoire multi-systémique associé à SARS-CoV-2 mimant un syndrome de Kawasaki a été récemment identifié chez l'enfant et aide à mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome d'étiologie restée jusqu'ici inconnue.

© 2021 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Coronavirus  
Infections;  
Child;  
Inflammation;  
Shock;  
Cardiogenic;  
Mucocutaneous  
Lymph Node  
Syndrome

**Summary** SARS-CoV-2 pandemics is characterized by a high level of infectivity and a high mortality among adults at risk (older than 65 years, obesity, diabetes, systemic hypertension). Following a common viral pneumonia, a multisystem inflammatory syndrome sometimes occurs, including an Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) carrying a high mortality. Unlike most common respiratory viruses, children seem less susceptible to SARS-CoV-2 infection and generally develop a mild disease with low mortality. However, clusters of severe shock associated with high levels of cardiac biomarkers and unusual vasoplegia requiring inotropes, vasopressors and volume loading have been recently described. Both clinical symptoms (i.e., high and persistent fever, gastrointestinal disorders, skin rash, conjunctivitis and dry cracked lips) and biological signs (e.g., elevated CRP/PCT, hyperferritinemia) resembled Kawasaki disease. In most instances, intravenous immunoglobulin therapy improved the cardiac function and led to full recovery within a few days. However, adjunctive steroid therapy and sometimes biotherapy (e.g., anti-IL-1Ra, anti-IL-6 monoclonal antibodies) were often necessary. Although almost all children fully recovered within a week, some of them developed coronary artery dilation or aneurysm. Thus, a new 'Multisystem Inflammatory Syndrome associated with SARS-CoV-2' has been recently described in children and helps to better understand Kawasaki disease pathophysiology.

© 2021 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Au fur et à mesure que la pandémie à SARS-CoV-2 se développait dans les différentes régions du monde, il était constaté que les enfants ne constituaient qu'une faible proportion (~2 %) des patients infectés [1]. Souvent ils ne présentaient qu'une forme atténuée de pneumopathie virale avec fièvre modérée, toux sèche, fatigue, myalgies et céphalées qui ne nécessitait dans les cas les plus sévères qu'une simple oxygénothérapie chez environ 20 % des enfants et en moyenne que quelques (14 – extrêmes 3–20) journées d'hospitalisation [2].

Cependant, il était signalé d'abord en Angleterre [3], puis en Italie, aux États-Unis et en France la survenue croissante de cas groupés ayant les caractéristiques d'un syndrome de Kawasaki atypique, parce que souvent incomplet, affectant de plus grands enfants et associé à un important syndrome inflammatoire secondaire à l'infection par SARS-CoV-2. Cet « *orage cytokinique* » [4] était responsable d'un état de choc cardiogénique bien particulier par la vasoplégie associée avec une hypotension artérielle diastolique, comme il est observé dans les chocs toxiques infectieux [5]. Surtout, la fonction cardiaque s'améliorait rapidement après un traitement par immunoglobulines intraveineuses non spécifiques et si nécessaire à une corticothérapie et/ou une biothérapie anti-cytokines inflammatoires. Enfin, contrairement à

l'adulte, la très grande majorité des enfants guérissait en quelques jours.

## Une moindre susceptibilité des enfants à SARS-CoV-2

Différentes explications ont été avancées pour expliquer ce paradoxe qui va à l'encontre de ce qui est généralement observé dans diverses pathologies virales respiratoires, comme au cours des épidémies de grippe saisonnière ou des pandémies grippales A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> en 1918 ou en 2009 :

- une moindre exposition aux voyages notamment internationaux ;
- une moindre sévérité des infections virales chez les enfants ;
- une meilleure réponse immunitaire des enfants fréquemment exposés à divers virus respiratoires ;
- une distribution ou une maturation différente des récepteurs aux différents coronavirus qui utilisent tous le récepteur Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2) pour pénétrer dans les cellules épithéliales respiratoires [6].

