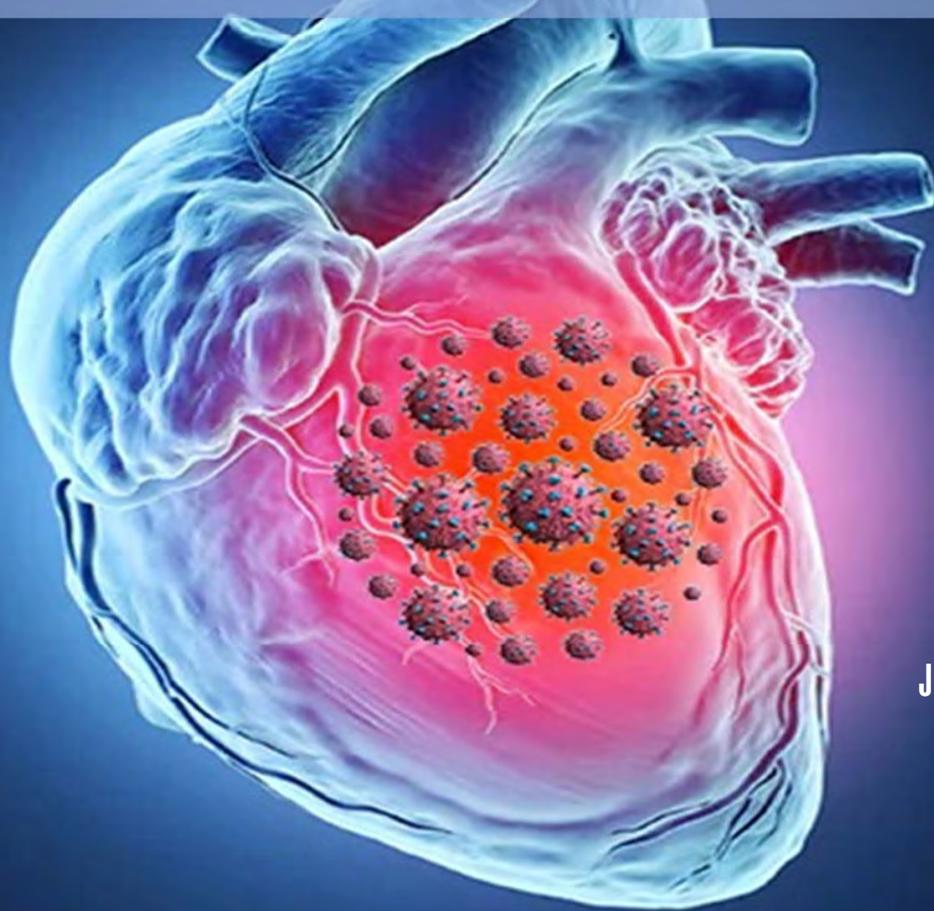


Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID-19



26 novembre 2020
Pédiatrie Update Refresher

Julie Wacker Bou Puigdefabregas
CDC cardiologie pédiatrique
HUG

Plan

- Cas clinique
- Introduction
- Atteintes cardiovasculaires
 - Adultes
 - MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children)
 - Autres atteintes
- Cas clinique et expérience à Genève
- Questions



Disclosure

- La définition du MIS-C est préliminaire
- La physiopathologie du MIS-C est hypothétique
- Le traitement du MIS-C est empirique
- L'évolution du MIS-C est incertaine

Mais....

- Recherche exhaustive de la littérature et données up to date (au 26.11.20)



Cas clinique

- Garçon de 10 ans
- ATCD : Obésité (BMI 26 kg/m²)
- Mi avril 2020 : Amené aux urgences pédiatriques des HUG par le cardiomobile depuis le cabinet du pédiatre, pour un état de choc décompensé
- Anamnèse:
 - Douleurs abdominales depuis 7 jours ayant motivé 2 consultations préalables (US abdo montrant une adénite mésentérique sans APP)
 - EF initial amendé
 - Ce jour, vomissement biliaire et dégradation de l'état général



Cas clinique

- Examen clinique:
 - Etat d'éveil préservé
 - Tachycarde 130/min
 - Hypotendu 70/40 mmHg
 - Tachypnéique 30/min
 - Tableau d'abdomen aigu, avec défense au niveau des 4 quadrants
- Tx initial : remplissage 40cc/kg, antibiothérapie (ceftriaxone et metronidazole), noradrénaline



Cas clinique

	Unité	Valeurs Réf./Seuil	20/04/2020 11:00:00 SAUP-US 20 668 sgv (*)
érythrocytes	T/l	4 - 5.2	4.45
hémoglobine	g/l	115 - 155	109
hématocrite	%	35 - 45	32.1
MCV	fl	77 - 95	72.1
MCH	pg	26 - 34	24.5
MCHC	g/l	310 - 370	240
leucocytes	G/l	4.5 - 13.5	11.8
Répartition leucocytaire			
neutrophiles segmentés	%	31 - 67	66.0
neutrophiles non segmnt	%	0 - 11	22.0
éosinophiles	%	0 - 5	2.0
basophiles	%	0 - 2	0.0
monocytes	%	1 - 9	2.0
lymphocytes	%	22 - 51	6.0
myélocytes	%	0 - 0	2.0
métamyélocytes	%	0 - 0	
cellules réparties			100
neutro segmentes nb.abs	G/l	1.5 - 7.5	7.79
neutro non seg.-nb.abs	G/l	0 - 0.5	2.60 [B]
éosinophiles-nb.abs	G/l	0 - 0.5	0.24
basophiles-nb.abs	G/l	0 - 0.2	0.00
monocytes-nb.abs	G/l	0.2 - 0.8	0.24
lymphocytes-nb.abs	G/l	1.5 - 6.5	0.71
Erythroblastes	% Leuco	0	
Thrombocytes			
thrombocytes	G/l	168 - 392	216
MPV	fl	8 - 12	10.1 [A]



		Unité	Valeurs Réf./Seuil	20/04/2020 11:35:00 SAUP-US 20 259 sgv (*)
<input checked="" type="checkbox"/> voir sous MS-Excel Nombre de colonnes affichées : <input type="text" value="8"/>				
Quick	%	> 70		97
INR				1.01 [A]
PTT	sec	26 - 37		35.5
fibrinogène	g/l	1.5 - 3.5		8.6
D-dimères	ng/ml	45 - 500		5795 [B]

Cas clinique



 Voir sous MS-Excel Copier les colonnes choisies pour MS-Word Nombre de colonnes affichées : <input type="text" value="8"/>		Unité	20/04/2020 11:50:00 SAUP-US 20 1191 sgv (*)	20/04/2020 11:35:00 SAUP-US 20 1180 sgv (*)
protéine C-réactive	mg/l	0 - 10		328.40
sodium	mmol/l	133 - 143		131
potassium	mmol/l	3.5 - 5.1		4.2
urée	mmol/l	3.2 - 7.5		22.9
créatinine	μmol/l	25 - 52		509
eGFR (CKD-EPI)	ml/min/1.73m ²	> 60		NA [A]
protéines	g/l	64 - 80		
albumine	g/l	35 - 48		
Troponine T ultra sensible	ng/l	< 14		153 [B]
lactate deshydrogénase	U/l	0 - 265		Hémolysé
ASAT	U/l	0 - 33		98
ALAT	U/l	0 - 19		52
phosphatase alcaline	U/l	129 - 417		237
gamma glutamyltranspept.	U/l	4 - 12		122
bilirubine totale	μmol/l	0 - 8		57
bilirubine conjuguée	μmol/l	0 - 3.7		51.0 [C]
amylase	U/l	29 - 118		123
lipase	U/l	13 - 60		30
triglycérides	mmol/l	0.54 - 2.47		8.69 [D]
ferritine, immunoturbidimétrie latex, qn	μg/l	11 - 342		1'146
procalcitonine	μg/l	< 0.25	>100.00 [E]	
proBNP	ng/l	< 300	17'814	

GFR 10-14 ml/min/1.73m²

Cas clinique



 voir sous MS-Excel Nombre de colonnes affichées : <input type="text" value="8"/> <input type="button" value="v"/>		Unité	Valeurs Réf./Seuil	20/04/2020 12:10:00 SAUP-US 20 563 frot. nasophary. (*)	20/04/2020 11:40:00 SAUP-US 20 533 sgv (*)
SARS-Coronavirus, IgA, EIA, ql	index	> 1		10.96	
SARS CoV-2, IgA, EIA, interprétation				POSITIF [A]	
SARS-Coronavirus, IgG, EIA, ql	index	> 1		13.23	
SARS CoV-2, IgG, EIA, interprétation				POSITIF [A]	
SARS CoV-2, IgG, IFA, ql				POSITIF	
Crive spécial					
SARS-CoV-2, ARN, PCR, ql (COBAS 6800)					
SARS-CoV-2, ARN, PCR, ql (GeneXpert)			NON DETECTÉ		

Cas clinique



	Unité	Valeurs Réf./Seuil	21/04/2020 05:29:00 USIPED-US 21 27 sgv (*)
 voir sous MS-Excel Nombre de colonnes affichées : 8 <input type="button" value="v"/>			
Immunoglobulines (G, A, M), dosage S-IgG	g/l	5.5 - 15.2	9.51
Immunoglobulines (G, A, M), dosage S-IgA	g/l	0.7 - 4	0.70
Immunoglobulines (G, A, M), dosage S-IgM	g/l	0.4 - 2.3	0.59
Cytokines Profil 3 S-TNF alpha	pg/ml	< 4	27.70
Cytokines Profil 3 S-IL-6	pg/ml	< 1.5	129.53
Cytokines Profil 3 S-IL-8	pg/ml	< 90	58.30
Cytokines Profil 3 S-IL-1 Ra	pg/ml	20 - 880	>10'000
Cytokines Profil 3 S-MCP-1	pg/ml	50 - 280	674.00
Cytokines Profil 3 S-IL-1 beta	pg/ml	< 2	<1.00
Cytokines Profil 3 S-IL-10	pg/ml	< 1	487.90
Cytokines Profil 3 S-IL-17	pg/ml	< 2	12.60

Cas clinique

- Quel est le diagnostic ?
- Comment allez vous traiter ce patient ?
- Quel est l'évolution la plus probable ?



Introduction

- Virus SARS-CoV-2 apparaît à Wuhan (Chine) 12/2019
- Pandémie globale déclarée par l'OMS le 11/03/2020
- Maladie caractérisée par une atteinte pulmonaire aiguë, insuffisance respiratoire et parfois décès.
- Moins bon pronostic chez les patients âgés et comorbides
- Initialement peu d'atteinte cardiaque décrites.
- 1-5% de cas pédiatriques, avec habituellement des symptômes moins sévères

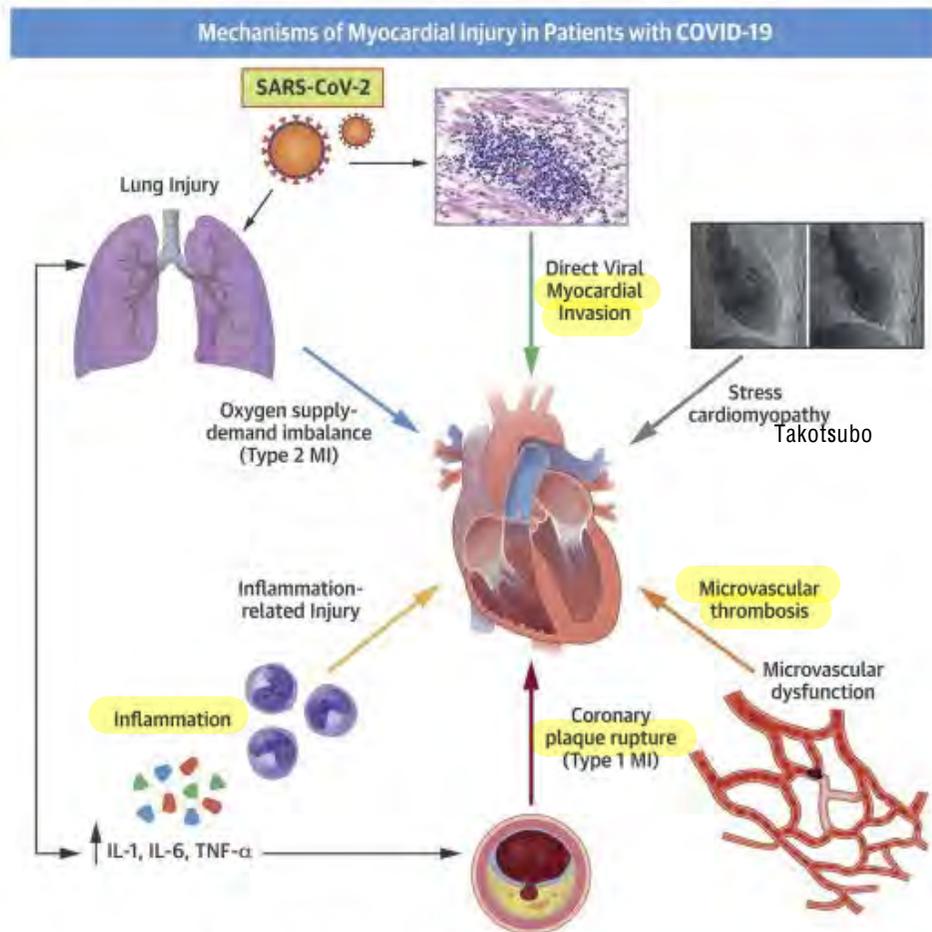


Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes



- Caractérisation du COVID-19 sévère:
 - ARDS
 - Cytokinémie importante, provoquant inflammation endothéliale, thromboses microvasculaire et insuffisance multiorganique
- 20-35% des patients adultes hospitalisés montrent des signes d'atteinte myocardique (définition variable)
 - FR: âge, HTA, DM, CAD, insuffisance cardiaque chronique
 - Impact le pronostic: ventilation, mortalité intra-hospitalière

