



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.

# Syndrome inflammatoire avec atteinte multisystémique post-infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant : quand l'envisager et comment le prendre en charge ?



## *Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children: Diagnosis and management*

F. Bajolle

Unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, Centre de référence M3C, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

### INTRODUCTION

Les premiers cas pédiatriques de maladie inflammatoire avec atteinte multiviscérale sont apparus dans les mois suivant le début de l'épidémie de COVID-19 chez l'adulte en Europe.

En effet, l'infection à coronavirus 2 (SARS-CoV-2), chez l'enfant, peut avoir comme conséquence un syndrome inflammatoire avec atteinte multisystémique post-infectieux, en moyenne 4 semaines après une infection asymptomatique ou pauci-symptomatique par le SARS-CoV-2. Cette nouvelle entité nosologique est dénommée MIS-C par les américains (pour *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*) ou PIMS par les anglais (pour *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*). Nous utiliserons l'acronyme MIS-C. Bien que cette atteinte inflammatoire partage des similitudes avec la maladie de Kawasaki (MK), des différences cliniques, biologiques et ethniques ont été constatées entre ces deux maladies. La séquence temporelle qui sépare une infection par le SARS-CoV-2 et le MIS-C suggère que la pathogénie implique une dysrégulation immunitaire post-infectieuse. Un grand nombre de patients atteints de MIS-C doivent être pris en charge en unités de soins intensifs pédiatriques car une détérioration clinique rapide est fréquente. La prise en charge thérapeutique est encore discutée

mais l'association d'immunoglobulines et de corticoïdes intraveineux a montré une supériorité aux immunoglobulines seules. La thérapie immuno-modulatrice doit donc être débutée au plus vite. Les traitements adjuvants, comme le recours à des drogues vasopressives/inotropes ou à une ventilation, ne sont pas présentés ici, mais doivent être instaurés rapidement si le patient est en insuffisance circulatoire aiguë (plus de la moitié des cas).

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'infection par le SARS-CoV-2 s'est rapidement propagée dans le monde depuis qu'elle a été identifiée pour la première fois en Chine à la fin de l'année 2019. Les premières études sur cette nouvelle infection indiquaient que les jeunes enfants étaient épargnés de façon disproportionnée par rapport aux adultes [1–3]. En avril 2020, les premiers articles concernant des séries de MIS-C ont émergé en Europe [4–8], suivis par d'autres séries américaine et anglaise [9,10].

Environ un millier de cas de MIS-C ont été recensés dans le monde, confirmant la rareté de cette entité. À New York, la prévalence de MIS-C a été évaluée à 2 cas pour 100 000 personnes de moins de 21 ans, alors que sur la même période, la prévalence de l'infection par

### MOTS CLÉS

SARS-Cov-2  
MIS-C  
PIMS  
Syndrome inflammatoire avec atteinte multisystémique pédiatrique  
Maladie de Kawasaki

### KEYWORDS

SARS-Cov-2  
MIS-C  
PIMS  
*Pediatric inflammatory multisystem syndrome*  
*Kawasaki disease*

Adresse e-mail :  
fanny.bajolle@aphp.fr

<https://doi.org/10.1016/j.perped.2020.11.001>

© 2020 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

le SARS-CoV-2, dans la même tranche d'âge, était de 322 pour 100 000 [11].

En France, 254 cas potentiels de MIS-C ont été recensés par Santé Publique France entre le 16 mars 2020 et le 17 novembre 2020, sur une population de 16,4 millions de personnes de moins de 20 ans [12]. On peut noter qu'en France, il existait une prédisposition au MIS-C dans les populations originaires d'Afrique Sub-saharienne et des Antilles lors de la première vague [6], mais qu'elle ne semble pas se confirmer lors de la deuxième vague.

## DÉFINITION

Les caractéristiques de ce syndrome ressemblent à certaines entités connues telles que la MK, le syndrome de choc toxique ou le syndrome d'activation macrophagique [13,14] ; mais il existe des critères précis qui doivent faire suspecter le diagnostic, comme proposés initialement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (*Encadré 1*) [15].

