

# Quels liens entre le SARS-CoV-2 et la maladie de Kawasaki ?

## Is there a link between COVID 19 infection and Kawasaki disease?

Rania Gargouri, Faten Triki, Selma Charfeddine, Rania Hammami, Dorra Abid, Samir Kammoun

Service de Cardiologie CHU Hedi Chaker Sfax. Tunisie

### Résumé

Selon les données épidémiologiques actuellement disponibles, parmi les cas confirmés de COVID-19 à travers le monde, la population pédiatrique semble moins sévèrement atteinte par la COVID-19 que les adultes. Cependant, une alerte a été lancée concernant la constatation d'un nombre d'enfants présentant un syndrome inflammatoire multisystémique avec défaillance circulatoire aiguë en présence de signes communs à la maladie de Kawasaki. Dans le contexte actuel de pandémie, ces observations soulèvent donc un questionnement sur le lien entre l'infection à COVID 19 et la maladie de Kawasaki. L'objectif de cette mise au point est de revoir les données des différentes séries publiées dans la littérature et d'exposer les similitudes et les différences de ce nouveau tableau clinique avec la maladie de Kawasaki.

### Mots-clés

SARS-Cov-2, coronavirus, maladie de Kawasaki, enfant, défaillance circulatoire.

### Summary

According to currently available epidemiological data, among the confirmed cases of COVID-19 around the world, the pediatric population seems to be less severely affected by COVID-19 than adults. However, an alert has been issued regarding finding a number of children with multisystemic inflammatory syndrome with acute circulatory failure in the presence of common signs with Kawasaki disease. In the current context of a pandemic, these observations raise questions about the link between COVID 19 infection and Kawasaki disease. The aim of this article is to review the data published in the literature and to expose the similarities and the differences with Kawasaki disease.

### Keywords

SARS-Cov-2, coronavirus, Kawasaki disease, children, circulatory failure

### Correspondance

Rania GARGOURI

Service de cardiologie Hédi Chaker SFAX, TUNISE

e.mail : raniagargouri0@gmail.com

## INTRODUCTION

Depuis le début de la pandémie à Coronavirus, la population pédiatrique semble moins touchée par rapport aux adultes avec des formes souvent modérées voire même asymptomatiques.

Les statistiques mondiales montrent que les enfants de moins de 18 ans ne représentent qu'entre 1-2% des sujets touchés par le COVID 19.

Cependant, on vient de constater qu'un nombre croissant d'enfants de tout âge avaient été admis dans les différents services de réanimation pédiatrique dans un contexte d'inflammation multi-systémique associant fréquemment une défaillance circulatoire avec une dysfonction ventriculaire gauche avec des éléments qui se rapprochent d'une forme incomplète de la maladie de Kawasaki.

D'où l'alerte qui a été lancée dans différents pays dans le monde et récemment en Europe en Grande Bretagne puis en France à la fin du mois d'avril par l'équipe de Necker.

Dans cette mise au point, on va essayer de résumer les données des différents séries publiées et d'exposer les similitudes et les différences de ce nouveau tableau clinique, assez sévère et émergent, avec la maladie de Kawasaki.

## UN BREF RAPPEL SUR LA MALADIE DE KAWASAKI

La maladie de Kawasaki (MK) est une pan vascularite inflammatoire multi systémique qui touche essentiellement les artères de moyen calibre, avec un tropisme électif pour les artères coronaires, dont l'atteinte fait toute la gravité de la maladie.

C'est une maladie plutôt rare avec une incidence de 5-15 /100 000 enfants en Europe. Elle touche principalement les enfants avec un âge < 5ans. C'est une maladie à caractère saisonnier avec une fréquence plus élevée en hiver et au début du printemps (1).

La présentation clinique de la forme classique associe une fièvre pendant au moins 5 jours avec au moins 4 des 5 caractéristiques cliniques principales de la maladie :

1. Erythème et œdème des mains et des pieds dans la phase aiguë
2. Chéilite, stomatite, pharyngite

3. Conjonctivite bilatérale

4. Lymphadénopathie cervicale unilatérale  $\geq$  1,5cm

5. Rash maculopapuleux diffus.

Sur le plan biologique, la MK est caractérisée par un syndrome inflammatoire biologique avec ascension de la CRP et de la VS, une hyper leucocytose, une thrombocytose (d'apparition retardée souvent après la première semaine du début des symptômes, une anémie normochrome normocytaire, une hypoalbuminémie (surtout dans les formes sévères).

Il n'y a pas de test pathognomonique et le diagnostic est principalement clinico-biologique.

Le pronostic est lié surtout à l'atteinte coronaire avec le risque de développement d'anévrismes coronaires. L'atteinte myocardique est décrite dans la MK, les données récentes indiquent une prévalence de 50% d'atteinte myocardique (1)

Le collapsus cardiovasculaire reste rare et se voit dans 5-10% selon les séries et concerne principalement les formes résistantes au traitement par immunoglobulines.

