DEPARTEMENT DE PEDIATRIE
Cliniques universitaires Saint-Luc - Bruxelles

Cours post-universitaire de Pédiatrie

Coronavirus & Coronaires

18 Janvier 2022

Covid-19, MISC et Vaccins
(S **Moniotte**)

L'ergospirométrie comme outil d'évaluation
(**J Hubrechts**)

Coronaires et malformations
(**G de Beco**),

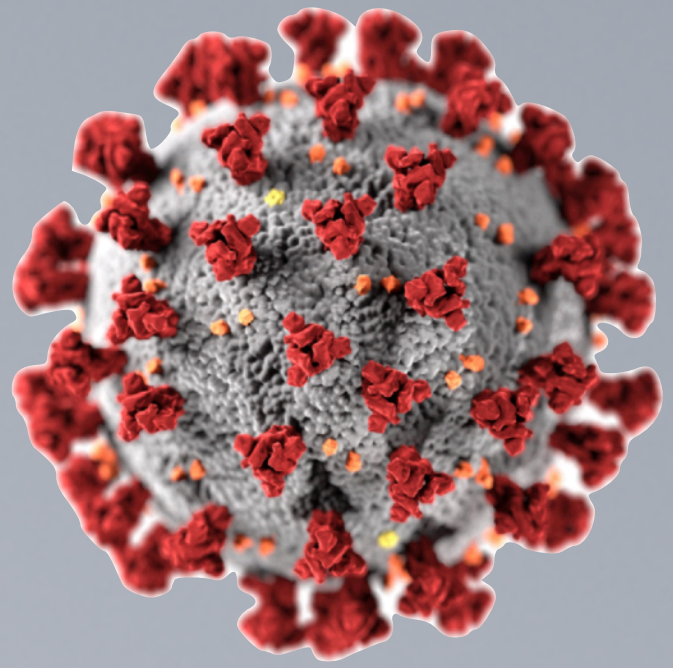
Hypercholestérolémie et adolescence
(**X Stéphenne**)

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCLouvain BRUXELLES

Coronavirus, myocardites et vaccins pédiatriques

S Moniotte

18 Janvier 2022



Covid-19 chez l'enfant

Nbr de cas / 100K hab.

AgeGroup	21-w40	21-w41	21-w42	21-w43	21-w44	21-w45	21-w46	21-w47	21-w48	21-w49	21-w50	21-w52	22-w01
0-9	1,946	3,489	6,007	7,359	6,340	7,327	12,365	18,038	19,334	15,752	8,104	4,827	9,406
10-19	2,467	4,090	6,603	9,045	7,107	8,614	12,964	16,261	15,573	11,832	7,206	9,991	22,934
20-29	2,053	2,747	4,126	5,718	6,687	9,013	14,870	14,905	12,859	9,350	7,466	17,872	37,036
30-39	2,462	3,479	6,028	8,618	9,954	12,955	19,213	21,076	20,739	16,423	11,247	16,735	30,575
40-49	2,289	3,423	6,234	8,619	9,964	12,556	18,350	19,775	18,961	14,372	9,200	12,513	23,687
50-59	1,605	2,312	4,352	6,221	7,440	9,782	15,659	15,958	14,080	10,140	6,959	10,386	17,194
60-69	958	1,521	2,969	4,383	5,075	7,048	10,398	10,787	8,936	6,601	4,147	5,221	7,066
70-79	583	917	1,940	2,835	3,360	4,202	6,091	5,933	4,482	2,653	1,555	2,226	3,336
80-89	347	560	1,149	1,420	1,380	1,588	2,349	2,163	1,537	1,053	670	1,224	1,790
90+	112	195	399	386	269	309	404	400	379	298	196	398	572

ALPHA ——————————————————> OMICRON

Covid-19 chez l'enfant

Symptomes	Cohorte belge (N=245) N (%)	Cohorte européenne (N=582) N (%)
Asymptomatique	33 (13%)	92 (16%)
Fièvre	149 (61%)	379 (65%)
Infection des voies resp. Sup.		313 (54%)
Toux	79 (32%)	
Rhinite	63 (26%)	
Pharyngite	5 (13%)	
Infection des voies resp. Inf.		143 (25%)
Dyspée	30 (12%)	
Atteinte gastro-intestinale		128 (22%)
Vomissements	47 (19%)	
Diarrhée	29 (12%)	
Céphalées	16 (7%)	70/255 (28%)

Cornelissen L. et al; Sciensano August 2020; Götzinger et al. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 653–61

