

Syndrome inflammatoire multisystémique

L'ombre longue du COVID-19

Dr méd. Victoria Haindl^a, Prof. Dr méd. Hansjakob Furrer^bInselspital, Universitätsspital Bern, Bern: ^a Universitätsklinik für Intensivmedizin; ^b Poliklinik für Infektiologie, Universitätsklinik für Infektiologie

Contexte

Au niveau mondial, la pandémie de COVID-19, déclenchée par le virus SARS-CoV-2, a provoqué à l'heure actuelle (état au 02.03.2022) 437 millions de cas de maladie avec 5,96 millions de décès [1]. Les manifestations cliniques ainsi que l'évolution d'une infection de COVID-19 sont très variables. L'identification des facteurs de risque et la pathogenèse sous-jacente d'une évolution grave de la maladie ne sont pas encore complètement élucidées et font l'objet d'études en cours. Chez les enfants et adolescents, des formes généralement asymptomatiques ou très modérées ont été observées dès le début. Toutefois, la survenue d'un syndrome d'hyperinflammation avec atteinte multi-organique, se manifestant deux à six semaines après une infection symptomatique ou asymptomatique par le SARS-CoV-2, a été décrite au cours de l'année 2020 dans cette population [2]. Le tableau clinique ressemble à celui de la maladie de Kawasaki et a donc été diagnostiqué en tant que «Kawasaki-like disease», syndrome de choc de Kawasaki ou syndrome de choc toxique, et traité de manière similaire. Par la suite, le complexe symptomatique a été résumé comme une entité propre dans le contexte temporel d'une infection par le SARS-CoV-2 sous le nom de «Multisystem Inflammatory Syndrome in Children» (MIS-C) ou encore «Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally related to SARS-CoV-2» (PIMS-TS) [3].

Les conséquences à long terme de l'infection de COVID-19 présentent un tableau clinique comparablement varié à celui de la maladie aiguë et englobent actuellement le syndrome de COVID long / post-COVID ainsi que le MIS-C. L'incidence du syndrome de COVID long / post-COVID s'élève à 10–30% après une infection de COVID aiguë et jusqu'à 85% chez les personnes hospitalisées en raison du COVID. Le spectre clinique inclut des symptômes généraux modérés de lassitude, fatigue, toux, fièvre, troubles du goût et de l'odorat, troubles du sommeil, et va jusqu'à des pathologies graves de la fonction pulmonaire et cardiaque ainsi que la polyneuropathie de réanimation et la myopathie de réanimation. Dans le cadre du MIS-C et du «Multiorgan Inflammatory Syndrome in Adults» (MIS-A) peuvent survenir des états sévères de choc ainsi que des insuffisance d'un ou plusieurs organes [4, 6, 10].



Victoria Haindl

Par la suite, des cas individuels de MIS-A ont surtout été décrits aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne et, en mai 2021, les «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) à Atlanta en Géorgie (Etats-Unis), ont publié les premiers critères diagnostiques du MIS-A [5, 7–9].

Description du cas

Anamnèse

Cinq semaines après une infection passée modérée par le SARS-CoV-2 présentant uniquement une symptomatique de refroidissement, un patient âgé de 54 ans s'est rendu au service des urgences en présence d'une dyspnée aiguë exacerbée accompagnée de toux et d'un œdème pharyngé ainsi que, depuis une semaine, une sensation de pression rétrosternale croissante. Il n'existait aucun antécédent médical, ni prise régulière de médicaments. Ces derniers temps, le patient avait pris du paracétamol en cas de besoin et utilisé un spray désinfectant pour la gorge. Par ailleurs, il était fumeur à raison de 40 paquets-années cumulés et consommait occasionnellement de l'alcool. Le patient avait reçu deux doses de vaccin contre le COVID-19.

Examen clinique et résultats

Le patient s'est présenté dans un état éveillé, orienté à tous les niveaux et fébrile. Les paramètres vitaux anormaux consistaient en une légère tachycardie (102/min), une tachypnée (22/min) et de la fièvre (40,2 °C). Ainsi, le calcul du score «Quick Sequential Organ Failure Assessment» (qSOFA) indiquait 1 point (fréquence respiratoire) et le score SOFA 2 points. L'examen clinique a révélé un souffle systolique 1/6 maximum au point d'Erb, des bruits respiratoires affaiblis dans les champs pulmonaires apicaux bilatéraux ainsi qu'une légère «marbrure» (score 1–2) pour un statut sinon normal. Les analyses biochimiques ont révélé des paramètres inflammatoires ainsi que des enzymes cardiaques et D-dimères accrus avec les valeurs suivantes: leucocytes 21,3 G/l, protéine C-réactive (CRP) 346,2 mg/l, procalcitonine 1,2 µg/l, D-dimères 2010 ng/ml, créatine kinase (CK) 2168 U/l, créatine kinase de type «muscle-brain» (CK-MB) 6,2 ng/ml, troponine 584,9 ng/l et N-terminal «pro brain natriuretic peptide» (NTproBNP) 2056 pg/ml.