Le rôle des enfants et des adolescents dans la transmission de SARS-CoV-2 dépend de leur susceptibilité au virus,

de la charge virale, des comportements et des contacts sociaux. Cette question fondamentale dans la transmission virale et du rôle potentiel des enfants comme chaîne de transmission a été récemment évaluée par une analyse systématique des études épidémiologiques de traçage de cas et des études de tests systématiques dans des populations [7]. Parmi les 3465 publications sur COVID-19 trouvées dans PubMed™ et les 10,461 études postées sur medRxiv™, respectivement 113 et 90 publications répondaient aux critères d'inclusion. Au total, 32 études comprenant 41,640 enfants et adolescents et 268,945 adultes étaient incluses dans la méta-analyse : 18 études de traçage à partir d'un cas contact dont 3 en milieu scolaire et 14 études de repérage dans une population. Globalement, la probabilité d'être contaminé à partir d'un enfant par rapport à un adulte était de 0,56 [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 0,37-0,85], avec cependant une hétérogénéité substantielle ( $I^2 = 94,6\%$ ) entre les études. Trois études cas-contact en milieu scolaire mettaient en évidence une transmission minimale à partir des élèves voire même de l'enseignant. Quant aux études en population, elles étaient très hétérogènes et ne permettaient pas une méta-analyse. La plupart des études concluaient à une faible prévalence de l'infection COVID-19 chez les enfants par comparaison aux adultes, mais la séroprévalence chez les adolescents était similaire à celle des adultes.

### La pandémie SARS-Cov-2 par rapport à d'autres épidémies à coronavirus

Les coronavirus communautaires sont isolés dans 4 à 6 % des infections respiratoires aiguës de l'enfant et chez 8 % des enfants asymptomatiques [8]. En 2002, a émergé dans la province du Guangdong au sud de la Chine un nouveau bêta-coronavirus qui a rapidement disséminé de Hong Kong dans de nombreux autres pays. Parce que ce nouveau coronavirus était responsable d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) et d'une mortalité élevée proche de 50 %, il a été appelé « *Severe Acute Respiratory Syndrome* » ou SARS-CoV. Une contamination interhumaine était bien établie, et SARS-CoV était responsable d'environ 8000 infections respiratoires dans 29 pays et de 774 décès. En 2012, un nouveau bêta-coronavirus émergeait en Arabie Saoudite, appelé « *Middle East Respiratory Syndrome* » ou MERS-CoV. Transmis par contact direct entre personnes, il était responsable d'une mortalité élevée entre 20 et 40 %, avec 2494 infections respiratoires et 858 décès recensés dans le monde.

La pandémie à SARS-CoV-2 est d'une toute autre échelle. Le 6 octobre 2020, il était recensé dans le monde environ 35 millions de cas et 1 million de décès (mortalité environ 3 %) [9], en Europe environ 3,5 millions de cas et 190,000 décès (mortalité environ 5 %) [10], en France près de 625,000 cas et 32,000 décès (mortalité environ 5 %) et en Île de France environ 35,000 patients retournés à domicile et 8000 décès à l'hôpital (mortalité environ 19 %). [11] Les chiffres discordants de mortalité proviennent probablement du mode de déclaration des décès et des incertitudes quant au nombre de patients testés par PCR ou simplement suspectés cliniquement. Dans cette même région d'Île de France, la majorité des patients COVID-19 positifs ou suspects avec une forme clinique moins sévère étaient isolés à domicile

et surveillés quotidiennement par une plateforme constituée d'une centaine d'étudiants en médecine encadrés par quelques dizaines de médecins seniors ou retraités volontaires via une application mobile appelée COVIDOM® [12]. Au pic de l'épidémie (14 avril 2020), 350 nouveaux patients y étaient enregistrés chaque heure et un total d'environ 65,000 patients ambulatoires ont été ainsi télé-surveillés au cours du premier semestre 2020.

### Une moindre sévérité de l'infection Covid-19 chez les enfants

Entre le 16 janvier et le 8 février 2020, 2,143 patients pédiatriques d'âge médian 7 ans [écart inter-quartile (EIQ) 2-13] avec une infection COVID-19 (731 [34,1 %] cas confirmés par PCR et 1412 [65,9 %] cas suspects) étaient déclarés au « *Chinese Center for Diseases Control and Prevention* » [13]. Plus de 90 % des enfants étaient complètement asymptomatiques (4 %) ou présentaient une symptomatologie mineure (51 %) à type d'infection des voies aériennes supérieures (rhinopharyngite, toux non fébrile, etc.) ou moyenne (39 %) à type d'infection des voies aériennes inférieures (fièvre élevée, toux sèche ou productive, lésions radiologiques de pneumonie). Un seul enfant était décédé. Parmi les hypothèses pouvant expliquer cette atypie, une moindre affinité et densité des récepteurs ACE2 était principalement incriminée.

