



Repérer, diagnostiquer et traiter un PIMS

François Angoulvant
Naïm Ouldali



Au fait ...on va voir si vous savez

2



Un enfant de 2 ans consulte à J6 pour gastro-entérite fébrile ($39^{\circ}5$).
A l'arrivée: déshydratation, tachycardie (185/min) avec TA limites inférieures, diurèse conservée. TRC initial normal, enfant geignard



J'remplis



J'bilante



J'antibiothérape



J'sais pas



Que faut-il faire ?



L'enfant reçoit 2 remplissages + une perfusion abondante

J7 le matin:

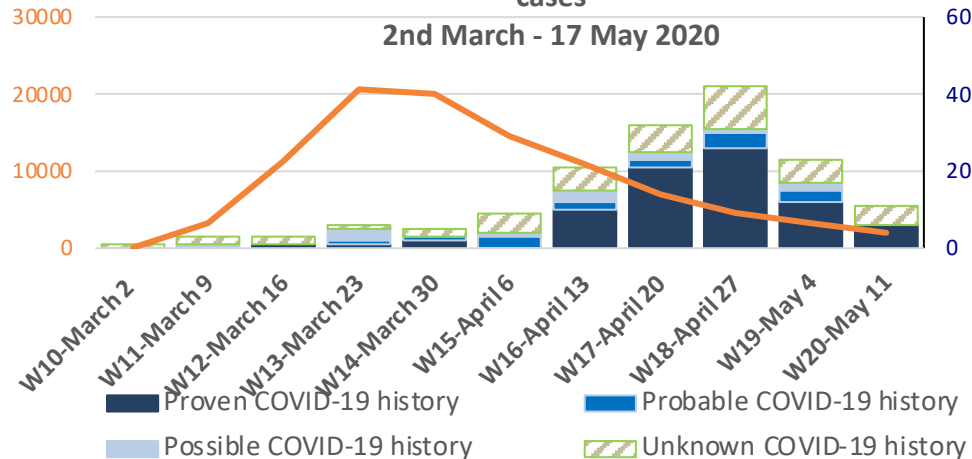
- Apparition d'une hépatomégalie à 4 cm sous le rebord costal droit, œdème du visage, polypnée, persistance tachycardie.
- Élargissement de la silhouette cardiaque sur la radiographie.
- Dosage : troponine à 50 ng/L (normale < 50) & NT-proBNP > 35 000 ng/L.
- Echographie cardiaque : dysfonction ventriculaire gauche
- Transfert en réanimation



**COVID-19
hospitalization
in France
(n/week)**

**COVID-19
patients
hospitalization**

Weekly incidence of PIMS and hospitalized all ages COVID-19 cases



**SARS-CoV2 related
pediatric
hyperinflammatory
syndrome
in France (n/week)**



Belot A, et al. Euro Surveill
2020;25:2001010

**SARS-CoV2
PIMS in France**



Médecine
& enfance

ACTIV



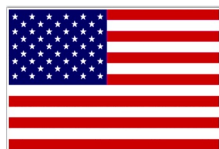
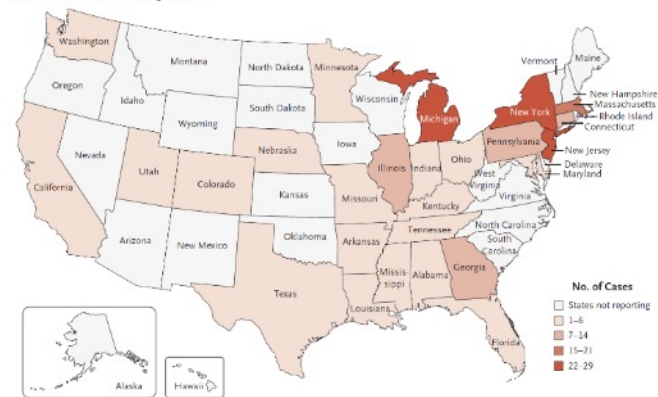
faï2r



