

I Revues générales

Comment et pourquoi reconnaître précocement un syndrome inflammatoire multisystémique post-COVID ?

RÉSUMÉ : La reconnaissance précoce des signes annonciateurs de PIMS (fièvre et signes digestifs dans 70 % des cas) et de ceux de décompensation cardiaque (polypnée, instabilité tensionnelle, tachycardie, hépatomégalie) est cruciale, et a pour but essentiel d'optimiser la prise en charge et d'éviter la mortalité.

La présence de signes de décompensation cardiaque implique le transfert *via* une régulation du Samu vers une unité de soins intensifs pédiatriques. S'ils ne sont pas présents, l'enfant doit être adressé sans délai dans un service d'urgences pédiatriques pour une évaluation initiale et une orientation ultérieure adaptée. La recherche d'une preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 ne doit pas différer la prise en charge.



I. KONÉ-PAUT

Service de Rhumatologie pédiatrique et Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire, Hôpital de Bicêtre, université de Paris Saclay, PARIS.

■ Épidémiologie

Le syndrome inflammatoire multisystémique post-COVID, nommé PIMS par les Européens et MIS-C par les Américains, est une nouvelle maladie apparue dans le contexte de la pandémie mondiale de COVID-19 due au coronavirus SARS-CoV-2. Les premiers cas ont été signalés fin avril 2020 par des réanimateurs européens ayant observé une agrégation de cas de défaillance cardiaque et de choc chez des enfants ayant eu un contact récent avec le SARS-CoV-2 [1-5]. La coexistence de signes cutanés similaires à ceux de la maladie de Kawasaki observée chez un grand nombre d'entre eux a fait supposer d'emblée un lien physiopathologique entre ces deux entités, ce qui reste un sujet encore aujourd'hui investigué [6]. Le PIMS fait l'objet d'une surveillance épidémiologique étroite par Santé publique France (SPF) et, avec près de 1 000 cas déclarés, son incidence cumulée au 27 janvier 2022 sur notre territoire

était estimée à 5,9 pour 100 000 habitants âgés de moins de 18 ans, ce qui en fait une maladie rare mais sévère puisque les deux tiers des enfants ont été hospitalisés en soins intensifs [7].

L'essentiel des publications sur le PIMS concerne l'Europe, l'Amérique, la péninsule arabique et l'Asie Mineure. Quelques séries concernent l'Inde, l'Iran et le Pakistan mais, contrairement à la maladie de Kawasaki à laquelle il a été souvent comparé, le PIMS semble peu affecter les populations de l'est asiatique. L'âge médian de sa survenue dans une revue de la littérature incluant 783 cas jusqu'à mai 2020 était de 8,6 ans (IQR : 7-10 ans ; de 3 mois à 20 ans) dont 56 % de garçons et reste conforme aux dernières données françaises [8].

L'évolution de l'infection par le SARS-CoV-2 étant prédite comme devenant endémique, il est probable que le PIMS le devienne lui aussi.

■ Physiopathologie

Le lien entre le PIMS et le virus SARS-CoV-2 est clairement établi et, au moment du diagnostic de PIMS, plus de 8 cas sur 10 sont confirmés par une RT-PCR et/ou une sérologie pour SARS-CoV-2 positive (données SPF) [8]. De ce fait, le délai de survenue de ce syndrome est de 2 à 6 semaines après une infection par le SARS-CoV-2, souvent bénigne ou passée inaperçue. Il a été observé après toutes les vagues de COVID-19 et semble possible avec tous les variants, mais plutôt après une primo-infection.

