

Maladie de Kawasaki et SARS-CoV-2

Isabelle Melki

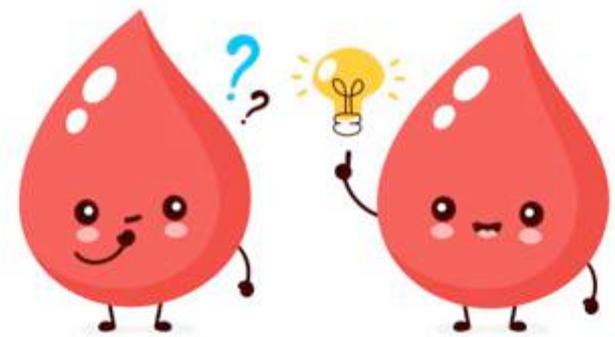
isabelle.melki@aphp.fr

Hôpital Robert Debré, Paris

Centre de référence Rhumatismes inflammatoires et les maladies Auto-Immunes Systémiques rares de l'Enfant (RAISE)



Plan



1. Généralités – Epidémiologie

2. Maladie de Kawasaki « classique »

3. Physiopathologie ?

4. Traitement et prise en charge

5. COVID-19 en pédiatrie

6. Réactions inflammatoires post SARS-CoV-2 mimant une maladie de Kawasaki

7. En pratique ?



Maladies inflammatoires en pédiatrie

Arthrites juvéniles idiopathiques

Uvéites

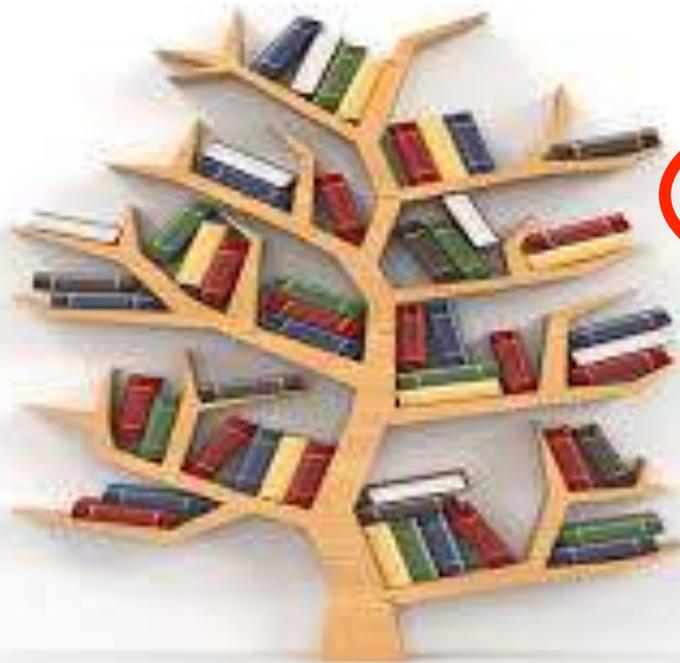
Syndromes auto-inflammatoires

Connectivites

Vascularites

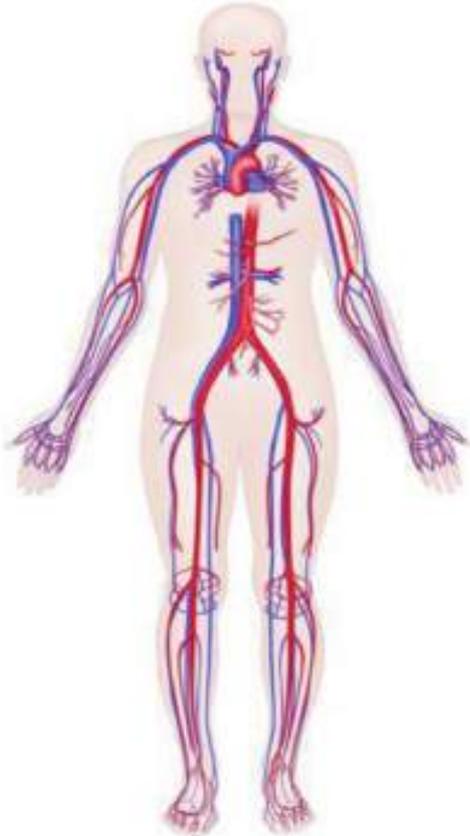
Granulomatoses

Interféronopathies



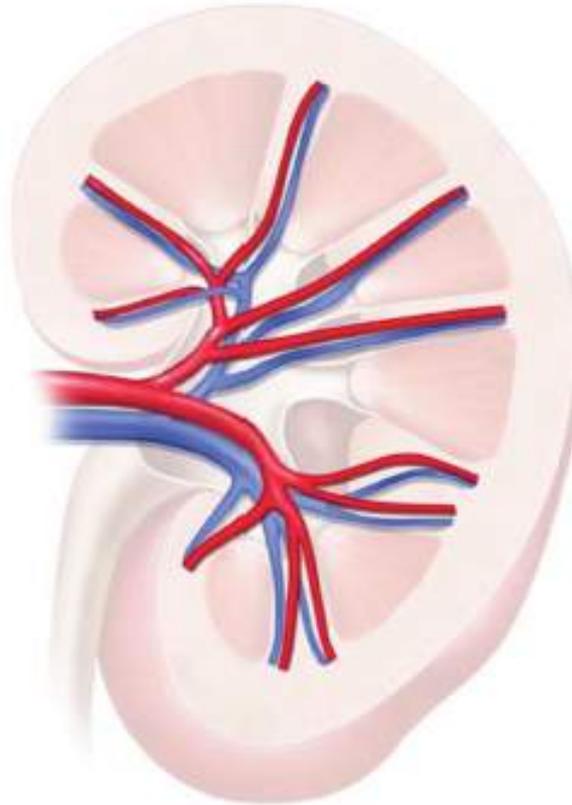
Taille des vaisseaux atteints

Large Vessels



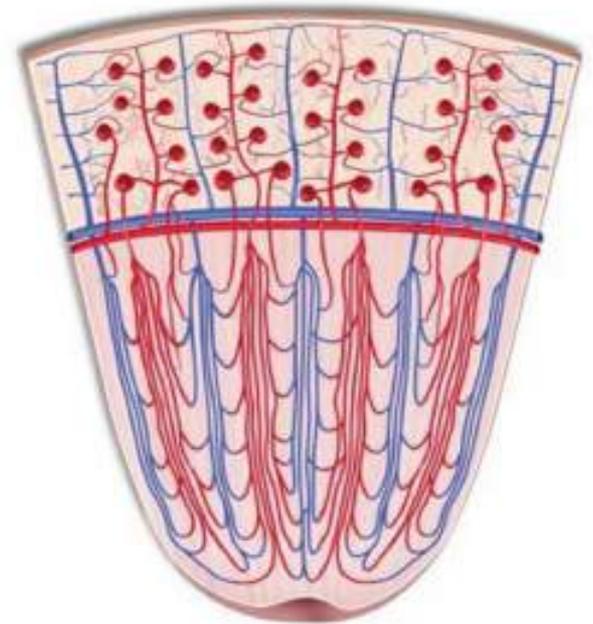
Aorte + branches principales

Medium Vessels



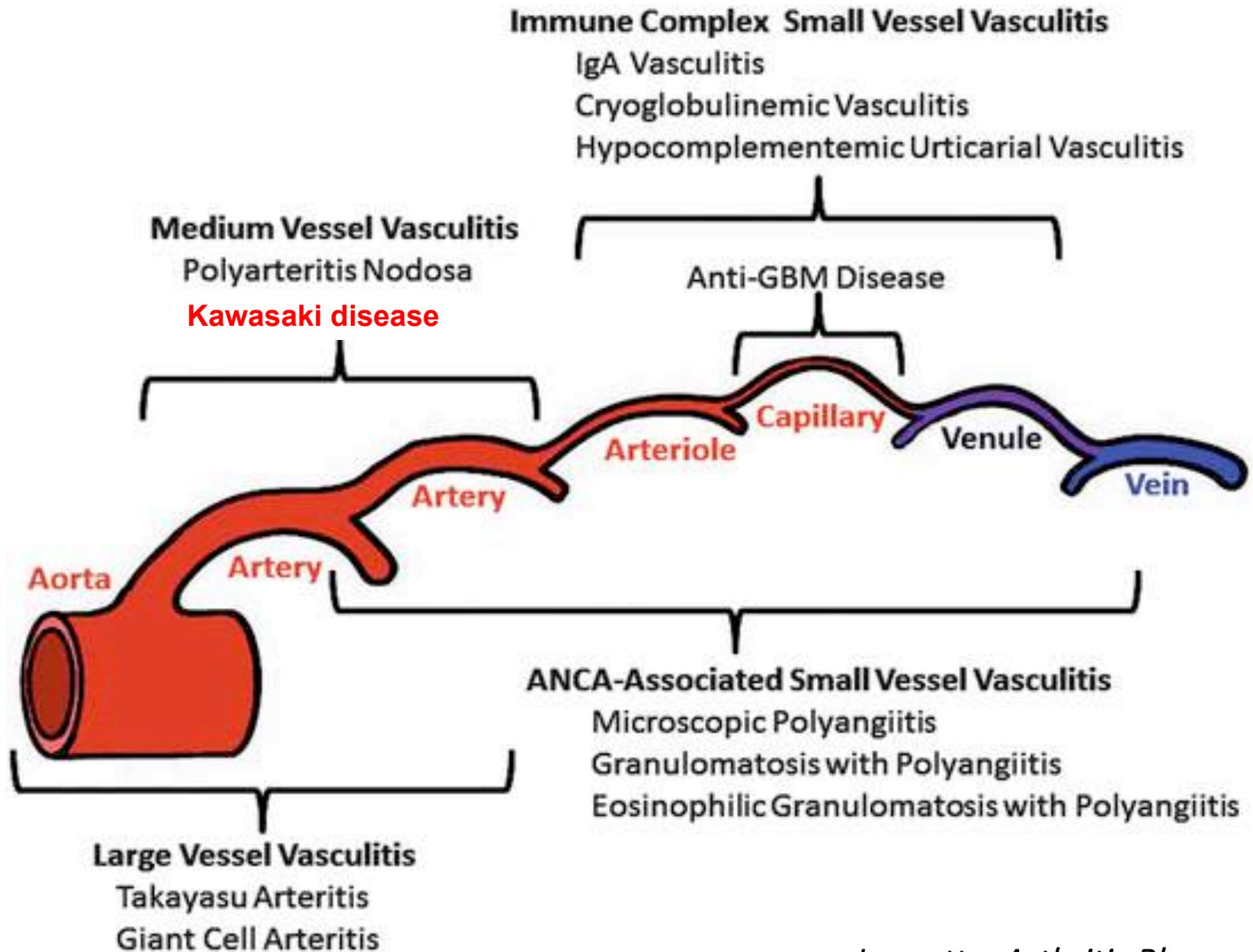
Principales artères viscérales + branches

Small Vessels



Artérioles, capillaires et veinules

Nomenclature de Chapel Hill 2012



En pédiatrie :

- **Purpura rhumatoïde**

= Vascularite la plus fréquente de l'enfant

- **Maladie de Kawasaki**

= Vascularite la plus fréquente du jeune enfant

80% < 5 ans

- **Vascularites monogéniques**

rare, début pédiatriques ++

- DADA2 (déficit en ADA2)
- HA20 (haplo-insuffisance en A20)

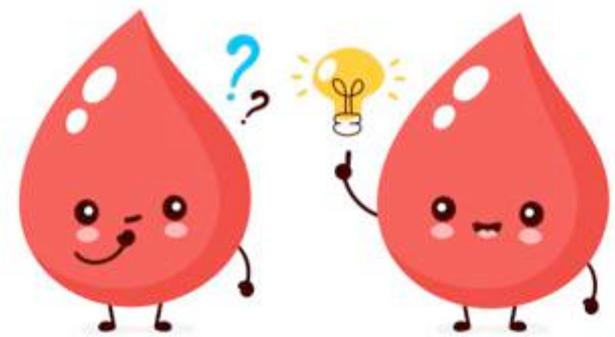
Epidémiologie

- Première cause de cardiopathie acquise de l'enfant
- Anévrisme de la maladie de Kawasaki responsables de 5% syndromes coronarien chez les adultes <40a
- Maladie fatale <0.1% au Japon

Epidémiologie

- Plus fréquente chez le garçon : *sex ratio* de 1.5/1
- Tous groupes ethniques
- Tous les âges pédiatriques (**85 % des cas avant 5 ans**) ;
âge médian \approx 2 ans
- Tranche d'âge la plus touchée = [6 mois - 5 ans]
- Patients <1 an ou >8 ans : rares mais risque plus élevé d'anévrisme coronaire

Plan



1. Généralités – Epidémiologie
- 2. Maladie de Kawasaki « classique »**
3. Physiopathologie ?
4. Traitement et prise en charge
5. COVID-19 en pédiatrie
6. Réactions inflammatoires post SARS-CoV-2 mimant une maladie de Kawasaki
7. En pratique ?



