

Complication du COVID-19

Syndrome inflammatoire multisystémique de l'adulte

Dr méd. Stefan Ammann, Dr méd. Andrea Güttler, Dr méd. Alexander Turk

Innere Medizin, See-Spital Horgen, Horgen

Contexte

Le syndrome inflammatoire multisystémique de l'adulte («multisystem inflammatory syndrome in adults» [MIS-A]) est une complication rare, mais grave, de COVID-19. Pour remplir les critères d'un MIS-A, la patiente ou le patient doit être âgé(e) d'au moins 21 ans, être hospitalisé(e) pendant au moins 24 heures et remplir certains critères cliniques et de laboratoire [1]. Parmi ces critères cliniques figurent la fièvre plus au moins trois des symptômes suivants – dont au moins une des deux premières caractéristiques doit être remplie:

- Atteinte cardiaque sévère
- Exanthème et conjonctivite ainsi que
- Symptômes neurologiques nouvellement apparus
- Choc ou hypotension

- Troubles abdominaux
- Thrombocytopenie

Par ailleurs, les critères de laboratoire suivants doivent par définition être remplis pour que le diagnostic de MIS-A puisse être posé:

- Paramètres inflammatoires élevés
- Test de dépistage du SARS-CoV-2 actuellement ou précédemment positif

Description du cas

Anamnèse, examen clinique

Une patiente de 45 ans a été adressée en urgence à notre hôpital par son médecin de famille en raison de fièvre, de paramètres inflammatoires élevés et de douleurs lombaires présentes depuis deux jours. Elle a déclaré n'avoir eu aucun antécédent médical, à l'exception d'un COVID-19 lé-

ger et complètement guéri quatre semaines auparavant. En conséquence, la patiente ne prenait pas de médicaments; elle a également affirmé ne pas consommer de substances toxiques.

À l'examen clinique, la patiente était subfébrile, stable sur le plan circulatoire, avec une douleur à la pression au niveau lombo-vertébral de la première à la troisième vertèbre lombaire, sans déficit sensorimoteur. Les analyses de laboratoire ont confirmé l'inflammation avec un taux de procalcitonine normal (tab. 1). La recherche du foyer infectieux au moyen d'une radiographie du thorax et d'un bilan urinaire n'a rien révélé. Du sang a été prélevé pour des hémocultures.

Evolution, résultats, traitement

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du rachis lombaire a révélé des altérations dégéné-

Tableau 1: Résultats de laboratoire de la patiente présentée

	A l'admission	Au 6 ^e jour	Avant la sortie	Valeurs normales
Hémoglobine (g/l)	128	107	112	120–154
Thrombocytes (10 ⁹ /l)	268	275	677	160–370
Leucocytes (10 ⁹ /l)	10,92	23,77	9,70	4,00–10,00
Lymphocytes (10 ⁹ /l)	1,14	0,63	5,67	1,10–4,50
Créatinine (μmol/l)	56	57	39	50–98
Protéine C réactive (mg/l)	144,0	464,1	12,4	<5
INR	1,07	1,25	1,00	0,85–1,10
Troponine I hs (ng/l)	–	702	7	<26

INR: «International Normalized Ratio»; hs: hypersensible; –: non évalué.