L'infection initiale par le SARS-CoV-2 met en jeu l'immunité innée par le biais du récepteur ACE2, mais la réponse immune associée au PIMS apparaît plus complexe et implique aussi l'immunité adaptative avec présentation de l'antigène par les protéines du HLA pour induire une immunité durable et efficace *via* la différenciation cellulaire T ou vers une réponse TH17 altérée, qui conduit au PIMS au stade de convalescence. Le PIMS contient un orage cytokinique non spécifique comprenant les IL6, IL10, IL18, IL17A, TNF α , IFN γ , CD25s, MCP1 et IL1RA avec un déséquilibre de la balance TH17/Treg [9]. Ce qui lui est propre et qui apporte aujourd'hui une vraie signature diagnostique, c'est qu'il comporte une expansion spécifique de lymphocytes T activés exprimant la région variable de la chaîne β du récepteur des lymphocytes T V β 21.3 dans les sous-ensembles CD4 et CD8, caractéristique d'une réponse type superantigène [10, 11].

■ Présentation initiale

Une reconnaissance précoce du PIMS représente un enjeu majeur car une prise en charge rapide et adaptée peut permettre de limiter le risque d'évolution vers une défaillance cardiaque. Il est observé à tout âge mais essentiellement chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [7].

La fièvre est élevée, > 39 °C, et s'associe à une altération de l'état général : apathie, céphalées, inappétence, irritabilité, frissons, douleurs diffuses. Les douleurs abdominales sont très fréquentes (environ 70 %) et s'accompagnent de diarrhée, de nausées, de vomissements et de signes d'inflammation péritonéale pouvant orienter à tort vers une urgence chirurgicale (appendicite). Les signes d'insuffisance circulatoire sont très importants à reconnaître. Ils incluent une pâleur, une polypnée, une tachycardie (pouls filant), une hépatomégalie, une instabilité tensionnelle, un pincement de la tension artérielle différentielle ou une hypotension. Les signes cutanés comprennent une éruption maculopapuleuse, une injection conjonctivale et des lèvres sèches, érythémateuses et fissurées (**fig. 1 à 3**). Une adénopathie cervicale et un œdème des extrémités sont beaucoup moins fréquents. D'autres signes plus rares peuvent être présents comme une pharyngite, une toux, un méningisme, un torticolis ou un pseudo-adénophlegmon.

La présence de signes d'insuffisance circulatoire implique le transfert de l'enfant *via* une régulation du Samu vers un hôpital comprenant une structure de soins intensifs pédiatriques. Toute suspicion diagnostique de PIMS nécessite d'adresser immédiatement l'enfant en milieu hospitalier.



Fig. 1 : Rougeur conjonctivale et inflammation labiale au cours d'un PIMS (collection I. Koné-Paut).



Fig. 2 : Exanthème généralisé d'aspect morbilliforme au cours d'un PIMS (collection I. Koné-Paut).



Fig. 3 : Modifications des mains et des pieds au cours d'un PIMS (collection I. Koné-Paut).

Revue générale

Confirmation du diagnostic

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une définition du PIMS permettant de confirmer le diagnostic [12] (**tableau I**). La preuve d'une infection par le SARS-CoV-2 ne doit pas être attendue pour démarrer la prise en charge.

Orientation du patient et principes de la prise en charge

L'orientation initiale du patient est critique, un PIMS peut décompenser très vite et de façon imprévisible. Il est indispensable de vérifier la disponibilité d'une offre de soins de réanimation pédiatrique à proximité avant de décider de l'orientation en hospitalisation d'un patient avec un PIMS.

>>> Si le patient présente des signes de défaillance cardiaque, le centre 15 doit être contacté pour une régulation avec transport du Samu vers un service de réanimation pédiatrique.

>>> Si le patient ne présente initialement pas de signes de défaillance cardiaque, il doit être adressé dans un service d'urgences pédiatriques pour évaluation et début de la prise en charge, qui pourra ensuite s'effectuer en milieu pédiatrique général ou spécialisé en fonction du tableau clinique initial.

La prise en charge du patient une fois hospitalisé sera multidisciplinaire et concertée, incluant selon leur disponibilité les réanimateurs, les rhumatologues, les infectiologues et les cardiologues pédiatriques.