Santé
publique
France

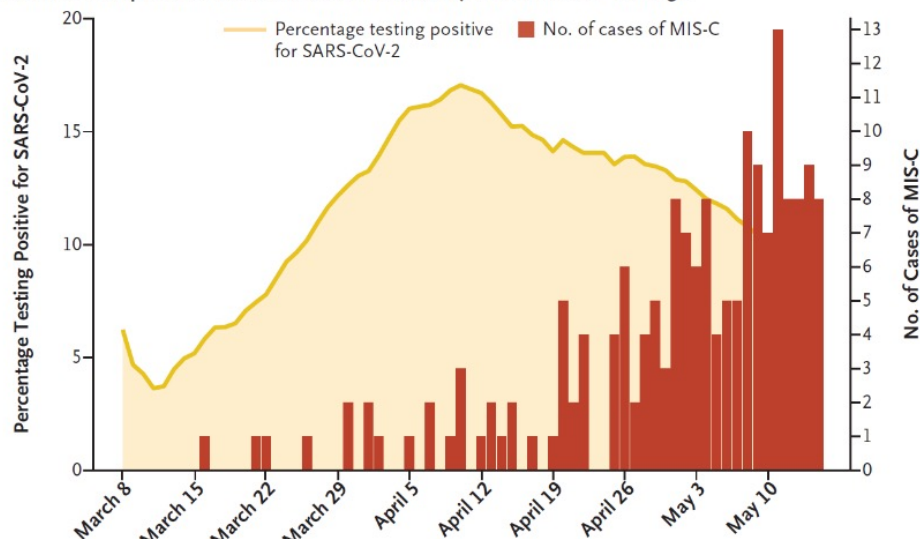


A Cases of MIS-C According to State



Feldstein LR, et al New England Journal of Medicine 2020; 383: 334–46

B Temporal Relationship between MIS-C and Covid-19 Activity in Persons <21 Yr of Age





Présentation clinique

6

Kawasaki disease principal clinical criteria:	
Complete presentation (fever >4 days and ≥ 4 principal criteria)	11 (52)
Lips and oral cavity changes	16 (76)
Bilateral bulbar conjunctival injection	17 (81)
Rash	16 (76)
Changes to extremities	10 (48)
Cervical lymphadenopathy	12 (57)
Median (range) days of fever before intravenous immunoglobulin	5 (0-12)
Kawasaki disease associated clinical features:	
Gastrointestinal symptoms	21 (100)
Perineal or face desquamation	4 (19)
Arthralgia	2 (10)
Irritability	12 (57)
Other neurological features	6 (29)
Myocarditis	16 (76)
Median (range) left ventricular ejection fraction rate	42 (10-57)
Serous effusion	12 (57)