Daniel, 9 mois

Mon nom est rouge !

Consultation pour :

- Fièvre à J8 à 40°C + frissons
- Eruption cutanée à J1-2
- AEG

- CRP 25 à J7 puis 90 à J8
- Hyperleucocytose à 15 500 PNN et lymphopénie à 800





Maladie de Kawasaki



Tomisaku Kawasaki

1961 premier cas

1967 première description

Syndrome de Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème
2. Conjonctivite bilatérale
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption) plus tardivement desquamation
4. Chéilite, pharyngite et/ou glossite
5. ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales

Critères Mineurs :

non exhaustifs

- Rares mais graves :
 - Péricardite
 - Insuffisance cardiaque
 - Angor
- Irritabilité +++
- Diarrhée, dls abdominales, vomissements, ictère
- Arthralgies, arthrites
- Hydrocholécyste
- Réactivation de la cicatrice de BCG
- Neuroméningées rares (simple réaction lymphocytaire inflammatoire ou méningo-encéphalite avec convulsions
- Pleuropulmonaires ou ORL

Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème

2. Conjonctivite bilatérale
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption) plus tardivement desquamation
4. Chéilite, pharyngite et/ou glossite
5. ADP rétrocervicales $> 1,5$ de Φ bilatérales



Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème
- 2. Conjunctivite bilatérale non purulente**
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption) plus tardivement desquamation
4. Chéilite, pharyngite et/ou glossite
5. ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm

de Φ bilatérales



Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème
2. Conjonctivite bilatérale
3. **Atteinte des extrémités**
(œdème, éruption)
plus tardivement
desquamation
- Chéillite, pharyngite et/ou glossite
- ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales



Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème
 2. Conjonctivite bilatérale
 3. **Atteinte des extrémités**
(œdème, éruption)
plus tardivement
desquamation
- Chéilite, pharyngite et/ou glossite
 - ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales



Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants

1. Exanthème
2. Conjonctivite bilatérale
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption) plus tardivement desquamation
4. **Chéilite, pharyngite et/ou glossite**
5. ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales



E. Bourrat



Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème
2. Conjonctivite bilatérale
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption) plus tardivement desquamation
4. Chéilite, pharyngite et/ou glossite
5. **ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales**



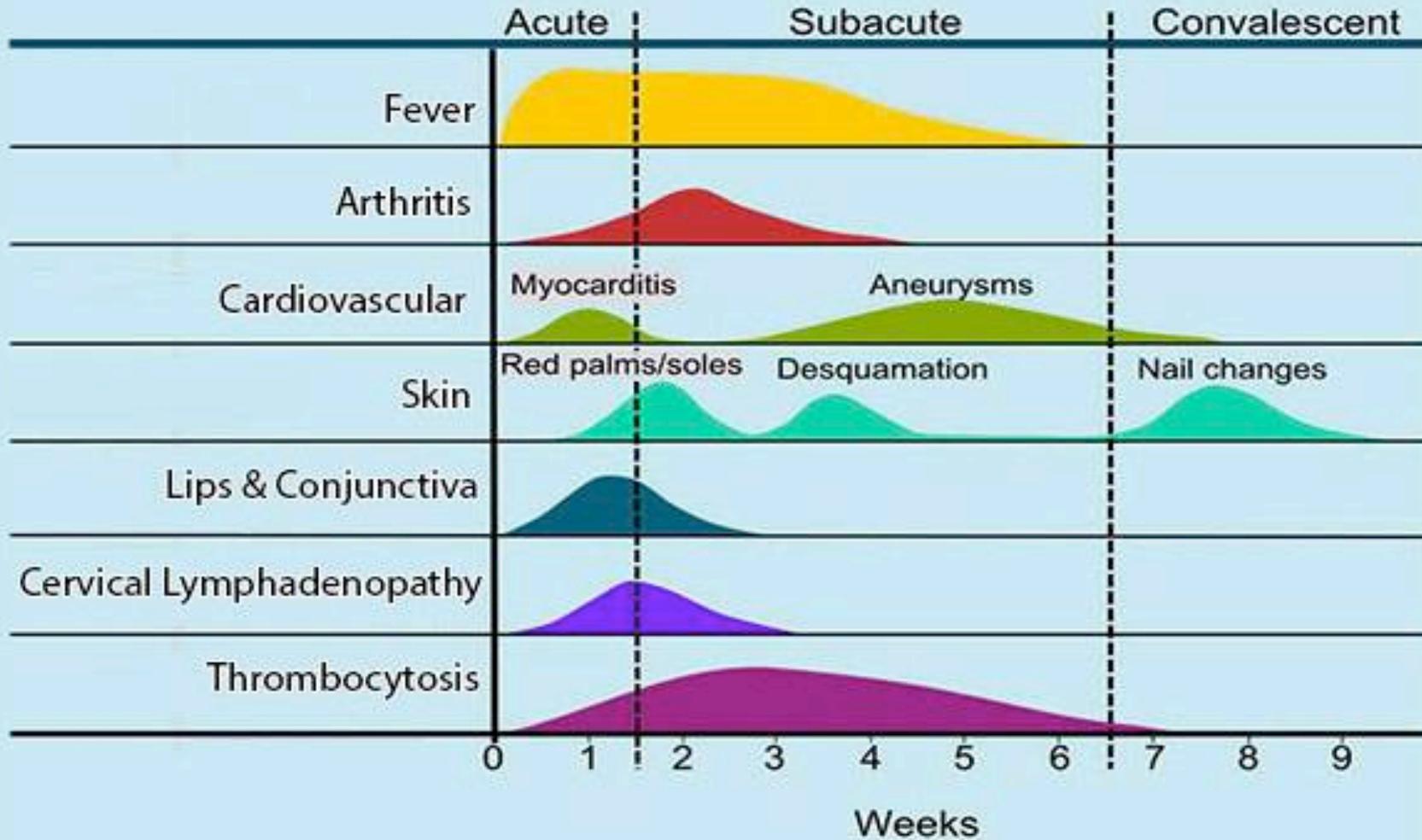
Critères diagnostiques

Table 2 Kawasaki disease: diagnostic criteria. KD may be diagnosed with fewer than 4 of these features if coronary artery abnormalities are detected

Criterion	Description
Fever	Duration of 5 days or more PLUS 4 of 5 of the following:
1. Conjunctivitis	Bilateral, bulbar, non-suppurative
2. Lymphadenopathy	Cervical, often >1.5 cm
3. Rash	Polymorphous, no vesicles or crusts
4. Changes in lips or oral mucosa	Red cracked lips; 'strawberry' tongue; or diffuse erythema of oropharynx
5. Changes of extremities	Initial stage: erythema and oedema of palms and soles Convalescent stage: peeling of skin from fingertips

Interrogatoire +++ les signes présents peuvent par la suite disparaître

Les manifestations cliniques



Syndrome de Kawasaki ?

Critères majeurs :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème
2. Conjonctivite bilatérale
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption) plus tardivement desquamation
4. Chéilite, pharyngite et/ou glossite
5. ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales

Critères Mineurs :

non exhaustifs

- Rares mais graves :
 - Péricardite
 - Insuffisance cardiaque
 - Angor
- Irritabilité +++
- Diarrhée, dls abdominales, vomissements, ictère
- Arthralgies, arthrites
- Hydrocholécyste
- Réactivation de la cicatrice de BCG
- Neuroméningées rares (simple réaction lymphocytaire inflammatoire ou méningo-encéphalite avec convulsions)
- Pleuropulmonaires ou ORL

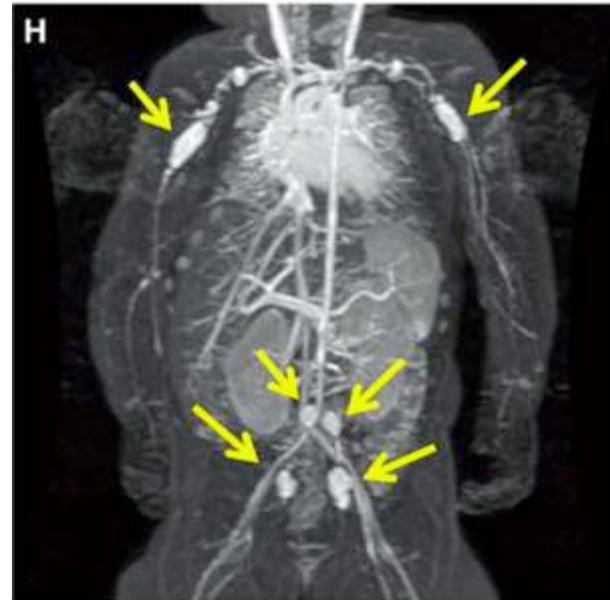
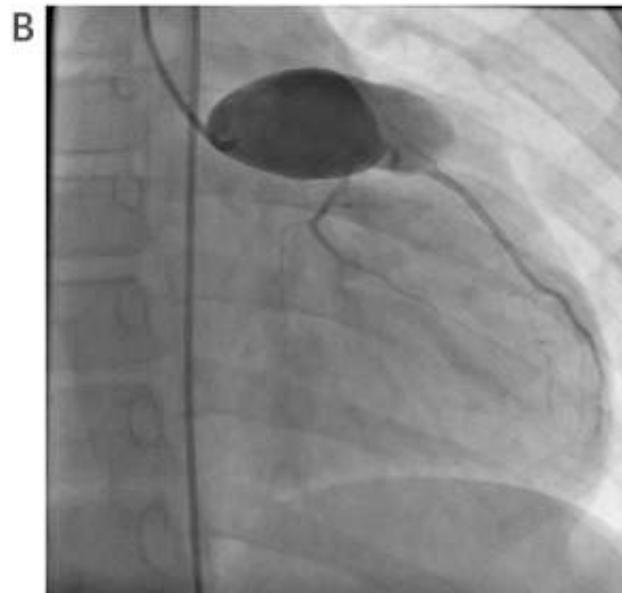
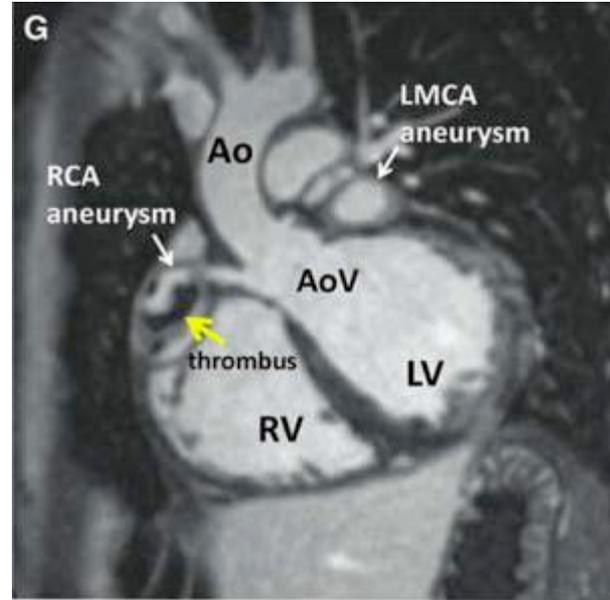
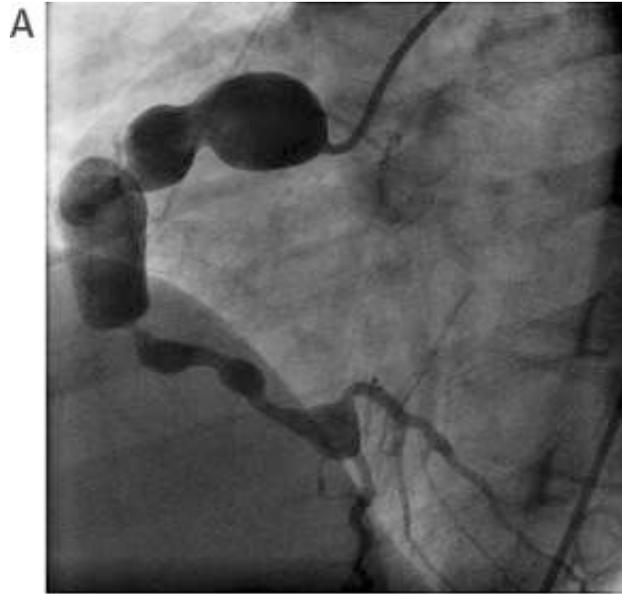
Syndrome de Kawasaki ?



Critères Mineurs : non exhaustifs

- **Rares mais graves :**
 - **Péricardite**
 - **Insuffisance cardiaque**
 - **Angor**
- Irritabilité +++
- Diarrhée, dls abdominales, vomissements, ictère
- Arthralgies, arthrites
- Hydrocholécyste
- Réactivation de la cicatrice de BCG
- Neuroméningées rares (simple réaction lymphocytaire inflammatoire ou méningo-encéphalite avec convulsions)
- Pleuropulmonaires ou ORL

Sans traitement → 20-25% anévrysmes coronaires



Suspicion de Kawasaki ?