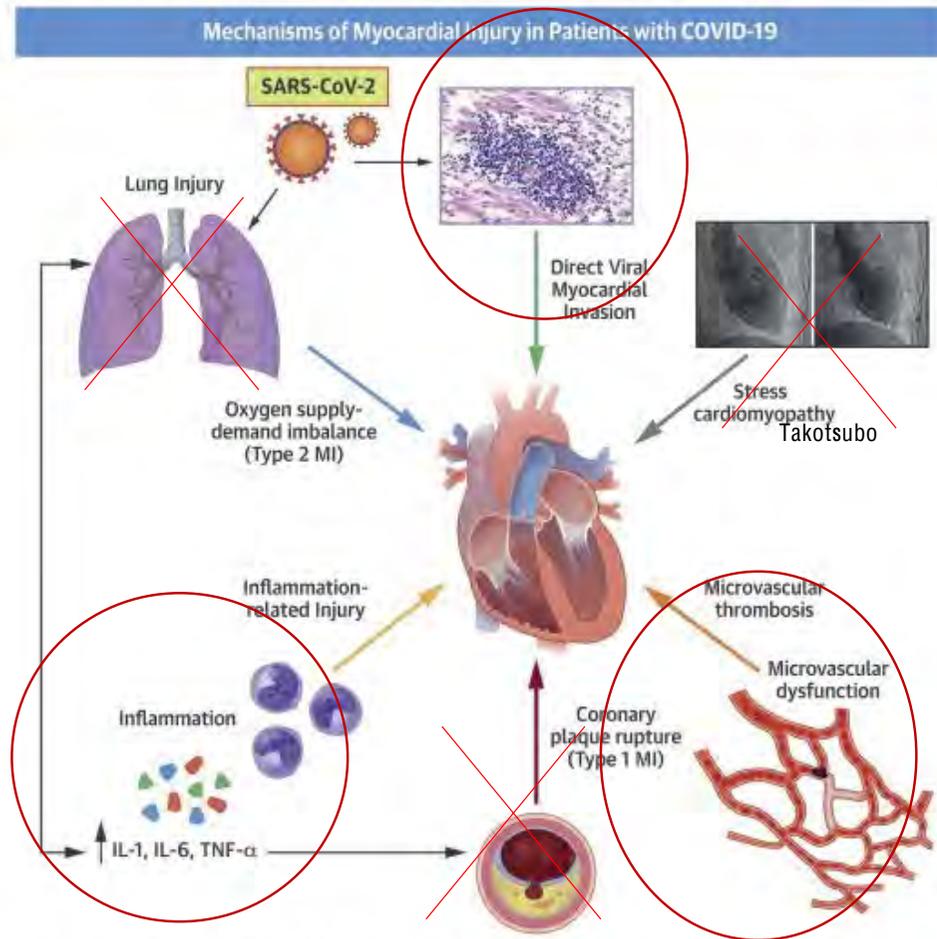
CENTRAL ILLUSTRATION: Overview of the Mechanisms of Myocardial Injury in Patients With Coronavirus Disease 2019



Giustino, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23.

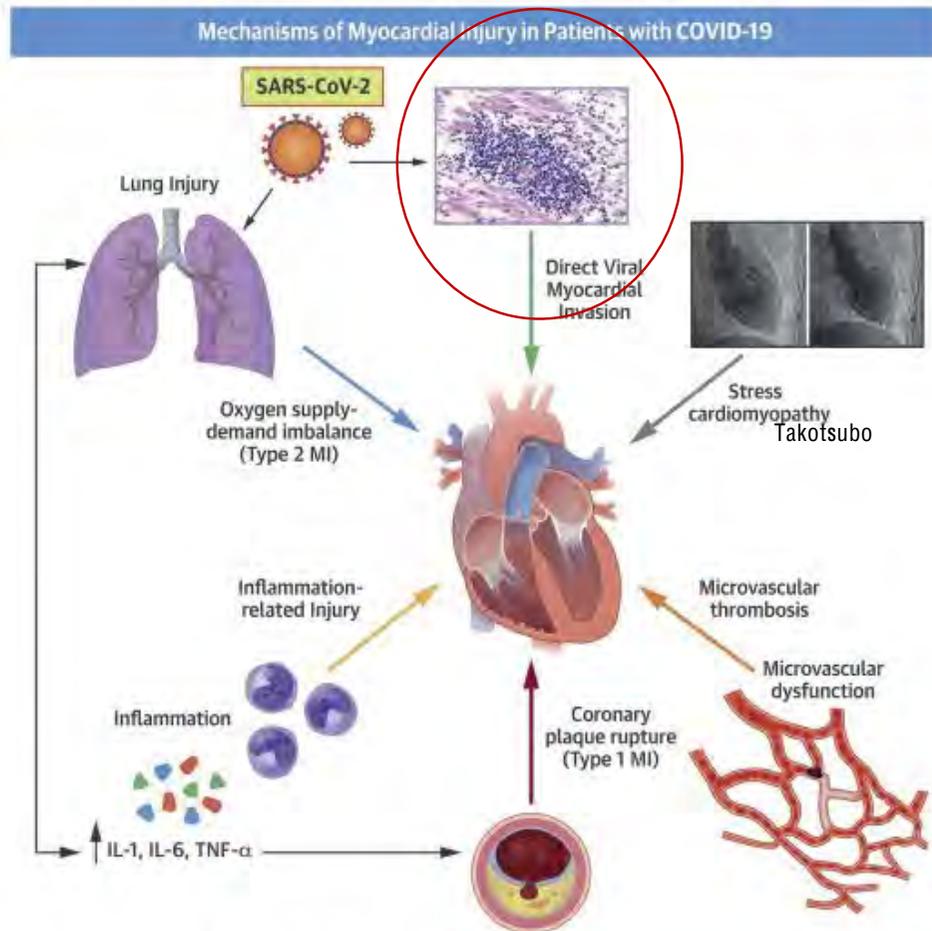
Myocardite, atteinte directe des cardiomyocytes (les 2 les plus fréquent en péd)

CENTRAL ILLUSTRATION: Overview of the Mechanisms of Myocardial Injury in Patients With Coronavirus Disease 2019



Giustino, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23.

CENTRAL ILLUSTRATION: Overview of the Mechanisms of Myocardial Injury in Patients With Coronavirus Disease 2019



Giustino, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23.

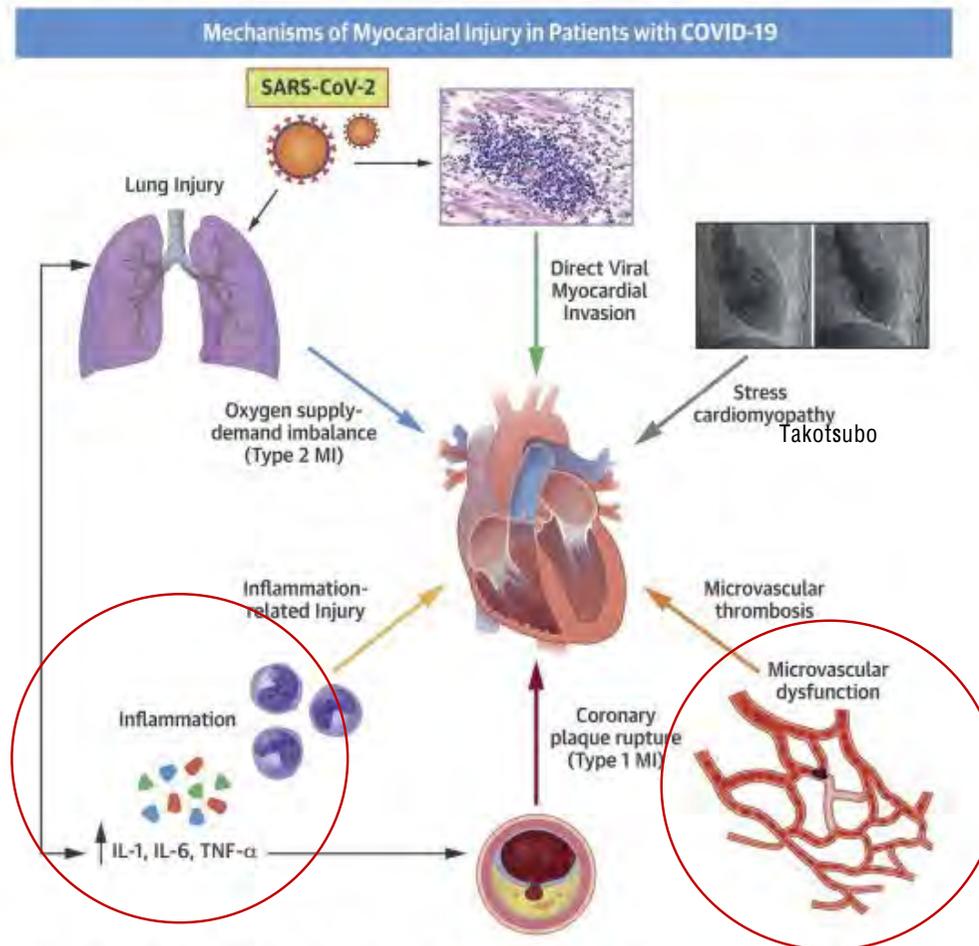
Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes



Myocardite

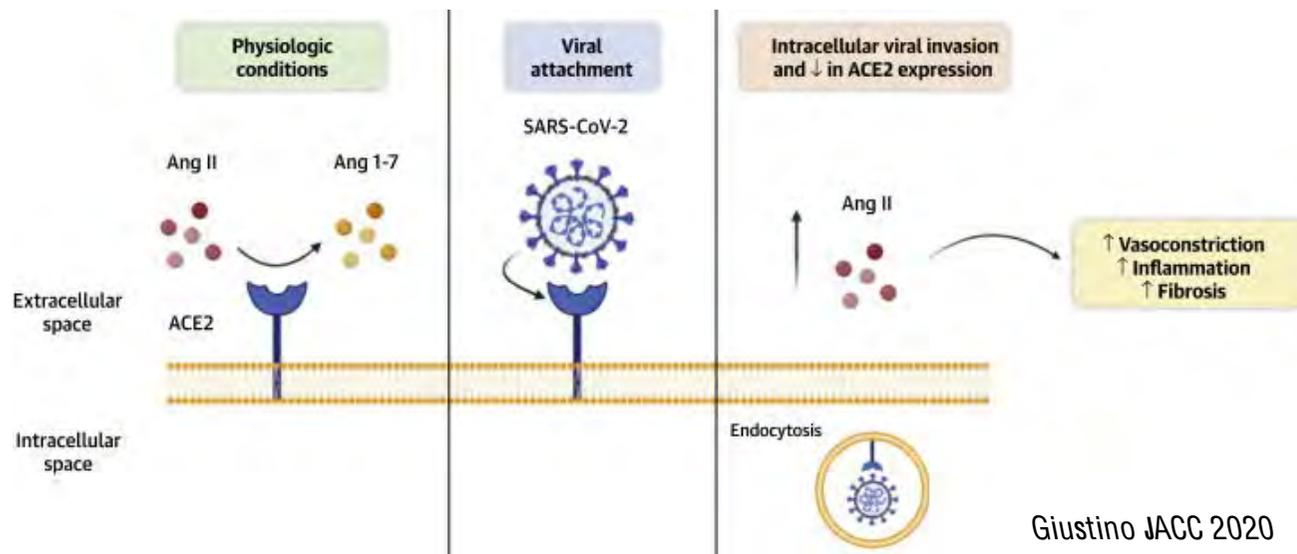
- Incidence peu claire.
- Myocardite ou myocardial stunning ?
- Etude IRM montre signes d'inflammation myocardique dans 60% des patients environ deux mois après l'infection par SARS-CoV-2
Puntman JAMA Cardiol 2020
- Dans les cas de myocardite prouvée par biopsie, rares cas décrits d'identification du génome de SARS-CoV-2 dans le tissu myocardique
- Une étude sur des autopsies de 39 patients décédés du COVID, SARS-CoV-2 retrouvé dans myocarde de 24 (61.5%) patients
Lindner JAMA Cardiol 2020

CENTRAL ILLUSTRATION: Overview of the Mechanisms of Myocardial Injury in Patients With Coronavirus Disease 2019



Giustino, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23.

Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes

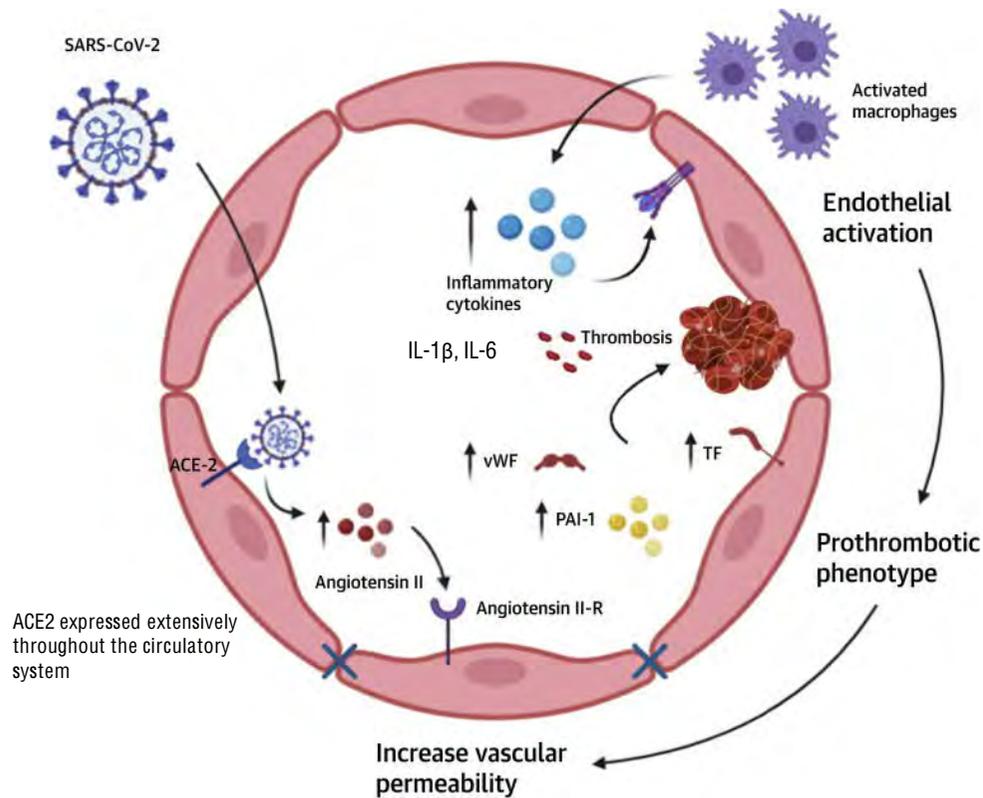


SARS COV 2 prend le R endothéline qui normalement va dégrader l'angiotensine 2 en angiotensine 1.7

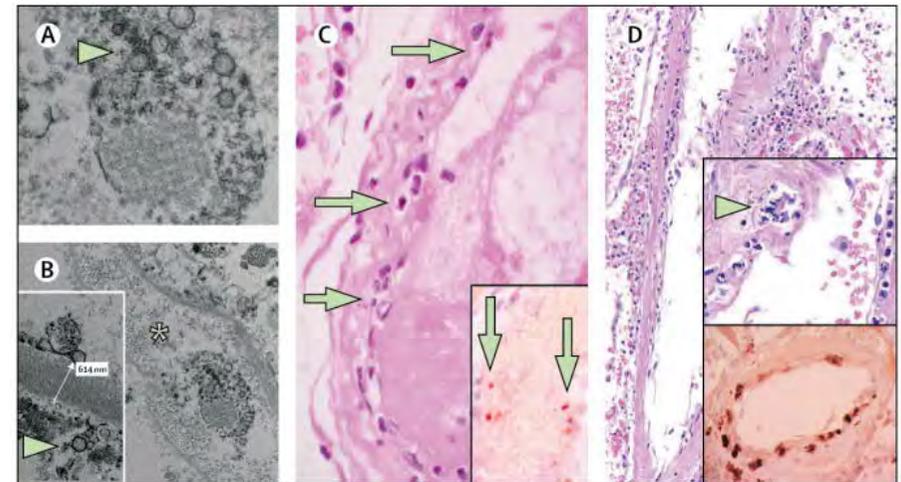
- Pas d'évidence que le traitement par IEC ou sartans soit associé à un risque augmenté de développer le COVID ou une forme sévère dans de large études observationnelles
- Plusieurs RCT en cours

Reynolds NEJM 2020

Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes



Giustino JACC 2020



Varga Lancet 2020

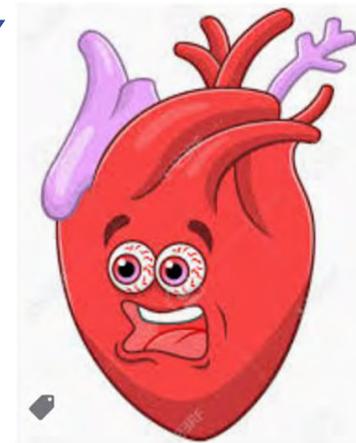
Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes



IL-6 and TNF- α
toxique sur le myocyte
Antiviraux ?



Inflammation



Dépression
myocardique

Kumar Exp Med 1996
Patan Lancet 2004
Natanson J Exp Med 1989
Hobai Shock 2015
Varga Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015

Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes



Thrombo-embolies :

- Complications thrombo-emboliques responsables de morbidité/mortalité importante chez patients COVID hospitalisés
- 31% d'incidence cumulative chez adultes hospitalisés aux USI avec COVID Klock Thromb Res 2020
 - Embolie pulmonaire
 - Thrombose veineuse profonde
 - AVC ischémique
 - IM

Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes



Arrhythmies:

- 30% arrythmie chez les adultes COVID hospitalisés
- 5% TV malignes
- Etiologie:
 - IM
 - Trouble de la repolarisation/QT prolongé
 - Troubles électrolytiques (hypoK, hypoMg)
 - Traitements (hydroxychloroquine, azythromycine)
 - Inflammation

Atteintes cardiaques dans le contexte du COVID chez les adultes



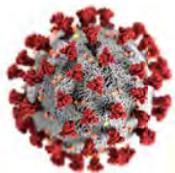
Et chez les enfants ?

MIS-C



- Avril 2020 : alerte lancée par un centre (UK) regroupant des cas pédiatriques de choc hyperinflammatoires
- Lien avec SARS-CoV-2 initialement temporel, puis «causal» (biologique)
- Plusieurs centres reportent des cas similaires, amenant l’OMS et le CDC à définir le MIS-C
- En Angleterre le syndrome est toujours appelé PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2)

Définition MIS-C



Enfant ou adolescent

+

Fièvre

+

Inflammation

+

Atteinte multisystémique

+

Evidence d'infection SARS-CoV-2

+

Exclusion d'un diagnostic différentiel plausible



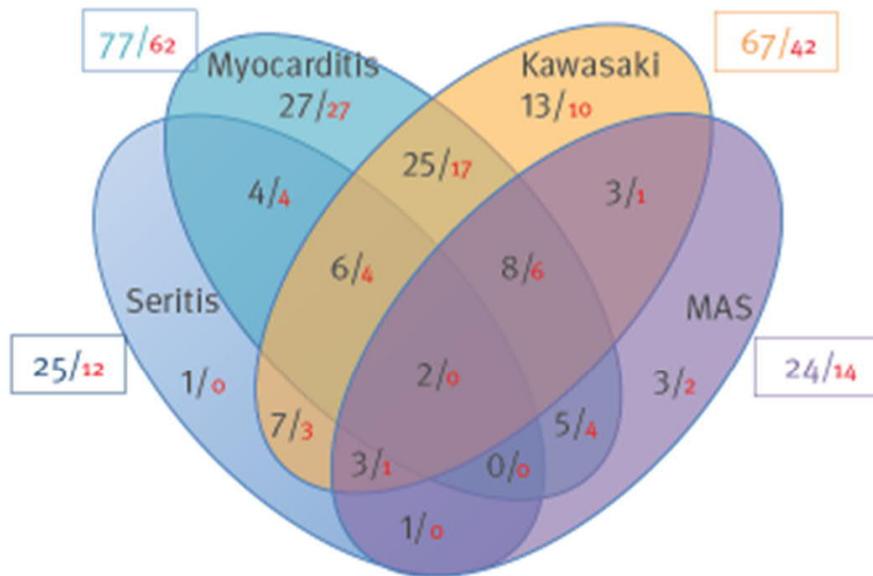
	OMS	CDC	Royal College of Paediatrics
Age	< 20 ans	< 21 ans	Enfant
Durée EF +	≥ 3 jours	> 1 jour	Fièvre persistente
Présentation clinique +	<p>Symptômes (≥ 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes de dysfonction myocardique, péricardite, valvulite ou anomalies coronaires (incluant échocardiogramme, augmentation Troponin/NT-proBNP) - Rash ou Conjonctivite bilatérale non-purulente ou signes d'inflammation muco-cutanée (oral, pieds, mains) - Evidence de coagulopathie (coag anormale, augmentation d-Dimères) - Problème gastro-intestinal aigu (diarrhées, vomissements ou douleur abdo) - Hypotension ou choc 	<p>Atteinte multisystémique (≥2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiologique - Rénale - Respiratoire - Hématologique - Gastro-intestinale - Dermatologique - Neurologique 	<p>Dysfonction mono ou multi-organique: choc, atteinte cardiologique, respiratoire, rénale, gastrointestinale ou neurologique</p> <p>Avec critères additionnels (douleur abdominale, confusion, conjonctivite, toux, diarrhée, céphalées, lymphadénopathie, signes d'inflammation muco-cutanée, symptômes respiratoires, odynophagie, œdème main/pieds, syncope, vomissements)</p>
Inflammation +	<p>Evidence laboratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ CRP, VS, PCT 	<p>Evidence laboratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ CRP, VS, PCT, fibrinogène, D-dimère, ferritine, LDH, IL-6, neutrophiles - ↓ lymphocytes, albumine 	<p>Evidence laboratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ CRP, neutrophiles - ↓ lymphocytes
Hospitalisation +		Nécessitant une hospitalisation	
Diagnostic différentiel +	<p>Exclure cause microbienne d'inflammation (bactérien, staphylococcique ou streptococcique chock syndromes)</p> <p>Mais considérer MIS-C si présentation de Kawasaki ou TSS.</p>	<p>Absence d'un diagnostic différentiel plausible</p> <p>Kawasaki n'est pas un diagnostic d'exclusion</p> <p>Considérer MIS-C en cas de décès avec évidence d'infection à SARS-CoV-2</p>	<p>Exclure cause microbienne (sepsis bactérien, TSS, infections associées aux myocardites (enterovirus))</p>
Lien avec Sars-CoV-2 +	<p>RT-PCR, test antigénique ou sérologie positif ou</p> <p>Contact probable avec une personne COVID-19.</p>	<p>RT-PCR, test antigénique ou sérologie positif ou</p> <p>Contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19 dans les 4 semaines avant le début des symptômes</p>	<p>RT-PCR positive ou négative</p>

Diagnostic différentiel du MIS-C

- Maladie de Kawasaki
- Toxic shock syndrome
- Syndrome d'activation macrophagique (MAS)/lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH)



Diagnostic différentiel du MIS-C



ALL COV-PIMS (n = 108)
 Confirmed CoV-PIMS (n = 79)

Définition du Kawasaki

Complet/Typique

Etat fébrile ≥ 5 jours et 4/5:

- Conjonctivite non purulente bilatérale
- Modification des extrémités (erythème, œdème puis desquamation)
- Eruption cutanée (maculopapulaire, polymorphe)
- Chéilite/stomatite/pharyngite
- Adénopathie cervicale

Incomplet/atypique

Etat fébrile ≥ 5 jours et 2-3 critères

+

Inflammation (CRP ≥ 30 mg/l ou VS ≥ 40 mm/h)

+

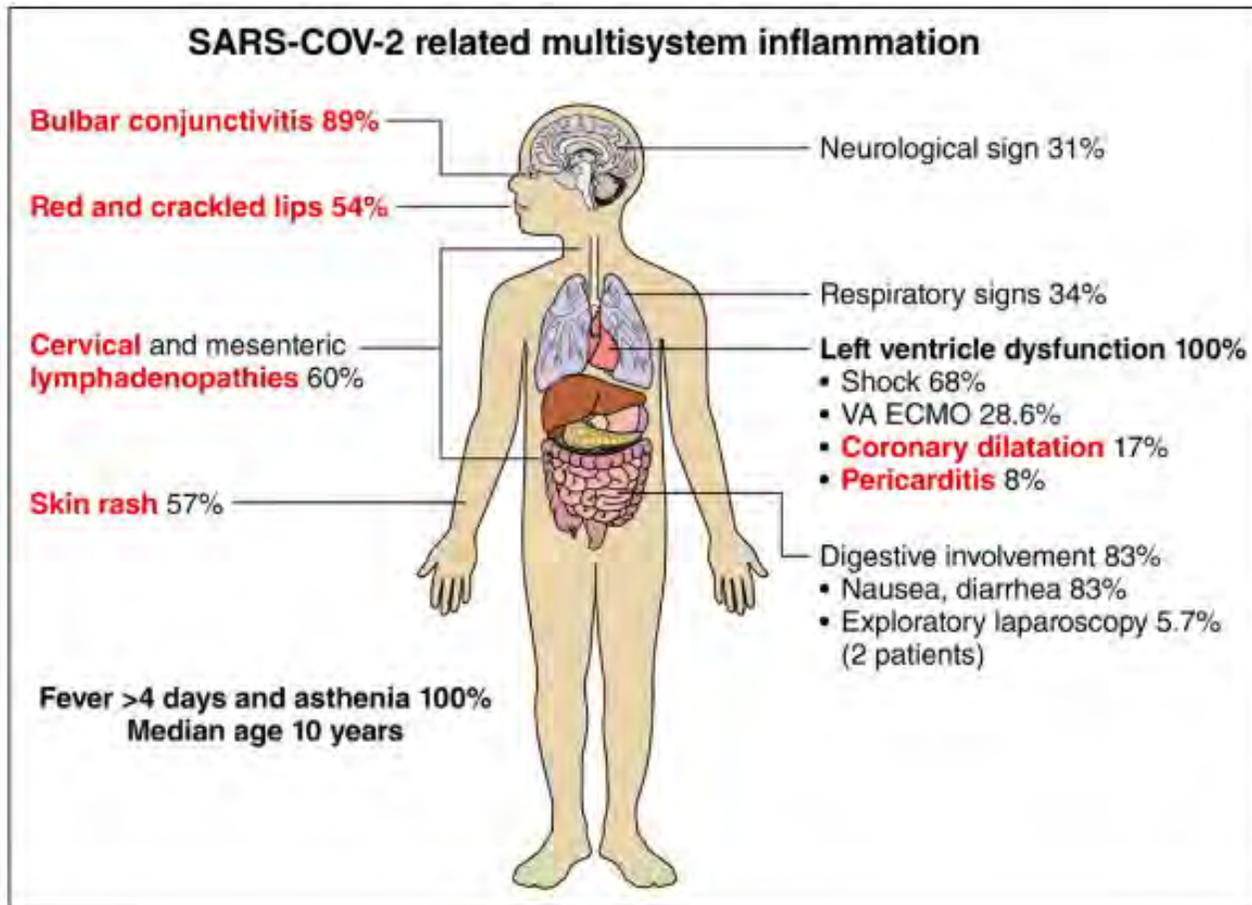
≥ 3 critères suivants:

- Anémie
- Thrombocytose
- Hypoalbuminémie
- Transaminite
- Leucocytose
- Pyurie stérile

ou

Echocardiographie positive

MIS-C ressemble au Kawasaki



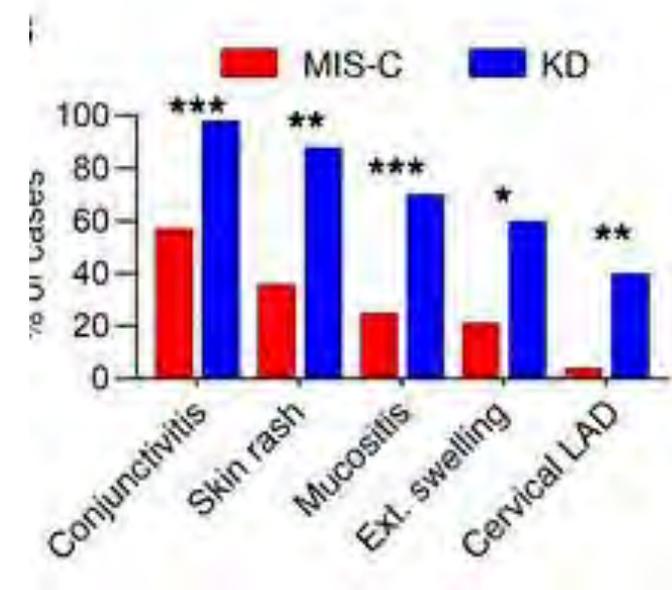
Belhadjer, ..., Beghetti, Wacker, ..., Bonnet
Circulation 2020

MIS-C ressemble au Kawasaki



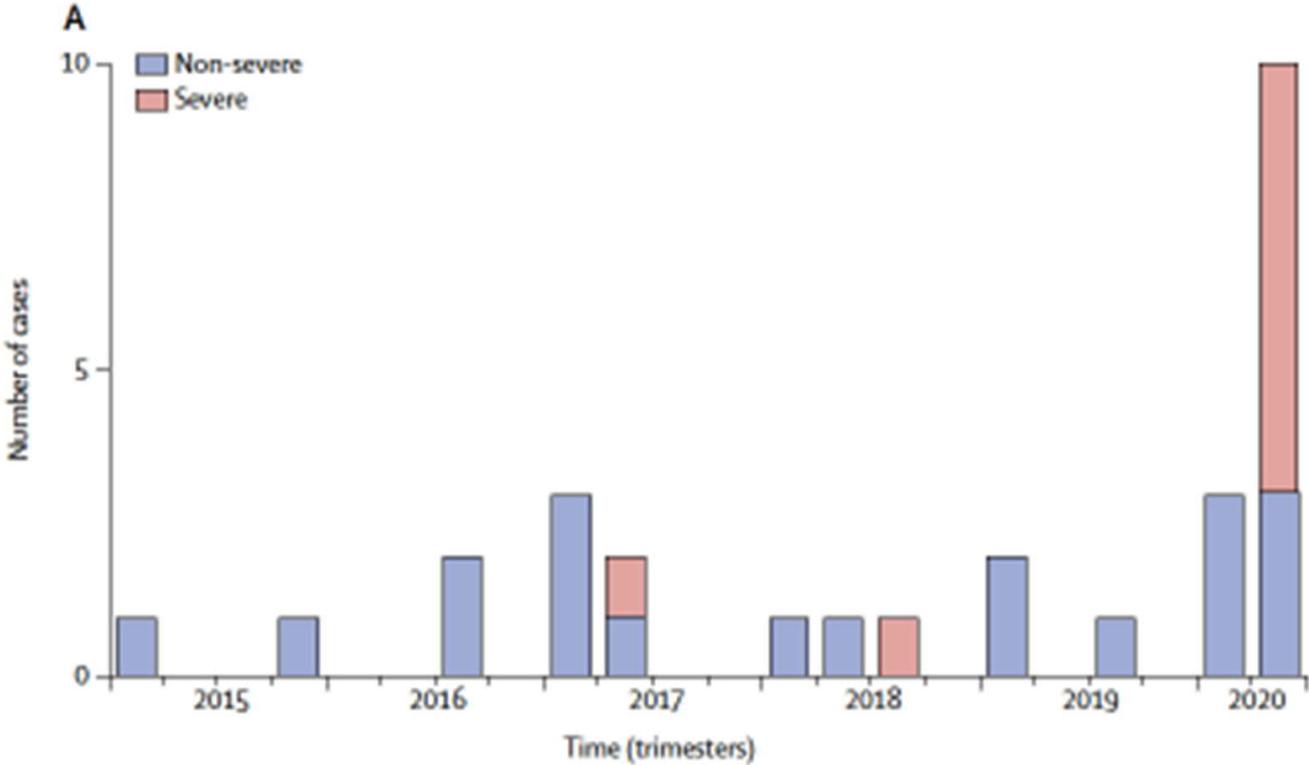
Clinical criteria of Kawasaki Disease	Percentage
Rash	72.4
Conjunctivitis	69
Mucous membrane changes	62.1
Swelling of hand/feet	51.7
Cervical lymphadenopathy	41.4
Symptom complex of classic and/or incomplete Kawasaki Disease	65.5
Respiratory symptoms any	37.9
Oxygen requirement	20.7
Cough	31
Abdominal pain	44.8
Diarrhea	51.7
Nausea	44.8
Hepatosplenomegaly	3.4
Arthritis	6.9
Neurological concern (any)	17.2
Headache	20.7
Organ Dysfunction	37.9
Respiratory (cough/O2 requirement/other respiratory organ dysfunction)	37.9
Gastrointestinal (abdominal pain/diarrhea/nausea/vomiting)	72.4
Neurological	6.9
Multiorgan Dysfunction	55.2

Felsenstein J Clin Med 2020



Lee PY J Clin Invest 2020

MIS-C ≠ Kawasaki



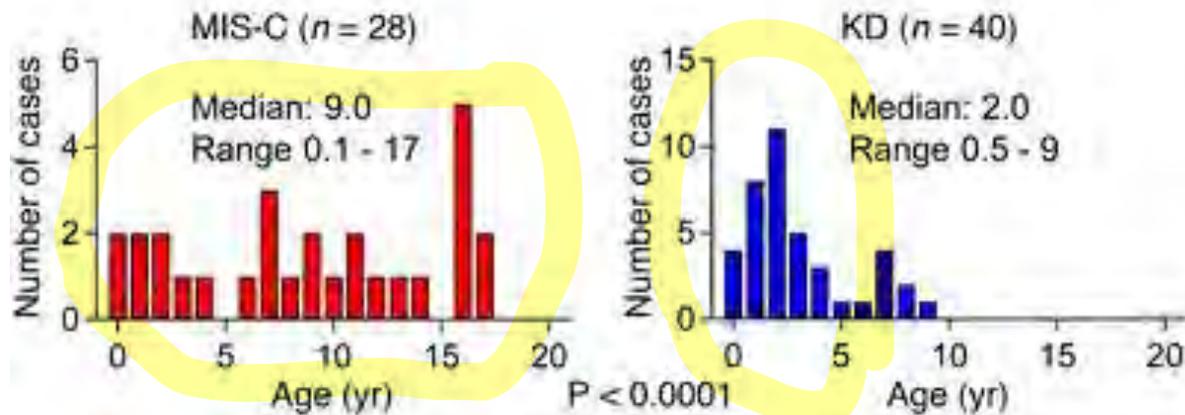
Verdoni Lancet 2020

MIS-C ≠ Kawasaki



- Dans les deux cas, le diagnostic repose sur la présentation clinique en l'absence de test diagnostique spécifique
- Age: **KD touche enfants plus jeunes** (80% < 5 ans)
- Démographie : KD: Enfants asiatiques plus souvent atteints (incidence 250:100'000 contre 4-25:100'000 caucasiens) **MIS-C: plus les afro-caribéen**
- Présentation Clinique: **KD rares symptômes GI, rare choc (<3%)**
- Laboratoire : **KD paramètres inflammatoires relativement moins élevés, troponine basse, pas de lymphopénie, pas de thrombocytopénie**
- Cause encore inconnue KD. Etiologie post-virale souvent évoquée (cluster des cas, saisonnière) mais jamais prouvée.

MIS-C ≠ Kawasaki

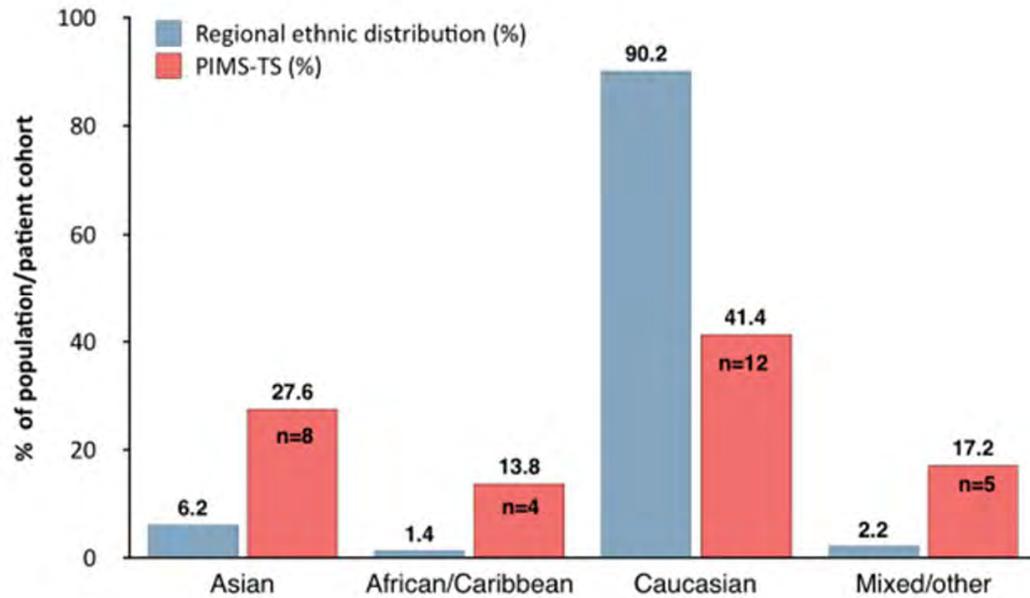


	Group 1	Group 2	p value
Time of presentation	Until February, 2020	March-April, 2020	NA
Number of patients	19	10	NA
Age at onset, years	3.0 (2.5)	7.5 (3.5)	0.00035