Récemment, le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) a adapté et complété certains critères proposés par l'OMS (*Encadré 2*) [16].

Actuellement, il convient d'envisager ce diagnostic chez les enfants présentant des caractéristiques de la MK typique ou

### Encadré 1

#### Critères diagnostiques du MIS-C selon l'OMS

Enfants et adolescents âgés de 0 à 19 ans présentant une fièvre  $\geq$  3 jours

ET au moins deux des signes suivants :

- éruption cutanée, ou conjonctivite bilatérale non purulente, ou signes d'inflammation cutanéomuqueuse (chéilite, œdèmes mains ou pieds) ;
- hypotension ou état de choc ;
- signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, d'inflammation valvulaire ou d'anomalies coronaires (anomalies à l'échocardiographie ou taux élevés de troponine/NT-proBNP) ;
- éléments révélateurs d'une coagulopathie (anomalie du TP, TCA, D-dimères élevés) ;
- troubles gastro-intestinaux aigus (diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales) ;

ET

- des marqueurs d'inflammation élevés tels que la protéine C-réactive, la procalcitonine ou la vitesse de sédimentation ;

ET

- aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, comme une septicémie bactérienne ou des syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique ;

ET

- éléments révélateurs d'une infection à COVID-19 (PCR, test de détection d'antigènes ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19.

### Encadré 2

#### Critères diagnostiques du MIS-C selon le CDC

Un âge pouvant aller jusqu'à 21 ans ;

des critères cliniques :

- une fièvre  $>$  38,0 °C, de 24 heures minimum et,
  - un tableau sévère nécessitant une hospitalisation et,
  - deux ou plusieurs atteintes d'organes (gastro-intestinale, dermatologique, cardiologique, neurologique, rénale ou hématologique) ;
- une inflammation biologique, avec une ou plusieurs anomalies :
- protéine C Réactive (CRP), procalcitonine (PCT), vitesse de sédimentation (VS), fibrinogène, D-Dimères, ferritinémie, lactate deshydrogenase (LDH) ou interleukine (IL-6) élevées ; polynucléose neutrophile ou lymphopénie ; albumine basse ;
- une infection à SARS-CoV-2
- prouvée biologiquement (PCR, sérologie ou antigène) ou,
  - un contact avec une personne infectée par le SARS-CoV-2 dans les 4 semaines qui précèdent ;
- pas de diagnostic différentiel.

atypique, d'un syndrome de choc toxique ou d'un syndrome d'activation macrophagique.

Les similitudes de tableau clinique et biologique entre ces différentes entités font que le diagnostic de MIS-C doit être argumenté afin de ne pas omettre un diagnostic différentiel dont la prise en charge thérapeutique adaptée serait différente (antibiothérapie en cas de syndrome de choc toxique, traitement causal d'un syndrome d'activation macrophagique...).

## TABLEAU TYPIQUE

L'analyse de différentes études montre que l'âge moyen est d'environ 8 ans mais le MIS-C peut concerner toutes les tranches d'âge pédiatrique [4-7,9,10,17]. La plupart des patients ont peu de comorbidités dans les séries européennes. Cependant, le surpoids ou l'obésité semblent plus représentés [7,17]. La majorité des patients ont de la fièvre depuis plus de 3 jours. Dans les études européennes, le tableau clinique inclut des symptômes gastro-intestinaux qui sont souvent très fréquents (85 % des cas) tels que des diarrhées, des vomissements ou des douleurs abdominales, des symptômes cutanéomuqueux (75 %) rappelant la MK (éruption cutanée, conjonctivite non purulente, chéilite, œdèmes des mains ou des pieds) et une altération de l'état général avec une léthargie, plus qu'une irritabilité. Certains enfants ont un abdomen chirurgical et ont eu une laparotomie avec constatation d'une lymphadénite mésentérique, d'une péritonite ou d'une laparotomie blanche. Dans l'étude américaine sur 186 cas [9], une atteinte cardiaque était présente dans 80 % des cas, avec une hypotension ou un état de choc nécessitant des médicaments vasoactifs dans 48 % des cas. La moitié des enfants ont donc une insuffisance circulatoire aiguë au moment du diagnostic ou dans les 36 h suivant leur hospitalisation. Dans cette situation,