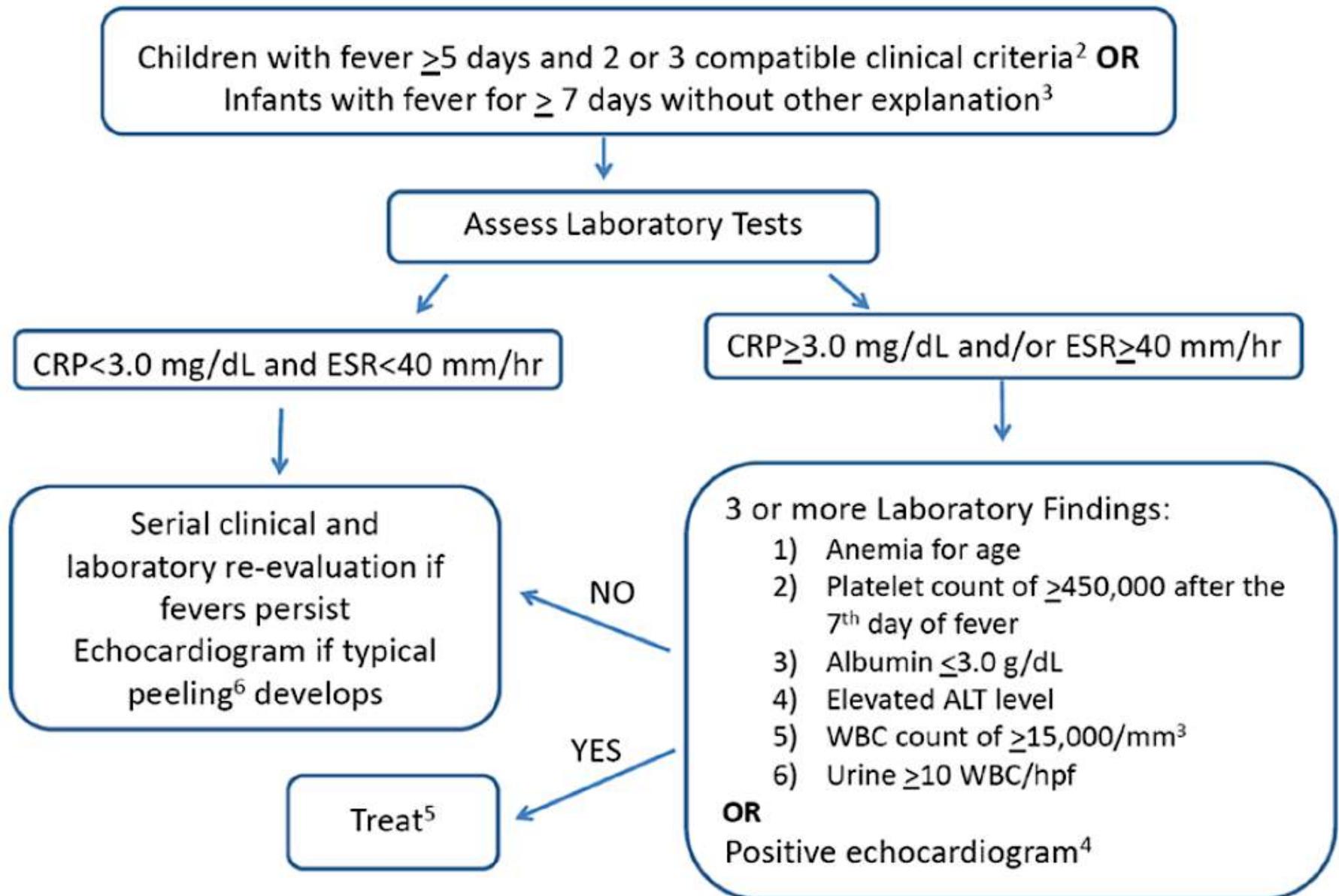
Bilan biologique

- NFS + plaquettes :
 - Hyperleucocytose
 - Thrombocytose
 - Anémie inflammatoire
- Syndrome inflammatoire
 - VS accélérée
 - Fibrinogène
 - CRP
- ASAT/ALAT
- Albumine : hypoalbu
- Iono sang (hypoNa)
- Ferritine ! (SAM ?)
- Cholestérol bas/TG élevés
- (Cytokines proinflammatoires)

Explorations morphologiques

- Echographie abdominale : hydrocholecyste
- ECG
- Echographie cardiaque

Conduite à tenir devant une forme incomplète



Diagnostics différentiels à la MK

Infections virales	Rubéole Adénovirus Entérovirus Primo infection EBV Primo infection CMV
Infections parasitaires	Toxoplasmose
Infections bactériennes	Scarlatine Sd choc toxique Staphylococcique Adénite cervicale suppurée Griffes du chat Leptospirose
Intoxication	Acrodynie au mercure
Réactions médicamenteuses	Réaction d'hypersensibilité Stevens-Johnson
Maladies Auto-immunes	AJI (Still) PAN Sarcoïdose PFAPA

Considérer le diagnostic différentiel de MK si :

Nourrisson < 6 mois

+ fièvre prolongé et irritabilité

Nourrisson avec fièvre prolongée

+ méningite aseptique non expliqué

Nourrisson ou enfants avec fièvre prolongée

+ un choc non expliqué, cultures neg

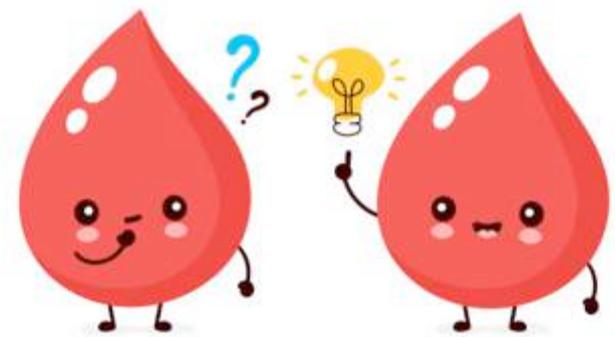
Nourrisson ou enfants avec fièvre prolongée

+ adénite cervicale sans réponse aux AB

Nourrisson ou enfants avec fièvre prolongée

+ phlegmon rétro-pharyngée ou paratrachéal sans réponse aux AB

Plan

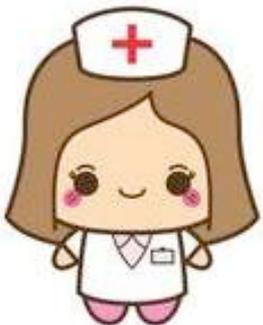


1. Généralités – Epidémiologie
2. Maladie de Kawasaki « classique »
- 3. Physiopathologie ?**
4. Traitement et prise en charge
5. COVID-19 en pédiatrie
6. Réactions inflammatoires post SARS-CoV-2 mimant une maladie de Kawasaki
7. En pratique ?





**Connait-on les causes
de la maladie de Kawasaki ?**



Gènes de susceptibilité

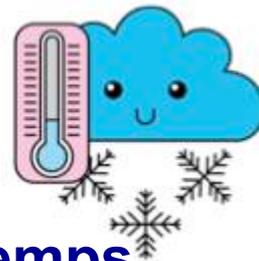
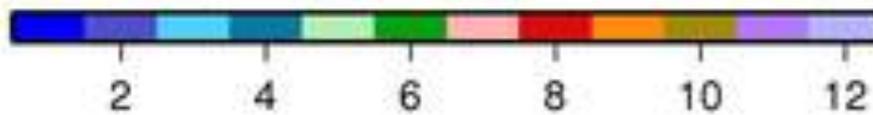
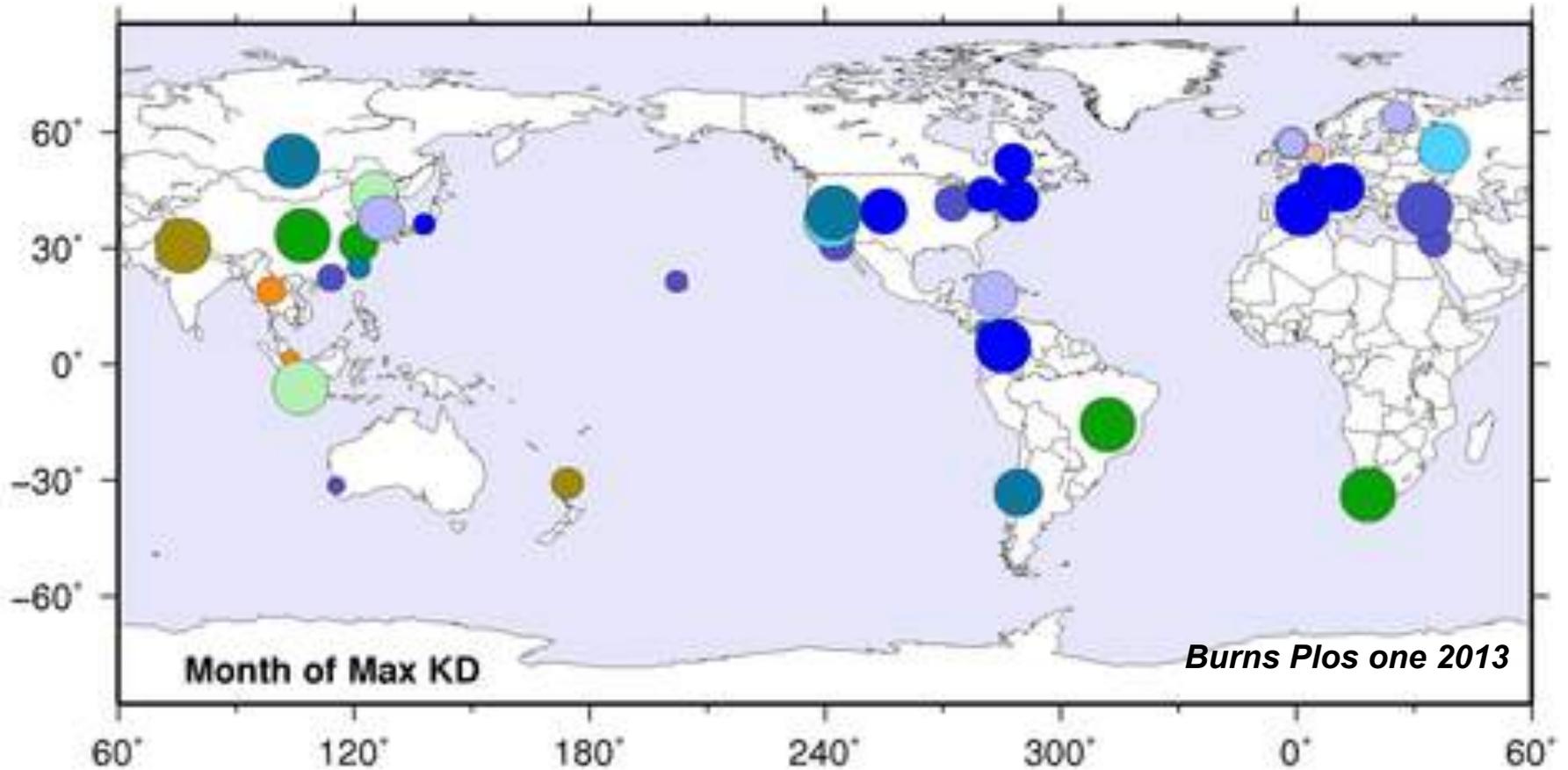


Table 2. Genes Implicated in Susceptibility to KD With Replication in Independent Cohorts

Gene	Chromosome Location	Genetic Methods	Validation Populations	Potential Significance	Reference and Year
<i>FCGR2A</i>	1q23	GWAS	European descent, Taiwanese, Koreans, Han Chinese	Low-affinity receptor for Fc fragment of IgG; risk allele has lower binding affinity	Khor et al ⁶¹ 2011
<i>CASP3</i>	4q34-35	Linkage analysis Candidate gene study	Japanese, Taiwanese, Koreans, Chinese, Euro-Americans	Mediates apoptosis in immune cells and cardiomyocytes Risk allele decreases gene transcription	Onouchi et al ⁶² 2010
<i>HLA class II</i>	6p21.3	GWAS	Japanese, Taiwanese, Koreans	Activation marker for immune cells; antigen presentation	Onouchi et al ⁶³ 2012
<i>BLK</i>	8p23-22	GWAS	Japanese, Taiwanese, Koreans	B-cell receptor signal transduction	Onouchi et al ⁶³ 2012
<i>IPTKC</i>	19q13.2	Linkage analysis TDT	Japanese, Taiwanese, Koreans, Chinese, Euro-Americans	Negative regulator of calcineurin-NFAT signaling pathway; risk allele increases signaling	Onouchi et al ⁶⁴ 2008
<i>CD40</i>	20q12-13.2	GWAS	Japanese, Taiwanese, Koreans	Risk alleles associated with increased translation	Onouchi et al ⁶³ 2012

BLK indicates B-cell lymphoid kinase; CASP3, caspase 3; FCGR, Fc γ receptor; GWAS, genome-wide association study; HLA, human leukocyte antigen; IgG, immunoglobulin G; ITPKC, inositol 1,4,5-trisphosphate kinase-C; KD, Kawasaki disease; NFAT, nuclear factor of activated T cells; and TDT, transmission disequilibrium test.

