

Atteinte cardiaque au cours du Syndrome inflammatoire multi-systémique associé au COVID 19 chez l'enfant : Corrélation avec les marqueurs biologiques

Hrizi.H ^(1,2), Najjar. F ⁽²⁾, Guedri. R ^(1,2), Fitouri. Z ^(1,2), Essaddam. L ^(1,2), Ben Becher. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie urgence et consultation (PUC), Hôpital Béchir Hamza des enfants de Tunis, Tunisie

⁽²⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

RÉSUMÉ :

Le syndrome inflammatoire multi systémique chez l'enfant (MIS-C) est une nouvelle maladie décrite dès avril 2020 suite à la pandémie de COVID 19. C'est une maladie grave caractérisée par un état d'hyperinflammation avec involution de plusieurs organes dont la plus grave est l'atteinte cardiaque. Nous avons mené une étude rétrospective mono centrique allant de mai 2020 jusqu'au décembre 2022 avec recensement de tous les cas de MIS-C hospitalisés dans notre service. Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients et nous avons comparé les taux des marqueurs biologiques de l'inflammation avec les données de l'échographie cardiaque. Nous avons recensé 24 patients atteints de MIS-C avec une moyenne d'âge de 5,6 ans +/- 2,5. Le sexe ratio était à 1,18. Quatorze malades étaient sans antécédents à l'admission soit 58,3 %. Le principal motif d'admission était la fièvre suivi par l'éruption cutanée chez 50 % de la population (24/12).

Une symptomatologie digestive était présente chez 24/19) % 79,2) des malades tandis que des signes cutanéomuqueux étaient présents chez 24/21) % 87,5). Tous nos patients avaient un syndrome inflammatoire biologique marqué. Les différentes anomalies échographiques étaient l'épanchement péricardique, la baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche et les anomalies des artères coronaires. L'étude analytique n'a pas montré de corrélation entre les taux des marqueurs biologiques de l'inflammation et les données échographiques.

Mots clés : MIS-C, COVID 19, Kawasaki, Inflammation, Myocardite, Epanchement péricardique

ABSTRACT:

Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC) is a new disease described as early as April 2020 following the COVID19- pandemic. It is a serious disease characterized by a state of hyperinflammation with involution of severalorgans, the most serious of which is cardiac damage. We conducted a retrospective mono-centric study from May 2020 to December 2022 with a census of all hospitalized MISC cases in our service. We studied the epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of the patients and compared the levels of biological markers of inflammation with data from cardiac ultrasonography. We identified 24 patients with MISC with an average age of 5.6 years +/- 2.5. The sex ratio was 1.18. Fourteen patients had no history at admission. The main reason for admission was fever followed by rash in %50 of the population (24/12). Gastrointestinal symptoms and signs were present in 24/19) %79.2) of patients, while mucocutaneous signs were present in 24/21) %87.5). All of our patients had a marked biological inflammatory syndrome.

The different ultrasound abnormalities included pericardial effusion, decreased left ventricular ejection fraction and coronary artery abnormalities. The analytical study did not show a correlation between levels of biomarkers of inflammation and ultrasound data.

Keywords: MIS-C, COVID-19, Kawasaki, Inflammation, Myocarditis, Pericardial effusion

Corresponding author :

Dr Houcem hrizi :

E-mail: houcem.hrizi@fmt.utm.tn

INTRODUCTION :

La pandémie de COVID 19 était responsable de plusieurs manifestations sévères chez l'adulte dont la plus importante était l'insuffisance respiratoire aiguë. Ces manifestations sévères touchaient moins les enfants au début de la pandémie [1]. Dès Mai 2020, une alerte provenant de l'Europe et l'Amérique de nord insistait sur une nouvelle maladie chez les enfants caractérisée par une inflammation excessive avec une involution de plusieurs organes. Cette maladie mimait des affections connues chez l'enfant comme la maladie de Kawasaki, le syndrome de choc toxique ou le syndrome d'activation macrophagique [2]. Ainsi, une définition de cette maladie était publiée en Mai 2020 par la U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et nommée Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associé au COVID 19 (Annexe 1 [3]).

Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

- An individual aged <21 years presenting with fever¹, laboratory evidence of inflammation², and evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (≥2) organ involvement (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic or neurological); **AND**
- No alternative plausible diagnoses; **AND**
- Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; or COVID-19 exposure within the 4 weeks prior to the onset of symptoms

¹Fever ≥38.0°C for ≥24 hours, or report of subjective fever lasting ≥24 hours
²Including, but not limited to, one or more of the following: an elevated C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase (LDH), or interleukin 6 (IL-6), elevated neutrophils, reduced lymphocytes and low albumin

Additional comments

- Some individuals may fulfill full or partial criteria for Kawasaki disease but should be reported if they meet the case definition for MIS-C
- Consider MIS-C in any pediatric death with evidence of SARS-CoV-2 infection

Annexe1: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Parmi les défaillances d'organe causées par ce syndrome, l'atteinte cardiaque fait toute la gravité du tableau avec différentes présentations cliniques à savoir la myocardite aiguë, le choc cardiogénique avec diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et rarement une péricardite ou une dilatation des artères coronaires [4].

L'objectif de cette étude était de rechercher une corrélation entre les données de l'échographie cardiaque et les marqueurs biologiques de l'inflammation.

METHODES :

Nous avons mené une étude rétrospective mono centrique au sein du service (pédiatrie urgence et consultation) de l'hôpital Béchir Hamza de Tunis. Nous avons recensé tous les cas de MIS-C hospitalisés au sein de notre service sur une période allant de mai 2020 jusqu'au décembre 2022. Le diagnostic de MIS-C a été porté chez ces enfants selon

les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et la CDC.

Tous les patients ont fait une recherche du virus SARS COV2 par polymérase chain reaction (PCR), une recherche qualitative des anticorps anti nucléocapside protéique du SARS COV 2 et une recherche d'un cas de SARS COV 2 confirmé dans l'entourage. Nous avons retenu l'infection à SARS COV 2 si l'une de ces méthodes suscitée est positive.

Le dosage des marqueurs de l'inflammation a été fait à l'admission des patients et les normes prises en compte étaient celles des laboratoires de biochimie et d'hématologie de notre hôpital.

L'échographie cardiaque a été faite par un cardiopédiatre expérimenté avec utilisation des modes 2D, mode M, et doppler couleur. L'évaluation échographique a comporté la mesure de la FEVG, la mesure du diamètre des artères coronaires avec calcul du Z-score, la recherche d'une régurgitation mitrale, d'un trouble de la kinésie ventriculaire ou d'un épanchement péricardique.

On a divisé notre population d'étude en deux groupes : ceux avec anomalies à l'échographie cardiaque et ceux avec une échographie cardiaque normale et nous avons comparé chez les deux groupes le taux des différents marqueurs de l'inflammation..

RESULTATS :

Nous avons recensé 24 patients atteints de MIS-C pendant la période d'étude. La moyenne d'âge était de 5,6 ans +/- 2,5. Le sexe ratio était à 1,18. Quatorze malades étaient sans antécédents à l'admission soit 58,3 %. Le principal motif d'admission était la fièvre présente chez tous les patients suivi par l'éruption cutanée chez 50 % de la population (12/24). La moyenne de température à l'admission était à 38,5 +/- 1. Le tableau I exprime les différents signes cliniques signalés à l'examen initial.

Tableau I : Signes cliniques associés à la fièvre à l'examen initial

	Effectif	Pourcentage
Signes digestifs	19	79,2
Signes cutanéomuqueux	21	87,5
méningisme	2	8,3
Insuffisance cardiaque	2	8,3
Arthrite périphérique	1	4,2
Signes respiratoires (polypnée avec signes de lutte)	1	4,2

Une symptomatologie digestive était présente chez 79,2 % (19/24) des malades tandis que des signes cutanéomuqueux étaient présents chez 87,5 % (21/24). Les différents types des signes digestifs

et cutanéomuqueux sont présentés respectivement sur les figures 1 et 2.