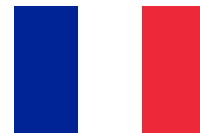


Toubiana J, et al BMJ 2020;369:m2094



Profil biologique

10

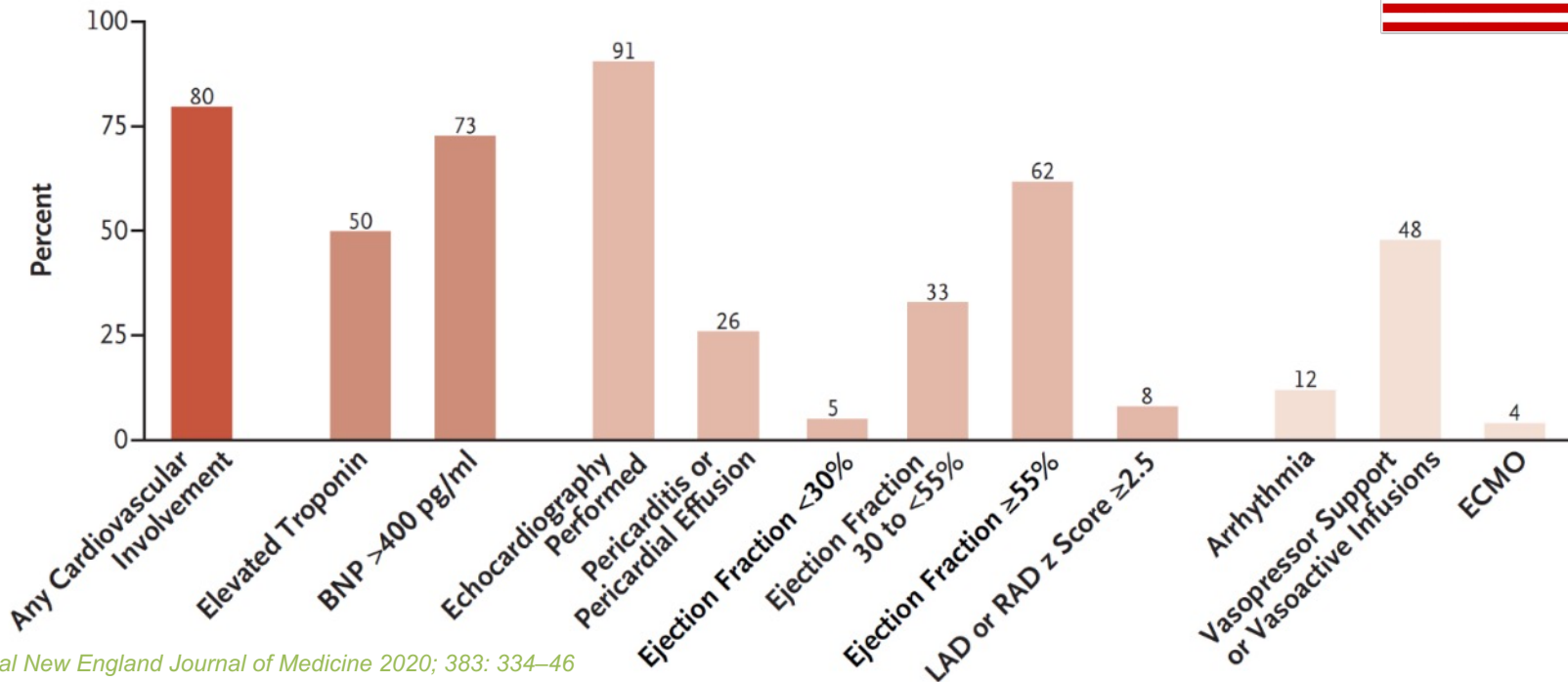


White cell count ($\times 10^9/L$)	17.4 (5.4-42.8)
Neutrophil count ($\times 10^9/L$)	13.6 (3.3-36.4)
Lymphocyte count ($\times 10^9/L$)	1.1 (0.4-5.6)
Haemoglobin (g/L)	86 (53-122)
Platelet count ($\times 10^9/L$)	499 (78-838)
C reactive protein (mg/L)	253 (89-363)
Procalcitonin ($\mu g/L$)	22.5 (0.1-448)
Interleukin 6 (pg/mL)*	170 (4-1366)
Sterile pyuria (No (%))†	10/16 (63)
Albumin (g/L)	21 (16-37)
Sodium (mmol/L)	130 (116-135)
Creatinine ($\mu mol/L$)	63 (27-417)
Alanine aminotransferase (IU/L)	70 (6-257)
γ -glutamyl transferase (IU/L)	59 (10-205)
Lipase (IU/L)†	108 (19-537)
Lactates (mmol/L)*	2.8 (1.6-9)
D-dimers ($\mu g/L$)‡	4025 (350-19330)
High sensitivity cardiac troponin I (ng/L)	282 (10-6900)
B-type natriuretic peptide (ng/L)§	3354 (16-16017)

Toubiana J, et al *BMJ* 2020;369:m2094



A Cardiovascular Involvement



Feldstein LR, et al New England Journal of Medicine 2020; 383: 334–46



Enfants et adolescents âgés de 0 à 19 ans présentant une fièvre pendant ≥ 3 jours

ET deux des signes suivants :

- a) éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation mucocutanée (bouche, mains ou pieds) ;
- b) hypotension ou état de choc ;
- c) signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (anomalies à l'échocardiographie ou taux élevés de troponine/NT-proBNP) ;
- d) éléments révélateurs d'une coagulopathie (anomalie du TP, TCA, D-dimères élevés) ;
- e) troubles gastro-intestinaux aigus (diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales) ;

ET

des marqueurs d'inflammation élevés tels que l'ESR, la protéine C-réactive ou la procalcitonine

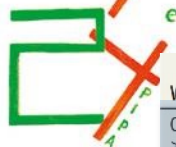
ET

aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, comme une septicémie bactérienne ou des syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique

ET

éléments révélateurs d'une COVID-19 (par RT-PCR, test de détection d'antigènes ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19.