ils doivent être hospitalisés en unités de soins intensifs, dans les plus brefs délais, pour un soutien inotrope ± une ventilation non invasive ou invasive, en association au traitement immuno-modulateur [18]. Le recours à une assistance circulatoire extracorporelle est rare et a concerné des patients au début de l'épidémie, par défaut de diagnostic [17]. Sur le plan échocardiographique, on note souvent, à la phase initiale, une dysfonction systolique plus ou moins sévère et/ou une dysfonction diastolique (anomalie de remplissage du cœur) [19]. Contrairement à la MK, il n'y a pas d'atteinte coronaire significative, ou celle-ci est rare et transitoire. Il est possible que ces enfants aient un risque thrombotique plus élevé en raison d'anomalies importantes de l'hémostase, mais les différentes études pédiatriques ne décrivent pas d'évènements thromboemboliques cliniques. La thromboprophylaxie est cependant recommandée dans les situations très à risque. Plusieurs patients ont des sérites (pleurale, péricardique et péritonéale), suggérant une inflammation généralisée.

Sur le plan biologique, tous les patients ont un syndrome inflammatoire majeur avec une élévation très significative des marqueurs tels que la CRP, la PCT, la VS et/ou la ferritinémie. Fréquemment, on note une lymphopénie, une polynucléose neutrophile, une thrombopénie et un taux de D-dimères élevé. Certains patients ont une hyponatrémie, une insuffisance rénale ou une hypoalbuminémie. Dans la série américaine, 73 % des patients avaient un BNP très élevé et 50 % une troponine élevée. Bien que le taux de troponine puisse être anormal dans le MIS-C, il l'est de façon modérée le plus souvent [9]. En effet, c'est essentiellement le taux de NT-proBNP ou BNP qui est très élevé dans les formes sévères, allant jusqu'à 20 000 pg/mL pour une norme inférieure à 400. Ceci montre que l'insuffisance cardiaque, secondaire à une sidération myocardique, est au premier plan dans cette maladie, bien plus qu'une myocardite. Le dosage du NT-proBNP ou BNP doit donc faire partie du bilan biologique initial, lorsqu'on suspecte un MIS-C. Au pic de l'épidémie en avril 2020, certains services d'urgences pédiatriques se sont dotés d'un appareil de biologie délocalisée pour aider à l'orientation des malades. Ainsi, l'élévation importante du BNP, qui signe l'insuffisance cardiaque, imposait un transfert en soins intensifs plutôt qu'en salle d'hospitalisation traditionnelle. Ce mode de screening a permis aux urgentistes d'avoir une évaluation biologique, au lit du malade, du degré d'insuffisance cardiaque. En plus d'être d'une grande aide dans les hôpitaux n'ayant pas accès à l'échographie cardiaque rapidement, ce screening permet de limiter les erreurs d'aiguillage (transfert secondaire en urgence vers une réanimation) et d'optimiser la gestion des lits en période endémique. Enfin, comme la MK est très bien connue des urgentistes pédiatres, le dosage du BNP peut aider à différencier un MIS-C avec atteinte cardiaque nécessitant un support vasopresseur/inotrope d'une MK sévère mais sans insuffisance cardiaque. Dans l'étude anglaise sur 58 cas [10], la présence d'un état de choc était corrélée à une élévation des marqueurs d'inflammation (CRP, neutrophiles, etc.) et des marqueurs cardiaques (NT-proBNP et troponine). L'état de choc est décrit dans la MK (Kawasaki Shock Syndrome) mais sa fréquence est d'environ 5 % alors que la moitié des enfants avec MIS-C nécessitent des drogues vaso-actives [6,20–22]. Les similitudes entre ces différentes entités sont donc nombreuses. Ceci explique que la prise en charge, fortement inspirée de celle des MK avec critères de gravité, repose sur un traitement immuno-modulateur qui doit être instauré rapidement [20].