## QU'EN EST-IL DE LA FORME ASSOCIÉE À L'INFECTION SARS-COV-2 ?

### A propos de de la série Française

Une étude française rétrospective a été publiée récemment dans la revue *Circulation* portant sur 35 enfants sur une période de 2 mois durant la pandémie SARS-Cov2, hospitalisés dans les différents centres de réanimation pédiatriques en France (14 centres participants) (2). Les résultats de cette étude sont résumés dans les tableaux 1 et 2.

L'âge médian des patients était de 10 ans (2-16ans), un âge qui diffère de celui observé classiquement dans la maladie de Kawasaki. Des comorbidités étaient présentes dans 28% des cas principalement l'asthme et le surpoids.

Le tableau clinique est dominé par les signes digestifs gastro intestinaux (douleurs abdominales vomissement diarrhée) avec une asthénie profonde et une léthargie ce qui contraste avec la forme classique de la MK ou il s'agit principalement d'éruption fébrile.

La majorité des enfants ont été admis directement en unité de soins intensifs (29/35) avec une détérioration rapide au bout de 24-48 h d'admission pour le reste des enfants (6/35). En unité de soins intensifs, 80% des

enfants étaient en état de choc cardiogénique et ont nécessité un support inotrope et 28% ont nécessité une assistance circulatoire par ECMO.

Sur le plan biologique, on a noté un syndrome inflammatoire marqué avec un taux de CRP et un taux de procalcitonine assez élevée, une ascension des marqueurs cardiaques en particulier les BNP et les NT pro BNP qui sont considérablement élevées alors que l'élévation des troponines reste plutôt modérée

Sur le plan échographique, la fonction ventriculaire gauche était altérée chez la majorité des enfants avec une FEVG < 30% chez 30% des enfants et une FEVG entre 30-50% chez 70%. Une dilatation coronaire n'a été constaté que chez 17% des enfants et aucun anévrisme n'est rapporté.

La confirmation de l'infection à CoV-2 était faite soit par PCR sur un prélèvement nasopharyngé qui était positive que chez 34% des enfants ou par sérologie (positive chez 86% des enfants).

Tous les enfants ont reçu un traitement par immunoglobulines en intraveineux à la dose de 2g/kg, avec une association à une corticothérapie systémique chez un tiers des enfants. Trois enfants ont eu un traitement par un antagoniste du récepteur de l'interleukine I (Anakinra) devant un état inflammatoire persistant.

Aucun décès n'a été rapporté, les enfants assistés par ECMO ont pu être sevrés avec succès, 25 enfants parmi les 35 ont récupérés une fonction ventriculaire gauche normale.

Les auteurs concluent que l'infection à SARS-CoV2 chez l'enfant peut s'associer à un état inflammatoire sévère avec une décompensation cardiaque aiguë d'où le nom du syndrome MIS-C : multisystem inflammatory syndrome in children. Ce syndrome partage quelques points communs avec la maladie de Kawasaki néanmoins beaucoup de différences ont été relevées : l'âge des enfants était plus avancé, la dysfonction VG était l'élément principal alors que l'atteinte coronaire était moins fréquente.

Le mécanisme physiopathologique de ce syndrome serait plutôt lié à un stunning myocardique avec un orage cytokinique avec des signes d'activation macrophagique plutôt qu'à de la nécrose (vu l'élévation marquée du taux de BNP, l'absence de rehaussement tardif à l'IRM, la restitution rapide de la fonction VG).

**Tableaux 1 et 2 :** Résultats de la série française sur le syndrome d'inflammation multisystémique chez l'enfant (MIS-C) dans le contexte de la pandémie SARS-CoV-2 (2).

| AGE                           | N%       |
|-------------------------------|----------|
| Median                        | 10       |
| <1 ans                        | 0        |
| 1-5 ans                       | 1        |
| -10 ans                       | 15       |
| 11-16 ans                     | 19       |
| <b>SEXE n (%)</b>             |          |
| Male                          | 18 (51)  |
| Femele                        | 17(49)   |
| <b>COMORBIDITES n (%)</b>     |          |
| Asthme                        | 10(28)   |
| Lupus                         | 3(8)     |
| Surpoids                      | 1(3)     |
|                               | 6(17)    |
| <b>SIGNES CLINIQUES n (%)</b> |          |
| Asthénie                      | 35 (100) |
| Fièvre                        | 35 (100) |
| Signes Gastrointestinaux      | 29(83)   |
| Détresse respiratoire         | 23(65)   |
| Rhinorrhée                    | 15(43)   |
| Adénopathies                  | 21(60)   |
| Rash cutané                   | 20(57)   |
| Méningisme                    | 11(31)   |

|   | N%     |
|---|--------|
| Douleur thoracique                      | 6(17)  |
| choc cardiogénique/collapsus            | 28(80) |
| Arythmie ventriculaire                  | 1(3)   |
| Dilatation coronaire                    | 6(17)  |
| Z score >+2                             | 0      |
| Anévrisme à 10                          | 10(28) |
| FEVG                                    | 25(72) |
| <30%                                    | 25(71) |
| 30-50%                                  | 2(2-5) |
| Restitution de la fraction d'éjection   |        |
| FEVG>60% a J7                           |        |
| Délai de restituion de la FEVG en jours |        |

### Des données presque similaires dans les autres séries mondiales.

De façon similaire, d'autres pays ont rapporté une ascension du nombre d'hospitalisation des enfants dans un tableau de décompensation cardiaque sévère se rapprochant de la maladie de Kawasaki.

