

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques
du Sud-Ouest
Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

COVID 19 et enfant Et l'immunité ?

Dr Marion Favier

Dr Pascal Pillet

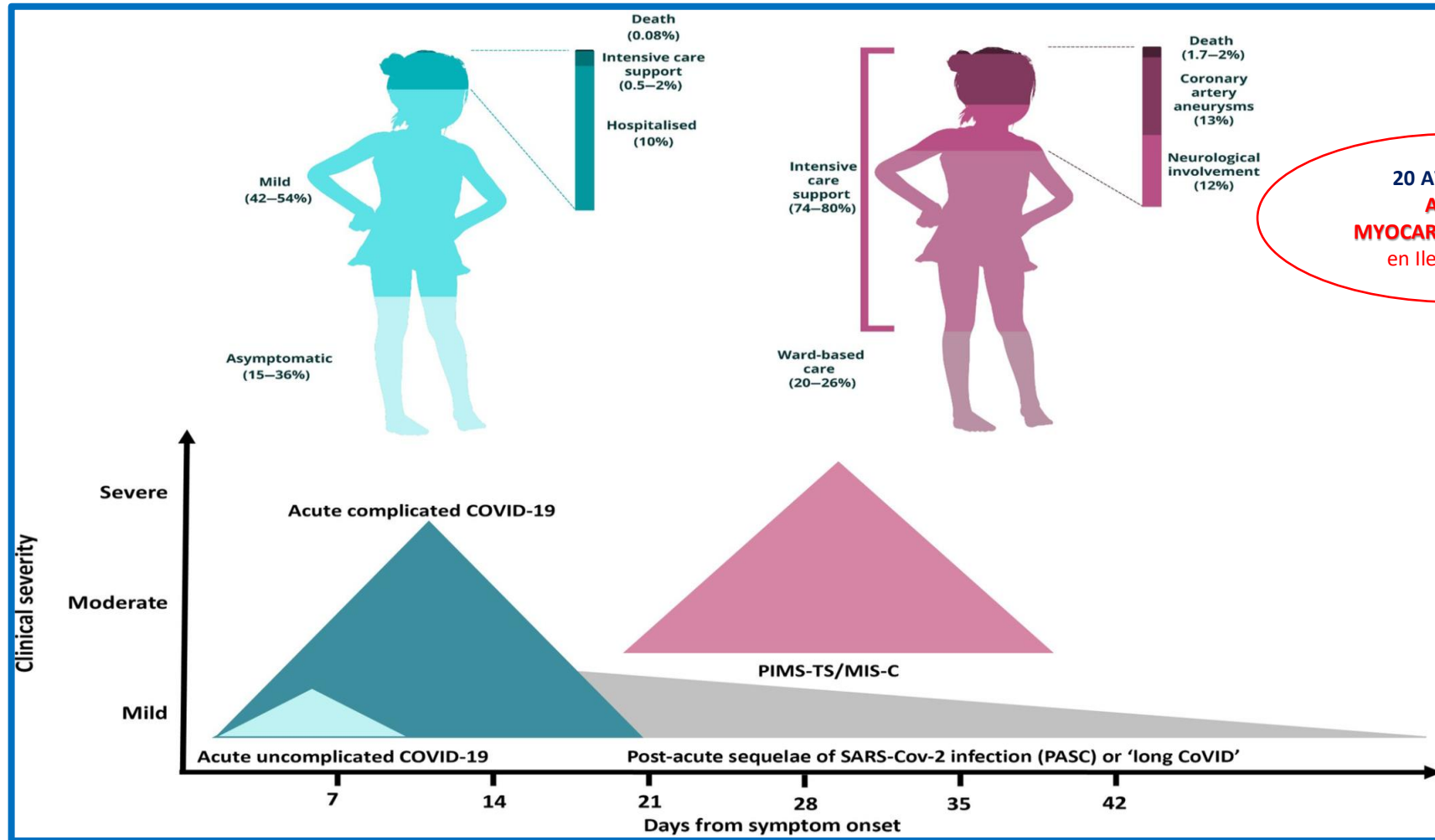
Multisystem Inflammatory Syndrome
in Children in New York State

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2
infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic:
a time-series analysis