Il faut bien garder à l'esprit que lorsque l'infection par le SARS-CoV-2 n'est pas prouvée par une sérologie, une PCR ou une détection d'antigènes positives, le fait de retrouver un contact avec des patients atteints de COVID-19 dans les 4 semaines qui précèdent le diagnostic est suffisant pour l'envisager. L'interrogatoire initial, s'il est bien mené, peut donc être d'une grande aide dans la démarche diagnostique.

## CONDUITE À TENIR EN CAS DE SUSPICION DE MIS-C

Le tableau clinique peut rapidement se détériorer, après l'admission d'un enfant atteint de MIS-C, avec la survenue d'une hypotension ou d'un état de choc, dans les 36 h suivant l'hospitalisation. Par conséquent, les patients ayant des marqueurs biologiques d'insuffisance cardiaque (BNP à plus de 1000 pg/mL) ou d'inflammation importante (CRP à plus de 200 mg/L) doivent être transférés d'emblée dans un hôpital pédiatrique disposant d'un service de soins intensifs. Les examens complémentaires, à prescrire à l'admission, sont résumés ci-dessous (Encadré 3). Une attention particulière devrait être accordée à la surveillance de la fonction cardiaque, de l'état respiratoire, du statut neurologique et de la fonction rénale. Selon les atteintes d'organes, un avis précoce

### Encadré 3

#### Conduite à tenir en cas de suspicion de MIS-C

Évaluation clinique avec transfert en unité de soins intensifs pédiatriques pour surveillance cardio-respiratoire, si nécessaire.

Avis dans un hôpital pédiatrique au moindre doute.

Évaluation biologique :

- hémogramme complet avec formule,
- ionogramme sanguin, urée, créatinine,
- fonction hépatique : ALAT, ASAT, albumine, bilirubine,
- marqueurs cardiaques : troponine et NTpro-BNP ou BNP,
- ECBU,
- gaz du sang, lactates,
- marqueurs d'inflammation : CRP, procalcitonine, VS, ferritine, triglycérides ± IL-6,
- coagulation : TP, TCA, fibrinogène, D-dimères,
- créatinine kinase, lactate déshydrogénase,
- hémoculture,
- sérologie du SARS-CoV-2,
- PCR SARS-CoV-2,
- copro/virologie en cas de symptômes gastro-intestinaux.

Imagerie :

- radiographie thoracique,
- échographie abdominale ou tomodensitométrie en cas de symptômes.

Électrocardiogramme

Échocardiographie/avis cardiopédiatre

Avis précoce de spécialistes pour aider à la prise en charge



de spécialistes en soins intensifs pédiatriques, en cardiologie, en rhumatologie, en maladies infectieuses, en immunologie et/ou en neurologie doit être envisagé.

À noter, qu'en l'absence de test positif pour le SARS-CoV-2 ou de contact avec une personne ayant eu le COVID-19, des diagnostics alternatifs doivent être envisagés. La sérologie peut être répétée 2 à 4 semaines plus tard. Si les résultats sont négatifs mais que la suspicion reste élevée, la sérologie peut être répétée en utilisant un test différent. Les tests sur les contacts familiaux peuvent également révéler des preuves d'exposition.

## TRAITEMENT

La majorité des enfants sont traités par immunoglobulines intraveineuses (IGIV) et corticoïdes à forte dose [23]. Un article récent montre une meilleure efficacité, avec récupération plus rapide de la fonction cardiaque, chez les enfants traités par cette association versus les IGIV seules [19]. En effet, la plupart des patients répondent très favorablement à ces deux traitements (*Encadré 4*). Les doses de corticoïdes sont identiques à celles recommandées dans la maladie de Kawasaki sévère [24]. Il est recommandé d'associer une antibiothérapie par céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) par voie intra-veineuse, pendant les 48 premières heures, en attendant d'avoir éliminé une cause bactériologique à la fièvre. Quelques enfants nécessitent des thérapies adjuvantes telles que l'anakinra (antagoniste recombinant IL-1 $\beta$ ) ou une deuxième dose d'IVIG [9, 19]. On y associe classiquement un anti-plaquettaire pour une durée courte, comme dans la MK [20]. Les différents centres hospitaliers accueillant ces patients tentent de standardiser et d'évaluer au mieux les prises en charge afin d'identifier le traitement le plus adapté et le plus efficace. Actuellement, il n'y a pas d'essai thérapeutique, en France, sur la prise en charge des patients avec un MIS-C. Cependant, de nombreux protocoles de recherche sont en cours et tout nouveau patient pris en charge en France doit être