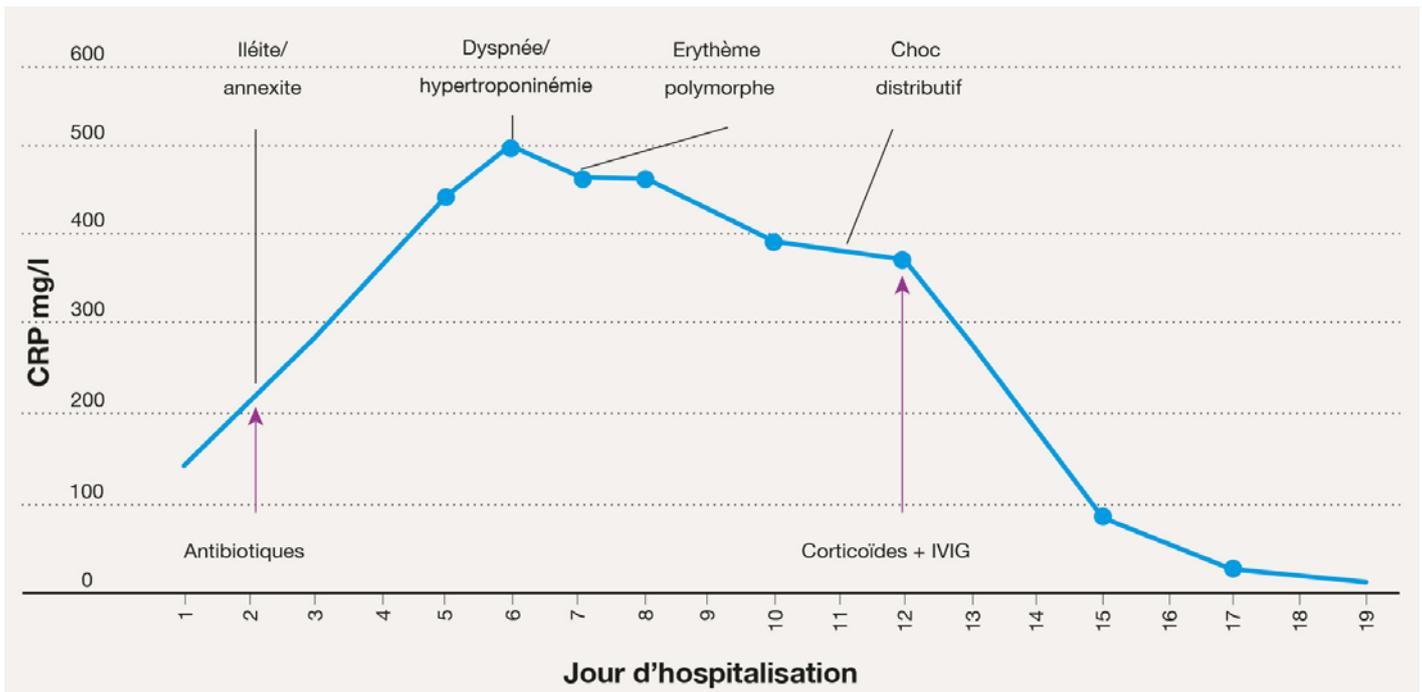


Figure 1: Evolution au fil du temps de la valeur de CRP de la patiente présentée avec les principaux symptômes et traitements. CRP: protéine C réactive; IVIG: immunoglobulines intraveineuses.

ratives avec une irritation bilatérale de la racine nerveuse L5, sans aucun signe de spondylodiscite/spondylite. Les hémocultures n'ont fait apparaître aucune croissance bactérienne, de sorte que le diagnostic de suspicion initial de spondylodiscite a dû être écarté. Sous analgésie et physiothérapie, les douleurs lombaires étaient complètement régressives.

Par la suite, l'état général de la patiente s'est rapidement détérioré. Cliniquement, la patiente a développé des douleurs dans le bas-ventre; les analyses de laboratoire ont montré une nette augmentation des paramètres inflammatoires (tab. 1 et fig. 1).

La tomodensitométrie (TDM) de l'abdomen a permis de mettre en évidence une iléite terminale (fig. 2), des kystes ovariens à gauche avec rupture présumée d'un kyste folliculaire et une faible quantité de liquide libre intra-abdominal.

La coloscopie et l'histologie subséquente ont permis de confirmer l'iléite terminale par la présence de fragments de base ulcéreuse et d'un exsudat fibrino-leucocytaire, sans qu'il soit possible de l'attribuer à une étiologie précise. Dans la suite du diagnostic de l'iléite terminale, tous les examens microbiologiques (en particulier pour les yersinias) et sérologiques (pour le virus d'Epstein-Barr [EBV] et le cytomégalovirus [CMV]) étaient normaux. La valeur de calprotectine était dans la fourchette normale. Une antibiothérapie empirique à base de ceftriaxone et de métronidazole a été administrée.