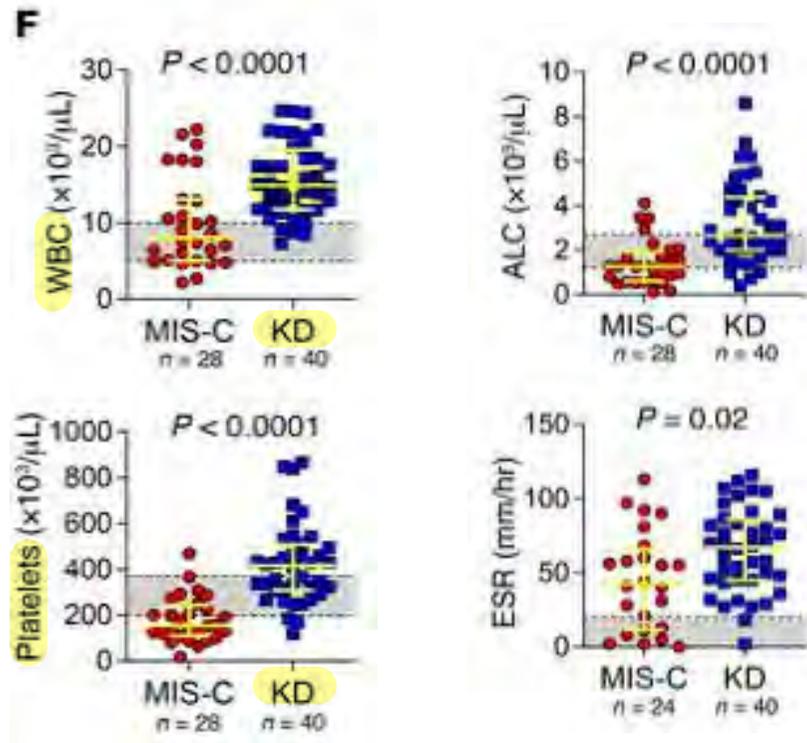
Lee PY J Clin Invest 2020

Verdoni Lancet 2020

MIS-C ≠ Kawasaki



MIS-C ≠ Kawasaki



Lee PY J Clin Invest 2020

	Group 1	Group 2	p value
Time of presentation	Until February, 2020	March–April, 2020	NA
CRP, mg/dL	16.3 (8.0)	25 (15.3)	0.05
ESR, mm/h	82 (29)	72 (24)	0.38
White cell count, $\times 10^3$ per L	19.4 (6.4)	10.8 (6.1)	0.0017
Neutrophils	71.9% (17.2)	84.5% (5.7)	0.034
Lymphocytes, $\times 10^3$ per L	3.0 (1.8)	0.86 (0.4)	0.0012
Haemoglobin, g/dL	10.8 (2.0)	11 (1.2)	0.79
Platelets, $\times 10^3$ per L	457 (96)	130 (32)	<0.00001

Verdoni Lancet 2020

KD plutôt lymphocytose et MIS-C plutôt lymphopénie

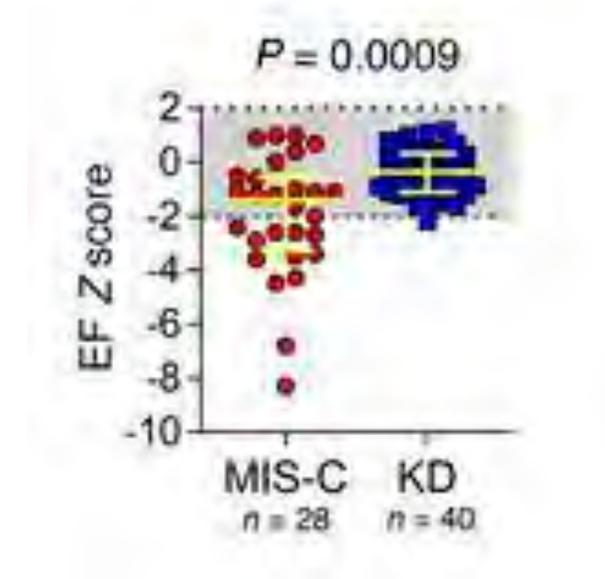
MIS-C ≠ Kawasaki



	Group 1	Group 2	p value
Time of presentation	Until February, 2020	March-April, 2020	NA
Ferritin, ng/mL	187 (89)	1176 (1032)	0.011
Triglycerides, mg/dL	..	239 (108)	..
Fibrinogen, mg/dL	543 (300)	621 (182)	0.51
D-dimer, ng/mL	3244 (943)	3798 (1318)	0.52

Inflammation plus grande dans MIS-C que dans KD

Verdoni Lancet 2020



Lee PY J Clin Invest 2020

MIS-C ≠ Kawasaki



Table 4 | Main features of classic Kawasaki disease and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome. Numbers are percentages of people affected unless stated otherwise

Characteristics	Classic Kawasaki disease*	Kawasaki-like syndrome series
High risk population	Asian	African
Age	6 months-5 years	4-17 years
Incomplete form of Kawasaki disease†	5-20	48
Gastrointestinal symptoms	Uncommon	100
Kawasaki disease shock syndrome	2-7	57
Myocarditis with ventricular dysfunction	<1	76
Intensive care support	4	81
Levels of inflammatory markers	Increased	Noticeably increased
Lymphopaenia	Rare	81
Coronary artery dilations/aneurysm	4-13	24

Toubiana BMJ 2020

MIS-C \neq Kawasaki



- 25-60% des MIS-C remplissent les critères diagnostiques de KD (complet ou atypique)
- Les patients MIS-C qui n'ont pas les critères de KD développent aussi des atteintes coronaires

MIS-C ressemble au Toxic shock syndrome



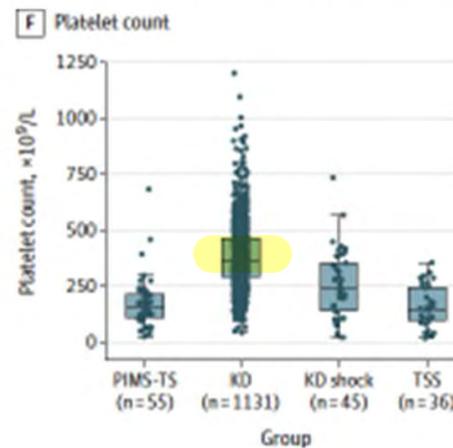
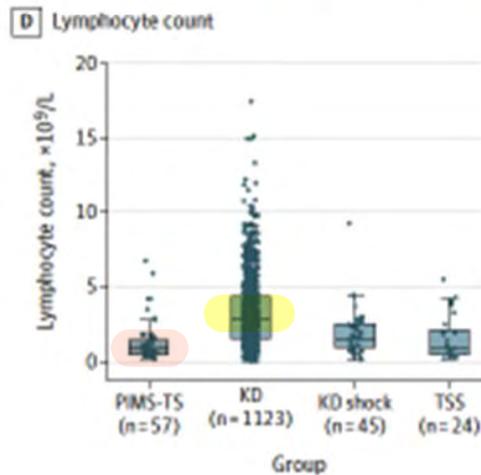
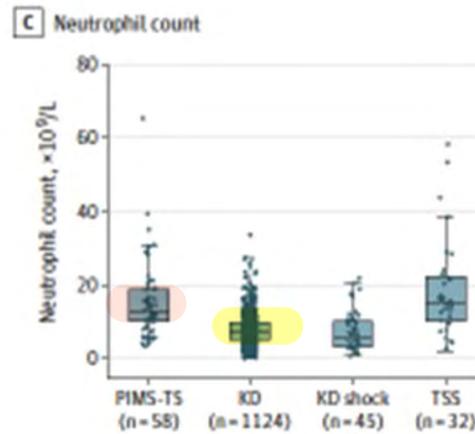
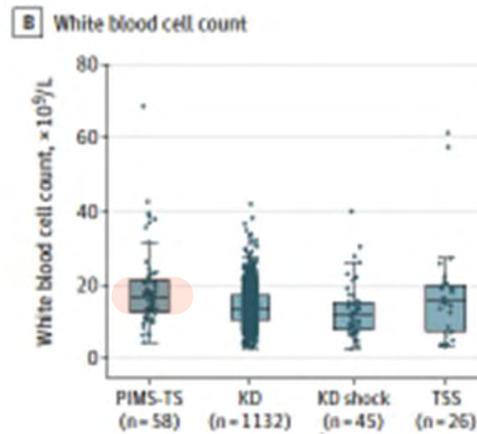
TABLE I. Demographic and clinical characteristics of patients with MIS-C, KD shock, TSS, and KD

Characteristic	MIS-C	TSS	KD shock syndrome	KD
Median age (y)	9	7	3	2
Ethnicity	Hispanic or Latino and Black, non-hispanic	White	Asian and Asian ancestry	Asian and Asian ancestry
GI symptoms	Severe	Severe	Mild	Mild
Myocardial dysfunction/cardiovascular shock	Yes	Yes	Yes	No
Neuropsychological findings and CNS symptoms	Yes	Yes	No	No
Coronary artery dilatation/aneurysms	Transient dilation No real aneurysm	Transient dilation No aneurysm	Dilation and aneurysms	Dilation and aneurysms
D-dimers levels	High	High	Low	Low
Troponin levels	High	NA	Low	Low
Inflammation markers (ferritin, CRP, neutrophils)	Highest	Highest	Higher	High
Lymphopenia	Yes	Yes	No	No
Thrombocytopenia	Yes	Yes	No*	No
Response to IVIG and steroids	Yes	Yes	Yes	Yes

CNS, Central nervous system; CRP, C-reactive protein.

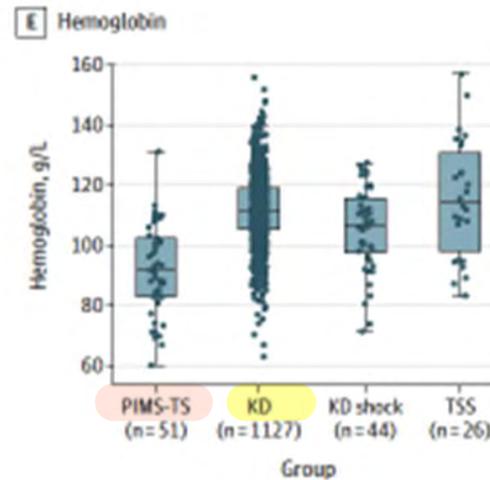
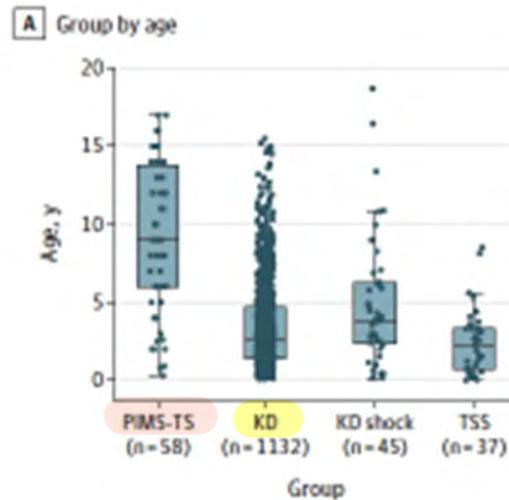
*Some cases of KD shock have been associated with thrombocytopenia. Table generated from Whittaker et al² and Cheung et al.³

MIS-C ressemble au Toxic shock syndrome



Whittaker JAMA 2020

MIS-C ≠ Toxic shock syndrome



Clinique:
Rash “coup de soleil”
Porte d’entrée (blessure, varicelle)
Douleur

Whittaker JAMA 2020

MIS-C ressemble au MAS/HLH



MAS (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation 2016):

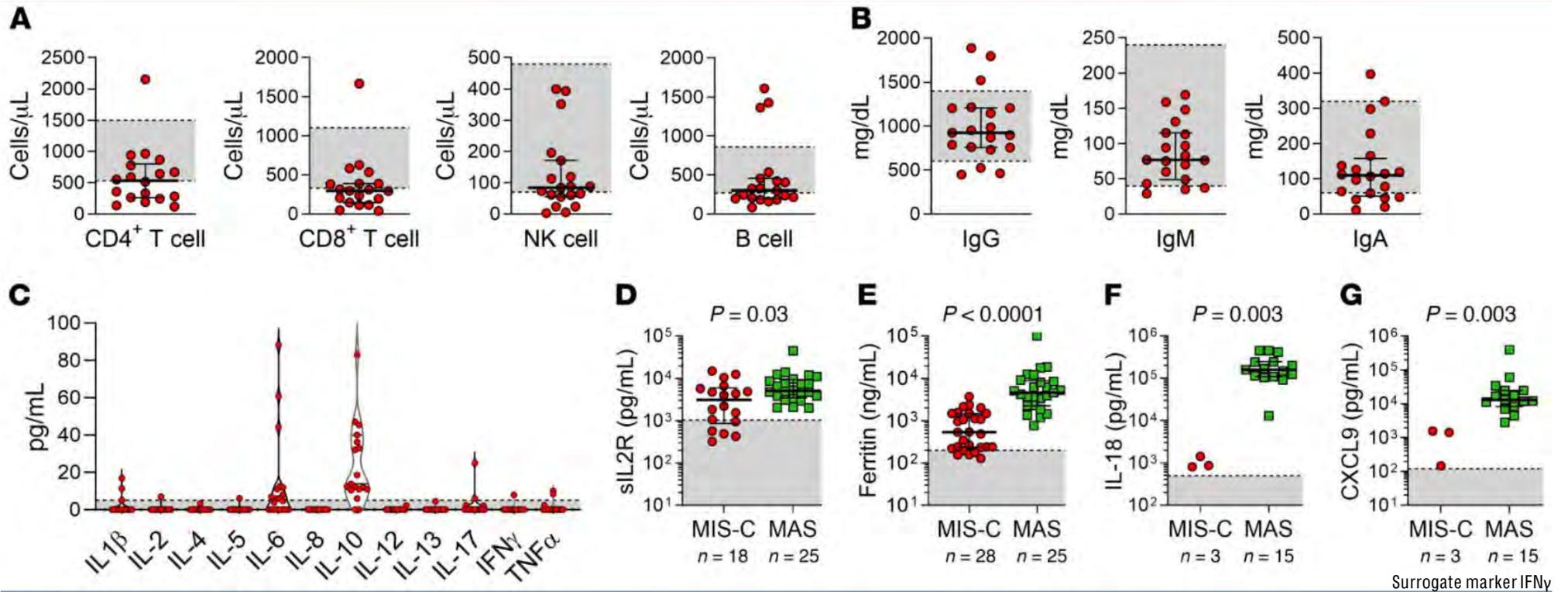
- Febrile patient with AIJ
- Ferritin >684 ng/mL
- Platelets $\leq 181 \times 10^9/L$
- AST >48 IU/L
- Triglycerides ≥ 156 mg/dL
- Fibrinogen ≤ 360 mg/dL

HLH-2004 :

Primaire (familiale) ou compliquant infection ou cancer

- Fever
- \uparrow ferritine
- Bicytopénie
- \uparrow triglycérides \downarrow fibrinogène
- Splénomégalie
- Hémophagocytose (PBM)
- \downarrow activité NK
- \uparrow s-IL-2R (= soluble CD25)

MIS-C ≠ MAS/HLH



Sans oublier le fibrinogène...