Covid-19 chez l'enfant

Rappel des faits

- Peu de cas de malades du COVID-19 ont été rapportés chez les enfants (0-17 ans) par rapport aux adultes.
- Malgré le fait qu'ils soient généralement moins malades, les enfants peuvent présenter des infections symptomatiques au COVID-19 et peuvent transmettre le virus.
- Quelques enfants développent une maladie sévère.
- Les enfants présentant des maladies chroniques préexistantes sont plus à risque de développer une infection sévère.
- Le taux d'hospitalisations associées au COVID-19 est plus faible chez les enfants que chez les adultes, mais certains enfants peuvent développer une infection aigüe qui nécessite une hospitalisation.
- Certains enfants infectés peuvent présenter quelques semaines plu tard un MISC (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), une pathologie rare mais sérieuse, consécutive à une infection par COVID-19.

Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS Covid-19 infection (PIMS-TS)

- Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC)
- Paediatric multisystem inflammatory syndrome
- Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)
- Paediatric hyperinflammatory syndrome
- Paediatric hyperinflammatory shock

Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS Covid-19 infection (PIMS-TS)

PIMS-TS Rapid Guidance, v4, 14 May 2020

Paediatric Inflammatory Multi-system Syndrome – temporally associated with SARS-CoV 2 (PIMS-TS): Critical Care guidance

RCPCH Case Definition [1]

1. A child presenting with persistent fever, inflammation (neutrophilia, elevated CRP and lymphopaenia) and evidence of single or multi-organ dysfunction (shock, cardiac, respiratory, renal, gastrointestinal or neurological disorder) with additional features. This may include children fulfilling full or partial criteria for Kawasaki disease.
2. Exclusion of any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, infections associated with myocarditis such as enterovirus (waiting for results of these investigations should not delay seeking expert advice).
3. SARS-CoV-2 PCR testing may be positive or negative.

All stable children should be discussed as soon as possible with specialist services (paediatric intensive care, paediatric infectious disease, cardiology, rheumatology/immunology), and there should be a low threshold for referral to Paediatric Intensive Care **through normal pathways**. Clinical, laboratory features, and list of initial investigations are set out in the RCPCH guidance

Diagnostic du MIS-C

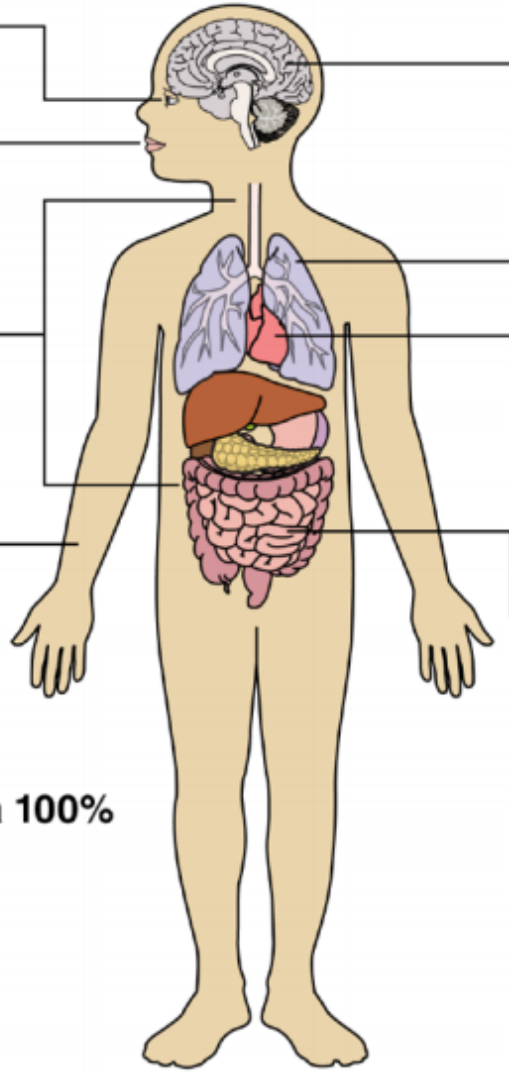
- Fièvre et altération de l'état général, habituellement ≥ 3 jours **ET**

- Status inflammatoire biologique sévère avec CRP élevée (100 – 300 mg/L) **ET**

- Signes cliniques incluant
  a. Symptômes de maladie de Kawasaki **ou**
  b. Symptômes abdominaux ou digestifs (douleurs, diarrhée) **ou**
  c. Signes de choc hémaodynamique (comme un choc septique ou toxique)

- Et ce *en l'absence d'une autre cause évidente d'inflammation ou d'infection*!