La tomodensitométrie (TDM) thoracique avec produit de contraste a permis d'exclure une embolie pulmonaire et n'a montré aucun infiltrat, ni signe pulmonaire typique du COVID-19. Après un «sepsis work-up», un traitement antibiotique empirique par 2,2 g d'amoxicilline / acide clavulanique en intraveineuse toutes les huit heures a été débuté. *Staphylococcus hominis* a été mis en évidence dans deux des six cultures sanguines au bout de 15 et 35 heures respectivement et était sensible au traitement antibiotique initié. Les cultures urinaires étaient négatives et aucun antigène de *Legionella pneumophila* ni *Streptococcus pneumoniae* n'a pu être détecté dans l'urine. Le test de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour le COVID-19 était négatif.

En présence d'un électrocardiogramme (ECG) normal, les enzymes cardiaques accrues ont été interprétées comme un infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI) et une anticoagulation thérapeutique ainsi qu'un traitement par un bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ont été débutés. En présence de valeurs croissantes de troponine (2743,2 pg/ml) et de CK-MB (12,8 ng/ml) en cours d'évolution, mais d'un ECG toujours normal, la suspicion d'une myocardite a été établie et une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque a été réalisée, qui a confirmé la suspicion de myocardite et révélé une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à 45%. Une hypertrophie des ganglions lymphatiques cervicaux a été observée comme diagnostic concomitant.

Evolution

En l'espace de 24 heures, l'état du patient s'est radicalement détérioré. Les examens clinique et biochimiques ont révélé un choc septique avec insuffisance multi-organique: score SOFA 16 (poumons 4, coagulation 0, foie 2, système cardiovasculaire 3, système nerveux central 4, reins 3), lactate 8,4 mg/l, acidose mixte à l'analyse sanguine avec pH 7,01, pCO₂ 74,8 mm Hg, pO₂ 57,5 mm Hg, «Base Excess» (BE) -11,9 mmol/l et HCO₃⁻ 19,2 mmol/l.

Le patient a été transféré à l'unité de soins intensifs, intubé et ventilé de manière contrôlée, et n'a pu être stabilisé que sous traitement différencié par catécholamines et inotropes avec substitution de liquides. Une insuffisance rénale aiguë («Acute Kidney Injury Network» [AKIN] III) a nécessité une hémodialyse intermittente.

Le diagnostic par imagerie et analyse microbiologique a été répété et élargi, le traitement antibiotique est passé à pipéracilline / tazobactam, vancomycine et clindamycine. Le patient est resté continuellement subfébrile avec des pics de fièvre isolés jusqu'à 38,5 °C.

L'imagerie par TDM crânienne, thoracique et abdominale a montré des épanchements pleuraux bilatéraux ainsi que des consolidations pulmonaires interprétées comme une potentielle pneumonie par aspiration. On en outre été observés une ascite dans les quatre quadrants et un peu de liquide dans le lit vésiculaire, en plus d'un épaississement de la paroi de la vésicule biliaire considéré comme dû au choc ou comme une cholecystite débutante. Par ailleurs, une paroi intestinale accentuée au niveau de la flexion colique droite a été interprétée comme un éventuel début de colite.

L'abdomen n'a montré aucun signe de péritonite et les valeurs de transaminases étaient régressives, de sorte que l'épaississement de la paroi de la vésicule biliaire tout comme la paroi intestinale accentuée ont été considérés comme les conséquences de l'état de choc et non pas comme un foyer infectieux. Aucune croissance d'agent pathogène n'a pu être mise en évidence dans les cultures sanguines et urinaires à nouveau prélevées ainsi que la ponction pleurale et les sécrétions trachéobronchiques. Au vu du diagnostic normal du liquide cébrospinal, une méningite a pu être exclue.

L'échocardiographie transthoracique a révélé, sous substitution d'inotropes hautement dosés, une FEVG normale de 60% sans régionalité, en présence d'une fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) visuellement maintenue. Il a en outre été observé une légère insuffisance mitrale sans mise en évidence d'un épanchement péricardique. En particulier, aucune végétation éveillant une suspicion d'endocardite n'a été détectée.