MIS-C

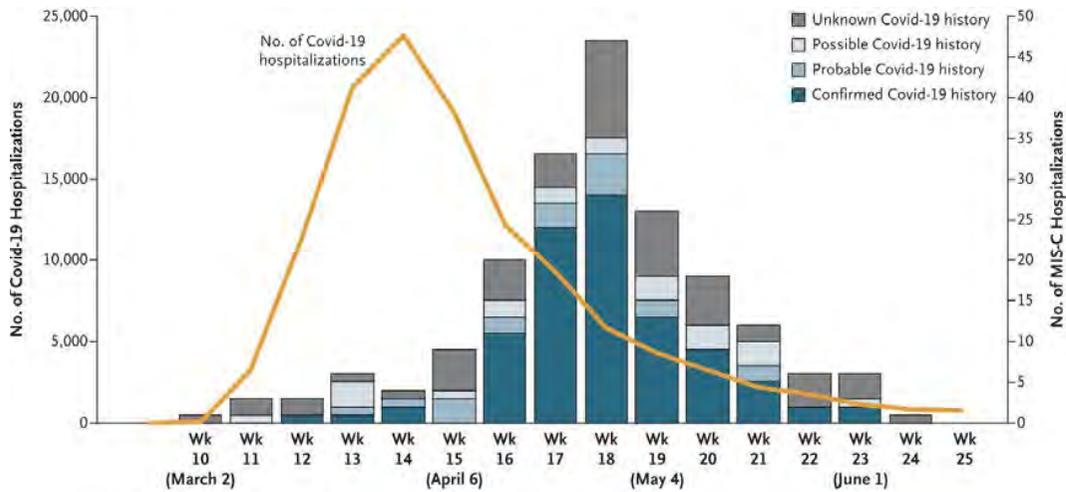


- Incidence:
 - Inconnue
 - Estimée à 1-2/200'000 enfants < 21 ans
- Facteurs de risque:
 - Ethnie : hispanique et afro-caribéens
 - ? Obésité
- Survient environ 4 semaines après l'infection

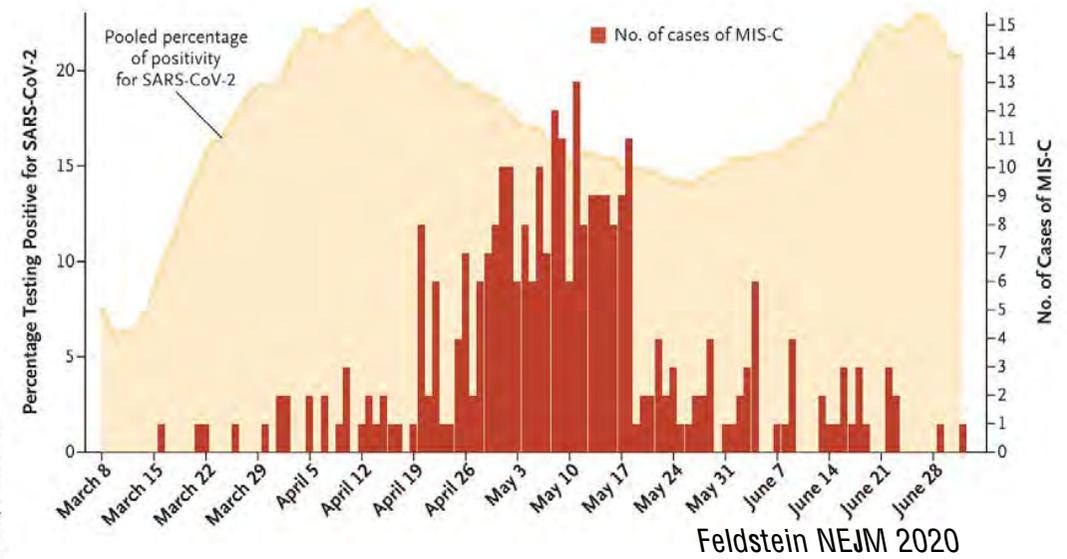
Dufort NEJM Jun 2020

MIS-C survient environ 4 semaines après l'infection

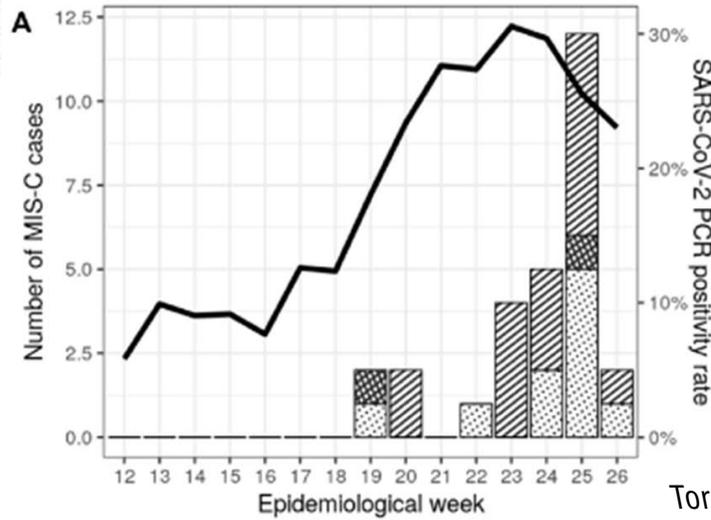
MIS-C



Belot NEJM 2020



Feldstein NEJM 2020



Torres Int J Infect Dis 2020

MIS-C



Hypothèses pathophysiologiques :

- Réponse hyperimmune au virus SARS-CoV-2 chez un enfant génétiquement prédisposé, superantigène ?
- Second viral hit ?
 - Particules virales dans tissus autopsie d'un MIS-C Dolhnikoff Lancet Child Adolesc Health 2020
 - Mais réponse favorable aux traitements immunomodulateurs et anti-inflammatoires
- Microangiopathie ? Diorio JCI 2020
- Auto-anticorps ? (réponse IVIG)

MIS-C ≠ COVID sévère chez les enfants



MISC

- Peu d'atcd médicaux
- Infection initiale peu symptomatique
- MIS-C tard au décours de la maladie (souvent PCR -, IgG+)

COVID sévère

ARDS

- Atcd médicaux complexes : SNC, syndromes génétiques, trachéostomies, immunosuppression
- Infection initiale

Diffèrent aussi dans le profil cytokinique, et l'apparence du frottis de sang périphérique

MIS-C \neq COVID sévère et tempête cytokinique des adultes



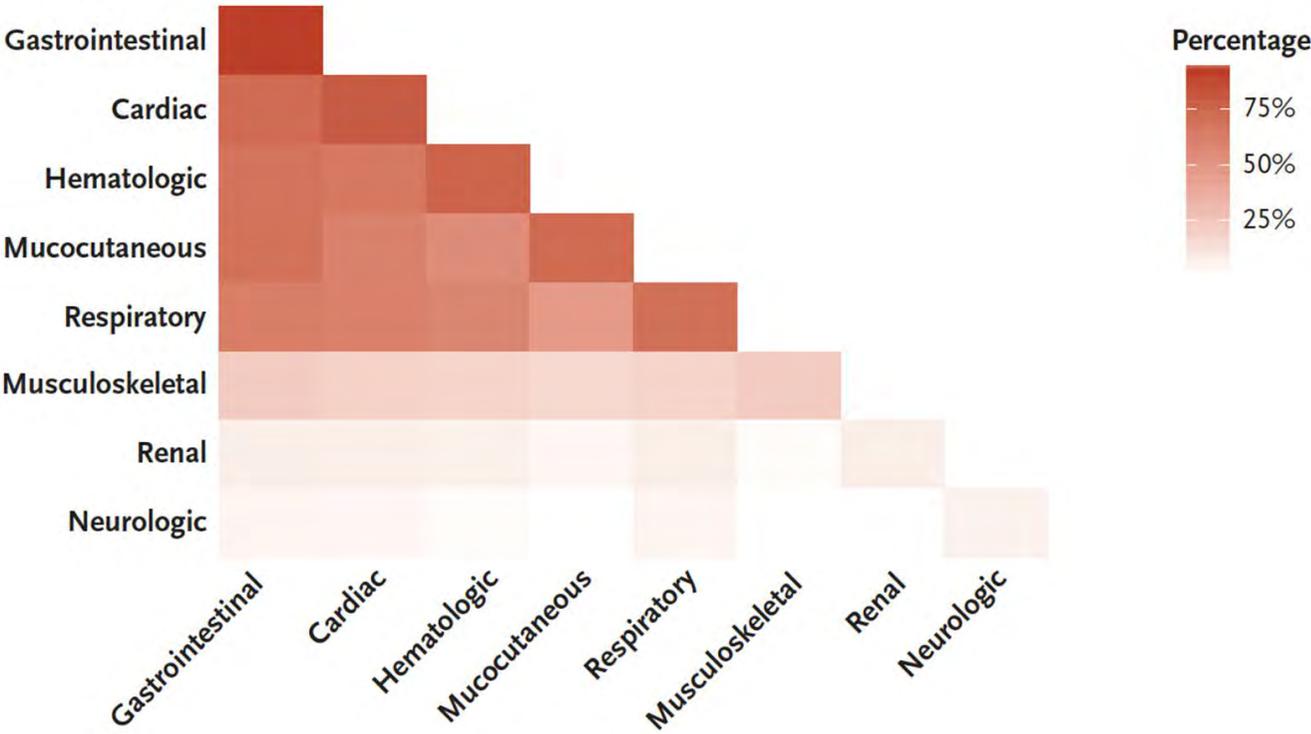
L'état hyperinflammatoire des enfants avec MIS-C diffère de l'hyperinflammation observée chez les adultes avec infection aigüe à SARS-CoV-2