SARS-COV-2 related multisystem inflammation



Bulbar conjunctivitis 89%

Red and crackled lips 54%

Cervical and mesenteric **lymphadenopathies** 60%

Skin rash 57%

Fever >4 days and asthenia 100%
Median age 10 years

Neurological sign 31%

Headaches
Confusion
Meningism

Respiratory signs 34%

Left ventricle dysfunction 100%
- Shock 68%
- VA ECMO 28.6%
- **Coronary dilatation** 17%
- **Pericarditis** 8%

Digestive involvement 83%
- Nausea, diarrhea 83%
- Exploratory laparoscopy 5.7% (2 patients)

Obesity (25%)
Ethnicity ?

Covid-19 et MIS-C

Rappel des faits (CDC)

- L'âge médian des enfants présentant un MIS-C est de 9 ans. La moitié des enfants avec MIS-C ont entre 5 et 13 ans.

- 59% des patients pour lesquels des données de race/ethnicité sont disponibles sont Hispaniques/Latino-américains (1,664 patients) or de race noire. 61% des patients rapportés sont des garçons

- 98% des patients avait un test positif pour le SARS CoV-2. Les 2% restants avaient eu un contact avec un sujet positif.

- CDC 150122

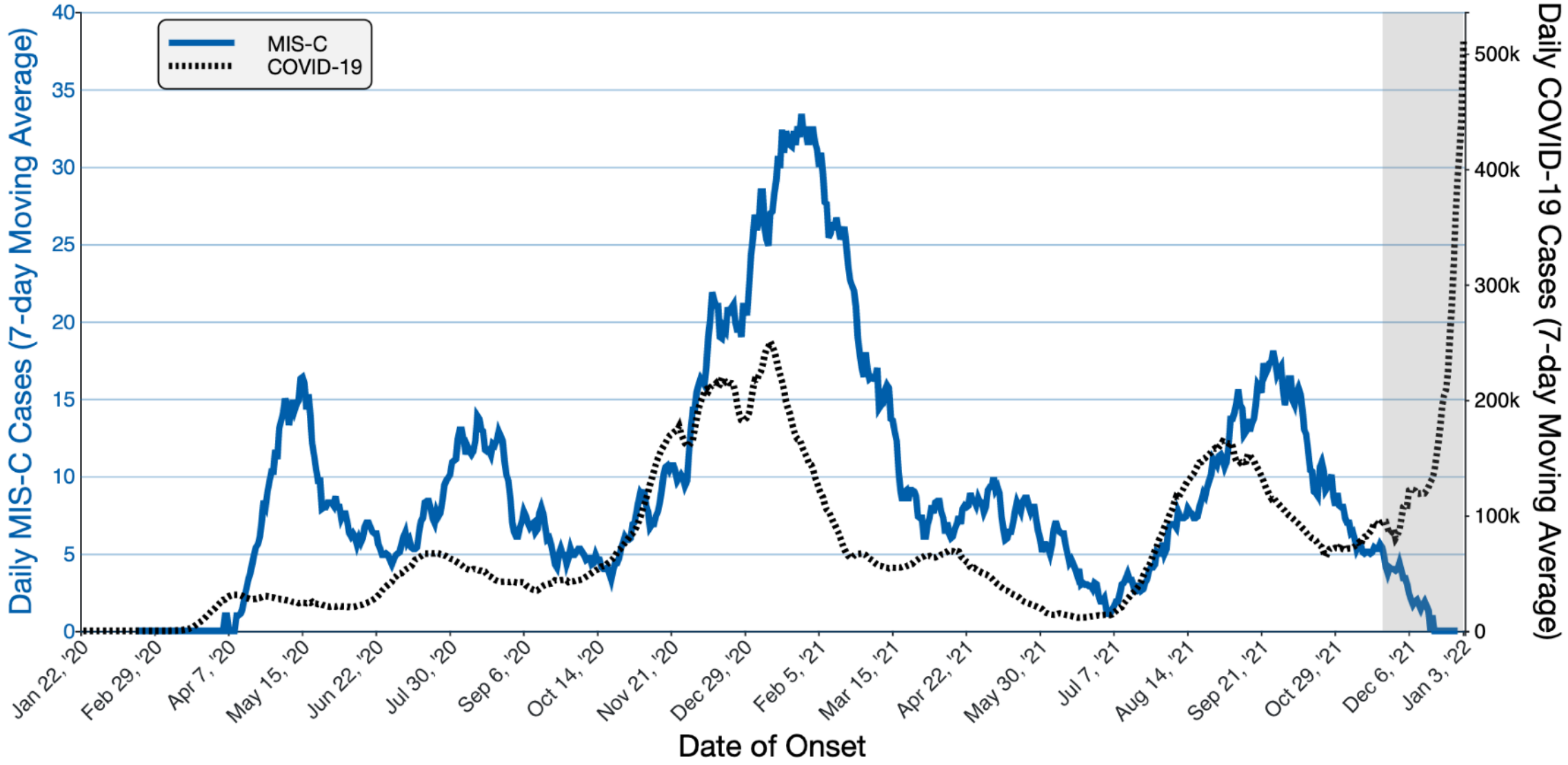
Covid-19 et MIS-C

- Syndrome hyperinflammatoire sévère survenant 2 à 6 semaines après une infection aigüe au SARS-CoV-2, et conduisant à un spectre assez large de manifestations cliniques et de complications, mais avec peu d'atteinte respiratoire.

- L'incidence estimée des cas de MIS-C est d'environ 1 cas pour 3,200 infections au SARS-CoV-2.

- 60-70% des patients sont admis aux Soins Intensifs, avec 1-2% de décès.

Covid-19 et MIS-C



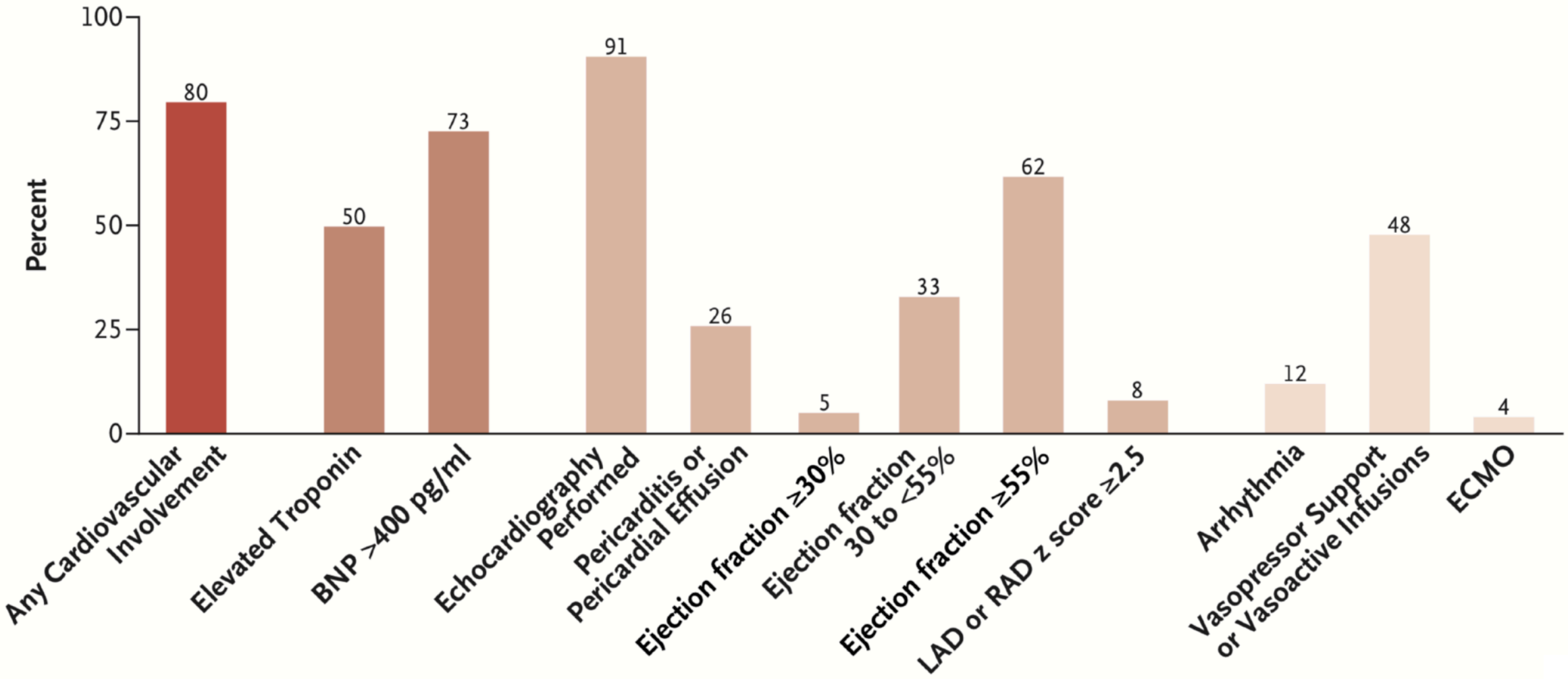
Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease

Frank Esper,[1] Eugene D. Shapiro,[1,2,3] Carla Weibel,[1] David Ferguson,[4] Marie L. Landry,[4] and Jeffrey S. Kahn[1,3]

[1]Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, [2]Department of Pediatrics, Division of General Pediatrics, and Departments of [3]Epidemiology and Public Health and [4]Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

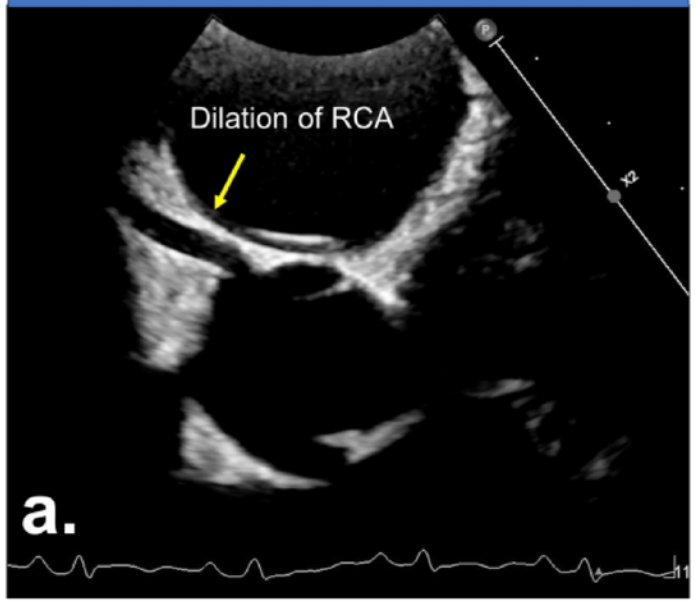
The Journal of Infectious Diseases 2005; 191:499–502
© 2005 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
0022-1899/2005/19104-0003$15.00