Cette moindre sévérité de l'infection COVID-19 chez les enfants était bientôt confirmée par des données épidémiologiques en provenance des États-Unis. Ainsi, parmi les 149,000 cas confirmés de COVID-19 entre le 12 février et le 2 avril 2020, 2,572 (1,7 %) étaient des enfants âgés de moins de 18 ans. Soixante-douze p. cent des enfants contre 93 % des adultes âgés de 18 à 64 ans présentaient des symptômes à type de fièvre, de toux ou de polypnée, et seulement 5,7 % d'entre eux contre 20 % des adultes étaient hospitalisés [14]. Entre le 14 mars et le 3 avril 2020, 48 enfants étaient hospitalisés dans 14 des 46 unités de réanimation pédiatrique participant à un réseau coopératif Nord-Américain : 40 enfants (83 %) avaient des comorbidités significatives (majoritairement des malformations congénitales) ; 35 (73 %) présentaient une insuffisance respiratoire aiguë et 18 (38 %) nécessitaient une ventilation mécanique. Onze (23 %) enfants avaient une défaillance multi-viscérale et un seul enfant nécessitait une assistance respiratoire extracorporelle (ECMO). [15] Au 3 avril 2020, 2 (14 %) enfants étaient décédés et 15 (31 %) étaient toujours hospitalisés dont 3 ventilés et 1 sous ECMO. La durée médiane (extrêmes) de séjour en réanimation et d'hospitalisation était respectivement de 5 (3-9) et de 7 (4-13) jours.

### Choc cardiogénique et syndrome de Kawasaki inflammatoire

Mi-avril 2020, le *South Thames Retrieval Service, London* (SAMU pédiatrique couvrant environ 2 millions d'enfants au sud de Londres) transportait sur une période de seulement 10 jours 8 enfants présentant un état de choc « *hyperinflammatoire* », ayant les caractéristiques d'un syndrome de Kawasaki ou d'un « *toxic-shock syndrome* », alors que le nombre habituel était au maximum d'1 à 2 cas par semaine

[16]. Six de ces enfants étaient d'origine Afro-Caribéenne et 7 d'entre eux en surpoids ou obèses. La présentation clinique initiale était très semblable avec une fièvre prolongée à 39-40 °C, un rash cutané, une conjonctivite bilatérale, des douleurs des extrémités et des troubles digestifs. Tous progressaient vers un état de choc vasoplégique nécessitant un remplissage vasculaire et des vasopresseurs (noradrénaline et milrinone). La plupart de ces enfants n'avait pas de défaillance respiratoire prédominante, bien que 7 d'entre eux étaient ventilés du fait de leur état de choc. En outre, il était observé de discrets épanchements pleuraux, péricardiques et péritonéaux suggérant un processus inflammatoire. Aucun enfant n'était testé positif par PCR pour COVID-19 sur une aspiration naso-pharyngée ou un lavage broncho-alvéolaire, probablement du fait que cette phase inflammatoire survenait temporellement après une première phase d'infection virale à SARS-CoV-2. Les marqueurs inflammatoires (CRP, PCT, ferritine, D-dimères et triglycérides) étaient très élevés. L'ECG était sans particularité, mais les échocardiographies successives mettaient en évidence des artères coronaires hyperéchogènes à leur origine avec progression vers un anévrisme coronaire géant chez un patient, une semaine après sa sortie de l'hôpital. L'atteinte myocardique primitive de ces patients était authentifiée par une élévation des enzymes cardiaques. Tous les enfants recevaient une dose unitaire de 2 g/kg d'immunoglobulines intraveineuses et une posologie de 50 mg/kg/j d'acide acétylsalicylique pendant une durée minimale d'un mois. Tous les enfants sortaient de réanimation pédiatrique après 4 à 6 jours, sauf un qui développait un état de choc cardiogénique réfractaire avec des troubles du rythme et qui décédait sous ECMO d'une hémorragie cérébrale. Une sérologie COVID-19 positive était mise en évidence chez 2 des enfants dont celui qui décédait sous ECMO.