Une série italienne rapporté par Verdioni et al (3) dans la revue Lancet a décrit 10 cas d'un syndrome 'Kawasaki

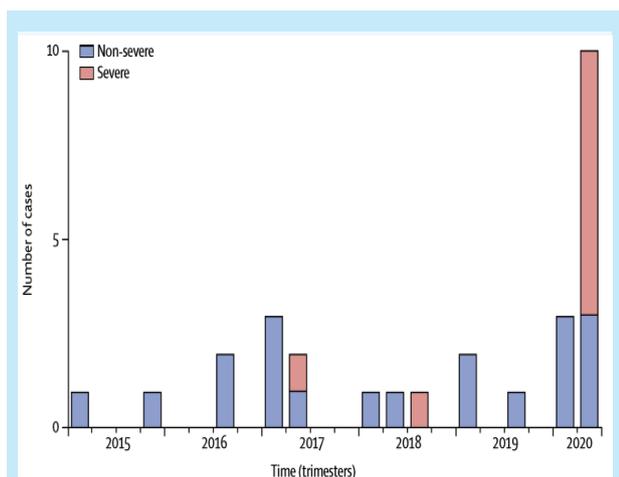
like' à Bergame en Italie, l'épicentre de la pandémie à coronavirus. Les auteurs retrouvent une incidence mensuelle de la maladie de Kawasaki-like 30 fois supérieure à celle observée habituellement (Figure 1).

Les enfants avaient un âge plus avancé que celui observé dans la forme classique de la MK (Age médian 7,5 ans). La moitié des enfants avaient une forme incomplète de la maladie avec prédominance des signes digestifs et respiratoires. Une forme sévère avec un état de choc cardiogénique est rapportée dans 50% des cas.

Sur le plan biologique, les auteurs notent la fréquence de la lymphopénie, la thrombocytopénie, la leucopénie et l'ascension des marqueurs cardiaques.

Deux enfants seulement avaient une PCR positive et 8 une test sérologique positif.

La majorité des enfants ont bien répondu au traitement par immunoglobulines intraveineuses, huit sur dix enfants ont nécessité l'adjonction de corticothérapie systémique.



**Figure 1 :** Incidence de la maladie de Kawasaki durant les 5 dernières années à Bergame (Italie), classé selon les formes sévères et non sévères (3).

### Point de vue des sociétés savantes

Toutes ces constatations ont amenées les sociétés savantes à proposer une définition à ce nouveau syndrome qui touche la population pédiatrique au cours de l'infection à SARS-CoV-

### Définition Européenne (4)

- Un enfant qui se présente avec une fièvre persistante, syndrome inflammatoire (neutrophilie, CRP élevée, lymphopénie) avec une évidence d'une dysfonction d'un ou plusieurs organes (choc, atteinte cardiaque, respiratoire, gastrointestinale ou neurologique) avec d'autres signes additionnels cliniques, biologiques, à l'imagerie ou l'ECG. Les enfants qui remplissent les critères d'une forme complète ou partielle de la MK peuvent être inclus
- Exclure les autres causes microbiennes : sepsis, syndrome staphylococcique ou streptococcique
- PCR SARS COV2 positive ou négative

### Définition de la WHO (5)

Les enfants ou adolescents entre 0 et 19 ans avec une fièvre > 3 jours ET 2 des critères suivants

- Rash cutané, conjonctivite bilatérale non purulente atteinte cutanéomuqueuse.
- Choc ou hypotension
- Signes de dysfonction myocardique, péricardite, ou anomalies coronaires
- Coagulopathie (TP, DDimère élevées)
- Désordre gastro intestinal (diarrhée, vomissement ou douleur abdominale)

ET

Augmentation des marqueurs inflammatoires (CRP, procalcitonine)

ET

Absence d'autre cause microbienne (sepsis, syndrome staphylococcique/streptococcique)

ET

Evidence d'une atteinte à COVID-19 (PCR, sérologie positive)

## MESSAGES CLÉS

- \* Des formes sévères d'infection à SARS-COV-2 avec un tableau de décompensation cardiaque aigue ont été rapporté dans la population pédiatrique mais ça reste des cas rares.
- \* Ce syndrome partage certes quelques points communs avec la maladie de Kawasaki mais diffère par plusieurs points qui ont été soulevées dans les différentes séries mondiales.
- \* D'où l'intérêt d'informer la communauté cardiologique et pédiatrique pour poser le diagnostic précocement et entamer le traitement par immunoglobuline IV qui semble être efficace

## REFERENCES

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17):2747-2771. doi:10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78
2. 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 [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Circulation*. 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
3. 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(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
4. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance— Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19> (May 5, 2020)
5. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed July 16, 2020)