Examens complémentaires initiaux à effectuer en cas de PIMS (ou de suspicion)

Ils doivent être interprétés dans le contexte d'un examen clinique attentif recherchant notamment une infection bactérienne :

Enfants et adolescents de 0 à 19 ans présentant une fièvre ≥ 3 jours
ET deux des éléments suivants : – éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation cutanéomuqueuse (buccale, mains ou pieds) ; – hypotension ou choc ; – caractéristiques d'un dysfonctionnement du myocarde, d'une péricardite, d'une atteinte valvulaire ou d'anomalies coronariennes (y compris des résultats échocardiographiques ou une augmentation de la troponine/NT-pro BNP) ; – preuve de coagulopathie (allongement TP, TCA, augmentation D-dimères) ; – symptômes gastro-intestinaux aigus (diarrhée, vomissements ou douleurs abdominales).
ET marqueurs d'inflammation élevés (vitesse de sédimentation, protéine C réactive, procalcitonine)
ET aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation , y compris une septicémie bactérienne, un syndrome de choc staphylococcique ou streptococcique
ET preuve de la présence d'une COVID-19 (RT-PCR, test antigénique ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19

Tableau I : Définition du PIMS par l'OMS [12]. Toute suspicion clinique en l'absence de l'un ou l'autre de ces critères n'exclut pas le diagnostic de PIMS et justifie si besoin un avis d'expert.

- prélèvements nasopharyngés : PCR SARS-CoV-2 + autres virus respiratoires ;
- sang : sérologie SARS-CoV-2 ;
- NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinémie, CRP, ferritine, albuminémie, bilan hépatique complet, lactates, LDH, CPK, troponine, NT-proBNP, TP, TCA, fibrinogène ;
- hémocultures ;
- urine : BU + ECBU ;
- ECG ;
- dès que possible échographie cardiaque (dans les 24 h) ;
- échographie abdominale (si signes d'orientation).

Diagnostics différentiels

Ceux-ci sont nombreux mais la présence d'une preuve d'infection récente par le SARS-CoV-2 et l'étude du répertoire V β 21.3 sont une aide précieuse. Pour autant, il ne faut pas méconnaître un choc septique ou toxique (infections à staphylocoque doré surtout chez l'enfant), une hémopathie maligne, une scarlatine (dans ce cas, il existe une amygdalite vraie), une maladie de Kawasaki, un syndrome d'activation macrophagique, une myocardite d'autre origine, une urgence chirurgicale de type appendicite/péritonite ou une infection ORL.

Objectifs et principes du traitement

Les objectifs du traitement sont, d'une part, de rétablir au plus vite une contractilité cardiaque efficace et, d'autre part, de combattre efficacement l'orage cytokinique par l'utilisation de produits avec propriétés anti-inflammatoires.

1. En l'absence de manifestations hémodynamiques et si les lactates sont normaux

Les corticoides utilisés à la dose de 1 mg/kg toutes les 12 h restent la base du traitement et ils sont parfois suffisants pour l'obtention de l'apyrexie et la maîtrise du syndrome inflammatoire avec une CRP qui chute dans les 48 h, ainsi que la baisse des enzymes cardiaques (NT-proBNP). Si la réponse est insuffisante et/ou si l'enfant présente des manifestations de chevauchement avec une maladie de Kawasaki, notamment des dilatations des artères coronaires, l'administration de 2 g/kg d'immunoglobulines (Ig) intraveineuses concentrées au maximum et réparties sur 2 jours si la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est < 55 % est nécessaire. Dans ce dernier cas, l'adjonction d'aspirine à dose de 3-5 mg/kg/j est systématique.

POINTS FORTS

- La fièvre et les signes digestifs marqués sont une manifestation initiale essentielle du PIMS.
- Les signes d'insuffisance circulatoire incluent une pâleur, une polypnée, une tachycardie (pouls filant), une hépatomégalie, une instabilité tensionnelle, un pincement de la tension artérielle différentielle ou une hypotension.
- L'évaluation de la sévérité initiale et l'orientation du patient conditionnent le pronostic.
- Il ne faut pas écarter un diagnostic de PIMS en l'absence d'antécédent connu de COVID-19, car l'infection initiale peut être passée inaperçue (pauci- ou asymptomatique).
- L'absence d'une réponse rapide aux traitements de première ligne nécessite un avis urgent auprès d'un centre expert.

La non-réponse à ces traitements nécessite au minimum un avis d'expert, voire un transfert vers un service spécialisé.

2. En présence de manifestations hémodynamiques et de lactates élevés

L'enfant est hospitalisé en réanimation pédiatrique ou en unité de surveillance continue avec l'utilisation de vasopresseurs/d'inotropes, d'anticoagulants et une antibiothérapie par céphalosporine de 3^e génération. Des corticoïdes sont utilisés à la dose de 1 mg/kg toutes les 12 h, sous forme de méthylprednisolone IV. Des Ig IV sont administrées uniquement si l'état hémodynamique le permet et de façon fractionnée. Dans le cas d'un trouble hémodynamique sévère et/ou d'une non-réponse et/ou d'une impossibilité d'utilisation des Ig IV, l'indication d'une biothérapie est à discuter avec les

rhumatologues pédiatres. Les critères de jugement restent l'apyrexie et la maîtrise du syndrome inflammatoire avec une CRP qui chute dans les 48 h, ainsi que la baisse des enzymes cardiaques (NT-proBNP).

■ Suivi

Les patients ayant développé un PIMS doivent être suivis après l'épisode initial, à J7 après la sortie pour valider l'arrêt des traitements en cours avec une interruption définitive de l'inflammation, puis à 1, 6 et 12 mois. Ces consultations serviront à repérer des symptômes ou des répercussions encore inconnues de la maladie. Le rythme de suivi de l'échographie cardiaque va dépendre de la sévérité initiale.

PLUS D'INFORMATIONS

- www.sfpediatricie.com/actualites/covid-19
- www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims

BIBLIOGRAPHIE

1. RIPHAGEN S, GOMEZ X, GONZALEZ-MARTINEZ C. Hyperinflammatory shock in children

during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020;395:1607-1608.

2. VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A *et al*. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic. *Lancet*, 2020; 395:1771-1778.
3. BELHADJER Z, MÉOT M, BAJOLLE F *et al*. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*, 2020;142:429-436.
4. BELOT A, ANTONA D, RENOLLEAU S *et al*. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study. *Euro Surveill*, 2020; 25:2001010.
5. CHEUNG EW, ZACHARIAH P, GORELIK M *et al*. Multisystem inflammatory syndrome related to Covid-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA*, 2020;324:294-296.
6. KONÉ-PAUT I, CIMAZ R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? *RMD Open*, 2020;6:e001333.
7. www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims
8. RADIA T, WILLIAMS N, AGRAWAL P *et al*. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*, 2021;38:51-57.
9. ESTEVE-SOLE A, ANTON UJ, PINO-RAMIREZ RM *et al*. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19 related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest*, 2021;131:e144554.
10. MOREEWS M, LE GOUGE K, KHALDI-PLESSART S *et al*. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Sci Immunol*, 2021;6:eabh1516.
11. PORRITT RA, PASCHOLD L, NOVAL RIVAS M *et al*. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*, 2021;131:e146614.
12. World Health Organisation. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/ Multisystem_Syndrome_Children/2020.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les cas de PIMS doivent être déclarés à Santé publique France.

voozanoo.santepubliquefrance.fr/1851260971/scripts/aindex.php

Login : déclarant/MDP : covid19

La cohorte JIR recueille les données longitudinales de ces patients, contact : nassima.matsa@aphp.fr