Une nouvelle série de 58 enfants d'âge médian 9 ans [EIQ 5,7-14], 33 (57 %) étaient des filles et 40 (60 %) étaient d'origine africaine ou asiatique, présentant un « *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2* » (PIMS-TS) observée dans 8 hôpitaux Anglais entre le 23 mars et le 16 mai 2020 était rapportée un peu plus tard [17]. Une PCR SARS-CoV-2 était positive chez 15/58 (26 %) patients et une sérologie IgG positive chez 40/46 (87 %). Tous les enfants présentaient de la fièvre et des signes digestifs non spécifiques, comme des vomissements (45 %), des douleurs abdominales (53 %) et de la diarrhée (52 %). Un rash était présent dans 52 % et une injection conjonctivale dans 45 % des cas. La biologie était compatible avec une réaction inflammatoire marquée CRP médiane 229 mg/L [Espace Inter-Quartile 156-338] ; ferritine médiane 610 µg/L [EIQ 359-1290]. Ving-neuf d'entre eux développaient un état de choc avec une élévation des biomarqueurs cardiaques et nécessitaient un traitement inotrope et un remplissage vasculaire et 23/29 (80 %) étaient ventilés mécaniquement : 13 remplissaient les critères de l'American Heart Association d'un syndrome de Kawasaki [18], et 23 présentaient fièvre et inflammation sans signes de choc ni de syndrome de Kawasaki. Huit (14 %) développaient une dilatation ou un anévrisme de l'artère coronaire. La comparaison des enfants avec PIMS-TS et syndrome de Kawasaki ou syndrome de Kawasaki avec état de choc montrait des différences cliniques notables, respectivement de

l'âge médian 9 ans vs. 2,7 et 3,8 et biologiques, notamment des marqueurs de l'inflammation comme la CRP médiane 229 mg/L vs. 67 et 193 respectivement. Les caractéristiques des 78 enfants avec PIMS-TS admis dans 21 des 23 unités de réanimation pédiatrique du Royaume-Uni entre le 1<sup>er</sup> avril et le 10 mai 2020 étaient analysées à part [19]. Ce qui était le plus frappant était la brusque augmentation du nombre moyen d'enfants avec PIMS-TS admis pendant cette période (14 vs. 1/semaine en temps normal). L'âge médian [EIQ] était de 11 [8-14] ans. Le sexe masculin était surreprésenté (52/78 [67 %]) de même qu'une origine ethnique minoritaire (61/78 [78 %]). Une fièvre élevée et durable était observée chez 100 % des enfants, un état de choc chez 87 % et des troubles digestifs (douleur abdominale, vomissements, diarrhée) chez 66 % d'entre eux. L'évolution observée au cours des 4 premiers jours, probablement du fait du traitement par immunoglobulines intraveineuses (76 %), corticothérapie (73 %) et/ou biothérapie (22 %), était marquée par une diminution des marqueurs inflammatoires (CRP médiane de 264 à J1 à 96 mg/L à J4 ; D-dimères de 4030 à 1659 µg/L ; ferritinémie de 1042 à 757 µg/L), tandis que la troponine sérique augmentait de 157 à 358 µg/L. Vingt-huit (36 %) enfants avaient des anomalies coronaires dont 18 anévrismes caractérisés. Trois enfants nécessitaient une ECMO et 2 décédaient.

En Italie, la région de Bergame a été la plus touchée par l'épidémie COVID-19. L'affection chez l'adulte comporte typiquement deux périodes successives d'environ 1 semaine chacune : la première caractérisée par une pneumonie virale (fièvre élevée, frissons, toux sèche, myalgies) suivie d'une deuxième phase caractérisée par un SDRA, possiblement du fait d'une endothélite thrombogène [20], et par un syndrome de défaillance multi-viscérale (SDMV) dans un contexte d'orage cytokinique avec une mortalité proche de 50 % malgré les suppléances ventilatoire, circulatoire et rénale. Ainsi, tous les dossiers d'enfants avec un diagnostic de syndrome de Kawasaki pris en charge à l'Hôpital Jean XXIII de Bergame sur une période de 5 ans ont été revus, avant (groupe 1, n=19) et après l'épidémie (groupe 2, n=10 dont 8 avaient une sérologie IgM et/ou IgG positive pour COVID-19) [21]. Les deux groupes différaient par l'incidence (0,3 vs. 10 par mois), l'âge moyen (3,0 vs. 7,5 ans), l'atteinte myocardique (2/19 vs. 5/10), les scores « *Kawasaki Disease Shock Syndrome* » (KDSS 0/19 vs. 5/10) et « *Macrophage Activation Syndrome* » (MAS 0/19 vs. 5/10) et la nécessité de compléter l'administration intraveineuse d'immunoglobulines par une corticothérapie systémique (3/19 vs. 8/10) (p < 0,01). Ainsi, il était observé en un mois de pandémie une augmentation par 30 du nombre de cas de syndrome de Kawasaki, survenant chez des enfants plus âgés et associés à des marqueurs hyperinflammatoires et à une atteinte cardiaque plus sévère [22].