### Encadré 4

#### Traitement actuel du MIS-C

Immunoglobulines intraveineuses :

- 2 g/kg IV en une dose sur 12 heures, ou en deux doses sur 48h en cas de dysfonction cardiaque. Le débit initial doit être inférieur ou égal à 1 ml/kg/h pendant 30 minutes puis il peut être accéléré progressivement jusqu'à un maximum de 4 ml/kg/h si la tolérance est bonne (pas de dose maximum).

Corticostéroïdes :

- Méthylprednisone intra-veineux à 1 mg/kg 2 fois par jour pendant 5 jours ou jusqu'à normalisation de la CRP, suivi de prednisone/prednisolone per os à 2 mg/kg/j avec décroissance sur 2 à 3 semaines.

Ou

- Méthylprednisolone intraveineux à 10 à 30 mg/kg 1 fois par jour (maximum 1 g/jour) pendant 3 jours suivi de prednisone/prednisolone per os à 2 mg/kg/j jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour ou jusqu'à normalisation de la CRP, puis décroissance sur 2 à 3 semaines.

déclaré à Santé Publique France [12]. L'analyse des données de chaque patient déclaré dans ce registre, en termes de traitements entrepris, d'efficacité à court terme et de suivi à 6 mois va être une source d'informations majeures dans les mois à venir. Concernant l'insuffisance cardiaque aiguë, elle peut nécessiter un traitement vasopresseur et/ou vaso-actif associé ou non à une ventilation non invasive ou invasive [25]. Le recours à l'assistance circulatoire n'est plus nécessaire depuis que la maladie est mieux connue et que le traitement immuno-modulateur est codifié.

Les événements thromboemboliques cliniques chez l'enfant atteint de MIS-C, contrairement aux infections aiguës liées au COVID-19 chez l'adulte, sont rares. Cependant, un consensus d'avis d'experts a proposé récemment une thromboprophylaxie anticoagulante, en combinaison avec la thromboprophylaxie mécanique par compression, chez certains enfants ayant une infection grave liée au COVID-19, qu'elle soit aiguë ou retardée comme dans le MIS-C. Ainsi, les perturbations de l'hémostase conduisant à un taux très élevé de D-Dimères (> 5 fois la normale) et/ou l'existence de facteurs de risques thromboemboliques (cathéter central, ventilation mécanique, immobilisation complète, insuffisance cardiaque aiguë nécessitant une hospitalisation d'au moins 3 jours, obésité, pathologie sous-jacente à risque, antécédent de thrombose, puberté...) doivent conduire à une anticoagulation en l'absence de contre-indication. L'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à faible dose, en sous-cutanée, deux fois par jour, est proposée avec un objectif d'activité anti-Xa entre 0,2 et 0,5 U/mL. En cas d'insuffisance rénale, on utilisera l'héparine non fractionnée en intraveineux continu, avec un objectif d'activité anti-Xa entre 0,1 et 0,35 U/mL [26]. En relai de cette thromboprophylaxie, l'aspirine à dose anti-agrégante (3–5 mg/kg/j) est débutée et poursuivie pendant 8 semaines (maximum 100 mg par jour). L'aspirine peut être débutée d'emblée s'il n'y a pas d'indication à une thromboprophylaxie anticoagulante.

## PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DES ENFANTS SANS MIS-C SÉVÈRE

Pour certains enfants présentant une fièvre de courte durée (< 4 jours) ne présentant pas d'atteinte multisystémique clinique, une évaluation initiale, en ambulatoire, peut être envisagée. Un bilan biologique complet comprenant une NFS, un ionogramme avec évaluation de la fonction hépatique, un dosage de CRP, PCT et BNP, une analyse d'urine, une PCR et une sérologie SARS-CoV-2, permettra de décider du maintien du suivi en ambulatoire ou d'une hospitalisation.

L'évaluation des autres causes de fièvre, le cas échéant, en fonction de la symptomatologie, doit aussi être entreprise (Virus respiratoires, ECBU, streptotest...). Pour les enfants ayant une fièvre persistante ou de nouveaux symptômes, l'évaluation clinique et les tests biologiques doivent être répétés toutes les 24 h. L'aiguillage vers un hôpital pédiatrique disposant d'un service de soins intensifs est fortement recommandé en cas de modifications cliniques ou d'anomalies biologiques importantes.

## ÉTIOPATHOGÉNIE

Dans les différentes séries publiées, la majorité des patients présentait des tests sérologiques positifs pour le SARS-CoV-2

(87 %) et moins souvent, une PCR nasale positive (32 %). Ceci suggère que ce syndrome est un phénomène immunologique post-infectieux retardé plutôt que lié à l'infection précoce aiguë, symptomatique ou asymptomatique, au SARS-CoV-2 [6,9,17]. En effet, les pics épidémiques de MIS-C, dans les différents pays, surviennent avec un retard d'environ un mois par rapport au pic de COVID-19 chez les adultes [6–8]. Cette séquence temporelle suggère que ce virus soit la cause probable du MIS-C, bien que la causalité n'ait pas encore été établie. L'émergence de clusters de MIS-C dans des zones qui ont été fortement touchées par le COVID-19, comme l'Italie, le Royaume-Uni, la France ou les Etats-Unis (notamment à New York), suggère un lien avec l'infection par le SARS-CoV-2. La série de Bergame, en Italie, a décrit une augmentation de l'incidence mensuelle des cas de MK de 30 fois entre le 18 février 2020 et le 20 avril 2020 par rapport aux 5 années précédentes [5]. Comme évoqué précédemment, les tableaux clinicobiologiques croisés font que les premiers cas de MIS-C ont été « étiquetés » comme des MK. Ceci explique que la prise en charge thérapeutique ait rapidement été proposée. En effet, la MK simple se traite par des IGIV seules en première intention mais la MK sévère (état de choc, insuffisance cardiaque gauche, enfants de moins de un an, inflammation biologique majeure, anévrismes coronaires ou périphériques initiaux ou score de risque élevé tel qu'un score de Kobayashi supérieur ou égal à 5) ou le « Kawasaki Shock Syndrome » par une association d'IGIV et de corticoïdes intra-veineux [20,24]. Le constat récent d'une meilleure efficacité en cas d'ajout des corticoïdes va dans le sens d'une inflammation majeure + - un état de choc [19]. Contrairement à la prise en charge du COVID-19 de l'adulte, il n'y a donc pas eu de polémique autour du traitement empirique choisi. Ainsi, la prise en charge thérapeutique de la MK sévère a été au service de celle du MIS-C.

La dysrégulation immunitaire chez les adultes atteints de formes respiratoires du SARS-CoV-2 se caractérise par une lymphopénie (cellules NK, lymphocytes CD4 T et lymphocytes B) et une production soutenue de cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  et IL-6 [27]. De même, dans la MK, un état hyper-inflammatoire systémique est caractérisé par des niveaux élevés de TNF, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17, et G-CSF [28]. Ces similitudes avec la MK alimentent de nombreux débats actuellement. En effet, il n'est pas clairement établi que la MK et le MIS-C soient deux entités totalement distinctes ou qu'elles partagent la même physio-pathogénie. Dès le premier trimestre 2020, dans notre centre, le nombre de patients avec des critères de MK définis par l'*American Heart Association* (AHA) en 2017 était plus fréquent [20]. En effet, le codage PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) dénombrait une quarantaine de cas par an en 2018 et 2019, alors que le codage PMSI fin avril 2020 faisait déjà état de 40 cas. Les similitudes de présentation clinico-biologique, la méconnaissance de la maladie au début de l'épidémie et le fait que le code « MIS-C » ne soit pas référencé dans la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies) expliquent la sur-représentation de ce codage au premier trimestre. Dans l'étude américaine sur 186 cas, 40 % avaient un tableau compatible avec une MK selon les critères de l'AHA. La moitié avait des critères diagnostiques de MK complète et l'autre moitié de MK incomplète [9].