Présentation cardiovasculaire du MIS-C

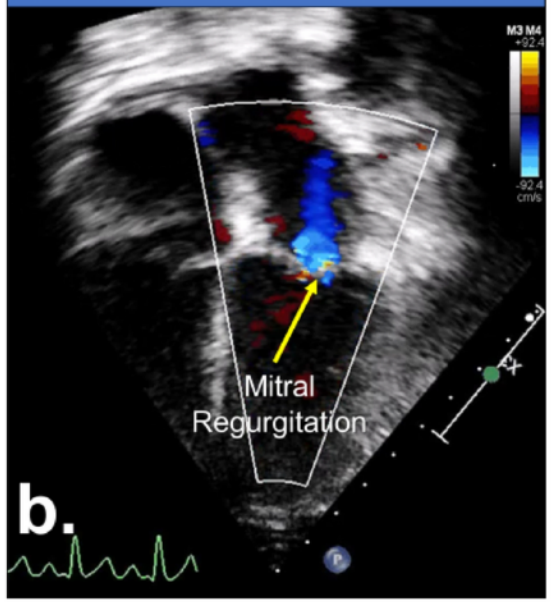


Whittaker et al NEJM 2020

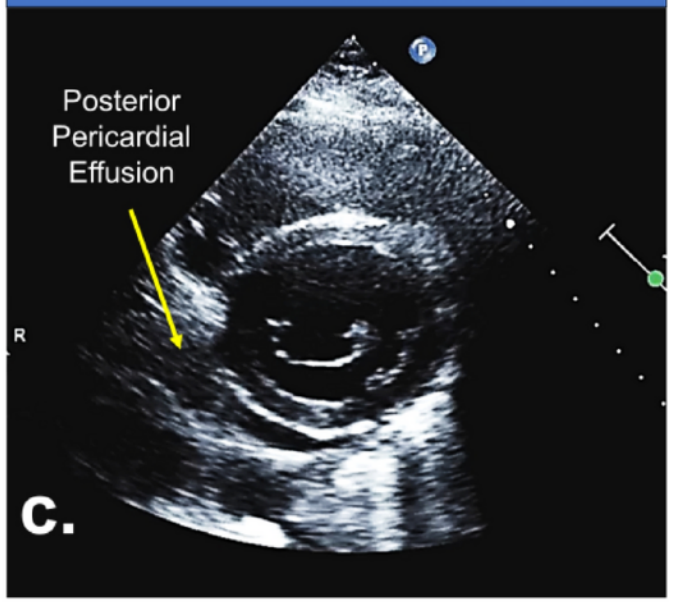
Coronary Artery Dilation



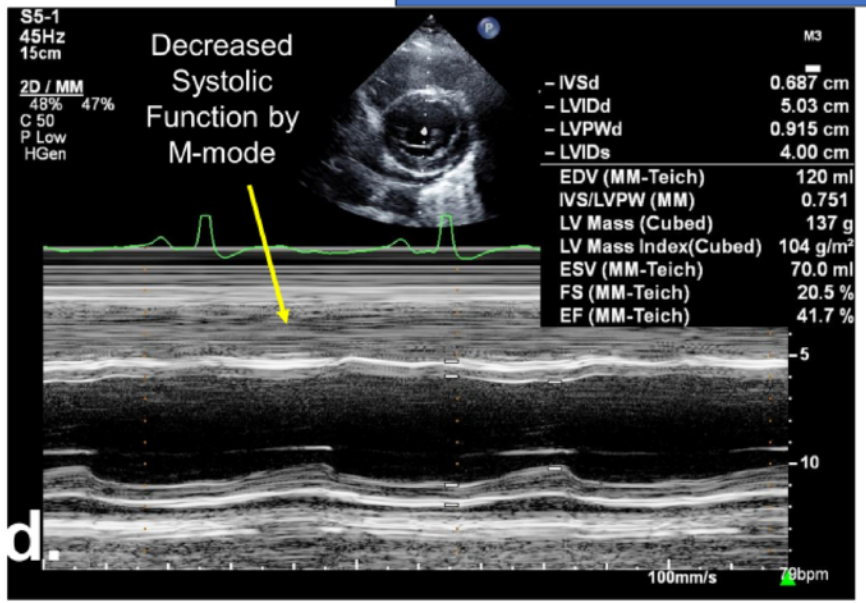
Mitral Regurgitation

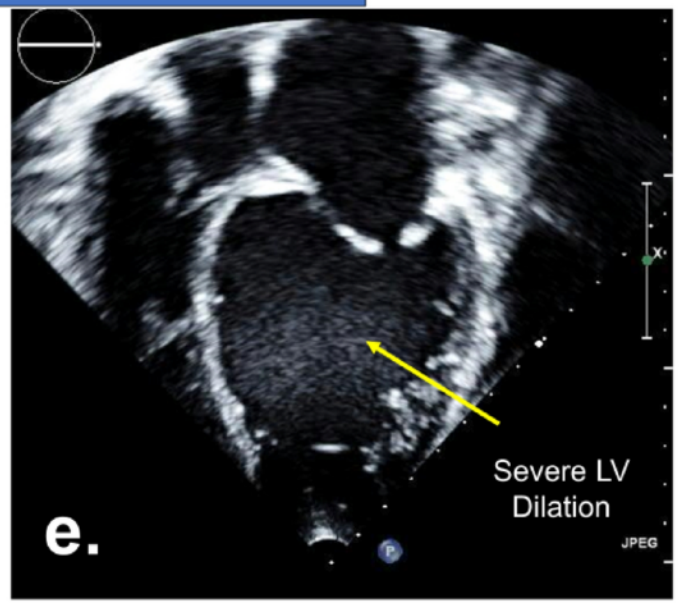


Pericardial Effusion



Myocardial Dysfunction



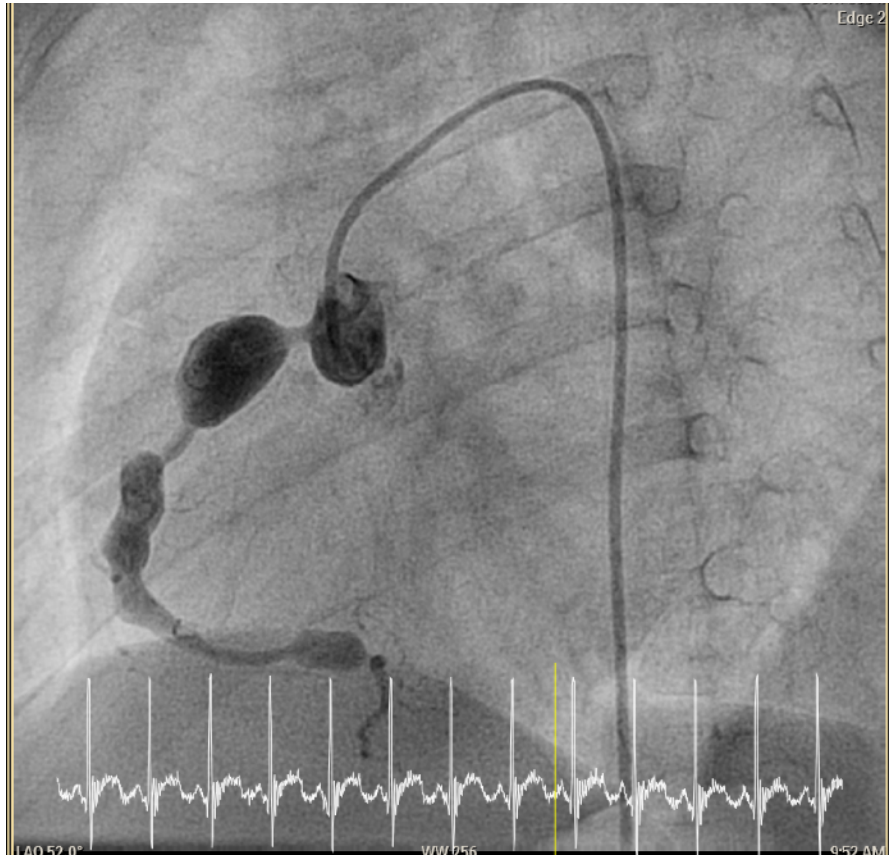


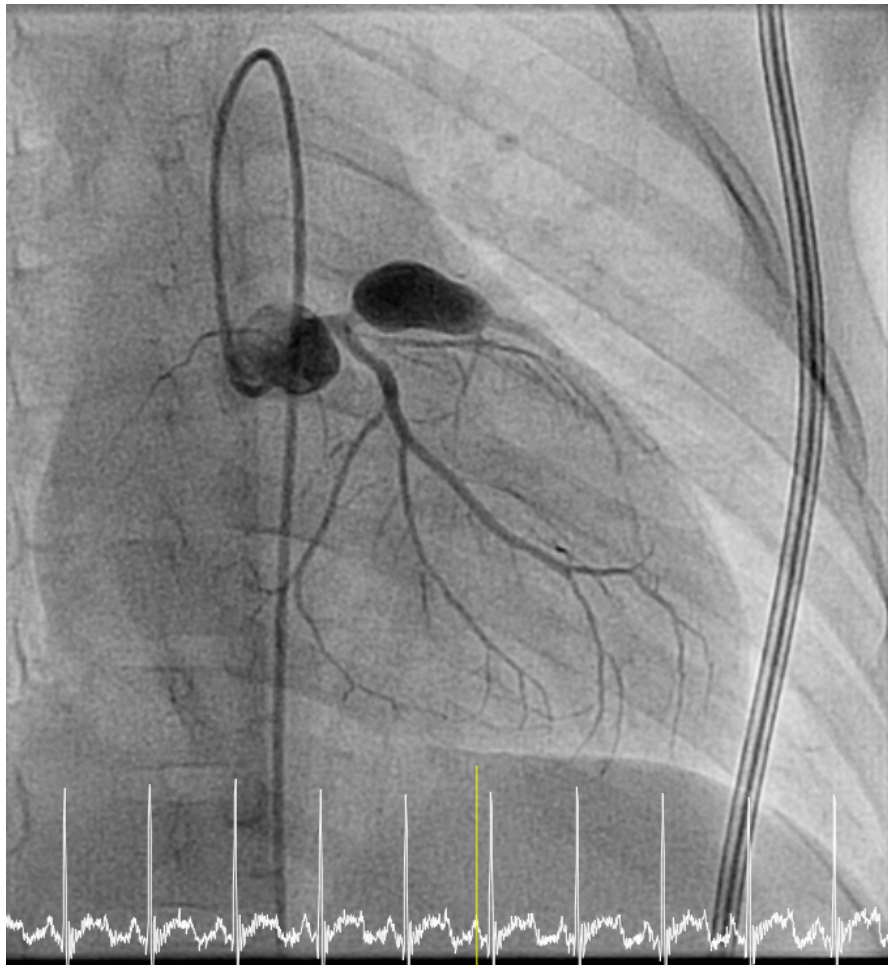
Niaz T. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cc* 19-35 (2021)

Risk of coronary aneurysms

Sans rapport avec la sévérité clinique du MIS-C, ni avec ….

… la réponse inflammatoire
… les signes de Kawasaki
… la dysfonction cardiaque





—> Le follow up est donc capital!

Traitement du MIS-C

- IVIG 2g/kg
- Methylprednisolone 1 - 2mg/kg/j
  Jusqu'à disparition de l'atteinte inflammatoire (5-10 J) - ensuite sevrage progressif en 2-6 semaines
- Aspirine (3-5mg/kg)
- LMWH (a/Xa 0.5-1) ou anticoagulation chez les patients avec facteurs de risque
- Inotropes, support hémodynamique si indiqué
- Couverture antibiotique si indiqué

- Echec de traitement ? Fièvre persistante > 48h ou récidive dans les 7 jours
  - Augmenter les corticoïdes (bolus de 10-30mg/kg/jour)
  - Immunomodulateursrs: anti IL-1 = Anakinra / (Tocilizumab)
  - Deuxième dose d'IVIG ? NON recommandé (surcharge, anémie hém.)