À la suite de la publication de plusieurs cas similaires dans différents hôpitaux de New York [23,24], 186 enfants répondant à la définition d'un '*Multisystem Inflammatory Syndrome*' relié à COVID-19 (MIS-C) étaient inclus dans une large étude menée dans 26 États Américains entre le 15 mars et le 20 mai 2020, sous l'égide du '*Center for Diseases Control*' [25]. De façon remarquable, le délai médian entre la survenue des premiers symptômes cliniques et la survenue

du MIS était de 25 (extrêmes 6-51) jours. L'âge médian était de 8,3 [EIQ 3,3-12,5] ans ; 115 (62 %) enfants étaient de sexe masculin et 135 (73 %) antérieurement sains. Soixante-dix p. cent avaient une PCR COVID-19 positive et 30 % d'entre eux avaient eu un contact direct avec un patient COVID-19. Cent-soixante et onze (92 %) enfants avaient des marqueurs inflammatoires (CRP, PCT, ferritine, D-dimères) très élevés et 73 % des biomarqueurs cardiaques (BNP, troponine) élevés. Cent-trente-deux (71 %) enfants présentait une défaillance viscérale impliquant les fonctions digestive (92 %), cardiovasculaire (80 %), hématologique (72 %), cutanéomuqueuse (74 %) et respiratoire (70 %). La plupart des enfants avaient été transférés en réanimation pédiatrique (80 %) pour un traitement inotrope ou vasopresseur (48 %), une ventilation mécanique (20 %) ou une assistance respiratoire extracorporelle ou ECMO (4 %). Le 20 mai 2020, 130 (70 %) d'entre eux étaient sortis de l'hôpital, 52 (28 %) étaient toujours hospitalisés et 4 (2 %) décédés. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 [EIQ 4-10] jours chez les survivants et de 5 [2–5] jours chez les décédés. La plupart des enfants (90 %) avaient une fièvre durant plus de 4 jours et 40 % une fièvre durant plus de 5 jours avec 4/5 des critères cliniques (fièvre prolongée, adénopathies périphériques, conjonctivite, chéleite, exanthème suivi d'une desquamation périphérique) du syndrome de Kawasaki, outre des marqueurs biologiques inflammatoires très élevés. Tous les enfants recevaient une perfusion intraveineuse d'immunoglobulines humaines (2 g/kg) complétée par une corticothérapie (50 %) et/ou une biothérapie (25 %), soit un inhibiteur de l'IL-6 (tocilizumab ou siltuximab) soit un inhibiteur du récepteur de l'IL-1 (anakinra). Une dilatation coronaire tardive était observée chez 8 % des enfants. Ce qui frappait le plus était le décalage médian d'environ trois semaines entre les premiers symptômes d'infection COVID-19 et la survenue de cet état de défaillance multi-viscérale hyper-inflammatoire. Les relations potentielles entre ce nouveau syndrome et le syndrome de Kawasaki étaient discutées [26].