Saisonnalité



➔ Plus fréquent pendant l'hiver et le début du printemps

Facteurs environnementaux ?

ATCD de maladie respiratoire

Exposition nettoyage de tapis

Eczéma

Usage de humidificateurs

Résidence proche de l'eau stagnante

Exposition périnatale Streptocoque groupe B
hospitalisation jeune l'enfance
infection bactérienne OR 2

... et à peu près toutes bactéries et virus

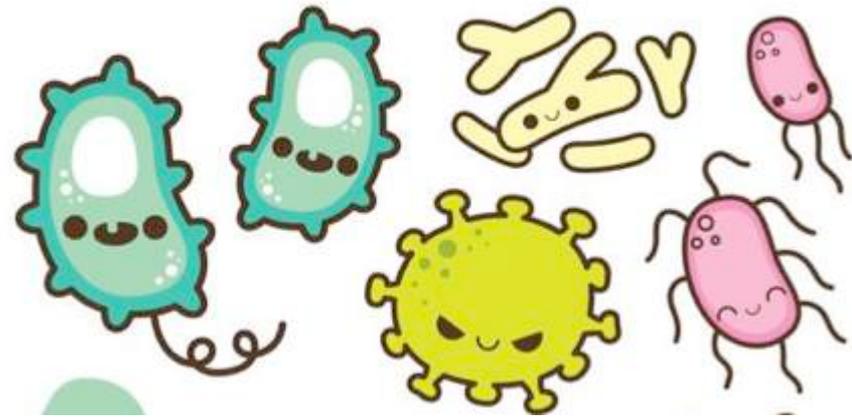


Coronavirus ≈ 7%

La plupart restent non confirmés



Hypothèses actuelles



1) Agent infectieux avec réplication dans les voies respiratoires

2) Ag ubiquitaire dans l'environnement



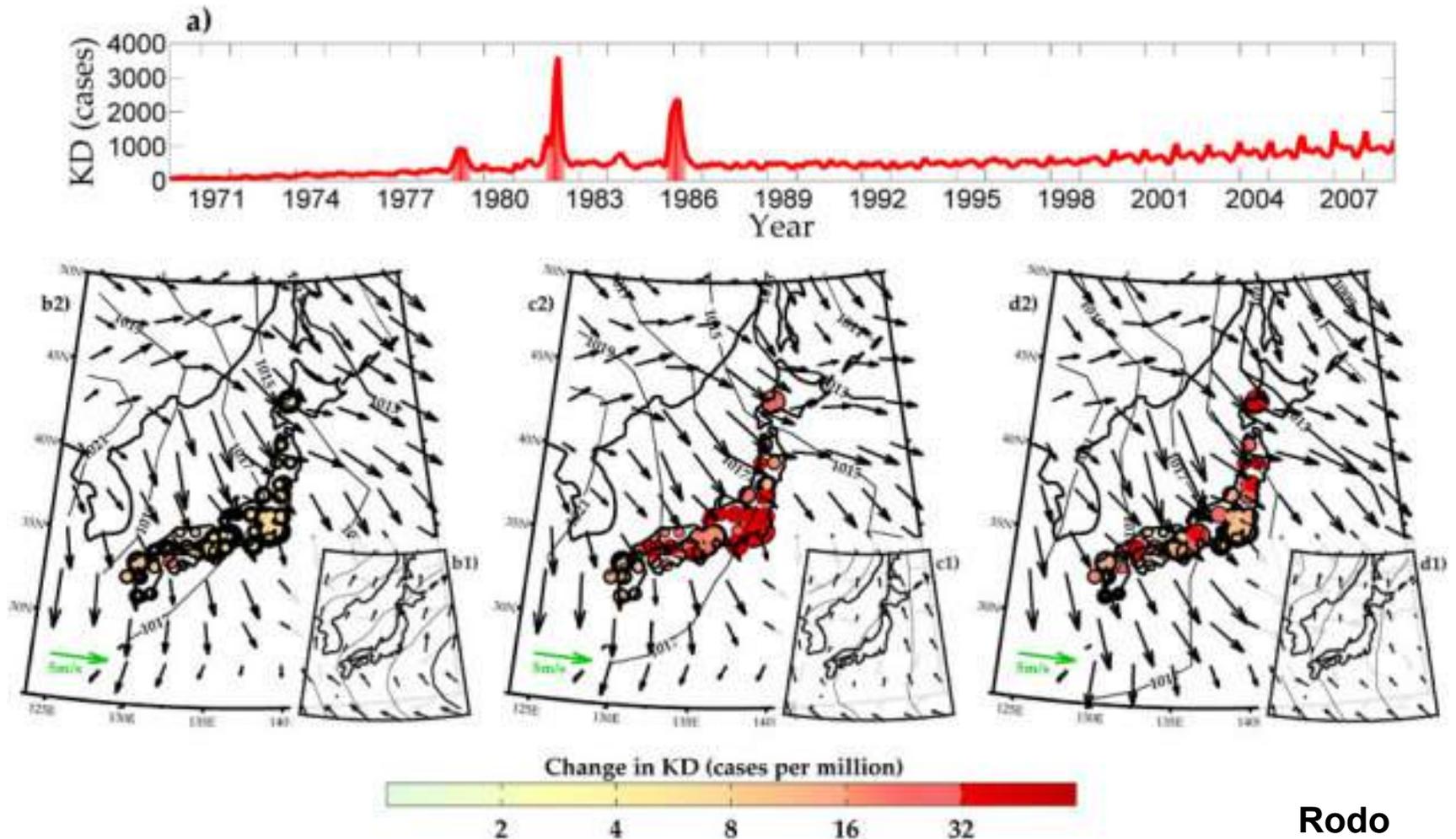
Burgner D . *Int J Infect Dis* 2005
Rowley AH. *Curr Opin Pediatr* 2007

Leung DY et al., *J pediatr* 2002.
Rowley AH *J Inf Dis* 2011

Les Vents de la Troposphere



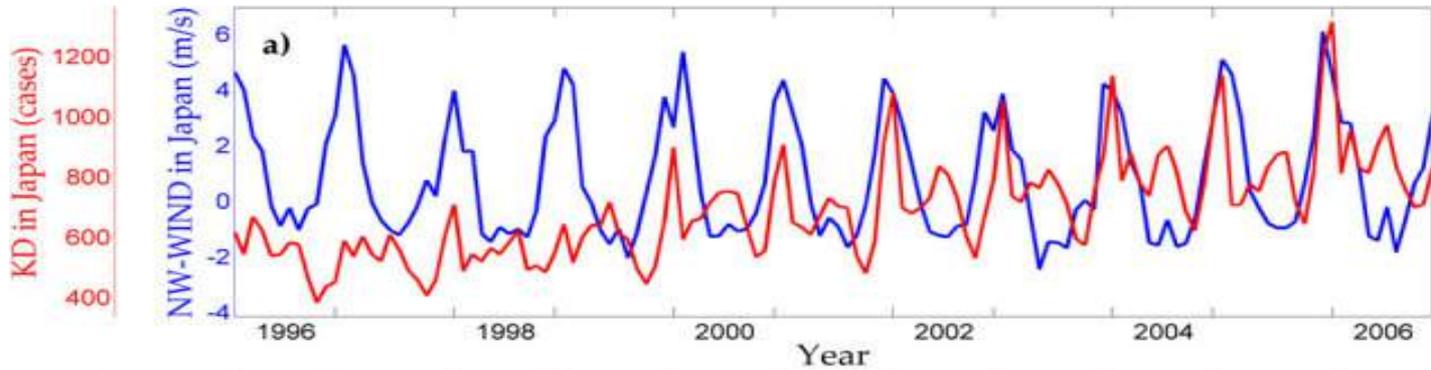
Epidémies de M Kawasaki en Japon



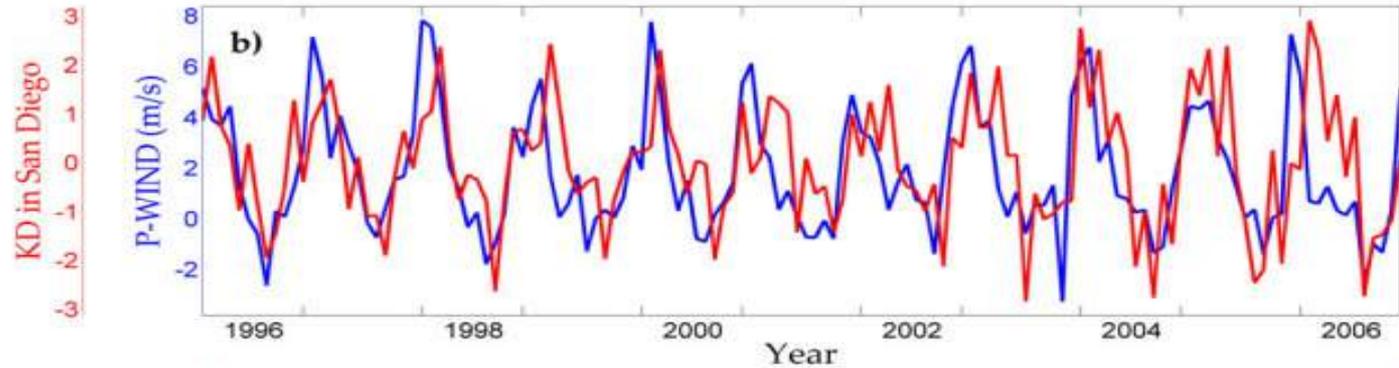
Coïncidence entre épidémies de MK et direction du vent atypique N-E