Lancet Child Adolesc Health 2020

COVID 19 et enfant



20 AVRIL 2020
ALERTE
MYOCARDITE ET CHOC
en Ile de France

USA : inflammation post Covid-19

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

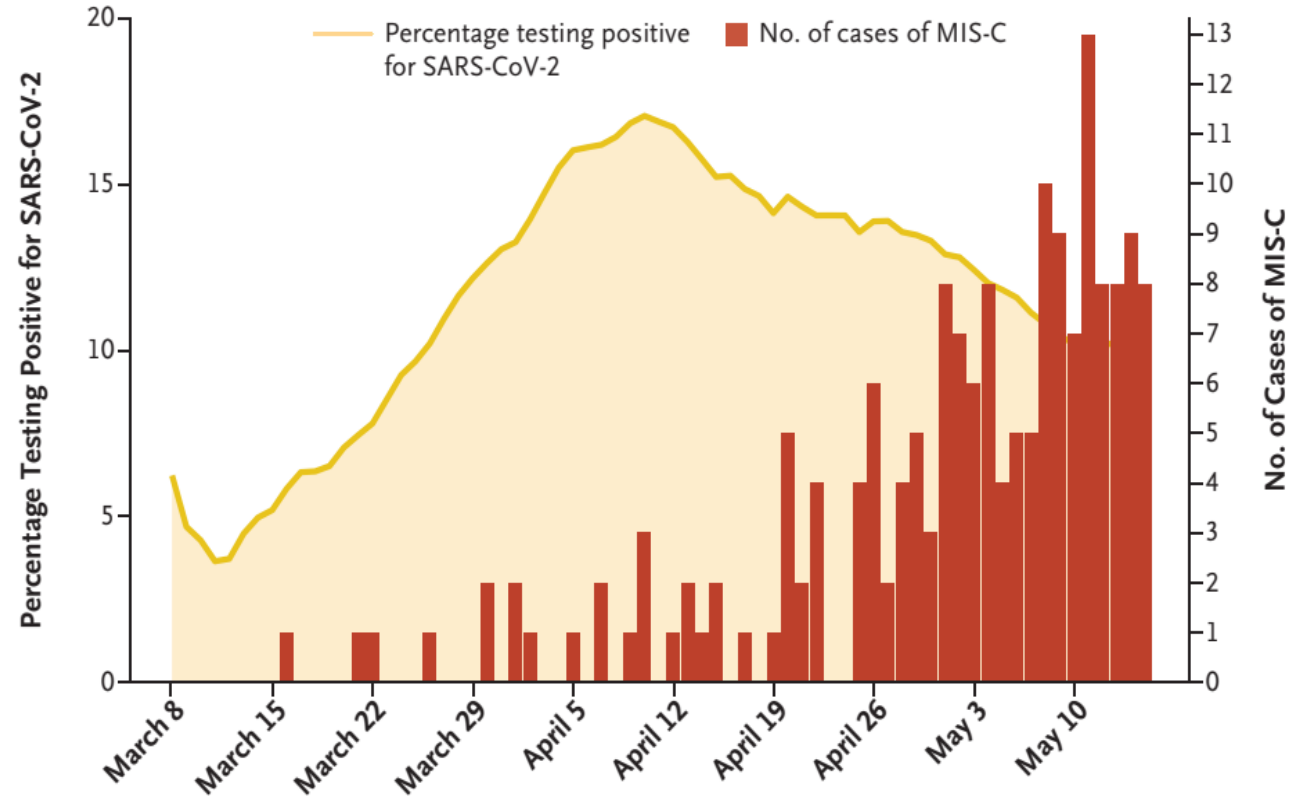
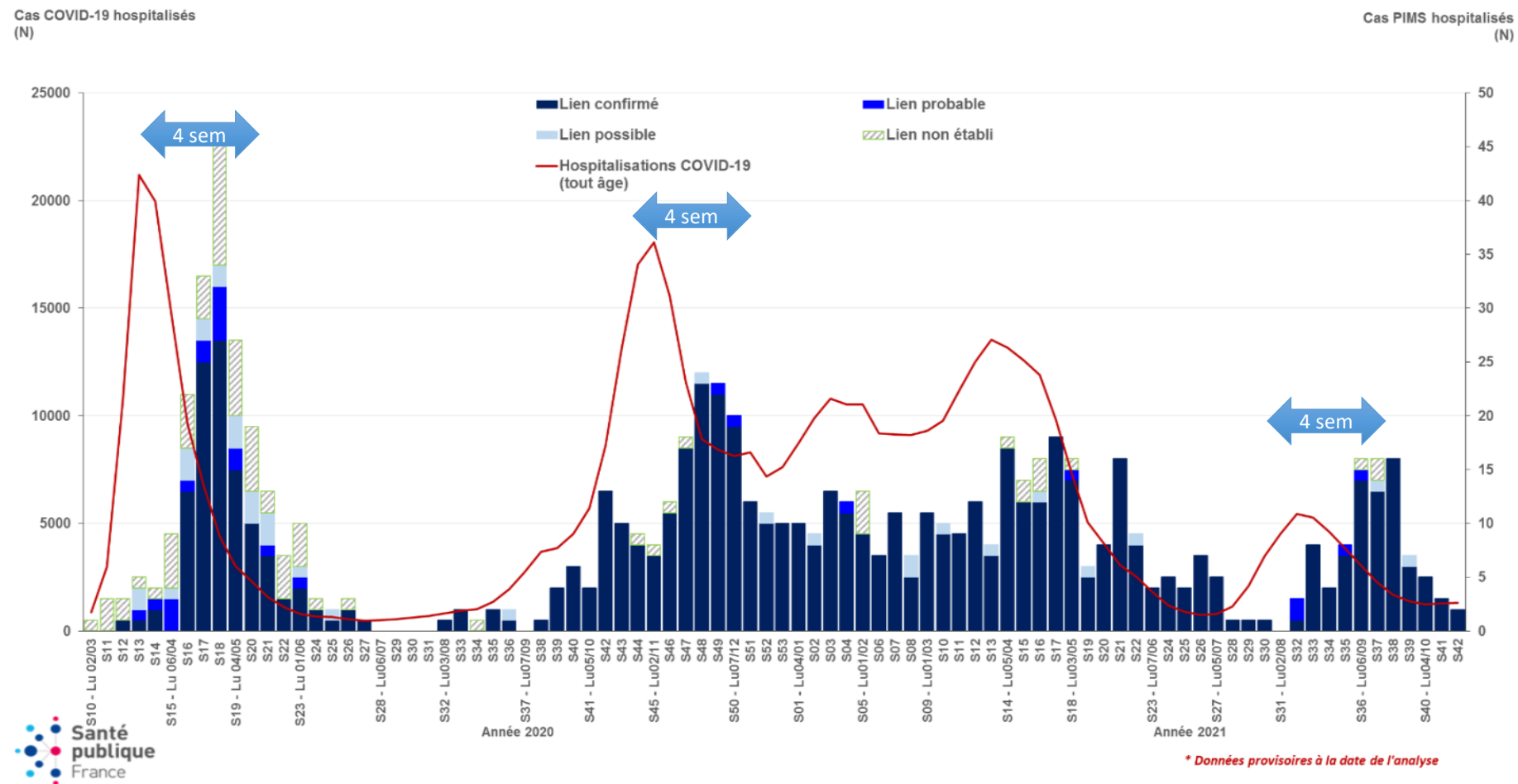


Figure 1. Geographic and Temporal Representation of Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C).

Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents

France : points épidémiologiques

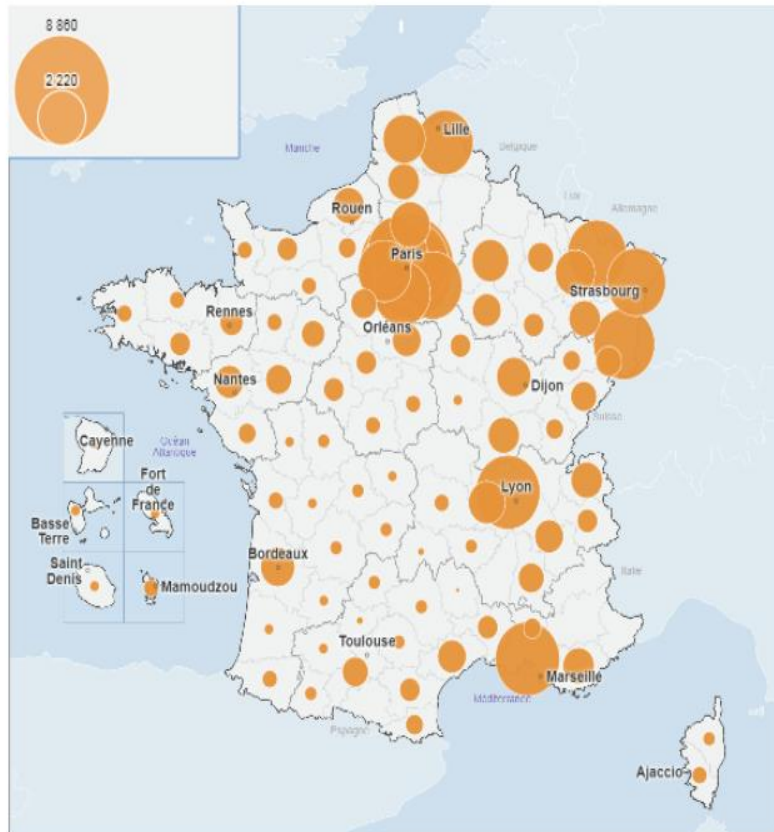
Nombre hebdomadaire d'hospitalisations pour PIMS, en fonction du lien avec la COVID-19, et d'hospitalisations COVID-19 tout âge confondu, du 02 mars 2020 au 24 octobre 2021, France (données au 27 octobre 2021)



France : points épidémiologiques

Spatial distribution of COVID-19 hospitalisations and SARS-CoV-2 hyperinflammatory paediatric cases, France 1 March–1 May (n = 108)

A. COVID-19 hospitalisations (n = 106,500)



B. CoV-PIMS cases (n = 108)



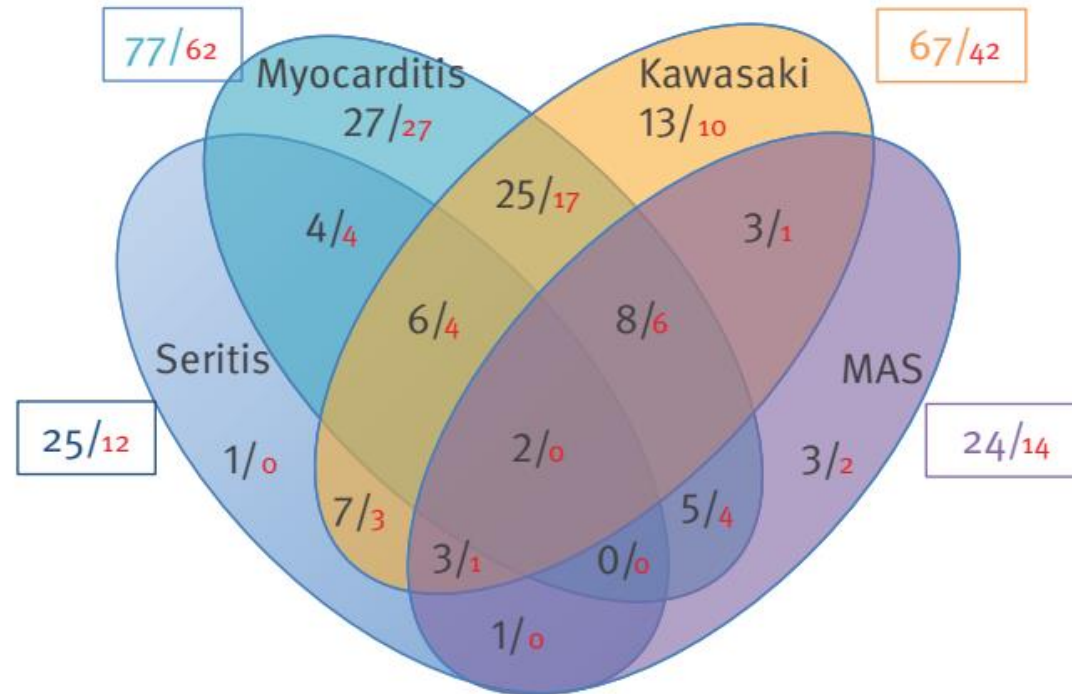
- **Île-de-France (304 cas, 39%)**
- PACA(106 cas, 14%)
- Auvergne-Rhône-Alpes (81 cas, 10%)
- Grand Est (56 cas, 7%)
- Occitanie (43 cas, 6%)
- **Nouvelle Aquitaine (35 cas, 4%)**
- Les autres régions moins de 30 cas chacune.