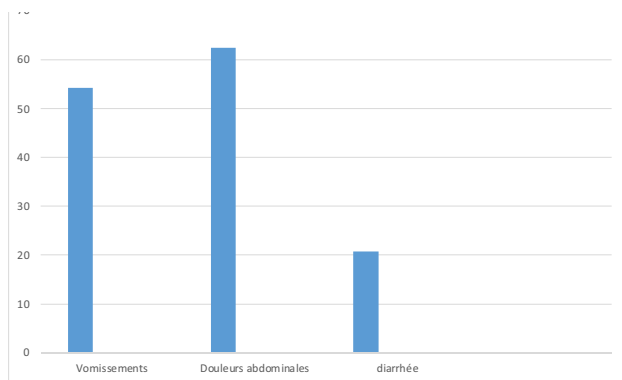


Figure 1 : Différents types des manifestations digestive

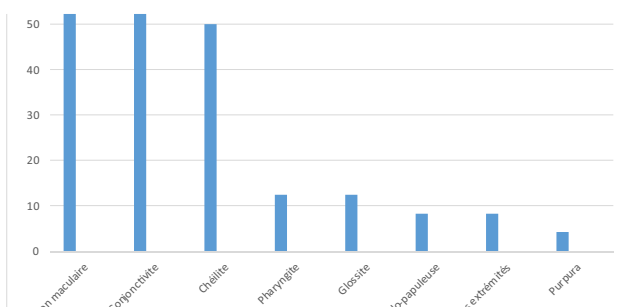


Figure 2 : Différents types des manifestations cutanéomuqueuses

La moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) était à 9,6 cmHg +/- 1 et la moyenne de la pression artérielle diastolique (PAD) était à 5,9 cmHg +/- 0,9. Le rythme cardiaque était accéléré chez 91,6 % des patients (24/22).

Les résultats des différents examens biologiques sont résumés dans le tableau II.

Tableau II : Résultats des examens biologiques

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
GB (E/mm3)	24	4740	40250	14603,33	9845,241
PNN (E/mm3)	24	2230	38280	12121,00	9688,336
LY (E/mm3)	24	320	4490	1385,46	986,105
Hb (g/dl)	23	6,5	13,0	10,565	1,4503
Plq (/µl)	23	90000	522000	238956,52	125156,076
CRP (mg/l)	24	29,0	419,0	192,283	116,2537
VS (mm 1re heure)	18	20	125	76,17	28,237
TP (%)	19	61,0	100,0	82,874	11,9622
ASAT (UI/l)	23	16,2	232,0	52,991	46,0931
ALAT (UI/l)	23	10,5	293,6	54,735	64,6579
Urée (mmol/l)	23	2,2	23,0	5,435	4,5863
Créat (µmol/L)	22	17	80	35,77	15,043
Na+ (mmol/l)	23	123,4	141,0	131,148	3,9672
Ka+ (mmol/l)	23	3,28	5,77	4,0257	,55294
LDH (UI/l)	18	177	791	356,00	145,394
Troponine (pg/ml)	15	0	87,0	27,213	32,8348
PROBNP (ng/l)	12	21	18175	2587,92	5125,026
DDimeres (µg/l)	23	390	20780	23	4512,566

GB : globules blancs ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; LY : lymphocytes ; Hb : hémoglobine ; Plq : plaquettes ; CRP : protéine réactive C ; VS : vitesse de sédimentation ; TP : taux de prothrombine ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; CREAT: créatininémie ; Na+ : natrémie ; K+ : kaliémie ; LDH : lactate déshydrogénase ; BNP : brain natriuretic peptid