M Kawasaki et vents de surface en Japon, San Diego et Hawaï

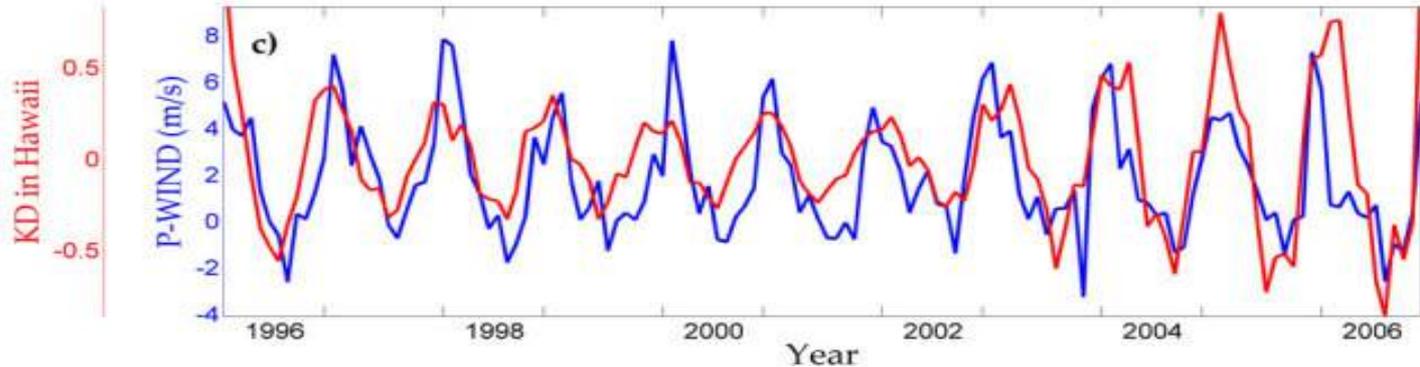
NW Wind



Pacific Zonal Wind



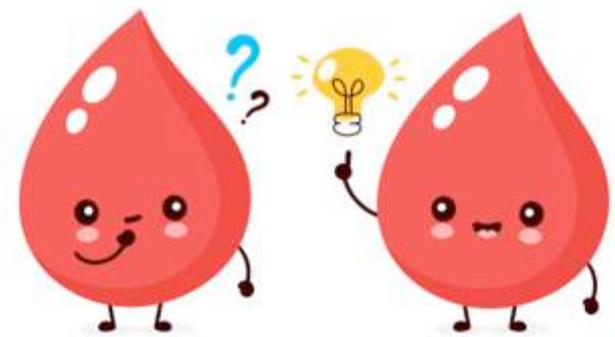
Pacific Zonal Wind



Rodo
2011

Coïncidence entre épidémies de MK et vent particuliers

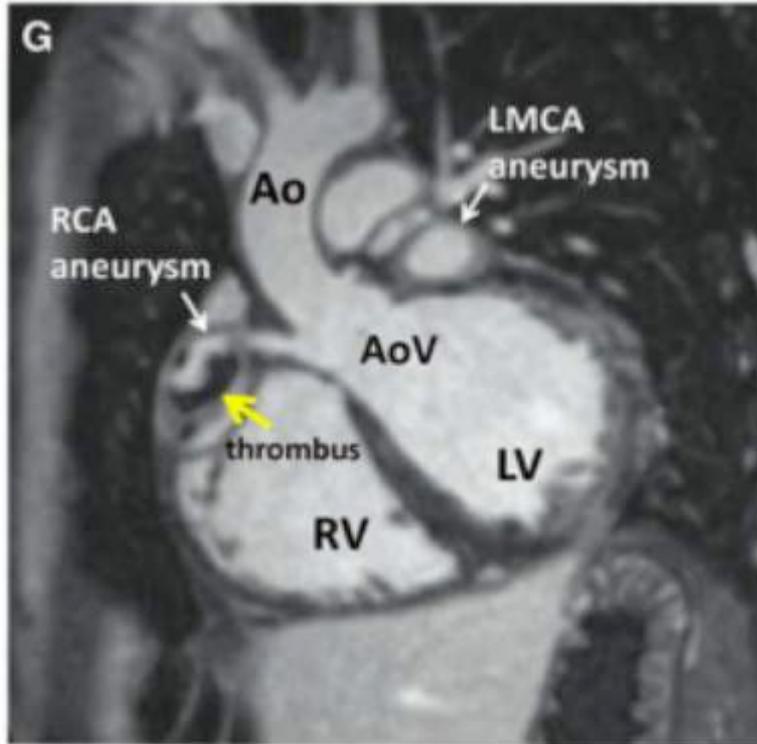
Plan



1. Généralités – Epidémiologie
2. Maladie de Kawasaki « classique »
3. Physiopathologie ?
- 4. Traitement et prise en charge / évolution**
5. COVID-19 en pédiatrie
6. Réactions inflammatoires post SARS-CoV-2 mimant une maladie de Kawasaki
7. En pratique ?



L'enjeu...



Anévrismes

Sans traitement 20-25%

1% anévrismes géants

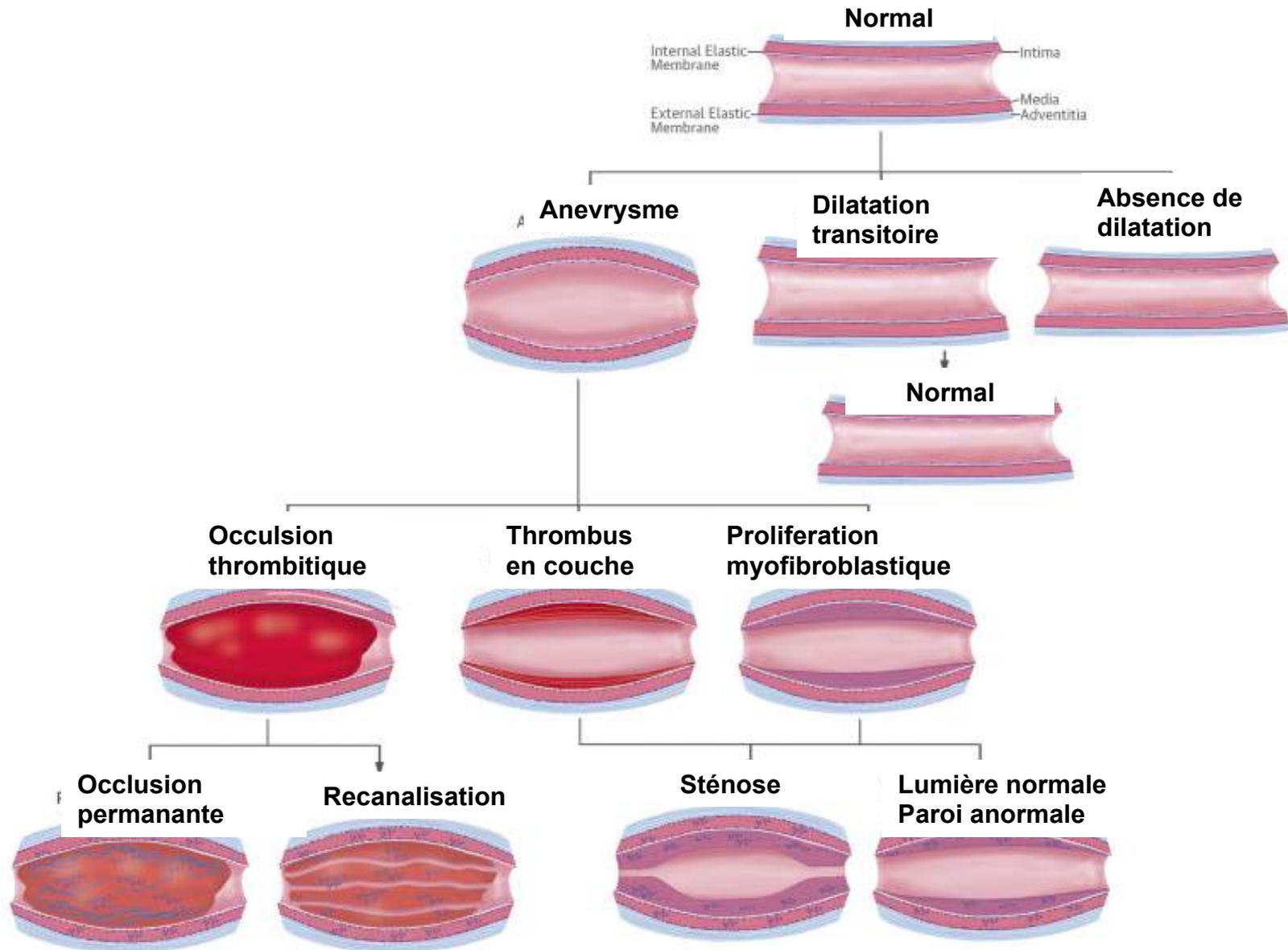


Classification des anévrismes selon Z-scores

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. Normal : | toujours <2 |
| 2. Dilatation : | 2 à <2.5 ou
si initialement <2 , régression du Z-score de ≥ 1 pdt l'évolution |
| 3. Anévrisme - petit : | $\geq 2,5$ à <5 |
| 4. Anévrisme - moyen : | ≥ 5 à <10 ,
et une dimensions mesuré $<8\text{mm}$ |
| 5. Anévrisme - large/géant: | ≥ 10 , ou
dimension mesure $>8\text{mm}$ |

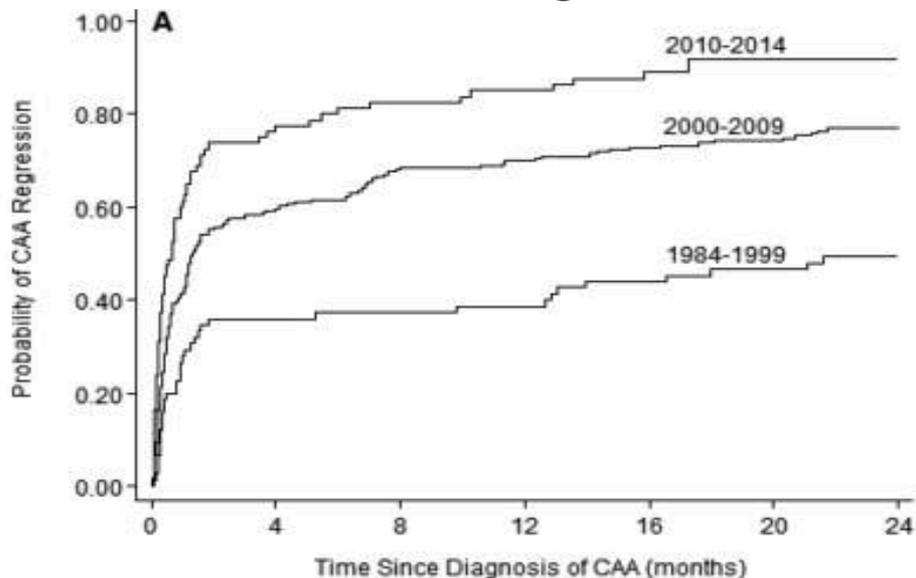


Evolution des anomalies coronariennes

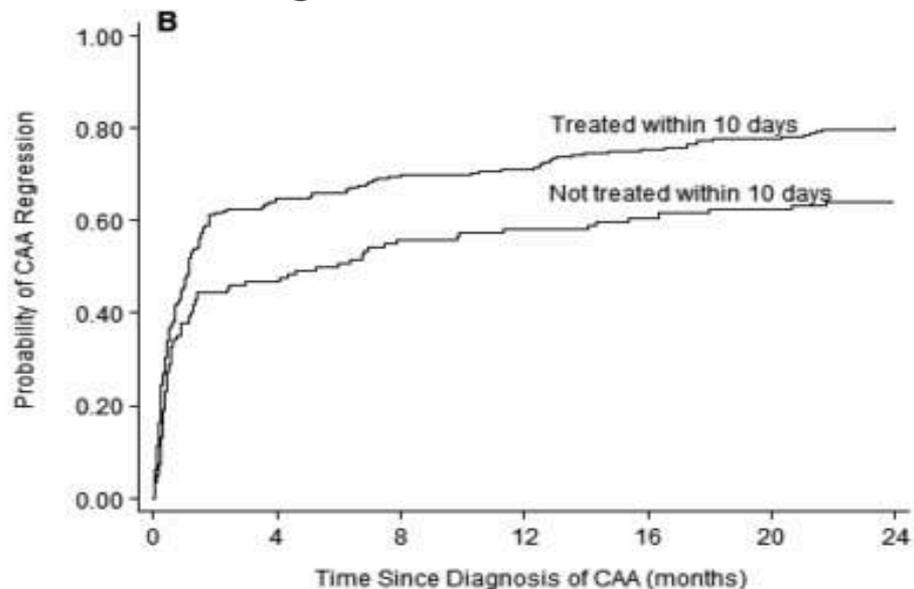


Probabilité de régression des anévrysmes

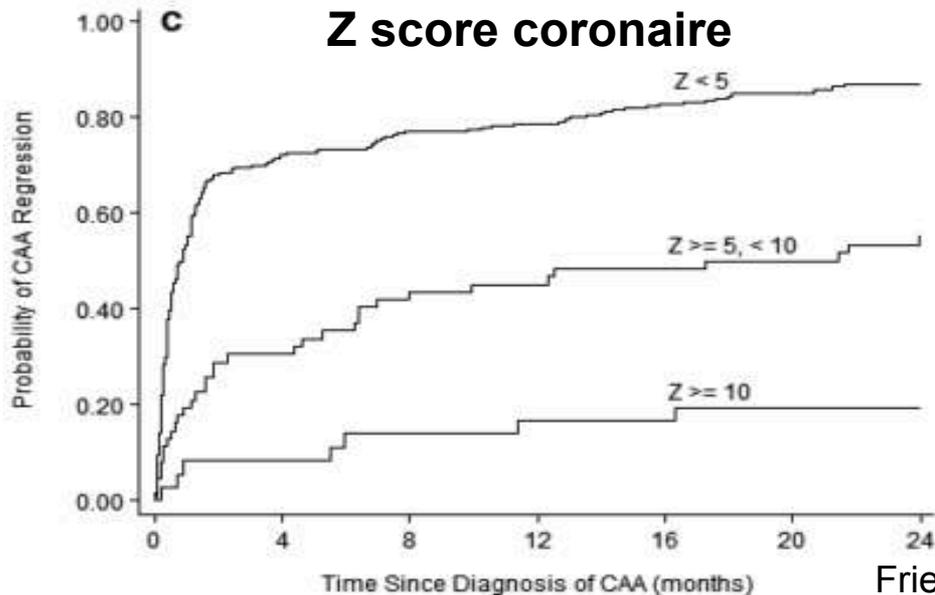
Année diagnostic



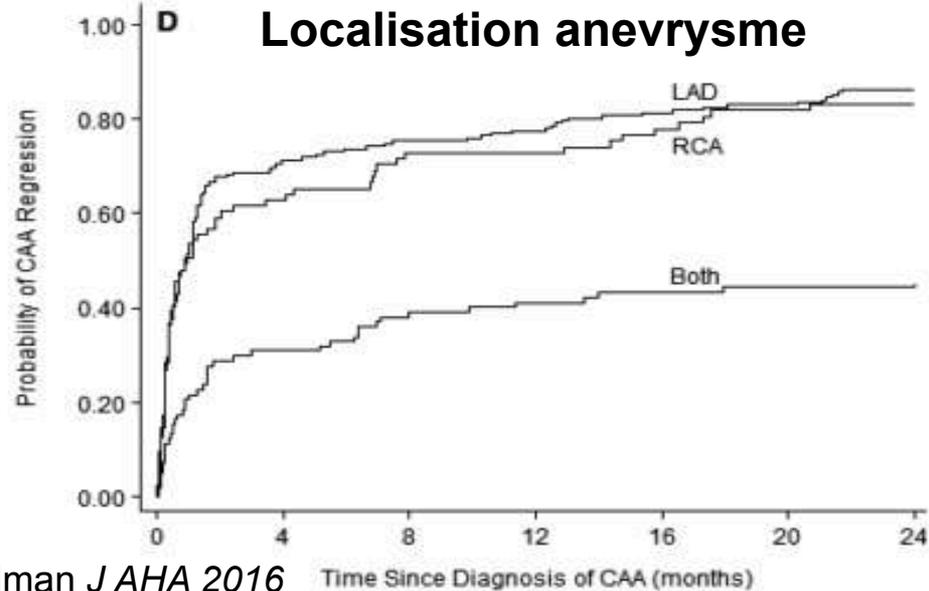
Ig < J10 de fièvre



Z score coronaire



Localisation anevrysme



Facteurs prédictifs de développement des anévrysmes

- **Age** < 1 an (et > 8 ans)
- Fièvre et éruption **prolongées >10j**
- **Persistance de la fièvre après 1^{ère} cure d'IgIV**
- **Sexe masculin**
- **Biologie ? → scores**
 - **CRP élevée malgré Ig**
 - **Hépatique**
 - **Anémie**
 - **Hypoalbuminémie**

Le traitement « classique »

1. Immunoglobulines polyvalentes forte dose 2g/kg



- * études randomisée contrôlée
- * méta-analyse
- * 2g/kg
- * en une seule perfusion mieux que multiples

2. Aspirine



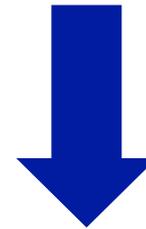
- * dose 30-50mg/kg/j vs 80-120mg/kg/j
- Méta-analyse = pas de différences

- * 3-5mg/kg/j après résolution - fièvre
- inflammation
- * durée 6 semaines
... et plus longtemps si anévrisme



Efficacité des Ig sur les anévrysmes

sans Ig 20-25%



avec Ig 5%

... si Ig entre J5-J10



Résistance à la 1^{ère} cure d'immunoglobulines

Définition ?

Fréquence ?

Résistance à la 1^{ère} cure d'immunoglobulines

Définition ?

**= Persistance de la fièvre à 36h après l'arrêt
des Ig**

Fréquence ?

10-20% des patients

Formes résistantes



Forme résistante

Persistance hyperthermie 36 heures après fin IgIV



Rescue

Corticoïdes

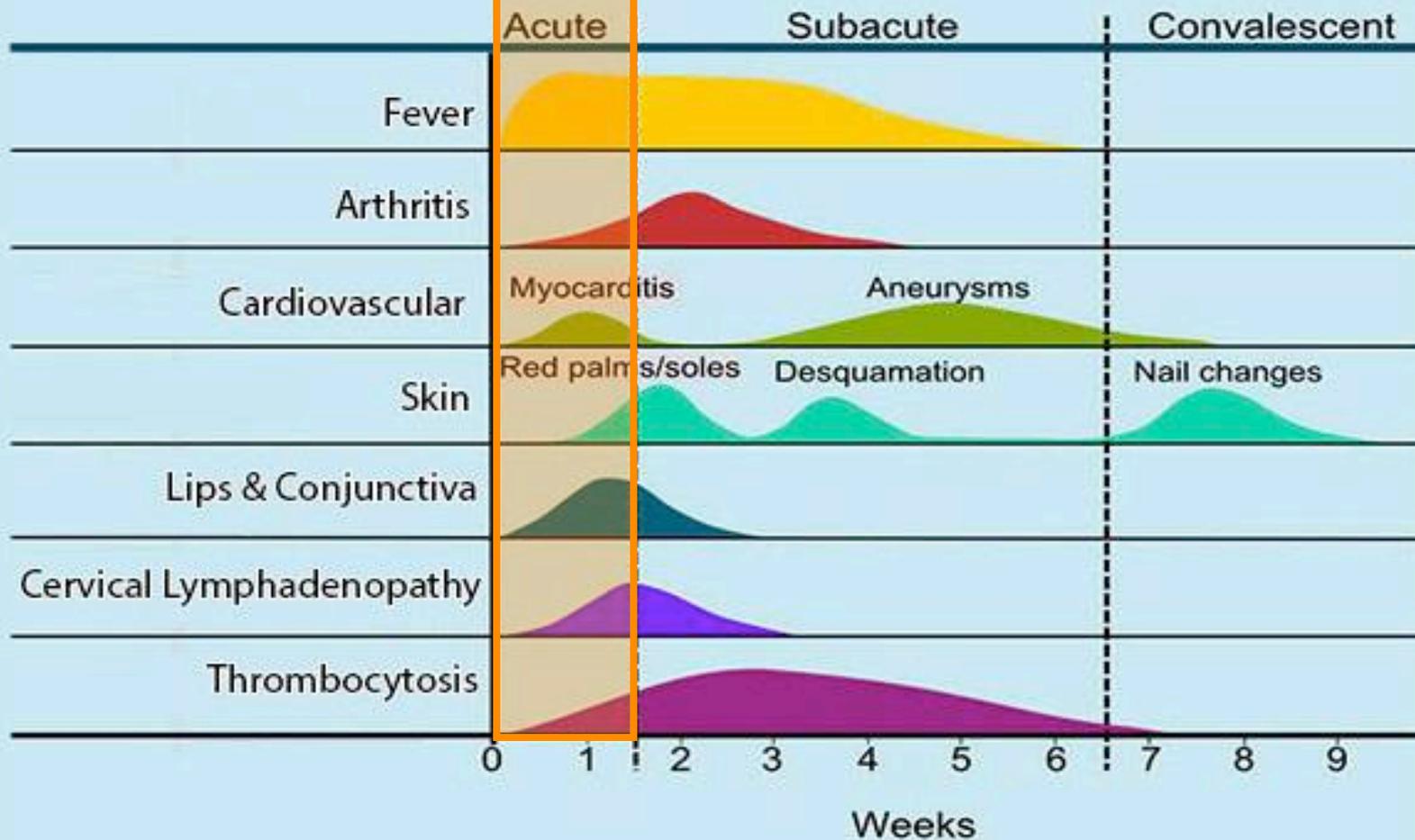
IgIV

IL-1RA
Anakinra

IL-6 i
Toxilizumab

**Identification des patients à haut risque
+ Intensification du traitement initiale**

Critères de mauvais pronostic



Suivi : Consultations + échocardiographie

Si évolution simple favorable sans anévrysmes :

Semaine 2

Semaine 6

1 an

Si évolution anomalies cardiaques / anévrysmes

visites plus fréquentes

à déterminer avec cardiologue

Aspirine/anticoagulant → normalisation

autres médicaments à visée cardio

La récurrence de la maladie est rare mais possible

Japon: revue 4560 patients :
≈ 3% des patients rechutent
5.21-6.89 épisodes par 1000 patient-années de suivi
le plus élevée dans les premières 2 années.

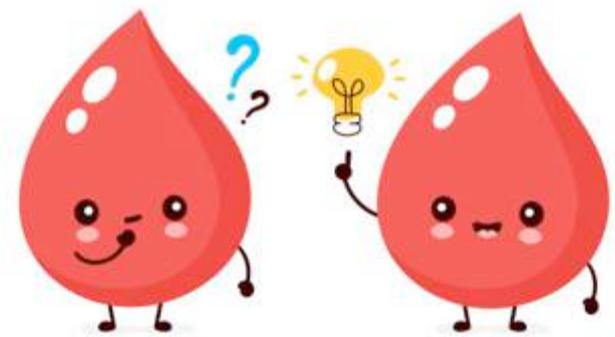
Étude comparative Japon / USA

1.7% USA population entière
3.5% origine asiatique, Iles pacifiques
3.5% Japan

Canada revue 1010 patients
2.9 épisodes par 1000 patient-années de suivi

Élevée dans population asiatiques plus basses pour d'autres ethnies

Plan



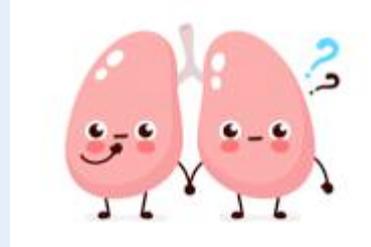
1. Généralités – Epidémiologie
2. Maladie de Kawasaki « classique »
3. Physiopathologie ?
4. Traitement et prise en charge
- 5. COVID-19 en pédiatrie**
6. Réactions inflammatoires post SARS-CoV-2 mimant une maladie de Kawasaki
7. En pratique ?



Contexte actuel

- **COVID-19 :**

- Formes graves chez l'adulte = SDRA
- Pas de forme grave chez l'enfant
- Enfant peu contagieux



- **Environ 3-4 semaines après le pic de SARS-CoV-2, alertes sanitaires :**

- Grande Bretagne (fin Avril 2020)
- Espagne (fin Avril 2020)
- Italie (fin Avril 2020)
- France (fin Avril 2020)
- New-York (début Mai 2020)
- Canada (début Mai 2020)

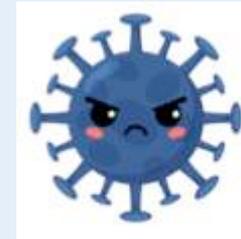
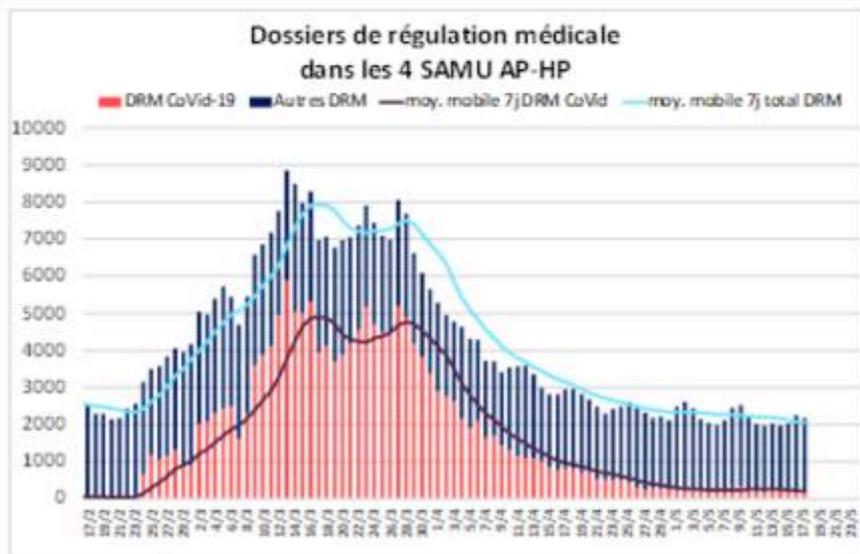


Tableau de bord AP-HP

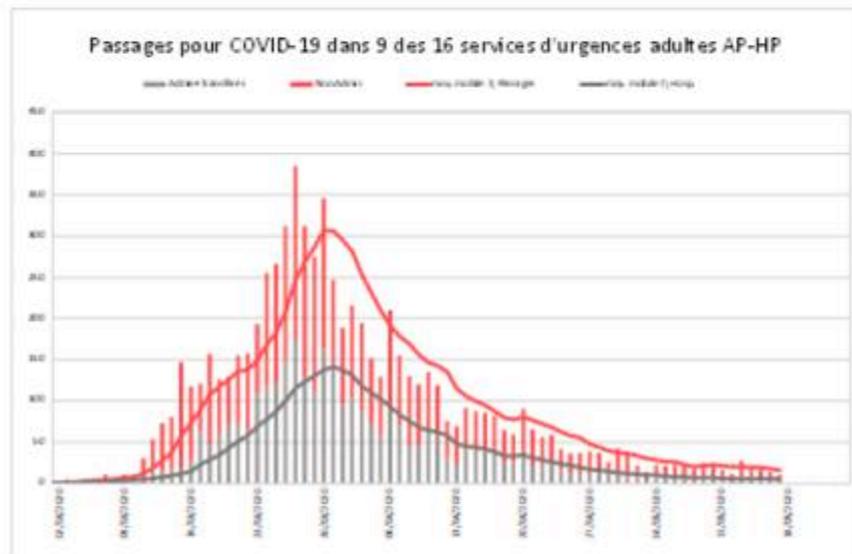
Synthèse en date du 17 mai 2020

Appels et prise en charge SAMU



Passages CoVid-19 / Autres diagnostics

Données Laure Beaujouan et Dominique Brun Ney – Sources e-cerveau





Santé
publique
France



Société Française
de Cardiologie
Filiale de Cardiologie
Pédiatrique et Congénitale