Remarque : il convient d'envisager ce syndrome chez les enfants présentant des caractéristiques de la maladie de Kawasaki typique ou atypique ou du syndrome de choc toxique.



World Health Organization⁸

Children and adolescents 0-19 y of age with fever >3 d AND 2 of the following:

1. Rash or bilateral nonpurulent conjunctivitis or mucocutaneous inflammation signs (oral, hands, or feet)

2. Hypotension or shock

Royal College of Paediatrics and Child Health (United Kingdom)⁷

A child presenting with persistent fever, inflammation (neutrophilia, elevated CRP, and lymphopenia) and evidence of single or multiorgan dysfunction (shock, cardiac, respiratory, kidney, gastrointestinal, or neurological disorder) with additional features (see listed in eAppendix in Supplement 2).

Centers for Disease Control and Prevention (United States)⁹

An individual aged <21 y presenting with fever, laboratory evidence of inflammation, and evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (>2) organ involvement (cardiac, kidney, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic, or neurological)

- **Des noms différents mais des définitions similaires sur:**
 - L'absence de cause alternative
 - Une infection COVID-19 Probable ou prouvée
 - Un syndrome inflammatoire biologique
- **... avec quelques différences**
 - Sur l'âge : variation de 19 à 21 ans
 - La durée minimale de la fièvre ≥ 1 jour versus ≥ 3 jours
 - Le nombre de systèmes atteints (en particulier l'atteinte respiratoire)

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time; COVID-19, coronavirus disease 2019; CRP, C-reactive protein; ECHO, echocardiography; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PT, prothrombin time; RT-PCR, reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Criteria for Kawasaki disease include persistent fever and 4 of 5 principal clinical features: erythema and cracking of lips, strawberry tongue, and/or erythema of oral and pharyngeal mucosa; bilateral bulbar conjunctival injection without exudate; rash (maculopapular, diffuse erythroderma); erythema and edema of the hands and feet and/or periungual desquamation; and cervical lymphadenopathy.



FICHE

Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 : Repérage et prise en charge du syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) post-infectieux

Validée par le Collège le 1er juillet 2021

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3276724/fr/reponse-rapide-dans-le-cadre-de-la-covid-19-reperage-et-prise-en-charge-du-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims-post-infectieux





Repérage des enfants susceptibles d'être atteints de PIMS en consultation de premier recours

Les éléments devant faire évoquer un PIMS à l'interrogatoire et à l'examen clinique sont :

Parmi les signes très fréquents : fièvre élevée + altération de l'état général + signes digestifs :

- la fièvre est élevée, souvent supérieure à 39°C ;
- l'altération de l'état général est marquée : apathie, asthénie extrême, perte d'appétit, frissons, pâleur, douleurs diffuses, marbrures ;
- les signes digestifs sont fréquents : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, syndrome pseudo-appendiculaire (le plus souvent, l'abdomen est souple à la palpation).

D'autres signes peuvent s'associer mais sont inconstants :

- des signes de choc : pâleur, polypnée, tachycardie, pouls filant, hépatomégalie, temps de re-coloration cutanée allongé, tension différentielle pincée ou hypotension ;
- des signes cutanés et muqueux : injection conjonctivale, éruption maculo-papuleuse, prurit, œdème et rougeur des extrémités, lèvres sèches et fissurées (chéilite), glossite ;
- des signes neurologiques : irritabilité, céphalées, méningisme, confusion ;
- des signes respiratoires : polypnée, toux.



Ces signes peuvent être observés à tout âge, et surviennent le plus souvent chez un enfant âgé de 4 à 11 ans.