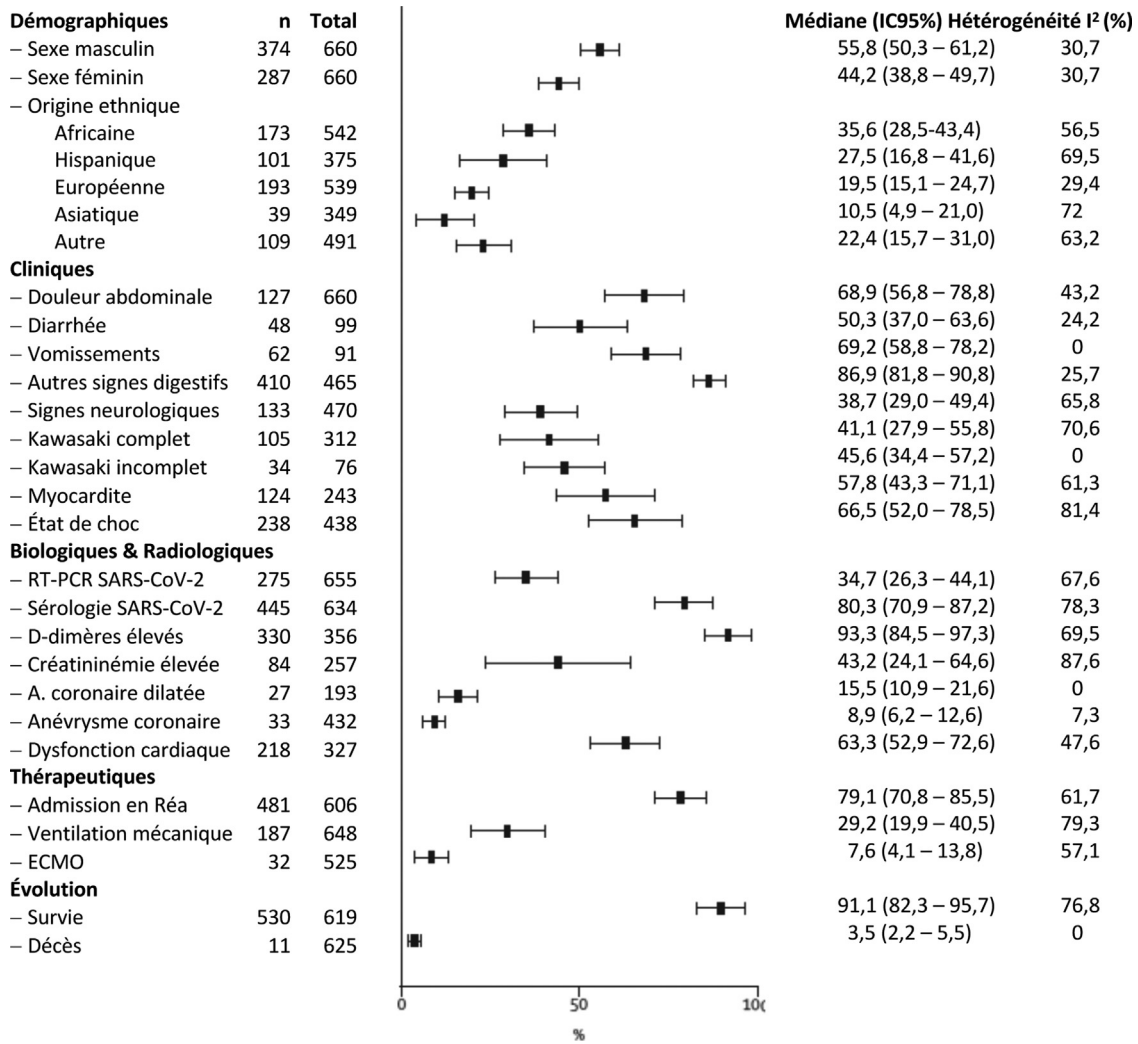
En France, 35 enfants avec un état de choc, une dysfonction ventriculaire gauche et un syndrome inflammatoire sévère étaient rétrospectivement identifiés en 2 mois dans 14 unités de réanimation pédiatrique [27]. Leur âge médian à l'admission était de 10 ans (extrêmes 2-16). Des comorbidités (asthme, obésité) étaient présentes dans 25 % des cas. Les symptômes initiaux étaient fréquemment digestifs. La fraction d'éjection ventriculaire était inférieure à 30 % chez un tiers d'entre eux et un support inotrope nécessaire chez 80 % d'entre eux, tandis que 28 % nécessitaient une ECMO. Les marqueurs inflammatoires suggéraient fortement un « *orage cytokinique* » (IL-6 médian 135 pg/mL) et une activation macrophagique (D-dimères médians 5,284 ng/mL). Trente sur 35 (88 %) enfants étaient testés COVID-19 par PCR nasopharyngée ou par sérologie. Tous les patients ont reçu des immunoglobulines intraveineuses et une corticothérapie était adjointe dans un tiers des cas. La fonction ventriculaire gauche se normalisait chez 25/35 (71 %) de ceux qui sortaient de réanimation. Aucun patient n'est décédé, et tous les patients supportés par ECMO ont pu être sevrés. Il était ainsi conclu que les enfants pouvaient présenter une dysfonction ventriculaire gauche aiguë associée à un syndrome hyper-inflammatoire sévère dans les suites d'une infection COVID-19. Un traitement par immunoglobulines

intraveineuses était associé à une récupération rapide de la fonction ventriculaire.