PIMS-TS ou MIS-C

- Syndrome pédiatrique inflammatoire multi systémique
 - PIMS-TS : Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2
 - MIS-C : Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
 - SIME : Syndrome Inflammatoire Multisystémique de l'Enfant
- Réponse immunologique aberrante post infectieuse - « Kawasaki post covid »
 - 4 à 6 semaines entre infection et inflammation
 - Peut survenir après une forme pauci ou asymptomatique (PCR -)

Spectre phénotypique

Venn diagram of clinical features of SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, France, 1 March–17 May (n = 108)



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

Spectre phénotypique

Kawasaki, TSS
SAM
Sérite
myocardite

RAPID COMMUNICATION

Alexandre Belot¹

SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020

www.eurosurveillance.org

Covid-19 vs PIMS

Table 1 Symptoms in pediatric COVID-19 and MIS-C		
Symptom	Pediatric COVID-19	MIS-C
Asymptomatic	13% ²	0% by definition
Fever	55% ²	100% by definition
Respiratory	Cough in 45%, dyspnea in 19% ²	14% ²
Cardiovascular	N/A ^a	71% ² Shock in 35%, cardiac dysfunction in 40%, hypotension in 50% ⁴¹
Gastrointestinal	6% ²	87% ² Abdominal pain, vomiting, and diarrhea
Mucocutaneous	N/A ^b	73% ² Rash in 53%, conjunctivitis in 48%, mucocutaneous lesions in 35% ⁴¹
Neurologic	Headache in 67% ²	22% ²

Kawasaki ? Kawasaki like?

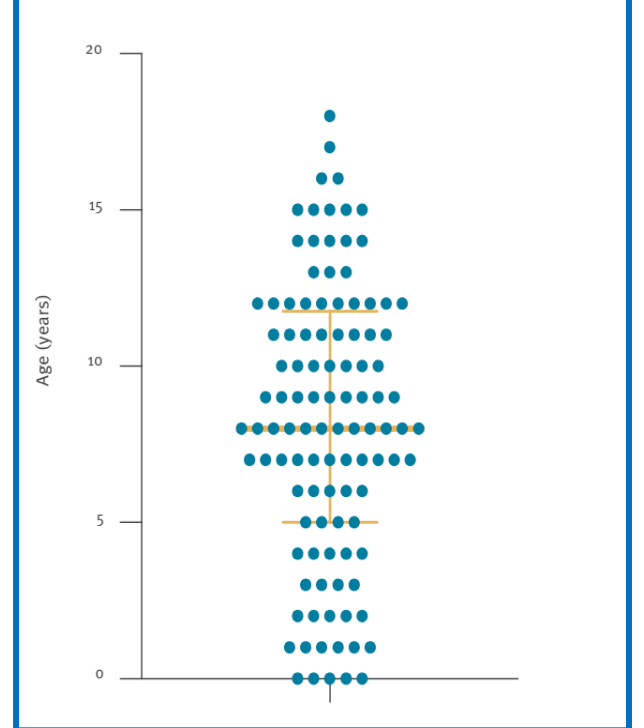
TABLE 2 Main features of historical KD, KD admitted to an ICU (KD-ICU) and SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome (PIMS/MIS-C)

Characteristics	Historical KD	KD-ICU	PIMS/MIS-C
<i>Demographics</i>			
Age, years, median	<5	<5	>7
Mortality, %	~0	3	2
<i>Clinical signs</i>			
Complete KD criteria ^a , %	68	62	29
Digestive symptoms/signs	Rare	Frequent	Frequent
Neurologic signs	Rare	Frequent	Frequent
<i>Biological signature</i>			
White blood cell count	Increased	Increased	Decreased
Thrombocytopenia	Rare	Frequent	Frequent
CRP level at peak, mg/l	<200	>200	>200
Sodium level, mmol/l	135	132	130
Macrophage activation syndrome	Rare	Rare	Frequent
Abnormal chest X-ray	Rare	Frequent	Frequent
<i>Cardiac complications (acute phase)</i>			
Shock syndrome	Rare	Frequent	Frequent
Coronary abnormalities	Frequent	Frequent	Rare
Pericardial effusion, %	18	26	30
Myocarditis, %	3	20	43

^aAssociated with higher frequency of ocular/buccal and cutaneous signs.



Age distribution of paediatric inflammatory multisystem syndrome patients, France, 1 March–17 May (n = 108)



RAPID COMMUNICATION

Alexandre Belot¹

SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020

www.eurosurveillance.org

Critères diagnostiques



1 Âge de 0 à 18 ans

Âge médian 7 ans

Tableau 1 : Nombre de cas et incidence cumulée des PIMS liés à la COVID-19, par groupe d'âge France, 02/03/2020 au 21/11/2021

Groupe d'âge	0-2 ans	3-5 ans	6-10 ans	11-14 ans	15-17 ans	Total
Nombre de cas	100	129	269	149	55	702
%	14	19	38	21	8	100
Incidence (/1000 000)	46,9	56,5	64,9	43,8	21,9	48,5
Population INSEE 2020	2 129 928	2 285 140	4 144 422	3 403 399	2 513 338	14 476 227

Critères diagnostiques

1 Âge de 0 à 18 ans

2 Fièvre > 38°C pendant \geq 24 h

≠ kawasaki (fièvre \geq 5 jours)