Dans l'étude anglaise sur 58 cas, il est souligné que le MIS-C se distingue des autres maladies inflammatoires pédiatriques par un âge moyen plus avancé, de 9 ans [5,7–14 ans], comparé à 2,7 ans [1,4–4,7 ans] et 3,8 ans [0,2–18 ans] pour la MK et le « Kawasaki Shock Syndrome » respectivement. Les patients avec un MIS-C ont une inflammation plus

marquée avec un taux de médian de CRP plus élevé à 229 mg/L [156–338 mg/L], comparé à 67 mg/L [40–150 mg/L] et 193 mg/L [83–237 mg/L] pour la MK et le « Kawasaki Shock Syndrome » respectivement. Il est également rapporté un taux de polynucléaires neutrophiles plus élevé ; une lymphopénie et une anémie plus profondes ; un taux de plaquettes plus bas et un taux de fibrinogène plus élevé [10]. L'ensemble de ces données confirme l'existence d'un processus hyper-inflammatoire, supérieur à celui décrit dans les autres maladies inflammatoires pédiatriques. Ainsi, des mécanismes similaires à ceux rencontrés lors de l'orage cytokinique chez l'adulte infecté par le SARS-CoV-2 [29], pourraient exister chez l'enfant, et expliquer cet emballement de l'immunité. Dans cette série anglaise de MIS-C, l'atteinte cardiaque (50 % des cas) et la prédominance ethnique, chez les sujets de couleur de peau noire, sont plus fréquentes que dans les autres maladies inflammatoires pédiatriques. Dans les séries françaises [6–8,17], on note également une prédisposition au MIS-C dans les populations originaires d'Afrique Sub-saharienne et des Antilles, lors de la première vague. La prévalence du MIS-C semble extrêmement faible dans les populations asiatiques alors que la MK touche 30 fois plus les enfants japonais que les enfants français [30].

## ÉVOLUTION ET DEVENIR

Concernant l'évolution à court terme, l'association IGIV-Corticoïdes IV permet une amélioration rapide de l'état clinique dans les 48 premières heures. En effet, elle est efficace dans plus de 90 % des cas. La durée médiane de séjour, dans notre expérience, est de 7 jours (2–21 jours). Les patients ayant recours à un traitement vasopresseur ou vaso-actif peuvent, le plus souvent, être sevrés rapidement. Le bilan inflammatoire s'améliore également en quelques jours, puis se normalise habituellement. Dans notre expérience de plus de 60 patients MIS-C, la normalisation de la fonction systolique se fait dans les 4 jours, lorsqu'elle est altérée à l'admission, et dans les 7 jours pour la fonction diastolique [19]. Aucun patient n'a d'atteinte coronaire [19]. La mortalité globale est faible [9,10]. Le suivi détaillé, à moyen et long terme, de ces différentes populations pédiatriques internationales permettra de connaître l'incidence d'éventuelles complications. Il faut donc rester prudent actuellement en ce qui concerne l'information aux familles, mais les premiers suivis à 6 mois sont très rassurants.

## PERSPECTIVES

L'élucidation de la pathogenèse du MIS-C sera critique pour les stratégies d'informations et les mesures préventives possibles. Des données plus robustes sont nécessaires pour déterminer les facteurs de risque de MIS-C, le traitement le plus efficace, ainsi que le pronostic. La présence de facteurs génétiques prédisposant aux formes graves du SARS-CoV-2 de l'adulte, découverte dans 15 % des cas, pourrait aussi être identifiée chez certains enfants en les prédisposant ainsi au MIS-C grave [31,32]. Le suivi à long terme des patients atteints de MIS-C est impératif pour identifier d'éventuelles séquelles. Des études immunologiques sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire et cytokinique devraient fournir un aperçu de la pathogenèse de cette nouvelle entité. La création

de registres de patients MIS-C dans différents pays (et donc dans différentes ethnies) devrait permettre de mieux comprendre la pathogénie du MIS-C. La prise en charge thérapeutique s'est grandement inspirée de celle de la MK sévère. On peut espérer que les nombreuses études en cours sur le MIS-C serviront également à mieux comprendre la MK, dont l'étiopathogénie n'est toujours pas totalement décryptée plus de 50 ans après sa découverte [33], et aussi à optimiser la prise en charge thérapeutique [34].

## CONCLUSION

L'incidence des infections symptomatiques au SARS-CoV-2 est faible chez l'enfant et l'incidence exacte du MIS-C, suite à une infection asymptomatique ou pauci-symptomatique par le SARS-CoV-2, n'est pas actuellement connue, mais probablement faible. La déclaration systématique des cas à Santé Publique France devrait permettre de l'évaluer rapidement. La séquence temporelle entre le MIS-C et l'infection par le SARS-CoV-2 suggère que la pathogénie implique une dysrégulation immunitaire post-infectieuse. Bien que la maladie de Kawasaki et le MIS-C soient deux entités proches, on ne sait pas actuellement si elles partagent ou non la même physio-pathogénie. La compréhension de la prédisposition de certaines ethnies non asiatiques au MIS-C devrait également être une étape-clé dans la connaissance de ces maladies. Des études sur ces facteurs de prédisposition et sur la pathogénie de la maladie sont donc nécessaires pour prévenir et prendre en charge, de façon optimale, cette nouvelle entité nosologique. On retient, qu'en période d'épidémie de COVID-19, un tableau d'atteinte inflammatoire multisystémique chez un enfant fébrile, exposé directement au SARS-CoV-2 (ou contagé), dans les 4 semaines qui précèdent, doit faire suspecter le diagnostic de MIS-C, surtout lorsqu'il existe une atteinte clinique digestive, cutanéomuqueuse et/ou cardiaque, ainsi qu'un syndrome inflammatoire biologique important. Les similitudes de tableau clinique et biologique avec d'autres maladies inflammatoires pédiatriques font que le diagnostic de MIS-C ne doit pas être posé par excès, d'autant plus que cette maladie est rare. En effet, la prise en charge rapide d'une infection bactérienne sévère, par une antibiothérapie adaptée, ne doit pas être retardée.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- [1] Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882–9.
- [2] CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–6.
- [3] Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187–90.
- [4] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607–8.
- [5] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–8.
- [6] Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
- [7] 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.
- [8] Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2001010.
- [9] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334–46.
- [10] 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.
- [11] Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome – a new challenge in the pandemic. *N Engl J Med* 2020;383:393–5.
- [12] <https://www.santepubliquefrance.fr/>. [Internet].
- [13] Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Pediatr Drugs* 2005;7:11–25.
- [14] Chesshyre E, Ramanan AV, Roderick MR. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Infections: An Update. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:e54–6.
- [15] World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. World Health Organization; 2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>.
- [16] CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/mis-c/index.html>.
- [17] Belhadjer 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;142:429–36.
- [18] 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.
- [19] Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, et al. Addition of corticosteroids to immune globulins is associated with recovery of cardiac function in Multi-inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Circulation* 2020;142:2282–4. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147>.
- [20] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. 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.
- [21] Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009;123:e783–9.
- [22] Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2018;60:781–90.
- [23] Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-

2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children* 2020;7:69.

- [24] de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatol* 2019;58:672–82.
- [25] Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:669–77.
- [26] Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020;18:3099–105.
- [27] Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020;27:992–1000.
- [28] Fujimaru T, Ito S, Masuda H, et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine* 2014;70:156–60.
- [29] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.
- [30] Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015;100:1084–8.
- [31] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4585.
- [32] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4570.
- [33] Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi Allergy* 1967;16:178–222.
- [34] Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 [S2352-4642:30304-7].