Une deuxième étude rétrospective menée dans 4 unités de réanimation pédiatrique parisiennes entre le 15 et le 27 avril 2020 identifiait 20 enfants admis pour un état de choc associé à une myocardite aiguë (fraction d'éjection du ventricule gauche médiane 35 %) [EIQ 25 %-55 %] ; troponine 269 ng/ml [31–4607] et à une hypotension artérielle principalement vasoplégique [28]. Les premiers symptômes avant l'admission étaient surtout représentés par une douleur abdominale intense et une fièvre élevée pendant 6 (1-10) jours. Tous les enfants avaient un syndrome inflammatoire et au moins un symptôme du syndrome de Kawasaki qui était cependant incomplet. SARS-CoV-2 était mis en évidence par PCR et par sérologie respectivement chez 10 et 15 enfants. Tous les enfants sauf un nécessitaient un traitement inotrope et/ou vasopresseur, et 8 étaient intubés. Tous les enfants ont reçu un traitement par immunoglobulines intraveineuses (2 g/kg) avec adjonction d'une corticothérapie ( $n=2$ ) ou d'une biothérapie (anti-IL-1Ra,  $n=1$  ; ou anti-IL-6,  $n=1$ ). Tous les enfants ont survécu et étaient apyrétiques avec une normalisation de la fonction ventriculaire à la sortie de réanimation.

Entre le 27 avril et le 11 mai 2020 soit en l'espace de 11 jours, 17 enfants avec un syndrome de Kawasaki étaient admis à l'hôpital des Enfants malades à Paris, alors que la moyenne n'était que d'1 cas environ toutes les deux semaines au cours des 2 années antérieures [29]. Leur âge médian était de 7,5 (extrêmes 3,7-16,6) ans. Cinquante-neuf p. cent des patients étaient originaires d'Afrique subsaharienne ou des Îles Caraïbes. Onze patients présentaient un état de choc qui nécessitait un remplissage vasculaire et un traitement vaso-actif, et 12 avaient des signes de myocardite aiguë. Tous les enfants présentaient initialement des symptômes digestifs et des marqueurs inflammatoires élevés. Quatorze patients avaient des signes d'infection récente à SARS-CoV-2 (7/17 PCR positive et 14/16 des anticorps IgG spécifiques). Tous les patients recevaient 2 g/kg immunoglobulines par voie intraveineuse et 5/17 (29 %) une corticothérapie. Le pronostic était favorable chez tous les enfants avec cependant la détection d'une dilatation coronaire modérée chez 5/17 (29 %) d'entre eux.

Ces observations peuvent être complétées par une première série rétrospective de 16 enfants pris en charge dans 7 centres hospitaliers liés aux réseaux d'investigation immunologique ou rhumatologique RAISE & CERAMAIA [30] et par une deuxième série prospective de 42 enfants pris en charge à l'Hôpital Robert Debré à Paris [31]. L'analyse rétrospective de tous les cas de syndrome de Kawasaki confirmés et hospitalisés à l'Hôpital Robert Debré entre 2005 et 2020 apportait une donnée intéressante. Si le nombre moyen d'hospitalisations mensuelles estimées par un modèle de Poisson au cours de ces 15 années était de 1,2 par mois, deux pics étaient constatés, le premier de +497 % [IC 95 % +72 ; +1082],  $p=0,0011$  avec syndrome de Kawasaki entre le 15 et le 30 avril 2020 lié à SARS-CoV-2 et le deuxième (+365 % [IC 95 % +31 ; +719],  $p=0,0053$ ) au cours des semaines 48/49 de l'année 2009, soit environ 1 à 3 semaines après le pic de la pandémie grippale A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009. Toutefois, les caractéristiques cliniques des 10 cas de syndrome de Kawasaki observés en avril-mai 2020 et des 6 cas observés en décembre 2019 différaient par leur âge



**Figure 1** It shows the pooled meta-analysis of patient characteristics in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. Source: Jiang L, Levin M, Irfan O et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e276-88.

médian 11,8 vs. 2,1 ans ( $p=0,034$ ), le taux de CRP 23,6 vs. 8,4 mg/L ( $p=0,042$ ), la survenue d'un état de choc chez 4/10 vs. 0/6 enfants, la nécessité d'un traitement inotrope chez 5/10 vs. 0/6 et d'un traitement additionnel à la perfusion d'immunoglobulines 6/10 vs. 1/6.

Une méta-analyse des 660 premiers cas publiés résume les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de ce nouveau syndrome appelé maintenant MIS-C [32] (Fig. 1).