Repérage des enfants susceptibles d'être atteints de PIMS en consultation de premier recours



- Toute suspicion de PIMS implique une prise en charge hospitalière sans attendre les résultats biologiques. Il s'agit d'une maladie grave avec un risque de décompensation cardiaque à la phase aiguë.
- Si l'enfant présente des risques ou des signes de défaillance hémodynamique, contacter le SAMU.
- Un certain nombre de diagnostics différentiels doivent être évoqués :
 - choc septique ou choc toxinique
 - appendicite aiguë, péritonite
 - hémopathie maligne
 - maladie de Kawasaki
 - autres maladies infectieuses
 - toxidermies médicamenteuses
 - myocardite aiguë virale





Fortes similarités



Maladie de Kawasaki



PIMS/MIS-C

Très différents



! Penser aux autres
Diagnostics !

Source des Données

Réseau de recherche Pré-existant.
200 hôpitaux participants
Surveillance des méningites bactériennes de l'enfant

ACTIV



PEDIATRICS

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection

Naim Ouldali, M.D., Ph.D. David Dawei Yang, M.D., Fouad Madhi, M.D., Michael Levy, M.D., Ph.D., Jean Gaschignard, M.D., Ph.D., Irina Craiu, M.D., Tamazoust Guiddir, M.D., Cyril Schweitzer, M.D., Ph.D., Arnaud Wiedemann, M.D., Mathie Lorot, M.D., Anne-Sophie Romain, M.D., Aurélie Garraffo, M.D., Hervé Haas, M.D., Sébastien Rouget, M.D., Loïc de Pontual, M.D., Ph.D., Camille Aupiais, M.D., Ph.D., Alain Martinot, M.D., Ph.D., Julie Toubiana, M.D., Ph.D., Laurent Dugic, M.D., Philippe Mimodier, M.D., Manon Passard, M.D., Alexandre Belot, M.D., Ph.D., Corinne Levy, M.D., Stéphanie Béchet, MSc., Camille Jung, M.D., Mayssa Sarakbi, M.D., Sarah Ducrocq, M.D., Nevena Dakova, M.D., Imen Jhaouat, M.D., Olivier Vignaud, M.D., Nathalie Garrec, M.D., Elisabeth Caron, M.D., Robert Cohen, M.D., Vincent Gajdos, M.D., Ph.D., François Angoulvant, M.D., Ph.D., on behalf of the investigator group of the PANDOR study

DOI: 10.1542/peds.2020-023432

Déclaration des cas à Santé Publique France

Hôpitaux

Consortium COVID inflammation pédiatrique—étude Pandor

-Compte rendu
-eCRF





- Traitement de première ligne : IVIG+steroids vs IVIG seuls
- Critère principal
 - Persistance de la fièvre 2 jours après la mise en route du traitement de première ligne ou rechute précoce dans les 7 jours.
- Critères secondaires
 - Nécessité d'un traitement de seconde ligne
 - Support hémodynamique après le traitement de 1^{ère} ligne
 - Dysfonction ventriculaire gauche après le traitement de 1^{ère} ligne
 - Durée de séjour en Réanimation



Résultats descriptifs

28

	IVIG+steroids group (N=34)	IVIG alone group (N=72)
Persistance de la fièvre à J2	3 (9%)	37 (51%)
Traitement de seconde ligne	3 (9%)	33 (46%)
Support hémodynamique*	2 (6%)	17/ (24%)
FECG < 55%*	2/12 (17%)	16/44 (36%)
Durée de séjour en Réa	4 [2–5]	6 [4–8.5]

*: après H24

Ouldali N, et al. JAMA 2021



	IVIG + methyl- prednisolone (N=32)	IVIG alone (N=64)	Absolute risk difference between groups [95%CI] (reference: IVIG alone)
Critère principal			
Persistance de la fièvre à J2 = échec	3 (9%)	24 (38%)	-0.28 [-0.48 to -0.08]
Critères secondaires			
Traitement de seconde ligne	3 (9%)	20 (31%)	-0.22 [-0.40 to -0.04]
Support hémodynamique*	2 (6%)	15 (23%)	-0.17 [-0.34 to -0.004]
FEVG < 55%*	2/12 (17%)	14/40 (35%)	-0.18 [-0.35 to -0.01]
Durée de séjour en Réa en jours	4 [2 to 5]	6 [4 to 8.5]	--Reduction of days: -2.4 [-4.0 to -0.7]