Diagnostic et traitement

Sur le plan clinique, l'état de choc avec insuffisance multi-organique et les paramètres inflammatoires nettement accrues sans foyer infectieux à l'analyse biochimique ont persisté. En raison des parallèles avec le MIS-C et du respect des critères diagnostiques, le diagnostic d'un MIS-A a été établi et, conformément aux recommandations thérapeutiques déjà en pratique pour le MIS-C, un traitement stéroïdien par 2 mg/kg de poids corporel de méthylprednisolone i.v. a été initié en plus du traitement de soutien [5, 11].

Cela a rapidement entraîné une stabilisation, les inotropes ont pu être arrêtés. Deux jours après le début du traitement stéroïdien, le patient a pu être extubé, en présence de paramètres inflammatoires régressifs, le traitement antibiotique a été achevé trois jours plus tard. Six jours après la mise en place du traitement stéroïdien, le patient a déjà pu être transféré dans une unité de soins réguliers et a nécessité une hémodialyse intermittente pendant encore cinq jours au total. Après environ quatre semaines à l'hôpital, le patient a pu être transféré dans un établissement de réadaptation.

Tableau 1: Critères diagnostiques du MIS-A (selon les «Centers of Disease Control and Prevention [CDC [5]]).

Critères généraux	
≥21 ans	
Autre diagnostic improbable	
Fièvre ≥38,0 °C	
Critères cliniques	
Primaires	Myocardite, péricardite, dilatation des artères coronaires, anévrisme coronaire Dysfonction ventriculaire droite ou gauche survenue récemment (<50%) Bloc atrioventriculaire 2° / 3° degré survenu récemment Tachycardie ventriculaire survenue récemment Eruption cutanée («rash») ET conjonctivite non purulente
Secondaires	1. Encéphalopathie 2. Choc / hypotension 3. Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements 4. Thrombocytopénie (<150 G/l)
Critères biochimiques	
Inflammation	Protéine C-réactive, ferritine, interleukine-6, vitesse de sédimentation, procalcitonine
COVID-19	COVID-PCR, sérologie positive, antigènes positifs
Diagnostic de MIS-A si:	Critère généraux + Au moins 3 critères cliniques, dont au moins 1 critère primaire + Au moins 2 critères biochimiques d'inflammation + Evidence biochimique d'une infection de COVID-19

PCR: réaction de polymérisation en chaîne; MIS-A: «Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults».

Discussion

Le MIS-C a déjà été décrit à plusieurs reprises dans la littérature et des critères diagnostiques et recommandations thérapeutiques ont été établis à ce sujet par les sociétés spécialisées correspondantes [10, 11], tandis que le MIS-A n'a été décrit internationalement que dans des cas isolés et de petites séries de cas [9]. En raison de la présentation clinique hétérogène du MIS-A, l'incidence est toutefois probablement bien plus élevée que supposé jusqu'à présent. En s'appuyant sur les critères diagnostiques du MIS-C et les rapports de cas de MIS-A, les CDC ont publié des critères diagnostiques pour le MIS-A en mai 2021 [5] (tab. 1). A la différence du MIS-C, les CDC ont mis en avant l'atteinte cardiaque comme critère diagnostique du MIS-A. Ainsi, outre la fièvre, les paramètres inflammatoires accrus et une infection antérieure de COVID-19, un critère primaire doit impérativement être rempli. Cela inclut une myocardite, une péricardite, un élargissement des coronaires, une FEVD ou FEVG limitée (<50%), un bloc atrioventriculaire de 2° ou 3° degré ainsi que des tachycardies ventriculaires. D'autres manifestations non cardiaques sont réunies dans les critères secondaires. La pondération de l'atteinte organique n'a pas lieu en cas de MIS-C.

La physiopathologie exacte du MIS-C et du MIS-A est jusqu'à présent inconnue, mais une réponse immuni-

taire inadéquate au SARS-CoV-2, une dysfonction endothéliale, une thrombo-inflammation et une atteinte du système rénine-angiotensine-aldostérone sont supposées.

Il n'existe actuellement aucune recommandation thérapeutique pour le MIS-A, le traitement suit donc les recommandations thérapeutiques du MIS-C. Outre le traitement de soutien et de médecine intensive, la prise en charge médicamenteuse s'oriente sur la physiopathologie supposément par médiation immunologique. En fonction de la manifestation clinique, trois groupes de patients sont distingués pour le MIS-C: «PIMS-TS shock», «Kawasaki-like PIMS-TS» et «PIMS-TS undefined inflammatory presentation». Le traitement initial du MIS-C est constitué d'une immunomodulation par méthylprednisolone à raison de 10 mg/kg de poids corporel (maximum 1 g) pendant au maximum trois jours, suivis de 2 mg/kg de poids corporel (maximum 60 mg), puis une réduction lente de la dose. En l'absence de réponse, une équipe multidisciplinaire doit évaluer l'emploi d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG) ou de médicaments biologiques tels que l'anakinra (antagoniste du récepteur de l'interleukine-1), le tocilizumab (anticorps dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6) ou l'infliximab (anticorps anti-TNF-α). En cas d'éventuelle atteinte coronaire, une prophylaxie par acide acétylsalicylique à raison de 5 mg/kg de poids corporel (maximum 100 mg/jour) est recommandée.

ainsi qu'une anticoagulation en présence de FEVG significativement réduite [11].

Dans le cas présent, il a été décidé, par consensus interdisciplinaire, de déroger aux recommandations de dose – au vu des effets indésirables en résultant et de la hausse de la mortalité et la susceptibilité aux infections ainsi que d'une psychose induite par des stéroïdes. Un traitement stéroïdien selon le schéma de Meduri a été initié (2 mg/kg de poids corporel). En outre, il a été initialement renoncé à un traitement par IVIG. Celui-ci était prévu en tant qu'escalade possible en l'absence de réponse au traitement stéroïdien.

Le MIS-C et le MIS-A représentent tous deux un diagnostic d'exclusion. En raison de l'évolution clinique potentiellement grave avec possibilité d'atteinte cardiaque, il convient, chez les adultes se présentant avec une fièvre, des paramètres inflammatoires accrus sans foyer d'infection et des pathologies de divers systèmes organiques, d'envisager désormais aussi un rapport temporel avec une infection par le SARS-CoV-2 asymptomatique ou modérée antérieure, d'établir le diagnostic d'un MIS-A et d'initier le traitement correspondant. Il n'existe actuellement aucune recommandation thérapeutique pour le MIS-A, le traitement doit donc suivre celles du MIS-C [11].

Il convient de souligner que le MIS-A est une maladie complexe et potentiellement mortelle, nécessitant un dépistage précoce et la mise en place rapide du traite-

ment ainsi qu'un accompagnement par une équipe multidisciplinaire.

Au vu du nombre de cas jusqu'à présent très faible de MIS-A, les données valides correspondantes font défaut, mais une revue systématique de 662 patients pédiatriques a montré une mortalité de 1,7% en cas de MIS-C [10]. Le défi consistera à reconnaître ce «caméléon» parmi les symptômes de post-COVID.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

HF déclare avoir reçu des aides du Fonds national suisse pour la promotion de la recherche scientifique ainsi qu'un soutien financier pour la participation à des réunions et/ou voyages de la part de Pfizer, et assurer une fonction dirigeante / fiduciaire auprès de la Société Suisse d'Infectiologie. VH a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 WHO.int [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2022 [cited 2022 Mar 02]. Available from: <https://covid19.who.int>
- 2 Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–8.
- 3 Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: A case series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393–8.
- 4 Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 2021;199(2):113–9.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) Case Definition Information for Healthcare Providers. Atlanta (USA): CDC; c2021 [2022 Mar 02]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html>.
- 6 Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):837–48.
- 7 Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2126456.
- 8 Parums DV. Editorial: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and the spectrum of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2021;27:e935005.
- 9 Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J, Bréchet N, et al. Coronavirus disease 2019 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest*. 2021;159(2):657–62.
- 10 Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020;26:100527.
- 11 Schlappbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr*. 2021;9:667507.

Correspondance:
Dr méd. Victoria Haindl
Universitätsklinik für
Intensivmedizin
Inselspital
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
[victoria.haindl\[at\]insel.ch](mailto:victoria.haindl[at]insel.ch)

L'essentiel pour la pratique

- Le MIS-A tout comme le MIS-C restent des maladies rares après une infection par le SARS-CoV-2, mais doivent néanmoins être détectés et traités rapidement. Il convient d'accroître la prise de conscience et d'y penser!
- En cas de fièvre et de paramètres inflammatoires accrus sans foyer infectieux évident, une infection antérieure par le SARS-CoV-2 doit être recherchée.
- En raison de l'évolution clinique potentiellement dramatique, une prise en charge précoce de médecine intensive par une équipe multidisciplinaire doit être considérée en cas d'établissement du diagnostic d'un MIS-A ou MIS-C.
- Le traitement immunomodulateur par méthylprednisolone et immunoglobulines ainsi que l'acide acétylsalicylique présentent d'un pronostic favorable.