Critères diagnostiques

1	Âge de 0 à 18 ans
2	Fièvre > 38°C pendant \geq 24 h
3	Atteinte inflammatoire d'organe et/ou syndrome d'activation macrophagique avéré <ul style="list-style-type: none">- Atteinte d'organe : atteinte cardiaque (myocardite, kawasaki-like, péricardite), épanchement pleural ou abdominal (épanchement péritonéal, diarrhée sévère), atteinte dermatologique, atteinte rénale (tubulopathie, insuffisance rénale, néphrite radiologique), atteinte neurologique (encéphalite, Guillain –Barré) ou tout autre atteinte inflammatoire d'organe inexpliquée- Syndrome d'activation macrophagique comprenant au moins 5 critères en l'absence de pathologie maligne : fièvre, splénomégalie, bi cytopénie ($Hb \leq 9$ g/dL, $Plaq \leq 100\,000/mm^3$, $PN \leq 1000/mm^3$), hypertriglycémie à jeun (≥ 3 mmol/l), hyperferritinémie ≥ 500 μg/l, hypofibrinogénémie (≤ 1.5 g/l), hémophagocytose médullaire

AEG très marquée d'emblée

Signes digestifs ++

Myocardite 71%

Atteintes rénale et neuro

Critères diagnostiques

- 1 Âge de 0 à 18 ans
- 2 Fièvre > 38°C pendant \geq 24 h
- 3 Atteinte inflammatoire d'organe et/ou syndrome d'activation macrophagique avéré
- 4 Élévation de la CRP et/ou de la VS

Critères diagnostiques

- 1 Âge de 0 à 18 ans
- 2 Fièvre > 38°C pendant \geq 24 h
- 3 Atteinte inflammatoire d'organe et/ou syndrome d'activation macrophagique avéré
- 4 Élévation de la CRP et/ou de la VS
- 5 Absence d'infection, notamment de choc toxinique à staphylocoque ou streptocoque



Critères diagnostiques

- 1 Âge de 0 à 18 ans
- 2 Fièvre > 38°C pendant \geq 24 h
- 3 Atteinte inflammatoire d'organe et/ou syndrome d'activation macrophagique avéré
- 4 Élévation de la CRP et/ou de la VS
- 5 **Absence d'infection**, notamment de choc toxinique à staphylocoque ou streptocoque
- 6 Infection documentée par SARS-CoV2 par la positivité d'au moins l'un des examens suivants : PCR pharyngée, PCR selles, sérologie, elispot coronavirus



Critères diagnostiques

- 1 Âge de 0 à 18 ans
- 2 Fièvre > 38°C pendant \geq 24 h
- 3 Atteinte inflammatoire d'organe et/ou syndrome d'activation macrophagique avéré
- 4 Élévation de la CRP et/ou de la VS
- 5 **Absence d'infection**, notamment de choc toxinique à staphylocoque ou streptocoque
- 6 Infection documentée par SARS-CoV2 par la positivité d'au moins l'un des examens suivants : PCR pharyngée, PCR selles, sérologie, elispot coronavirus



NFS rétic TP TCA fibri LDH hpto ferrit trigly
CRP
Tropo BNP D-dimère
Iono urée créat prot albu foie lipase
LDH hpto
Hémoculture +/- ECBC, copro, etc
ECG radio thorax ETT
PCR Covid-19 ET sérologie
Bilan de myocardite à discuter

Critères diagnostiques

- 1 Âge de 0 à 18 ans
- 2 Fièvre > 38°C pendant \geq 24 h
- 3 Atteinte inflammatoire d'organe et/ou syndrome d'activation macrophagique avéré
- 4 Élévation de la CRP et/ou de la VS
- 5 Absence d'infection, notamment de choc toxinique à staphylocoque ou streptocoque
- 6 Infection documentée par SARS-CoV2 par la positivité d'au moins l'un des examens suivants : PCR pharyngée, PCR selles, sérologie, elispot coronavirus



NFS rétic TP TCA fibri LDH hpto ferrit trigly
CRP
Tropo BNP D-dimère
Iono urée créat prot albu foie lipase
LDH hpto
Hémoculture +/- ECBC, copro, etc
ECG radio thorax ETT
PCR Covid-19 ET sérologie
Bilan de myocardite à discuter

Cas certains	Situations correspondant aux critères 1+2+3+4+5+6 ci-dessous	(82%)
Cas probables	Situations correspond aux critères 1+2+3+4+5 ci-dessous + contact proche avec patient COVID et/ou atteinte au scanner pulmonaire	(3%)
Cas possibles	Situations correspond aux critères 1+2+3+4+5 + PCR et/ou sérologie SARSCov2 négatives , Elispot non fait	(5%)

Traitement

Traitement immunomodulateur



**Instabilité hémodynamique ou
Lactate élevé ou défaillance myocardique
à l'échographie**

**Pas d'instabilité hémodynamique et
Lactate normaux**

Pec multidisciplinaire
réa, cardio, rhumato, pédiatre

- Corticothérapie anti-inflammatoire (2mg/kg) IV*

-IVIG* haute dose fractionnée (fractionnée 1g/kg/j sur 2j), débit très lent voire à différer si dysfonction auriculaire / défaillance diastolique (selon avis réanimateur)
-Antibiothérapie* (à suspendre selon microbiologie)
-Vasopresseurs/inotropes
-Anticoagulation, pas d'aspirine*

-Corticothérapie anti-inflammatoire (2mg/kg) IV*

-IVIG* haute dose fractionnée 1g/kg/j sur 2j
-Aspirine antiagrégant* si atteinte coronarienne
En USC si elevation enzyme myocardique sans insuffisance circulatoire



ATTENTION NE PAS MECONNAITRE choc toxique / septique / hémopathie maligne

Diagnostics différentiels



- choc septique ou choc toxinique
- Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)
- autres maladies infectieuses
- appendicite aiguë, péritonite
- hémopathie maligne
- maladie de Kawasaki
- toxidermies médicamenteuses /DRESS
- myocardite aiguë virale (EBV, CMV, adenovirus, enterovirus, autres)
- Macrophage activation syndrome (MAS) and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Evolution