Sur le plan gynécologique, l'échographie a permis d'exclure un kyste ovarien rompu. En

raison d'un gonflement de la trompe et de l'ovaire, le diagnostic de suspicion d'annexite a été posé. Pour cette raison, le traitement antibiotique a été complété par de la doxycycline. Après avoir reçu les résultats négatifs des frottis vaginaux, le diagnostic d'annexite a également été rejeté et la doxycycline a été arrêtée.

Sous traitement antibiotique, la patiente a été en proie à une rétention liquidienne de 15 kg, à une hypotension et à une dyspnée, et

elle a présenté une augmentation de la CRP (protéine C réactive) à plus de 500 mg/l. L'électrocardiogramme a montré des troubles de la repolarisation et les analyses de laboratoire ont révélé une élévation de la troponinémie (tab. 1 et fig. 1). La TDM a permis d'exclure une embolie pulmonaire, mais des infiltrats dorso-basaux bilatéraux ont été observés. À l'échocardiographie, la fonction cardiaque était normale, sans signe d'endocardite, de



Figure 2: Tomodensitométrie de l'abdomen, coupe axiale. Flèche: iléite terminale.



Figure 3: Erythème polymorphe au niveau de l'abdomen.

myopéricardite ou de troubles régionaux de la mobilité pariétale. Par conséquent, le taux élevé de troponine a d'abord été considéré comme un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) de type 2 dans le cadre d'un sepsis.

Le septième jour d'hospitalisation, la patiente a développé des pétéchies sur les membres inférieurs et, peu après, un érythème polymorphe (fig. 1, 3 et 4).

En raison de la numération plaquettaire normale et de l'apparition des altérations cutanées sous traitement antibiotique, d'éventuels déclencheurs viraux ou rhumatologiques ont été recherchés. Non seulement les analyses pour l'EBV et le CMV sont restées normales, mais les analyses effectuées pour le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), les ANA (anticorps antinucléaires), les ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) et les facteurs rhumatoïdes (FR) sont elles aussi restées négatives. La biopsie cutanée n'a pas non plus donné de résultats probants; seuls des infiltrats lympho-histiocytaires à prédominance périvasculaire avec quelques éosinophiles ont été observés. Ainsi, en présence d'un taux d'éosinophiles normal dans le sang, un syndrome «drug rash with eosinophilia and systemic symptoms» (DRESS) a pu être exclu, tout comme une nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et le «staphylococcal scalded skin syndrome».

En raison d'une aggravation clinique croissante malgré l'administration d'antibiotiques, d'un choc distributif et de l'infection par le SARS-CoV-2 quatre semaines avant l'hospitalisation, nous avons diagnostiqué un MIS-A. En conséquence, le traitement antibiotique a été interrompu et un traitement par immunoglobulines humaines (0,4 mg/kg de poids corporel) a été administré pendant cinq jours. Parallèlement,

un traitement par prednisolone 50 mg a été initié. Ce traitement a entraîné une amélioration rapide et considérable des symptômes avec une diminution des paramètres inflammatoires (tab. 1 et fig. 1). Après l'établissement du diagnostic, nous avons déterminé l'interleukine-6 (IL-6) dans le sérum, qui était nettement plus élevée que la normale (154 pg/ml, norme <3,1 pg/ml), ce qui confirmait nos soupçons. La patiente a pu rentrer chez elle deux jours après la fin du traitement par immunoglobulines, soit après 19 jours d'hospitalisation.

Quatre semaines plus tard, la patiente ne présentait plus aucun symptôme, avec des paramètres inflammatoires normalisés (CRP, IL-6)

et une TDM normale. La corticothérapie a pu être lentement réduite et complètement arrêtée après quatre semaines supplémentaires.