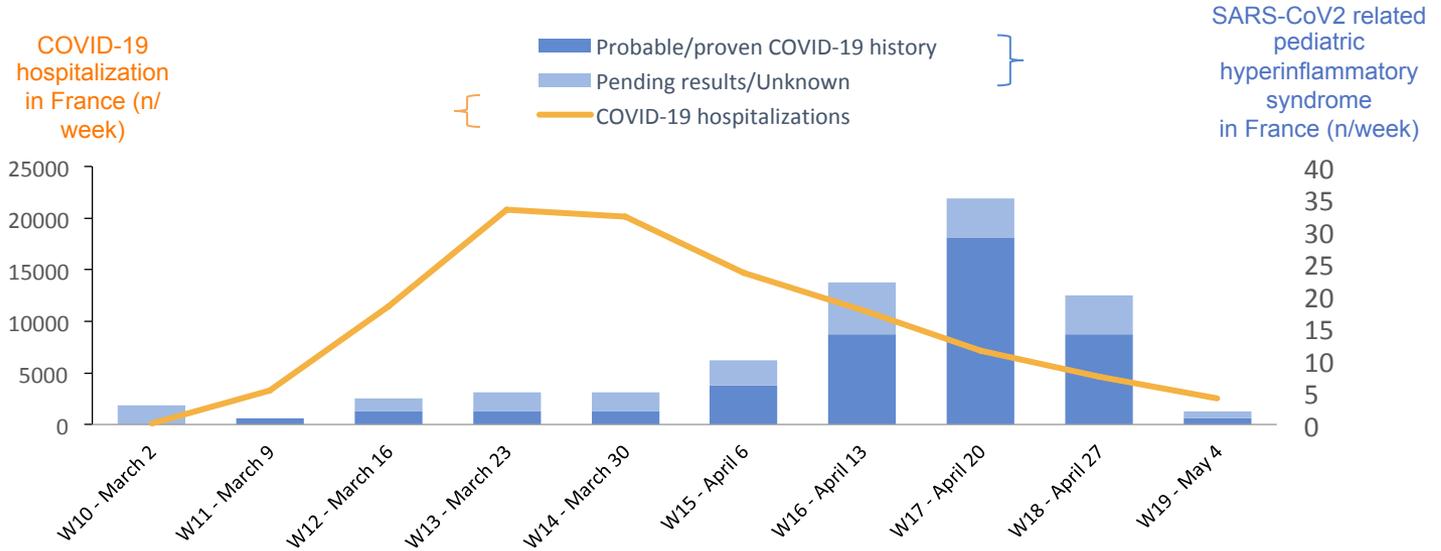
SOFREMIP

Société Francophone pour la Rhumatologie
& les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie

Reflexion COVID inflammation pédiatrique 13/05/2020

FAI2R, SFP, GFRUP, GPIP, SOFREMIP, Société de Cardiologie,
Santé publique France

Veille Santé Publique France : Premier résultats 13/05/2020



COVID-19 patients hospitalization



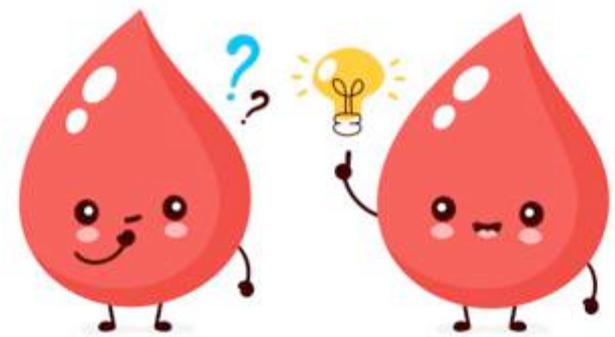
SARS-CoV2 related pediatric hyperinflammatory syndrome in France



Veille sanitaire nationale en France

- Le 15/05/2020 à 13h : Maladies inflammatoires post SARS-CoV-2
 - **149 cas déclarés** probables/prouvés
 - 1 décès avec pathologie du neuro-développement sous-jacente (Marseille)
- À rapporter sur le pourcentage d'enfants infectés par le SARS-CoV-2

Plan



1. Généralités – Epidémiologie
2. Maladie de Kawasaki « classique »
3. Physiopathologie ?
4. Traitement et prise en charge
5. COVID-19 en pédiatrie
- 6. Réactions inflammatoires post SARS-CoV-2 mimant une maladie de Kawasaki**
7. En pratique ?





Bintou, D

Née le 08/04/2008

12 ans

70 kgs

Antécédents



- Familiaux:
 - Parents originaires du **Mali**, pas de consanguinité
 - 2 sœurs âgées de 15 et 13 ans en bonne santé
- Personnels : aucun en dehors d'un poids à +2DS / IMC +2DS

Histoire de la maladie

09/04/2020

→ **toux, myalgies, céphalées, douleurs abdominales et diarrhée.**

- Pas de notion de contagé.
- Pas de voyage récent.
- Depuis décembre 2019 : douleurs articulaires + fatigabilité plus marquée
- 11/04 : **Gene respiratoire + Syndrome de Raynaud**
- 15/04 : **Conjonctivite bilatérale + chéilite**



Histoire de la maladie

09/04/2020

→ **toux, myalgies, céphalées, douleurs abdominales et diarrhée.**

- Pas de notion de contagé.
- Pas de voyage récent.
- Depuis décembre 2019 : douleurs articulaires + fatigabilité plus marquée
- 11/04 : **Gene respiratoire**
- 15/04 : **Conjonctivite bilatérale + chéilite**

17/04 : Consultation aux urgences

- **AEG, conjonctivite bilatérale, érythème généralisé + mains/pieds**
- Respiratoire : **Polypnée superficielle** sans signes de lutte **FR=50/min.**
- Neurologique : **syndrome méningé, confusion, désorientation.** Score de Glasgow 15.
- Digestif : **douleurs abdominales diffuses, hépatomégalie à 2TD**



Histoire de la maladie



Biologie:

- **Syndrome inflammatoire** : GB 44 000/mm³ (PNN 39000/ et CRP 252 mg/L.
- **Insuffisance rénale aiguë** : urée 35 mmol/L, créatinine 141 µmol/L.
- **Cytolyse hépatique** 12N
- Hemostase normale
- PL: GR 3/mm³, **GB 24/mm³**, protéinorachie 0,29 g/L, glycorachie 3,2 mmol/L. Direct (-) Culture (-)
- TDM thoracique (suspicion de COVID19) : normal

→ ATB : CLAFORAN, ZOVIRAX, DALACINE

→ Transfert en réanimation

Evolution en réanimation

- Respiratoire : VS + O2 nocturne → **crépitants** en base gauche
- Hémodynamique :
 - **Lactate 4 mmol/L**, contrôlée 2,1 mmol/L
 - **Troponinémie 43 ng/L** à l'arrivée, contrôlée 46 ng/L
 - ECG : normal
 - ETT : cœur de fonction et de morphologie normales, coronaire droite (Z score +1,45), tronc commun (Zscore à -0,25), IVA (Zscore à -1) et circonflexe (Zscore à - 1,8).
- Infectieux : persistance fièvre. Arrêt Dalacine à J4. Poursuite Claforan et Zovirax.
 - **CRP 250mg/l et PCT 152, fibrinogène élevé (8g/L)**
 - ECBU : stérile (**leucocyturie aseptique**) et antigénurie pneumocoque négative.
 - Panel respiratoire négatif, **PCR COVID +, Ct >35 (fin de COVID)**
- Digestif :
 - Échographie abdo : **HSM** homogène + néphromégalie bilatérale.
 - **Pancréatite** : lipasémie à 215 U/L.
 - **Cytolyse** hépatique
- Ophtalmologique : **Kérato-conjonctivite bilatérale** avec baisse acuité visuelle et douleurs oculaires.
- Métabolique :
 - **Insuffisance rénale aiguë multifactorielle** et glomérulaire (créat 150 µmol/L, urée à 35 mmol/L)
 - **Hu+ Pu glomérulaire + Hypoalbuminémie à 15 g/L** (Perfusion d'albumine 1g/kg le 19/04)
 - Pas d'HTA initiale
 - **Hyponatrémie à 124 mmol/L** à l'arrivée
- Hématologique/immunitaire
 - Hb 10,4 g/dl, GB à 23220/mm³, **PNN à 18920, Ly à 1510** et **plaquettes à 253000/mm³**.
 - Stigmates d'activation macrophagique, sans SAM vrai : TG 5 - 6 mmol/L, **ferritine 1400 - 2500 ng/mL**

Hypothèses diagnostiques ?

Kawasaki complet

Critères majeurs :

- **Fièvre ≥ 5 jours** répondant mal au paracétamol

Et $\geq 4/5$ critères suivants :

1. Exanthème
2. Conjonctivite bilatérale
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption)
plus tardivement
desquamation
4. Chéilite, pharyngite et/ou glossite
5. ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales

Critères Mineurs :

non exhaustifs

- Rares mais graves :
 - Péricardite
 - Insuffisance cardiaque
 - Angor
- Irritabilité +++
- Diarrhée, dls abdominales, vomissements, ictère
- Arthralgies, arthrites
- Hydrocholécyste
- Réactivation de la cicatrice de BCG
- Neuroméningées rares (simple réaction lymphocytaire inflammatoire ou méningo-encéphalite avec convulsions)
- Pleuropulmonaires ou ORL

Hypothèses diagnostiques ?

COVID-19 ?

- **Infectieux:**

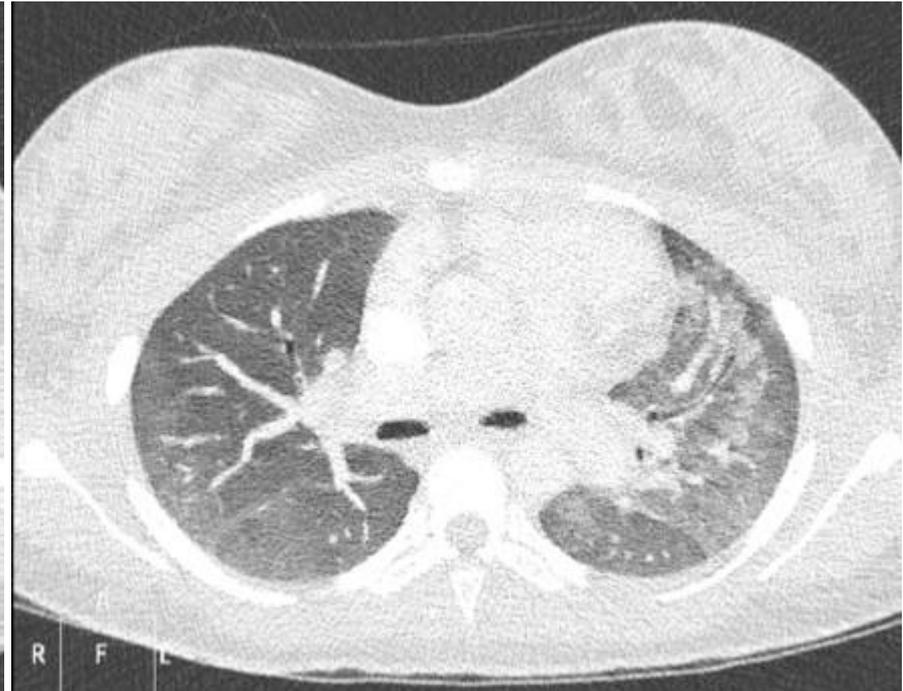
- **COVID-19** : PCR nasale SARS-CoV-2 +
- **Toxinique** : hémoculture négative. Poursuite Claforan, arrêt Dalacine
- **Infection herpétique** : PCR virales neg

- **Hématologique** : pas d'argument pour une hémopathie

- **Inflammatoire:**

- Lupus ? Consommation du complément, secondairement infirmée, absence d'Ac
- **Sd de Kawasaki complet** :
 - IgIV x1 avec bonne réponse initiale. Aspirine à dose anti aggrégante → Dexaméthasone +
 - Réapparition de la fièvre à H48 des IgIV
 - Aggravation respiratoire: majoration de la polypnée et oxygénodépendance
 - Apparition d'une HTA

TDM Thoracique



- Pneumopathie COVID
- Lupus?