- Timing
- Profil cytokinique

MIS-C: Atteinte cardiaque

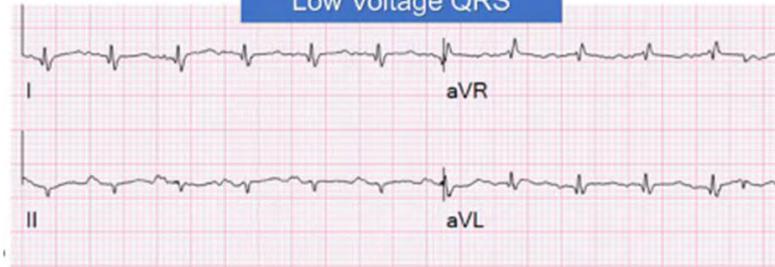


Overlap in Organ-System Involvement

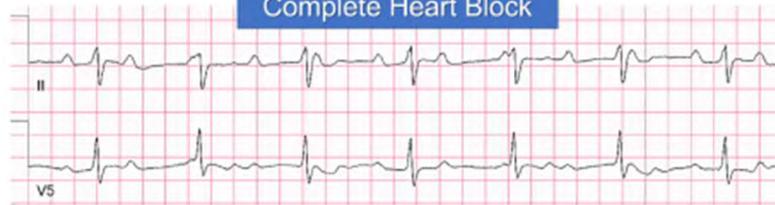


MIS-C: Atteinte cardiaque

Low Voltage QRS



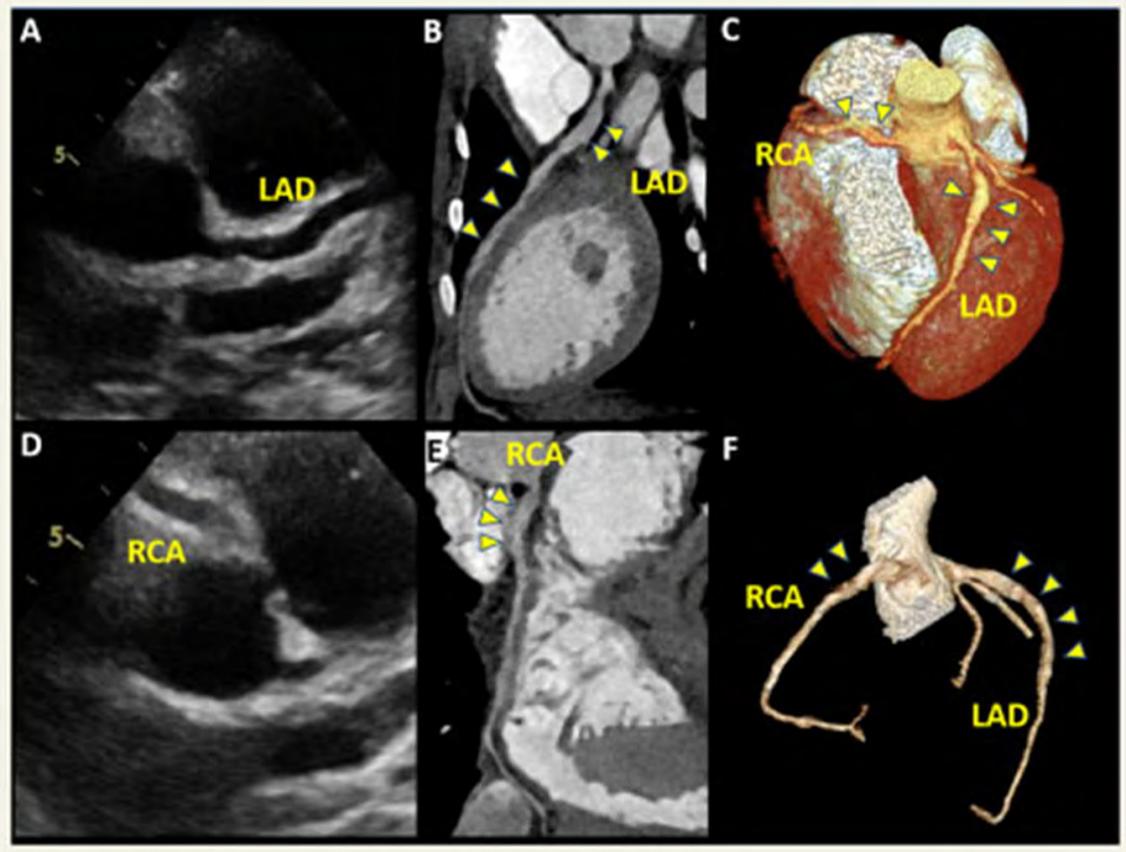
Complete Heart Block



ST Segment Changes

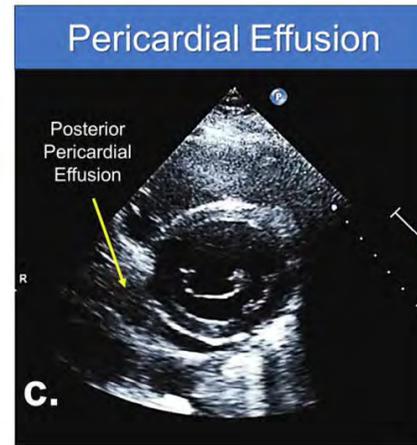
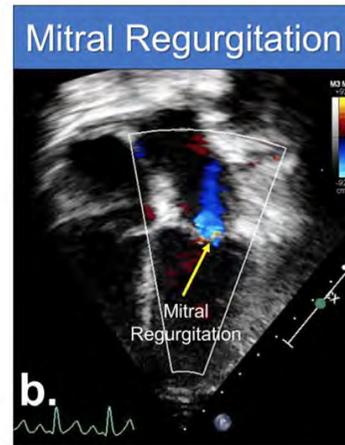
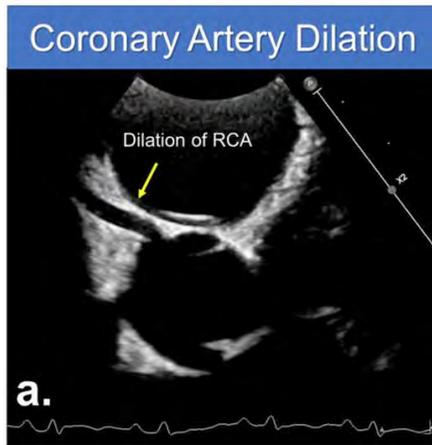


MIS-C: Atteinte cardiaque

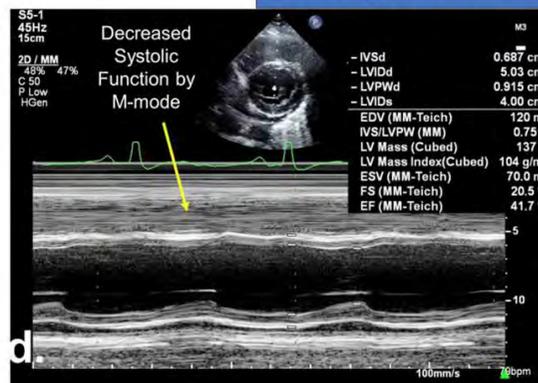


Wacker, Malaspinas, Aggoun,
Bordessoule, Vallée, Beghetti
Eur Heart J 2020

MIS-C: Atteinte cardiaque



Myocardial Dysfunction



MIS-C, case series

Author	N (pays)	Age med % Male	Choc	Dysfonction cardiaque	Anomalies coronaire	Epanchement péricardique	Anomalies ECG Arrythmie	↑ enzymes cardiaques
Riphagen	8 (UK)	8. 63% M	100%	62.5% (12.5% sévère)	25% Hyperecho 12.5% anévrisme géant	0%	12.5%	100% trop, 63% BNP
Verdoni	10 (It)	7.5. 70% M	50%	50 % (20% sévère)	20% anévrisme > 4mm	40%	NR	50% trop, 100% BNP
Belhadjer	35 (F, CH)	10. 51% M	80%	100% (28% sévère)	17% ectasie	9%	3% arythmie 3% tble repolarisation	100% trop, 94% BNP
Whittaker	58 (UK)	9. 66% M	50%	31%	2% ectasie 12% anévrisme	NR	7% arythmie 3% tble conduction	68% trop, 83% BNP
Grimaud	20 (F)	10. 50% M	100%	100%	0%	20%	NR	Median and range both ↑
Kaushik	33 (USA)	8.6. 61% M	63%	66% (15% sévère)	24% (18% prominent, 6% ectasia)	NR	NR	Median and range both ↑
Capone	33 (USA)	8.6. 61% M	76%	58% (0% sévère)	15% Aneurysm 9% ectasie	NR	NR	Median and range both ↑
Clark	55 (inter)	7	44%	64%	20%	22%	11% tble conduction	Median and range BNP ↑
Dufort	99 (USA)	6-12. 54% M	32%	52%	9% anévrisme	32%	NR	71% trop, 90% BNP
Feldstein	186	8.3. 62% M	NR	38% (5% sévère)	8% anévrisme	26%	12% arythmie	50% trop, 73% BNP
Valverde	286	8.4. 68% M	40%	34% (3% sévère)	24% ectasie+anévrisme	28%	35% arythmie 22% tble repol	93% trop, 95% BNP

Non exhaustif...

MIS-C: Atteinte cardiaque



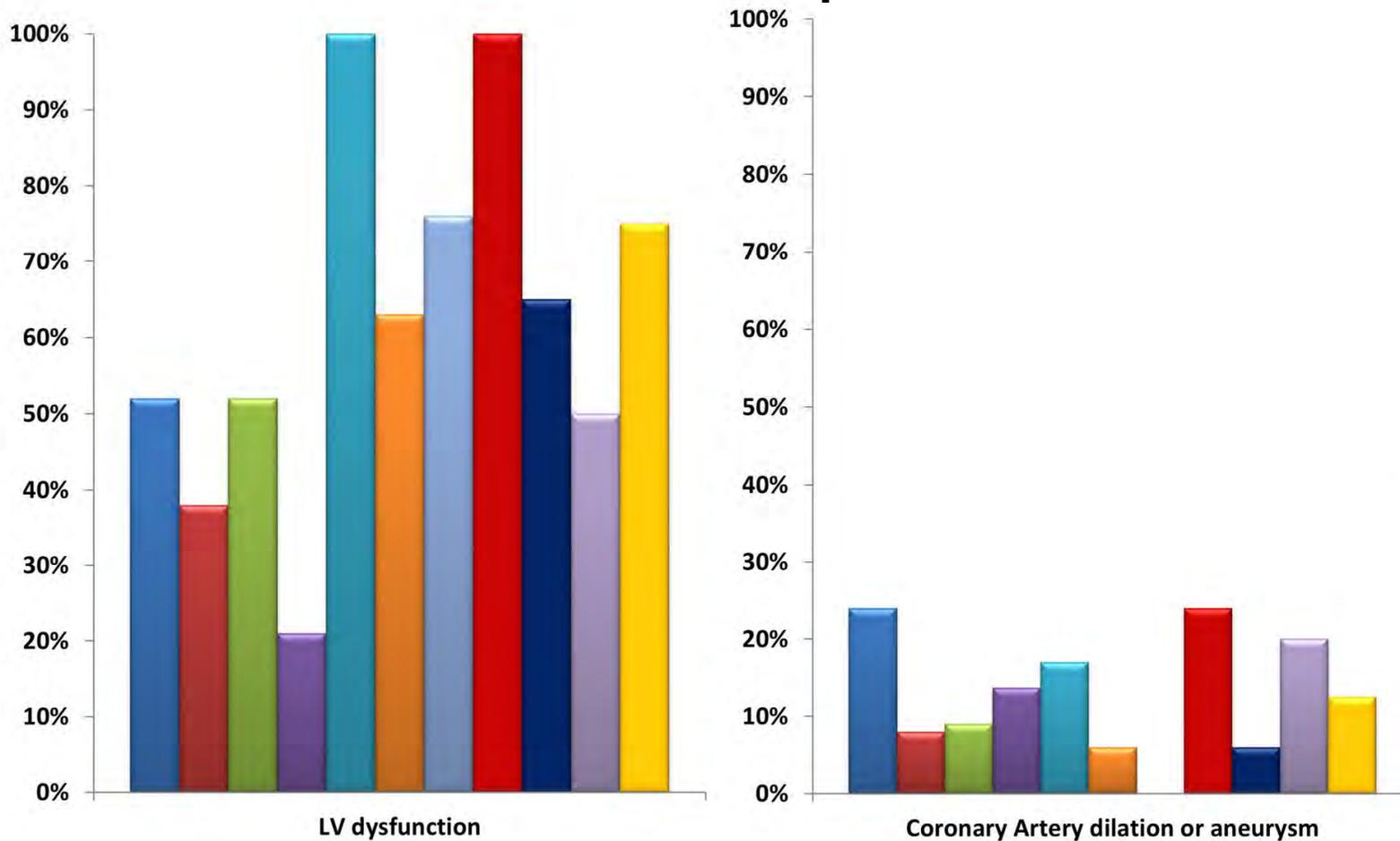
Plutôt distributif

Clinical, laboratory and imaging findings	Reported frequency
Shock (cardiogenic or vasodilatory)	50-80%
Criteria of complete or incomplete KD	22-64%
Left ventricular dysfunction (by echocardiogram or elevated BNP)	51-76%*
Elevated troponin	68-95%
Elevated BNP or NT-Pro BNP	78-100%
Electrocardiogram findings (arrhythmia, nonspecific ST, T wave changes, prolonged PR and QT intervals)	Unknown
Echocardiogram findings	
1. Left ventricular dysfunction	31-58%
2. Coronary artery dilation and aneurysm formation (dilation Z-score 2-2.5, small aneurysm Z-score 2.5-5, medium Z-score 5-10 and giant Z-score >10 or diameter > 8 mm.)	14-48%
3. Pericardial effusion and mitral regurgitation	Unknown
Chest X ray (small pleural effusions, atelectasis, consolidation)	Unknown
Cardiac CT (similar to chest X ray and few have ground-glass appearance)	Unknown
Cardiac MRI (left ventricular dysfunction, myocardial edema and tissue injury without evidence of scarring) in the acute phase of MIS-C	Unknown



Alsaied Circulation 2020

MIS-C: Atteinte cardiaque



- Valverde, n=286 (Europe/55 centers)
- Feldstein, n=186 (US/26 States)
- Dufort, n=99 (New York Department of Health)
- Whitaker n=58 (UK)
- Belhadjer n=35 (Switzerland/France)
- Kaushik n=33 (NYC)
- Grimaud n=20 (France)
- Toubiana n=21 (France)
- Cheung n=17 (NYC)
- Verdoni n=10 (Italy)
- Riphagen n=8 (UK)

MIS-C: dysfonction VG



Myocardite :

- Clinique compatible
- Elevation des enzymes cardiaques
- ECG/echo compatible
- Rares cas histologiques rapportés