Ouldali N, et al. JAMA 2021



Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes

74% en Réa
47% Inotropes
41% FEVG<55%

Analytic Approach and Outcomes

IVIG plus
Glucocorticoids
no. of events/total no. (%)

IVIG Alone

Risk Ratio (95% CI)

Propensity-Score-Matched Analysis

Primary outcome: cardiovascular dysfunction	18/103 (17)	32/103 (31)		0.56 (0.34–0.94)
Secondary outcomes				
Left ventricular dysfunction	6/75 (8)	13/75 (17)		0.46 (0.19–1.15)
Shock resulting in vasopressor use	13/102 (13)	24/102 (24)		0.54 (0.29–1.00)
Adjunctive immunomodulatory therapy	36/106 (34)	74/106 (70)		0.49 (0.36–0.65)
Persistent or recurrent fever	31/101 (31)	40/101 (40)		0.78 (0.53–1.13)

Inverse-Probability-Weighted Analysis

Primary outcome: cardiovascular dysfunction	27/133 (20)	39/160 (24)		0.65 (0.48–0.89)
Secondary outcomes				
Left ventricular dysfunction	8/96 (8)	15/103 (15)		0.58 (0.32–1.02)
Shock resulting in vasopressor use	21/131 (16)	30/152 (20)		0.59 (0.40–0.85)
Adjunctive immunomodulatory therapy	52/134 (39)	104/161 (65)		0.53 (0.44–0.62)
Persistent or recurrent fever	40/131 (31)	66/153 (43)		0.70 (0.56–0.88)

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0

IVIG plus Glucocorticoids Better IVIG Alone Better

Son MBF, et al NEJM 2021



Anticoagulant

- HNF si choc cardiogénique ou troubles du rythme soutenus: dose anticoagulante (activité anti-Xa 0,3-0,7)
- HBPM dose préventive si pubère et défaillance sans choc cardiogénique pendant la durée de la défaillance et/ou du syndrome inflammatoire

Antibiotiques

- Amoxicilline-Acide clavulanique + Clindamycine: si doute diagnostique avec un choc toxinique
- C3G + aminoside + clindamycine si choc septique avec lésion cutané

Anti-aggrégant

- Pas d'Aspirine à dose antiinflammatoire
- Aspirine 3-5 mg/kg/j si atteinte coronarienne
- Avis cardiologique pour décision d'arrêt

*Ouldali et al. Jama 2021; Henderson et al. Arthritis Rheumato 2020; Belhadjer et al Circulation 2020
Flesenstein et al. J Clin Med 2020; Rimensberger et al PedCCM 2021;
Harwood et al. Lancet Child Adolescent Health sept 2020*



Fortes similarités



Maladie de Kawasaki



PIMS/MIS-C

Très différents



! Penser aux autres
Diagnostics !

Merci de votre attention

JAMA | Original Investigation

Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Naim Ouldali, MD, PhD; Julie Toubiana, MD, PhD; Denise Antona, MD; Etienne Javouhey, MD, PhD; Fouad Madhi, MD; Mathie Lorrot, MD, PhD; Pierre-Louis Léger, MD, PhD; Caroline Galeotti, MD, PhD; Caroline Claude, MD; Arnaud Wiedemann, MD, PhD; Noémie Lachaume, MD; Caroline Ovaert, MD, PhD; Morgane Dumortier, MD; Jean-Emmanuel Kahn, MD, PhD; Alexis Mandelcwajg, MD; Lucas Percheron, MD; Blandine Biot, MD; Jeanne Bordet, MD; Marie-Laure Girardin, MD; David Dawei Yang, MD; Marion Grimaud, MD; Mehdi Oualha, MD, PhD; Slimane Allali, MD, PhD; Fanny Bajolle, MD; Constance Beyler, MD; Ulrich Meinzer, MD, PhD; Michael Levy, MD, PhD; Ana-Maria Paulet, MD; Corinne Levy, MD; Robert Cohen, MD; Alexandre Belot, MD, PhD; François Angoulvant, MD, PhD; for the French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium