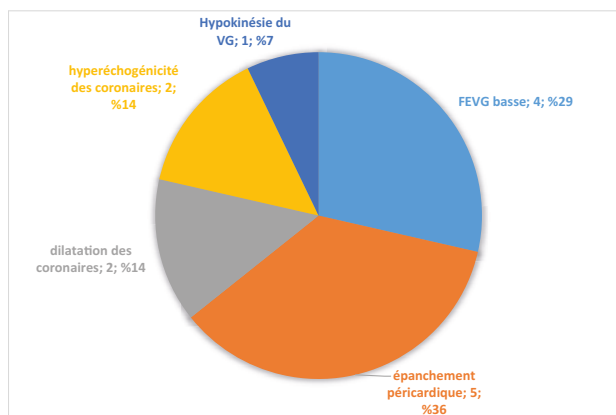


Figure 3 : différentes anomalies échographiques

Tous les patients ont été traités par des immunoglobulines polyvalentes à la dose de 2g/kg en intraveineux avec des corticoïdes par voie intraveineuse pendant 3jours puis relais per os après bonne évolution. Tous les patients ont été mis sous antiagrégant plaquettaire. Une anticoagulation a été mise chez 29.2 % des patients (24/7). Les inotropes positifs étaient indiqués dans trois cas soit 12.5 % dont un seul patient a nécessité le transfert en réanimation. Aucun décès n'a été notifié dans notre population.

Nous avons comparé les 2 groupes (MIS-C avec atteinte échographique et MIS-C sans atteinte échographique) selon les résultats des marqueurs biologiques de l'inflammation à savoir la VS, la CRP, le taux des GB et le taux des DDimères. Les figures 4 et 5 montrent la présentation des résultats échographiques selon ces différents marqueurs biologiques

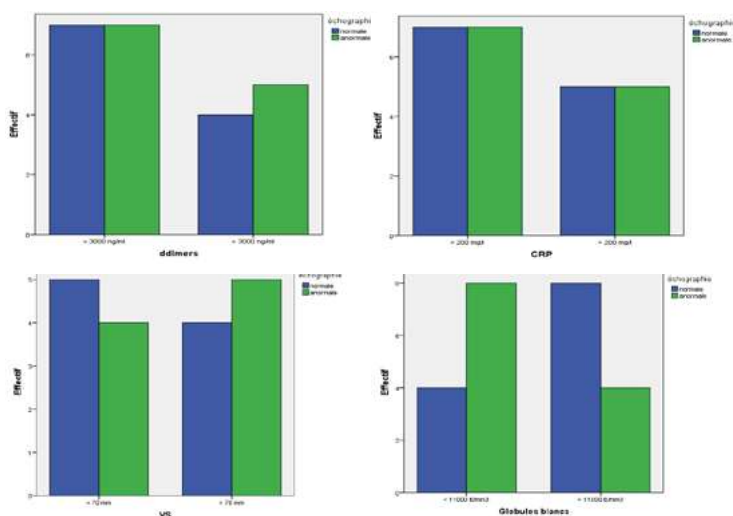


Figure 4 : Résultats échographiques selon les différents marqueurs biologiques

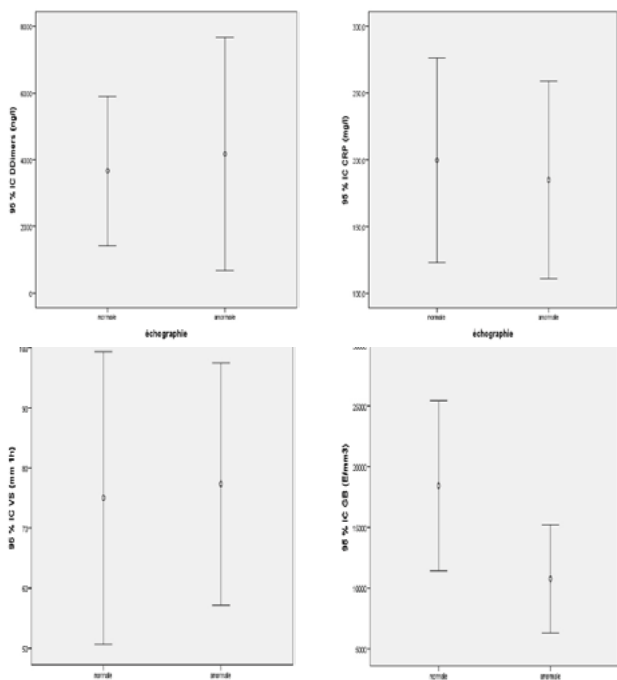


Figure 5 : Résultats échographiques selon les valeurs des différents marqueurs biologiques

La recherche d'une corrélation entre les anomalies échographiques et les examens biologiques a été faite par le test Khi-deux dont les résultats sont exprimés sur le Tableau III.

Tableau III : Evaluation des corrélations entre les marqueurs de l'inflammation et les données échographiques

	Echographie		P value
	normale (Effectif)	anormale (Effectif)	
CRP (mg/l)	< 200	7	0,66
	> 200	5	
VS (mm/h)	< 70	4	0,5
	> 70	5	
DDimères (ug/l)	< 3000	7	0,56
	> 3000	5	
GB (E/mm3)	< 11000	8	0,11
	> 11000	4	

DISCUSSION :

Le MIS-C post COVID 19 est caractérisé par un état d'hyperinflammation donnant une atteinte multiviscérale sévère. Il s'agit plutôt d'une réponse immunitaire acquise plutôt qu'une invasion virale directe. Il a été décrit comme un syndrome de Kawasaki-Like devant les similitudes des deux présentations cliniques [5]. Néanmoins, certaines différences ont été notées entre les deux entités à savoir la tranche d'âge plus jeune lors d'une maladie de Kawasaki classique (< 5 ans [6]), l'incidence plus élevée de l'involution cardiaque et la présence de caractéristiques du syndrome d'activation macrophagique au cours du MIS-C [7].

Malgré que 58 % de nos patients étaient âgés de plus de 5 ans, notre population était plus jeune par rapport à la médiane d'âge décrite dans la littérature [10-7,3 ans] [6]. La prédominance masculine était concordante

avec les études antérieures [6].

L'atteinte digestive au cours du MIS-C est parmi les plus fréquentes des atteintes viscérales. Elle représente dans notre série 79,2 %, une fréquence proche de celle décrite par Miller et al à [8] % 84,1. Au début de la maladie, elle peut mimer une infection digestive bactérienne ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin [8]. Le MIS-C diffère de ces derniers diagnostics par les autres atteintes associées et l'importance du syndrome inflammatoire biologique. L'atteinte cutanéomuqueuse, notée la plus fréquente dans notre série, représente 74 % selon Naka et al [9]. Les types de manifestations les plus fréquentes sont la conjonctivite et l'éruption cutanée généralisée non spécifique. Cette atteinte cutanée peut faire discuter comme diagnostic différentiel : le syndrome de Stevens Johnson, un drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), un syndrome de choc toxique ou une infection virale [9].

Pour les manifestations cardiaques, le MIS-C diffère du syndrome de Kawasaki par la rareté de la dilatation des artères coronaires et la fréquence élevée de l'atteinte myocardique. Matsubara et al décrivent une fréquence de 85 % de choc cardiogénique dans sa série de MIS-C avec des anomalies de la fonction du ventricule gauche à l'échographie [10] tandis que Son et al décrivent dans leur série 47 % des cas de MIS-C avec état de choc cardiogénique, %41 des cas avec une dysfonction systolique du ventricule gauche et 12 % avec anomalies des artères coronaires [11]. La cohorte britannique de Ramcharan et al a objectivé 100 % d'involution cardiaque chez les patients atteints de MIS-C avec 87 % de régurgitation valvulaire mitrale et/ou tricuspide et 53,3 % d'épanchement péricardique [1]. L'électrocardiogramme peut montrer des anomalies type allongement de l'espace PR ou bloc auriculo-ventriculaire (BAV), altérations du segment ST ou de l'onde T. Les patients atteints de MIS-C, comme lors d'une infection à COVID 19, présentent une activation importante de l'inflammation et de la coagulation [12]. Cette activation est illustrée par les taux élevés de biomarqueurs comme les DDimères témoignant d'une lésion endothéliale avec risque de thrombose et L'interleukine 6 si elle était dosée expliquant l'atteinte multiviscérale [13].