Discussion

Peu après le début de la pandémie de COVID-19 au printemps 2020, des cas isolés de syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C) ont été rapportés, présentant des similitudes avec le syndrome de Kawasaki [2-4]. Les symptômes les plus fréquents étaient la fièvre, les troubles gastro-intestinaux, l'exanthème et le choc. Ils étaient accompagnés d'une lymphocytopénie et d'un taux élevé de CRP et d'IL-6 [2-4]. A partir de l'été 2020, des cas d'un complexe de symptômes similaire chez les adultes ont été signalés [5-7]. En conséquence, le «Center of Disease Control and Prevention» (CDC) a défini le tableau clinique du MIS-A. Pour répondre aux critères de ce syndrome, la personne concernée doit être âgée d'au moins 21 ans et être hospitalisée pendant au moins 24 heures. En outre, plusieurs paramètres cliniques et de laboratoire doivent avoir été relevés. En plus de la fièvre, trois des critères cliniques énumérés au début de cet article doivent être remplis, dont au moins une atteinte cardiaque sévère et/ou un exanthème avec conjonctivite. Les analyses de laboratoire doivent montrer des paramètres inflammatoires élevés et il doit y avoir un test de dépistage du SARS-CoV-2 actuellement ou précédemment positif [1]. Notre patiente répondait aux critères cliniques avec une tro-

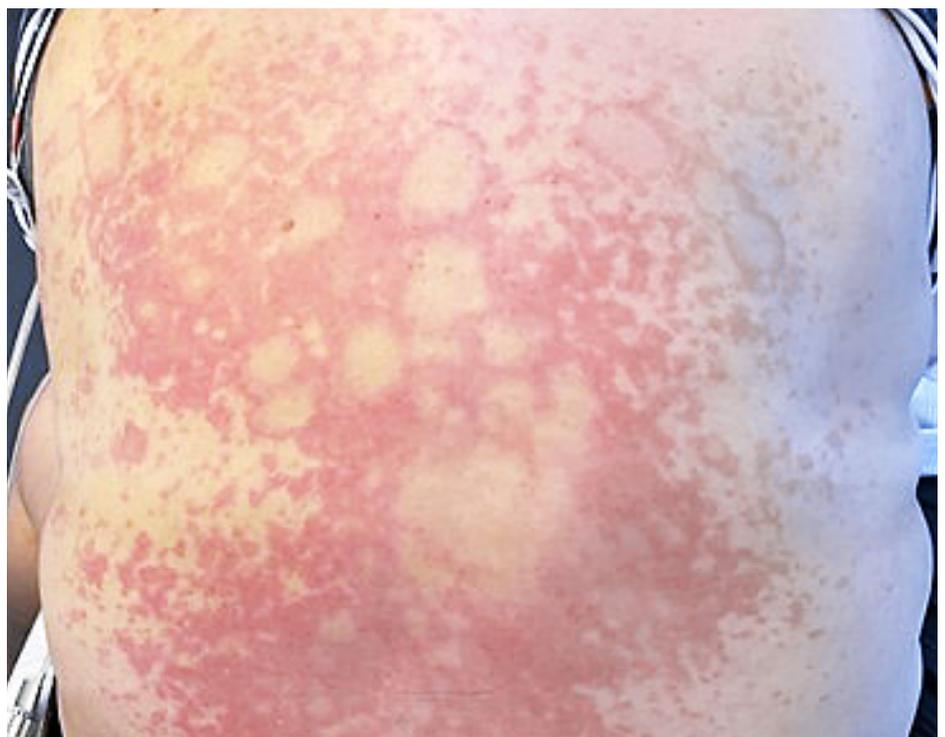


Figure 4: Erythème polymorphe au niveau du dos.

poninémie élevée, un choc, un érythème polymorphe et des troubles abdominaux, ainsi qu'aux critères de laboratoire avec des paramètres inflammatoires très élevés et un antécédent de COVID-19.