Syndrome inflammatoire post SARS-CoV-2

- Jeune fille de 12 ans
 - tableau d'AEG
 - fièvre >12 jours
 - Atteintes : respiratoire, renale, neurologique, digestive, cutanée, articulaire et ophtalmologique
 - contexte de COVID-19
- Traitement :
 - IgIV x1 + Aspirine
 - Corticothérapie /atteinte respiratoire
- Evolution :
 - bonne, échographie normale
 - Normalisation clinique et du bilan sanguin

	Historical cohort (N=220)	Kawa-COVID-19 cohort (N=16)	p value
Median age [IQR]	2 [1,2-3,6]	10 [4,7-12,5}	<0.0001
Male gender	128/220 (58%)	8/16 (50%)	0.630
Clinical features: n (%)			
- Skin Rash	187/220 (85%)	13 /16 (81%)	0.718
- Hands and feet erythema/oedema	120/220 (54%)	11/16 (68%)	0.099
- Conjunctivitis	176/220 (80%)	15/16 (94%)	0.342
- Dry cracked lips	189/220 (85%)	14/16 (87%)	1.0
- Cervical lymphadp	114/220 (52%)	6/16 (37%)	0.309
Complete Kawasaki D:n(%)	142/220 (64%)	10/16 (62%)	1.0
Biological : median [IQR]			
- CRP (mg/L)	142 [95-197]	207 [162-236]	0.006
- Platelets (G/L)	383 [289-491]	188 [164-244]	<0.0001
- Lymphocytes (G/L)	3,08 [1,86-4,77]	1,15 [0,8-1,7]	<0.0001
- Natremia (mmol/L)	135 [134-137]	130 [127-134]	0.0003
- Albumin (g/L)	25 [22-28]	21 [19-23]	0.024
Echocardiography: n (%)	54/220 (26%)	11/16 (69%)	0.0004
- Myocarditis	3/220 (1%)	7/16 (44%)	0.0001
- Coronary dilations	42/220 (19%)	3 /16 (19%)	1.0
- Pericarditis	15/220 (7%)	4/16 (25%)	0.029
Resistance to single IVIg	45/220 (20%)	10/16 (62%)	0.004
Origin:			0,164
- Afro-Caribbean	67/187 (36%)	10/16 (62%)	0,056
- Middle east	44/187 (23%)	2/16 (12%)	0,532
- European	48/187 (27%)	4/16 (25%)	1.0
- Asia	28/187 (15%)	0/16	0,136

Kawa-COVID-19

Children 10 years [4.7-12.5]

M/F: 1

Neurological signs 56%

Conjunctivitis 94%

Red and cracked lips 87%

Respiratory signs 12%

Gastrointestinal signs
81%

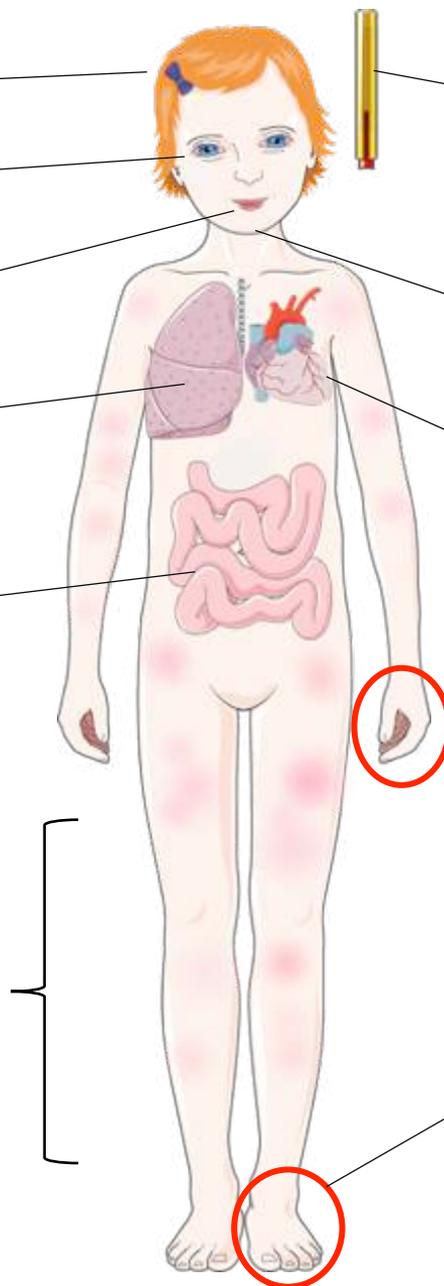
Diffuse skin rash 81%

Fever > 4 days
100%

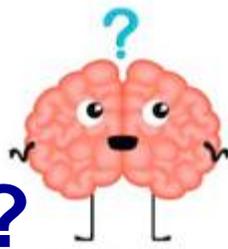
Cervical adenopathy >1.5cm 37%

Coronary dilations 19%
14% in severe forms
Pericarditis 25%
14% in severe forms
Myocarditis 44%
86% in severe forms

Hands and feet oedema,
Redness at palms and
soles 68%



Quand évoquer le syndrome hyperinflammatoire post SARS-CoV-2 ?



Signes constants :

- Fièvre ≥ 5 jours répondant mal au paracétamol
- Myocardite

Et parfois critères de Kawasaki :

1. Exanthème
2. Conjonctivite bilatérale
3. Atteinte des extrémités (œdème, éruption) plus tardivement
desquamation
4. Chéilite, pharyngite et/ou glossite
5. ADP rétrocervicales $> 1,5$ cm de Φ bilatérales

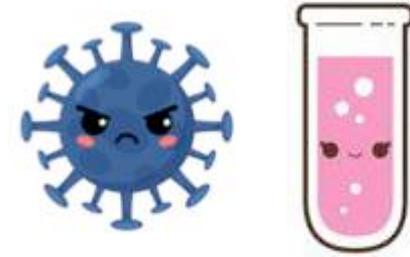
Signes fréquents :

- Péricardite (autres sérites)
- Irritabilité +++
- Signes digestifs +++ : diarrhée, dls abdo, vomissements (péritonites blanches)
- Neuroméningées : méningite, confusion ou méningo-encéphalite avec convulsions

Signes moins fréquents :

- Arthralgies, arthrites
- Hydrocholécyste
- Pleuropulmonaires (pas de SDRA)

Syndrome hyperinflammatoire et SARS-CoV-2 ?



Signes biologiques :

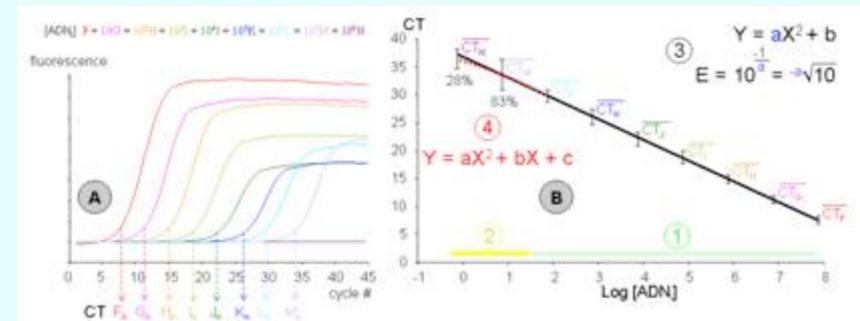
- PCR SARS-CoV-2 nasale (+ / -)
- PCR SARS-CoV-2 selles (++) / -)
- PCR SARS-CoV-2 sang (-)
- Sérologie SARS-CoV-2 :
 - IgG ++
 - IgM + (mais restent positives à plusieurs semaines)

Sur un même centre d'IDF :

Kawasaki = Nb >> que sur les 15 dernières années, sans recrudescence d'autres infections virales (confinement).

Microbiologie / temporalité :

dCT très élevés lors des PCR



→ « queue » de COVID-19

→ Plusieurs semaines post infections (3-4 en moyenne) ; parfois à l'interrogatoire jusqu'à 6 semaines

Explorations du syndrome hyperinflammatoire post SARS-CoV-2 ?



Signes biologiques :

- NFS :
 - Hyperleucocytose PNN
 - Plaquettes normales
 - Anémie inflammatoire
- **Syndrome inflammatoire**
 - **CRP >100**
 - **Fibrinogène >5**
- ASAT/ALAT
- Urée/créat
- Albumine : **hypoalbuminémie +++**
- Ions sang (**hyponatrémie +++**)
- **Hyperferritine ! (>1400 !!!)**
- Troponine, NT-proBNP
- D-Dimères
- Cytokines : **IL-6**

Signes cardiologiques :

- ECG :
 - Péricardite (microvoltage)
 - TdR / TdC
- Echographie :
 - Péricardite
 - Anomalies coronariennes
 - Myocardite (FEVG↓)

Signes moins fréquents :

- TDM thoracique : atteinte spécifique du COVID-19 (verre dépoli périphérique)
- Méningite

Evolution ?



À court terme :

- **≈ 40% réanimation / causes cardiaques ++ avec dégradation rapide (myocardites 40% vs 3%)**
- **Résistance à la 1^{ère} cure d'IgIV (62% vs 20%)**
- **Mais : évolution favorable malgré tout avec récupération rapide**
- **Complications :**
 - Absence de SDRA
 - Absence de thrombose / EP
 - Dilatation coronariennes similaires aux Kawa classiques
 - **AHAI post IgIV ? (cf Kawasaki)**

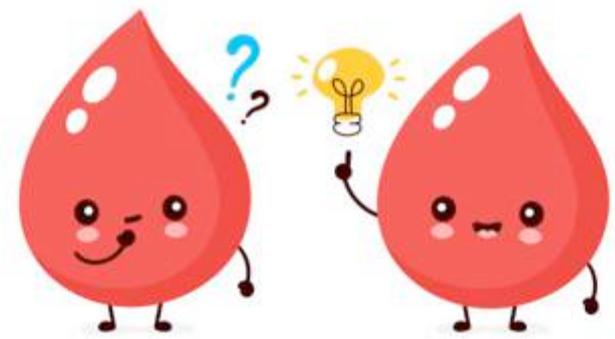
À moyen terme :

- **Evolution favorable post sortie d'hospitalisation (100%)**
 - Clinique parfaite
 - Biologie normale
 - Echographie cardiaque normale

À long terme :

- **Nécessité d'un suivi multidisciplinaire au long cours**
- **Physiopathologie**
- **Veille sanitaire nationale**

Plan



1. Généralités – Epidémiologie
2. Maladie de Kawasaki « classique »
3. Physiopathologie ?
4. Traitement et prise en charge
5. COVID-19 en pédiatrie
6. Réactions inflammatoires post SARS-CoV-2 mimant une maladie de Kawasaki
- 7. En pratique ?**



Conduite à tenir pratique



- **Si signes de gravité → Adresser au SAU / réa en urgence**
 - Douleurs abdominales
 - Tachycardie, hypoTA, extrémités fraîches, oligurie
 - Troubles de la conscience
 - Dyspnée (rare mais !) / cyanose...
- **Si absence de gravité → bilan sanguin**
 - NFS + plaquettes / rétic
 - **CRP / PCT**
 - **Ferritine**
 - BHC
 - Ionogramme sanguin, urée créatinine
 - Pu / créat u sur miction
 - ECG si possible



**Syndrome de Kawasaki like
Ou Myocardite
Contexte COVID +**

**Myocardite
avec ou sans
Kawa-like**

**Syndrome de
Kawasaki sans
myocardite**

Traitement

**1^{ère} dose: Ig 2g/
kg
+
Corticoides
1mg/kg/12h IV
(Max = 30mg
x2/j)**

**Anticoag
Curative**

**-FEVG <30%
-FEVG <45 %
+Thrombus/
Trouble du
rythme/
Anevrysme**

**Anticoag
Préventive**

Patient pubère

**Traitement en
l'absence de
critère de
gravité* :
1^{ère} dose: Ig 2g/
kg**

**Anticoagulation
préventive
si patient
pubère**

**Aspirine à dose
anti-
inflammatoire :
30-50 mg/kg/j en 4
prises PO jusqu'à
48h d'apyrexie**

**Si persistance
de fièvre à H36
de fin de la 1^{ère}
perfusion :
2^{ème} dose Ig
2g/kg
+
Discussion
Anakinra 2 à 4
mg/kg/j SC**

**Aspirine anti-
aggregante à la
sortie de réa :
- 50mg/j si <15
kgs
- 100mg/j si ≥
15 kgs**

**Si persistance
de fièvre à H36
de fin de la 1^{ère}
perfusion :
2^{ème} dose Ig
2g/kg
+
Corticoides
1mg/kg/12h IV
(Max 30mg x2/j)**

**Aspirine anti-
aggregante :
- 50 mg/j si <
15kg
- 100 mg/j si ≥
15 kg
jusqu'à S8**

Take home messages



1. Le SARS-CoV-2 : peu fréquent et peu grave chez l'enfant
2. **Maladies hyper-inflammatoires post infectieuses post SARS-CoV-2**
 - **Kawasaki-like** avec différences :
 - âge > 5 ans (médian ≈ 10 ans)
 - Syndrome inflammatoire majeur
 - Risque réanimatoire aigu / atteinte myocardique (Ferritine ; âge)
 - **Myocardites isolées**
 - **Sérites inflammatoires** (pleuro-péricardites et pseudo-péritonite)
3. **Nécessité d'un suivi à moyen et long terme :**
 - même entité à expression phénotypique variable ?
 - maladies différents avec le même « trigger » infectieux initial = SARS-CoV-2 ?
 - Prise en charge homogène selon les données physiopathologiques

Merci pour votre attention !