- Evolution aigue
 - Hospitalisation ≈ 8 jours
 - 41% réa, 25% USC
 - Très bonne réponse au ttt immunomodulateur, surtout si précoce ;c courte durée de ttt
 - 1 décès en France (garçon 9 ans)
- Evolution à 6 mois (Penner et al, 2021)
 - Résolution des atteintes d'organe (96% ETT normale)
 - Mais séquelles psycho et limitation lors des activités physiques
- Moins de cas avec 4^{ème} vague?
- CI vaccination

n=953 68 records

31 December 2019 - 13 August 2020



SARS-CoV-2

RT-PCR positive 37.5%
IgG positive 63.6%
Close contacts 28.1%

Fever 99.4%
27% ≥ 5 days

Respiratory 50.3%
Upper respiratory tract 23.9%
Dyspnea 26.7%
Radiological infiltrates 35.5%

Cardiovascular 79.3%
Tachycardia 76.7%
Hemodynamic shock 59.9%
Myocarditis 41.4%
Decreased LVEF 47.5%
Coronary dilatation 11.6%
Coronary aneurysm 10.3%

Gastrointestinal 85.6%
Abdominal pain 58.4%
Vomiting 57.5%
Diarrhea 50.4%

Demographics

Median age 8.4y
Male 58.9%
Race/ethnicity
Black 37.0%
Caucasian 29.2%
Hispanic/Latino 29.2%
Overweight 25.3%

Kawasaki(-like) signs

Polymorphous exanthema 54.9%
Non-purulent conjunctivitis 49.8%
Complete KD 23.3%
Incomplete KD 24.1%

Differential diagnosis



Kawasaki disease*

↑ Complete KD
Lymphocytes
Thrombocytes
Age
↓ Hemodynamic shock
Mortality



Acute COVID-19°

↑ Lymphocytes
Thrombocytes
Age
↓ Cardio/respiratory failure
CRP
ICU admission

Outcome

ICU admission 73.3%
Median ICU stay 4 days
Median hospital stay 8 days
Mortality 1.9%

Treatment

IVIg at least once 75.9%
Systemic steroids 56.8%
ASA 52.3%
Biologicals 16.3%
Inotropics 55.3%
MV 23.6%
NIV 25.8%
ECMO 3.8%



Severe disease course 86%

↑ Age
Gastrointestinal symptoms
Cardiovascular symptoms
CRP, troponin, D-dimer
↓ Lymphocytes
White blood cells



Mild disease course 14%

↑ Respiratory symptoms
Exanthema
Complete KD

Facteurs génétiques

Association of Ethnicity With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2 Infection: An International Case-Referent Study

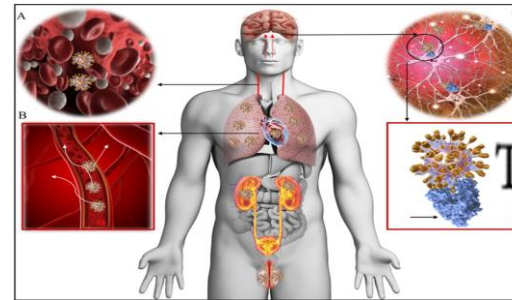
Judith G. Middelburg¹, Thomas E. M. Crijnen², Lorenzo D'Antiga³, Lucio Verdoni³, Ashish Chikermane⁴, Padma Garg^{5,6,7}, Bhaswati C. Acharyya^{8,9,10}, Giulia Pruccoli¹¹, Aviad Schnapp¹², Abdul Rauf¹³ and Rutger A. Middelburg^{14*}

73 cas de 9 régions distinctes (Europe)

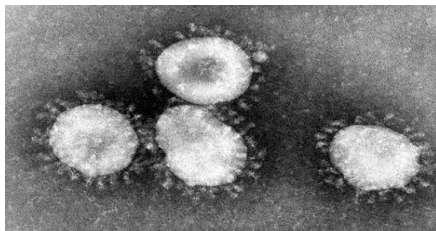
- risque relatif de développer 1 MIS-C /SARS-CoV-2 :
 - X 15 patients noirs d'origine africaine
 - X 11 d'origine asiatique
 - X 1.6 pour les autres ethnies

Facteurs d'origine virale

- Expression variable / ACE2

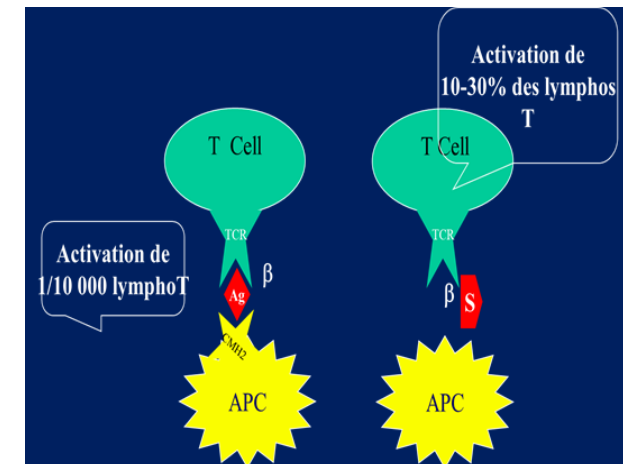


Tissue distribution of ACE2 receptors in humans



- Exposition préalable aux coronavirus saisonniers

- Similarité avec le TSS ET kwk / super antigène ?
- Similarité avec le RAA ?



Hétérogénéité de la réponse immunologique

- Profil pro inflammatoire: IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- α
- Mécanismes auto immuns et auto inflammatoires post COVID ?
- Quel rôle les Ac anti COVID dans la physiopathologie du PIMS ?
- **Réponse IFN Type I ++**
 - Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. Nat. Biotechnol. 2021

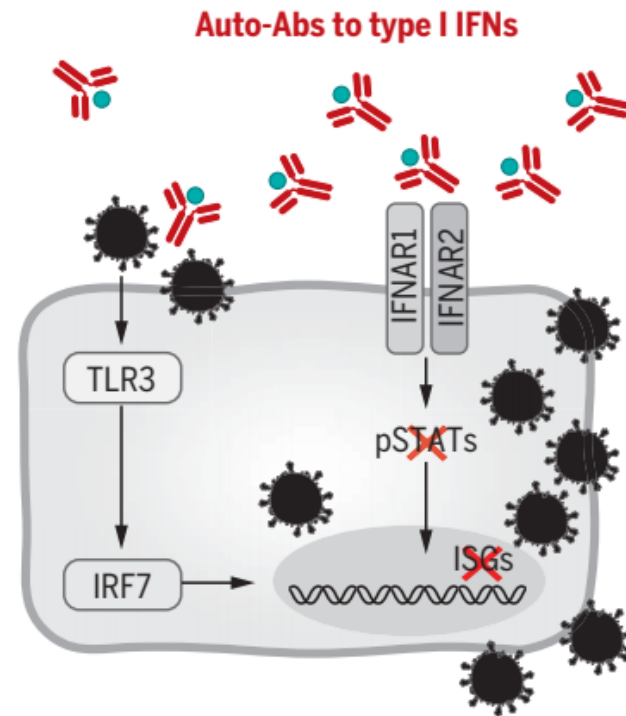
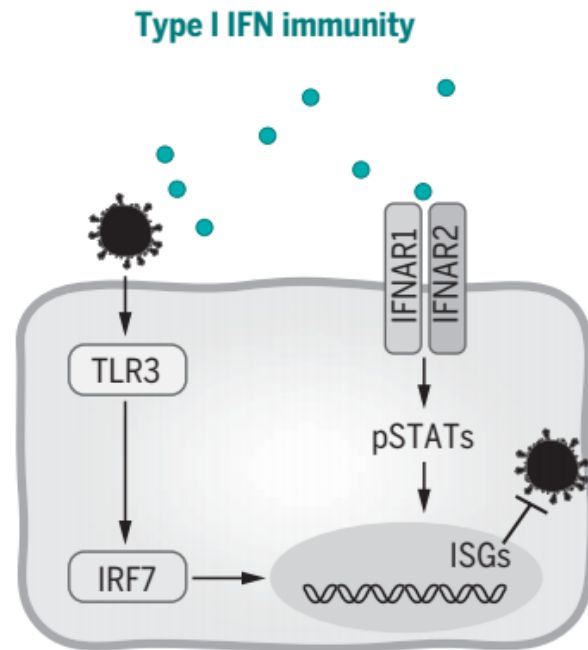
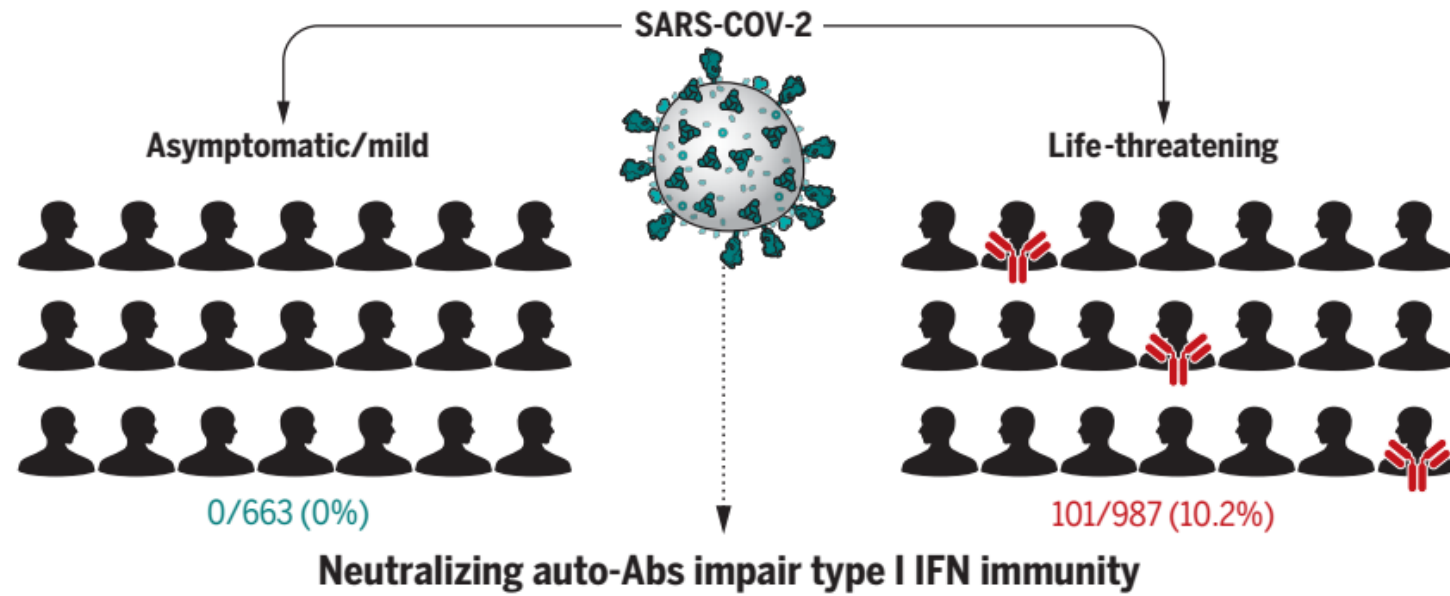
= réponse anti virale INF type I +++ chez l'enfant