La physiopathologie du MIS-A n'est pas définitivement élucidée. Ce syndrome apparaît deux à cinq semaines après la survenue du COVID-19. Un tiers des patientes et patients ont un test PCR SARS-CoV-2 négatif, mais un titre d'anticorps, de sorte qu'une genèse post-infectieuse est considérée comme la plus probable [5, 7]. Gruber et al. ont trouvé des auto-anticorps contre les cellules endothéliales, gastro-intestinales et immunitaires chez des enfants atteints de MIS [8]. L'hyperinflammation pourrait également être déclenchée par un «antibody-dependent enhancement», qui se produit avant tout chez des patientes et patients présentant des anticorps en faible quantité, ou des anticorps non neutralisants [9, 10]. Pour ce phénomène, il est supposé que les anticorps anti-SARS-CoV favorisent l'entrée du virus dans les cellules porteuses de récepteurs Fc (monocytes, macrophages, cellules B). Au niveau intracellulaire, le complexe immunitaire virus-anticorps a un effet pro-inflammatoire avec production de facteur de nécrose tumorale (TNF) et d'IL-6. Ce phénomène a déjà été documenté pour les infections par le virus de la dengue et d'autres maladies virales [9]. Etant donné que le MIS-A est très probablement post-infectieux et non causé par une réplication virale, le traitement comprend des immunoglobulines et des corticoïdes. Avec un tel traitement, la majorité des malades survivent [2, 3, 5, 7].

En l'absence de symptômes typiques du COVID-19 et compte tenu de l'infection récente, nous avons renoncé à effectuer un test PCR pour le SARS-CoV-2 chez notre patiente à son admission. Nous avons également renoncé à un test d'anticorps en raison de l'absence de conséquences cliniques. Le statut immunitaire de notre patiente est donc resté incertain. Dès que nous avons posé le diagnostic de MIS-A, nous avons testé les biopsies du côlon et de la peau pour le SARS-CoV-2 et avons effectué un test PCR pour le SARS-CoV-2 par voie nasale, dont tous les résultats se sont révélés négatifs. Cela appuyait la théorie de la genèse post-infectieuse.

L'incidence du MIS-A est actuellement inconnue. Pour le MIS-C, l'incidence est estimée à 316 pour 1 000 000 d'infections par le SARS-CoV-2 [11]. Bien que davantage d'infections par le SARS-CoV-2 aient été confirmées chez les adultes que chez les enfants, plus de cas de MIS-C que de MIS-A ont été décrits. Le MIS-A est donc considéré comme

une complication rare mais grave. Avec plus de 615 000 000 de cas de COVID-19 confirmés dans le monde (situation au 4 octobre 2022), il convient de garder cette complication à l'esprit [12].

L'essentiel pour la pratique

- La présence de fièvre, d'une atteinte cardiaque, d'un exanthème avec conjonctivite, de symptômes neurologiques nouvellement apparus, d'un choc ou d'une hypotension et/ou de troubles gastro-intestinaux, ainsi que de paramètres inflammatoires élevés et d'une thrombocytopenie consécutive à une infection à COVID-19 récente doit faire penser au syndrome inflammatoire multisystémique de l'adulte.
- Alors que le nombre de cas de COVID-19 reste élevé, il convient d'être sensibilisé à cette complication rare, mais grave, du COVID-19.
- Avec un traitement approprié (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses), une guérison complète est probable.

Correspondance

Dr méd. Stefan Ammann
Innere Medizin
See-Spital Horgen
Asylstrasse 19
CH-8810 Horgen
stefan.ammann[at]see-spital.ch

Remerciements

Nous remercions le service de radiologie et de gastroentérologie du See-Spital Horgen pour la mise à disposition des images.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Atlanta: Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) case definition information for healthcare providers. c2021 [cited 2022 Aug 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html>.
- Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-46.
- Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276-88.
- Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric

inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020;25(22):2001010.

5 Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection -United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450-56.

6 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.

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 Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer K, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-95.

9 Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:339-41.

10 Selva KJ, van de Sandt CE, Lemke MM, Lee CY, Shoffner SK, Chua BY, et al. Systems serology detects functionally distinct coronavirus antibody features in children and elderly. *Nat Commun*. 2021;12:2037.

11 Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2116420.

12 World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. c2022 [cited 2022 Aug 12]. Available from: <https://covid19.who.int>.



Dr méd. Stefan Ammann
Innere Medizin, See-Spital Horgen,
Horgen