**Un nouveau syndrome ? 'Multisystem inflammatory syndrome associated with Covid-19 (MIS-C)' ou 'Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2' (PIMS-TS)**

Ce nouveau syndrome appelé MIS-C ou PIMS-TS partage-t-il les mêmes étiologie et physiopathologie que le syndrome

de Kawasaki [33] ? L'étiologie de ce dernier syndrome est restée mystérieuse pendant 50 ans après sa description. Une prédisposition génétique est partiellement expliquée par des gènes de susceptibilité associés au système immunitaire [34]. Cependant les grandes variations d'incidence entre les pays, une certaine saisonnalité spécifique entre régions, la survenue de clusters de cas ou par petites épidémies suggèrent une origine infectieuse. Des études anatomopathologiques ont récemment mis en évidence des inclusions intra-cytoplasmiques au niveau de l'épithélium bronchique qui évoquent la possibilité d'un nouveau virus [35]. Une hyper-activation du système immunitaire inné constitue une autre possibilité, en particulier dans certaines populations d'origine africaine ou asiatique, comme il a été observé dans ces différentes séries de cas. Une telle convergence de cas est troublante et elle incite à approfondir la susceptibilité génétique et immunologique de ces syndromes de pathophysiologie probablement proche.

## Conclusion

S'il est manifeste que les enfants sont moins susceptibles que les adultes au SARS-CoV-2 (COVID-19) et qu'ils développent des formes cliniques moins sévères, un petit nombre, peut-être du fait de comorbidités associées (malformations congénitales, obésité, hypertension artérielle) ou d'une dysrégulation cytokinique inflammatoire, peut présenter une dysfonction ventriculaire gauche et/ou un syndrome de Kawasaki régressant rapidement après un traitement par immunoglobulines intraveineuses et/ou une corticothérapie associée.

Cette évolution particulière à l'enfant pose évidemment beaucoup de questions physiopathologiques quant aux liens entre fonction myocardique, atteinte endothéliale et immunologie. L'évaluation de facteurs immunologiques et génétiques de l'hôte est nécessaire, afin de mieux comprendre ces formes sévères [36].

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:129–42.
- [2] Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663–5.
- [3] Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ* 2020;369, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1710> [m1710].
- [4] Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473–4.
- [5] Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic-shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009;9:281–90.
- [6] Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:371–2.
- [7] Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>.
- [8] Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19. An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:355–68.
- [9] Johns Hopkins University of Medicine Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (accessed October 6th, 2020).
- [10] European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>. (accessed October 6th, 2020).
- [11] Santé Publique France. <https://dashboard.covid19.data.gouv.fr>. (accès 6 octobre, 2020).
- [12] Yordanov Y, on behalf of the AP-HP/Universities/INSERM Covid-19 research collaboration. COVIDOM, a telesurveillance solution for home monitoring of patients with Covid-19. *J Med Internet Res* 2020, <http://dx.doi.org/10.2196/20748>.
- [13] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145 [e20200702].
- [14] CDC Covid-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR* 2020;69:422–6.
- [15] Shekerdeman LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020;174:1–6.
- [16] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607–8.
- [17] Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259–69.
- [18] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–99.
- [19] Davies P, Evans C, Kanthaminathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally-associated with SARS-CoV-2 (PIM-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:669–77.
- [20] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8.
- [21] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–8.
- [22] Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Comment. Lancet* 2020;395:1741–3.
- [23] Cheung EW, Zachariah P, Gorelick M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020;324:294–6.
- [24] Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24–9.
- [25] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334–46.
- [26] Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two different illnesses with overlapping clinical features. *J Pediatr* 2020;224:130–1.
- [27] Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
- [28] Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020;10:69.
- [29] Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *BMJ* 2020;369 [m2094].
- [30] Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-



- 2 mimicking Kawasaki disease (KAWA-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:999–1006.
- [31] Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in children: a time series analysis. *Lancet Child & Adolescent Health* 2020;4:662–8.
- [32] Jiang L, Levin M, Irfan O, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e276–88, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4).
- [33] McCrindle BW, Manhiot C. SARS-CoV-2-related Inflammatory Multisystem Syndrome in children: different or share etiology and pathophysiology as Kawasaki disease? *JAMA* 2020;324:246–8.
- [34] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008;40:35–42.
- [35] Rowley AH, Baker SC, Arolo D, et al. A protein epitope targeted by the antibody response to Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2020;222:158–68.
- [36] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4570> [eabd4570].