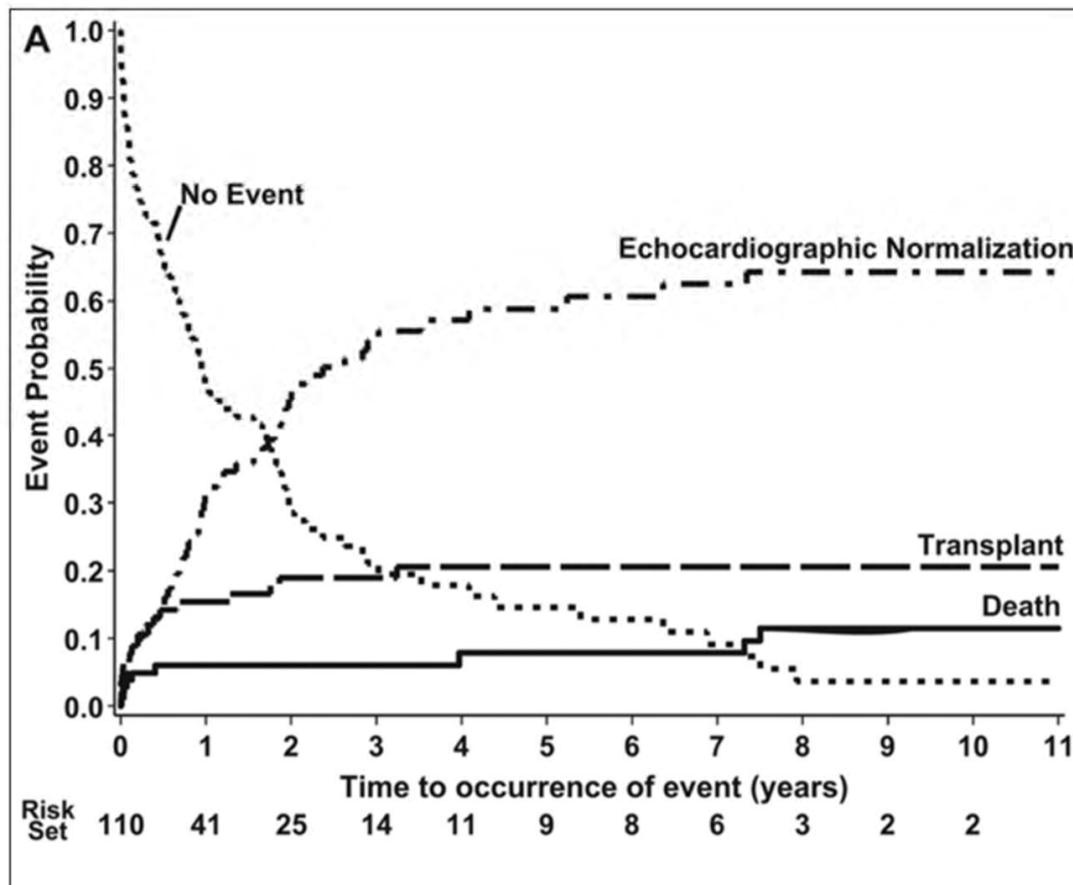
vs

Myocardial stunning :

Sidération myocardique

- Normalisation rapide de la fonction ventriculaire
- Atteinte multisystémique
- Absence d'infection active à SARS-CoV-2 simultanée
- IRM effectués: souvent pas de critères pour myocardite

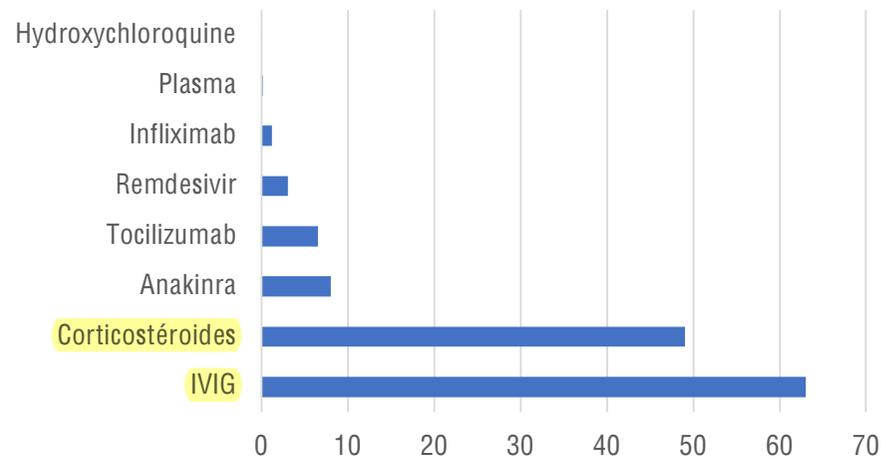
MIS-C: dysfunction VG



MIS-C: Atteinte cardiaque



Traitement

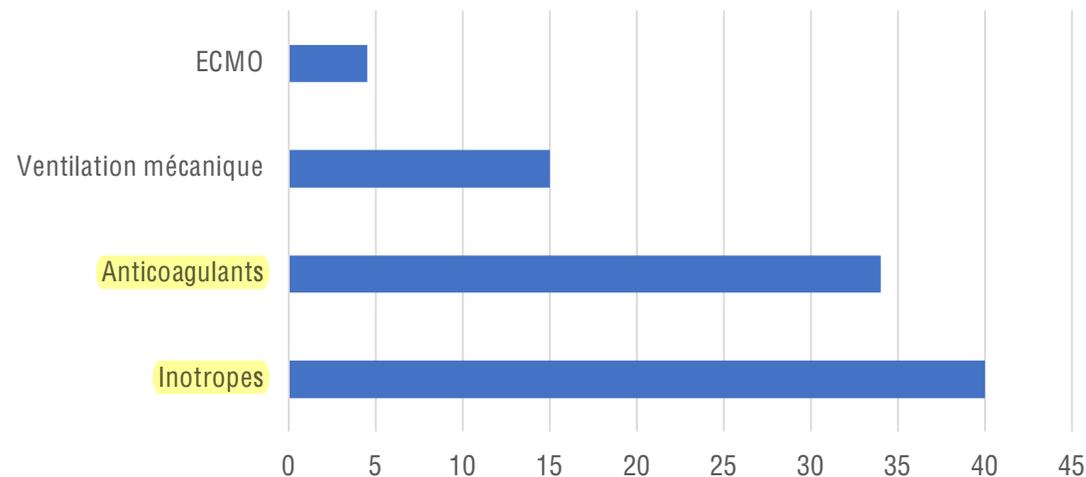


Corticostéroïdes d'emblée pour les MIS-C diminuent la durée d'hospitalisation et semblent accélérer la normalisation de la fonction cardiaque

MIS-C: Atteinte cardiaque



Soutien



Hospitalisation :

100% d'hospitalisation, 7 jours (4-13)

68% USI, 5 jours (4-8)

MIS-C: Atteinte cardiaque



Outcome :

- < 2% mortalité
- normalisation fonction cardiaque systolique rapidement dans la plupart des cas Donc sidération myocardique plutôt que myocardite
- ? Évolution de l'atteinte coronaire

MIS-C: suivi cardiologique



- ECG:
 - Au diagnostic
 - Chaque 48h en phase aigue
 - A chaque f/u
- Echocardiographie:
 - Au diagnostic
 - A 7-14 jours
 - A 4-6 semaines
 - A 1 an si atteinte
- IRM cardiaque:
 - En aigu si possible
 - A 2-6 mois à la recherche fibrose et scarring chez ceux avec atteintes cardiaque

MIS-C

Questions restantes

- Pourquoi pas de cas de MIS-C rapporté en Chine ?
 - Taux d'infection des enfants différent ?
 - Facteur dû à l'hôte, prédisposition génétique, HLA ?
 - Facteurs dû au virus, souches divergentes ?
 - Incomplete reporting
- Comprendre le MIS-C permettrait-il d'élucider enfin la pathogénèse du Kawasaki ?



Atteintes cardiaques hors MIS-C ?



- Peu décrites
- Possible/envisageable dans les cas de COVID sévère
- Pour les infections à SARS-CoV-2 ambulatoires ou paucisymptomatiques:
 - Etude aux HUG (Drs. Malaspinas, Wacker, Beghetti), manuscript en rédaction
 - 35 enfants consécutifs avec PCR+ SARS-CoV-2 et symptômes légers
 - Echocardiographie systématique (délai 1-2 mois)
 - Aucune atteinte coronaire, aucune atteinte de la fonction cardiaque

Cas clinique



Ddx:

- Péritonite: exclu par avis chir et ASP/US
- SAM: pas de splénomégalie, initialement pas de bicytopénie, fibrinogène augmenté
- KD: EF mais pas de critères suffisants

Cas clinique

Diagnostic retenu : MIS-C

Atteinte respiratoire :

- ARDS léger
- VNI puis intubation pendant 4 jours

Atteinte rénale:

- IRA, hémodiafiltration

Atteinte gastro-intestinale et hépatique:

- Iléus paralytique
- Transaminite et choléstase



Cas clinique

Diagnostic retenu : MIS-C



Atteinte hématologique:

Anémie, lymphopénie, thrombopénie, leucocytose, état procoagulable

Choc vasoplégique:

- Vasopresseurs 9 jours

Atteinte cardiaque:

- fct cardiaque légèrement abaissée
- Anévrisme coronarien dès J6

	OMS	CDC	Royal College of Paediatrics
Age	< 20 ans	< 21 ans	Enfant
Durée EF +	≥ 3 jours	> 1 jour	Fièvre persistente
Présentation clinique +	<p>Symptômes (≥ 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes de dysfonction myocardique, péricardite, valvulite ou anomalies coronaires (incluant échocardiogramme, augmentation Troponin/NT-proBNP) - Rash ou Conjonctivite bilatérale non-purulente ou signes d'inflammation muco-cutanée (oral, pieds, mains) - Evidence de coagulopathie (coag anormale, augmentation d-Dimères) - Problème gastro-intestinal aigu (diarrhées, vomissements ou douleur abdo) - Hypotension ou choc 	<p>Atteinte multisystémique (≥2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiologique - Rénale - Respiratoire - Hématologique - Gastro-intestinale - Dermatologique - Neurologique 	<p>Dysfonction mono ou multi-organique: choc, atteinte cardiologique, respiratoire, rénale, gastrointestinale ou neurologique</p> <p>Avec critères additionnels (douleur abdominale, confusion, conjonctivite, toux, diarrhée, céphalées, lymphadénopathie, signes d'inflammation muco-cutanée, symptômes respiratoires, odynophagie, œdème main/pieds, syncope, vomissements)</p>
Inflammation +	<p>Evidence laboratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ CRP, VS, PCT 	<p>Evidence laboratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ CRP, VS, PCT, fibrinogène, D-dimère, ferritine, LDH, IL-6, neutrophiles - ↓ lymphocytes, albumine 	<p>Evidence laboratoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ CRP, neutrophiles - ↓ lymphocytes
Hospitalisation +		Nécessitant une hospitalisation	
Diagnostic différentiel +	<p>Exclure cause microbienne d'inflammation (bactérien, staphylococcique ou streptococcique chock syndromes)</p> <p>Mais considérer MIS-C si présentation de Kawasaki ou TSS.</p>	<p>Absence d'un diagnostic différentiel plausible</p> <p>Kawasaki n'est pas un diagnostic d'exclusion</p> <p>Considérer MIS-C en cas de décès avec évidence d'infection à SARS-CoV-2</p>	<p>Exclure cause microbienne (sepsis bactérien, TSS, infections associées aux myocardites (enterovirus))</p>
Lien avec Sars-CoV-2 +	<p>RT-PCR, test antigénique ou sérologie positif ou</p> <p>Contact probable avec une personne COVID-19.</p>	<p>RT-PCR, test antigénique ou sérologie positif ou</p> <p>Contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19 dans les 4 semaines avant le début des symptômes</p>	<p>RT-PCR positive ou négative</p>

Cas clinique

Traitement:

- Hydroxychloroquine et azythromycine (5j)
- Hydrocortisone IV (7j)
- Antibiothérapie large spectre
- Anticoagulation
- Soutien : HDF, ventilation, noradrenaline+vasopressine

Tempête cytokinique:

- Anakinra (anti-IL-1) 5 jours

Dilatation coronarienne :

- IVIG 2g/kg
- Aspirine

PeC actuelle au HUG pour les patients en choc:

- Ivlg 2g/Kg
- methylprednisone 2mg/Kg/j po ou iv 3j
- Antibioprophylaxie
- Aspirine, clexane prophylactique
- Si pas d'amélioration ad methylprednisone et anakinra



Cas clinique



Evolution

- Hospitalisation de 14 jours
- Normalisation de la fonction multi-organique
- Suivi cardiologique rapproché
- Anévrisme coronarien persistant, mais semble s'améliorer (CT scan prévu)

MISC aux HUG



Département de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent

Investigations chez patients avec syndrome inflammatoire post COVID 19 + (confirmés ou suspects)

Pour tous patients qui se présentent aux urgences avec un EF associé à un syndrome inflammatoire (CRP>100) sans cause évidente, faire les investigations suivantes :

Si bon EG et possible RAD :

Bilan biologique :

- FSC
- Gazométrie
- Chimie complète avec Na, K, urée, créatinine, AST, ALAT, bilirubine totale et conjuguée, GGT, troponine, proBNP, albumine, ferritine, CK, LDH, CRP, procalcitonine
- Hémoculture
- Virologie :
 - RT-PCR nasopharyngée pour SARS-COV2
 - Sérologie virale pour SARS-COV2

Bilan radiologique (en fonction de la clinique et pas de routine):

- Symptômes respiratoires : Rx du thorax +/- Ct thoracique
- Symptômes digestifs : ultrason abdominal +/- Ct abdominal

ECG



Grazioli, Wagner, Rohr, L'Huillier, Blanchard, Pinösch, Lacroix, Beghetti

Conclusion



Atteintes cardiaques dues au SARS-CoV-2 chez l'enfant:

- Rares
- A chercher absolument en présence d'un MIS-C (enzymes, ECG et échocardiographie)
- Atteinte la plus fréquente : dysfonction systolique VG, qui semble avoir une évolution favorable avec la baisse de l'inflammation
- Atteinte coronarienne: anévrismes coronariens 10-20%. Evolution ?
- Hors MIS-C, avec des symptômes légers, pas d'atteinte cardiaque retrouvée

Questions ?