RESEARCH ARTICLE

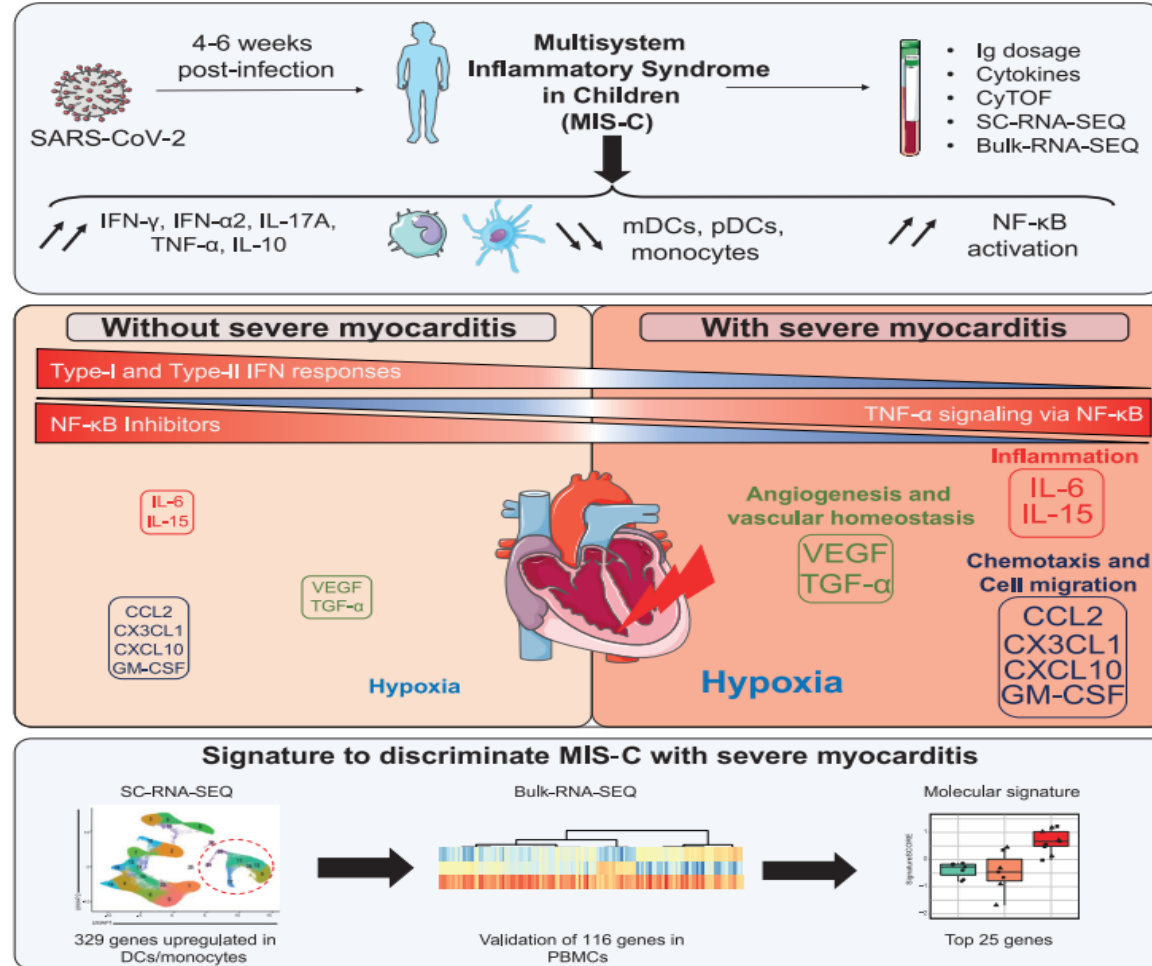
CORONAVIRUS

Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19



Neutralizing auto-Abs to type I IFNs underlie life-threatening COVID-19 pneumonia. We tested the hypothesis

A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children with severe myocarditis



3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



**21^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques
du Sud-Ouest**
Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Merci pour votre attention

Table 1. Comparison of PIMS-TS and ARF [1–7].

Characteristic Feature		PIMS-TS	ARF
Definition	confirmed pathogen exposure *	SARS-CoV-2	GAS
		RT-PCR	pharyngeal swab
		antigen test	antigen test
		serology positive 100% IgG: 2–12 week	90% ASO: 4–24 week anti-DNase B: 4–36 week
	age of onset	childhood *	childhood, rarely in young adults
	fever *	yes (100%)	yes (>90%)
	symptoms of the cardiovascular system *	coronary artery dilatation or aneurysms, myocarditis, left ventricular dysfunction, pericardial effusion, mitral regurgitation, hypotension, shock	pancarditis: pericarditis, myocarditis, endocarditis, including valvular inflammation, heart failure
	involvement of other organs and systems *	gastrointestinal, skin, mucosal, respiratory, renal, neurologic	arthritis, brain (chorea), and skin
	high inflammation markers *	CRP, ESR, ferritin, PCT	CRP, ESR
	Pathogenesis	genetic predisposition	suspected
molecular mimicry		suspected	yes
high levels of pro-inflammatory cytokines		yes	yes
increased activity of T lymphocytes		yes	yes
Clinical symptoms	mild course of primary infection	yes	yes
	age of onset	4–17 years	5–14 years, rare in adults
	time from exposure to illness	3–6 weeks	2–3 weeks
Treatment	eradication of the pathogen	yes, if confirmed	yes
	anti-inflammatory, corticosteroids	yes	yes
	acetylsalicylic acid	yes, antithrombotic doses	yes, anti-inflammatory doses
	antibiotic therapy	no	primary and secondary prevention
	IVIg	yes	possible but not routine
	biological drugs	anti IL-6, IL-1, TNF	no
	good response to treatment	yes	yes
Course and prognosis	course	no data, probably one course	may be recurrent, GAS infection prevention (secondary) required
	prognosis	no data, advised observation, especially of the cardiovascular system	chronic and progressive rheumatic heart disease in 50% patients with carditis
Prevention	vaccination	no data, available for adults	ongoing research