Notre étude a objectivé 50 % d'anomalies échographiques chez nos patients atteints de MIS-C, un taux bas par rapport à ceux rapportés dans la littérature [14]. Nous pouvons expliquer cette constatation par le fait que certaines atteintes myocardiques ne peuvent être objectivées que par l'échographie 3D. Malgré l'élévation importante des marqueurs de l'inflammation notamment la VS, la CRP, le taux des GB et le taux des DDimères chez nos patients, nous n'avons pas objectivé de relation statistiquement significative entre cette élévation et les anomalies échographiques tout comme décrit par Kavurt [14]. Par contre, des taux élevés des enzymes cardiaques notamment la troponine et le Pro BNP ainsi que celui de la ferritinémie avaient une relation statistiquement significative avec une FEVG basse à l'échographie [14].

LIMITES :

Notre étude n'était pas assez grande pour mieux étudier la corrélation entre les biomarqueurs de l'inflammation et les données échographiques. Les enzymes cardiaques comme la troponine et le Pro BNP n'étaient pas faisables chez tous nos patients car non praticables à notre hôpital. L'échographie 2D et mode M peut sous-estimer certaines atteintes myocardiques fréquentes au cours du MIS-C.

CONCLUSION:

Le MIS-C est caractérisé par un orage cytokinique important exprimé par des taux très élevés des biomarqueurs de l'inflammation. Parmi les involutions d'organe, l'atteinte cardiaque, aussi fréquente, reste l'atteinte la plus grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital de ces enfants. Nos résultats ont montré que l'atteinte cardiaque la plus fréquente était l'épanchement péricardique suivie par la baisse de la FEVG et les anomalies des artères coronaires. Nous n'avons pas objectivé de corrélation entre le taux des marqueurs biologiques de l'inflammation et les anomalies trouvées à l'échographie cardiaque. Des études plus larges, multicentriques et prospectives sont nécessaires pour mieux étudier les facteurs de risque de l'atteinte cardiaque au cours du MIS-C pour améliorer la prise en charge de cette pathologie grave.

DECLARATIONS:

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt. L'étude était approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital. Un consentement pour l'utilisation des données cliniques et biologiques des patients a été obtenu des parents.

REFERENCES:

- [1] Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV2- (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* oct 1391:(7)41;2020-401.
- [2] Jhaveri S, Ahluwalia N, Kaushik S, Trachtman R, Kowalsky S, Aydin S, et al. Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr.* janv 293-228:290;2021.e1.
- [3] Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 14 août 1074:(32)69;2020-80.
- [4] Lee WH, Rubin JW, Huggins MP. Clinical evaluation of priming solutions for pump oxygenator perfusion. *Ann Thorac Surg.* mai 529:(5)19;1975-36.
- [5] Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID19-. *Am J Emerg Med.* nov 49:148;2021-52.
- [6] Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr.* nov 54-226:45;2020.e1.
- [7] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 23 juill 334:(4)383;2020-46.
- [8] Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* oct 1574-1571:(4)159;2020.e2.
- [9] Naka F, Melnick L, Gorelik M, Morel KD. A dermatologic perspective on multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Dermatol.* 337:(2)39;2021-43.
- [10] Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID19- in the United States. *J Am Coll Cardiol.* oct 1947:(17)76;2020-61.
- [11] Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med.* 1 juill 23:(1)385;2021-34.
- [12] Cirks BT, Geracht JC, Jones OY, May JW, Mikita CP, Rajnik M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID19- Pandemic: A Case Report on Managing the Hyperinflammation. *Mil Med.* 30 janv 1)186;2021-2):e270-6.
- [13] Hennon TR, Yu KOA, Penque MD, Abdul-Aziz R, Chang AC, McGreevy MB, et al. COVID19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; revisiting the Western New York approach as the pandemic evolves. *Prog Pediatr Cardiol.* sept 62:101407;2021.
- [14] Kavurt AV, Bağrul D, Gül AEK, Özdemiroğlu N, Ece İ, Çetin İİ, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID19-. *Pediatr Cardiol.* févr 413:(2)43;2022-25. Managing the Hyperinflammation. *Mil Med.* 30 janv 1)186;2021-2):e270-6.