Class	Drug	Route	Dose	Duration	Comments and side effects
Blood products	**IVIG**	IV	2 g/kg (max 100g)	Infusion over 12 hours	*Side effects:* Aseptic meningitis, volume load, sys haemolytic anaemia, neutropenia. *Slower the rate two days if signs of volume overload or severe ca*
Corticosteroids	**Methylprednisolone**	IV	2 mg/kg daily (max 60 mg/day) ***or*** 10-30 mg/kg daily for 1-3 days (max 1 g/day)	1-3 days discuss in MDT	*Side effects:* Hyperglycaemia, hypertension, agita
	Prednisolone	PO	1 mg/kg q12h ***or*** 2 mg/kg q24h	Up to 2-6 weeks	*Taper:* over 2-6 weeks
Biologicals	**Anakinra** (recombinant interleukin-1 receptor antagonist)	SC	start at 2-3 mg/kg q12 hours (max. 100mg/dose)	Discuss in MDT	*Escalation/taper:* MDT decision. IV administrati dosing scheme. *Side effects:* neutropenia, leukopenia, thrombocyt headache, abdominal pain, nausea/vomiting, diar serum transaminases, hypersensitivity reactions, i rash, arthralgia
	Tocilizumab (recombinant interleukin-6 receptor	IV	< 30kg: 12 mg/kg single dose (max 800mg) ≥ 30kg: 8 mg/kg single dose (max 800mg)	Discuss in MDT	*Escalation:* If no clinical improvement after initia 12 hours after the initial dose after MDT discussi *Side effects:* neutropenia, leukopenia, thrombocyt headache, dizziness, insomnia, demyelinating dis nausea, increased serum transaminases, liver imp serum lipids, pancreatitis, hypertension, hypothyr reactions, Steven-Johnson-Syndrome, conjunctivi injection-site reactions, rash
	Infliximab (chimeric tumour necrosis factor TNF α monoclonal antibody)	IV	5 mg/kg single dose	Discuss in MDT	*Side effects:* neutropenia, leukopenia/agranulocyt anemia, pain, headache, dizziness, insomnia, dem hypersensitivity reactions, injection-site reactions

Pronostic du MIS-C

- Evolution aigüe grave - facteurs de risques peu clairs à ce stade
  -> Il est important de référer ces patients à un centre tertiaire

- ECMO 5% - Mortalité 1-2%

- Marqueurs inflammatoires et dysfunction ventriculaire améliore plus rapidement chez les enfants que chez les adultes (MIS-A)

- Follow-up: en cardiologie pédiatrique car risque d'anévrismes coronaires tardifs, de fibrose myocardique, d'arythmies ventriculaires….??

Vaccin Covid-19 chez l'enfant

Rappel des faits

Tout enfant de 5 ou plus est eligible pour recevoir le vaccin Pfizer COVID-19, néanmoins la couverture vaccinale actuelle de ces enfants et adolescents est plus faible que dans les autres tranches d'âge.

Myocardite comme effet secondaire des vaccins à ARNm chez les enfants

- L’efficacité et la tolérance du vaccin autorisé à partir de 5 ans (Pfizer/Biontech) sont les mêmes que chez les jeunes adultes.
- La myocardite comme effet secondaire des vaccins à ARNm est mieux caractérisée et survient dans 6-8 cas / 100,000 vaccinations.
- Calendrier : dans 80 % des cas, dans les 4 jours suivant la 2e dose.
- Diagnostic : élévation de la troponine, modifications de l’ECG, échocardiographie, IRM cardiaque.
- Evolution : généralement bénigne, durée d’hospitalisation 1-3 jours (USA).

Predicted cases prevented vs. myocarditis cases for every million second dose vaccinations over 120 days

Females 12–17 Years

8,500 COVID-19 cases prevented

183 hospitalizations prevented

38 ICU admissions prevented

1 death prevented

8–10 myocarditis cases

Males 12–17 Years

5,700 COVID-19 cases prevented

215 hospitalizations prevented

71 ICU admissions prevented

2 deaths prevented

56–69 myocarditis cases

CDC 2021

Additional considerations for direct benefit and risk

Males 12–17 Years

5,700 COVID-19 cases prevented

215 hospitalizations prevented

71 ICU admissions prevented

2 deaths prevented

56–69 myocarditis cases

Additional benefits to prevent post-COVID conditions

Prevention of MIS-C

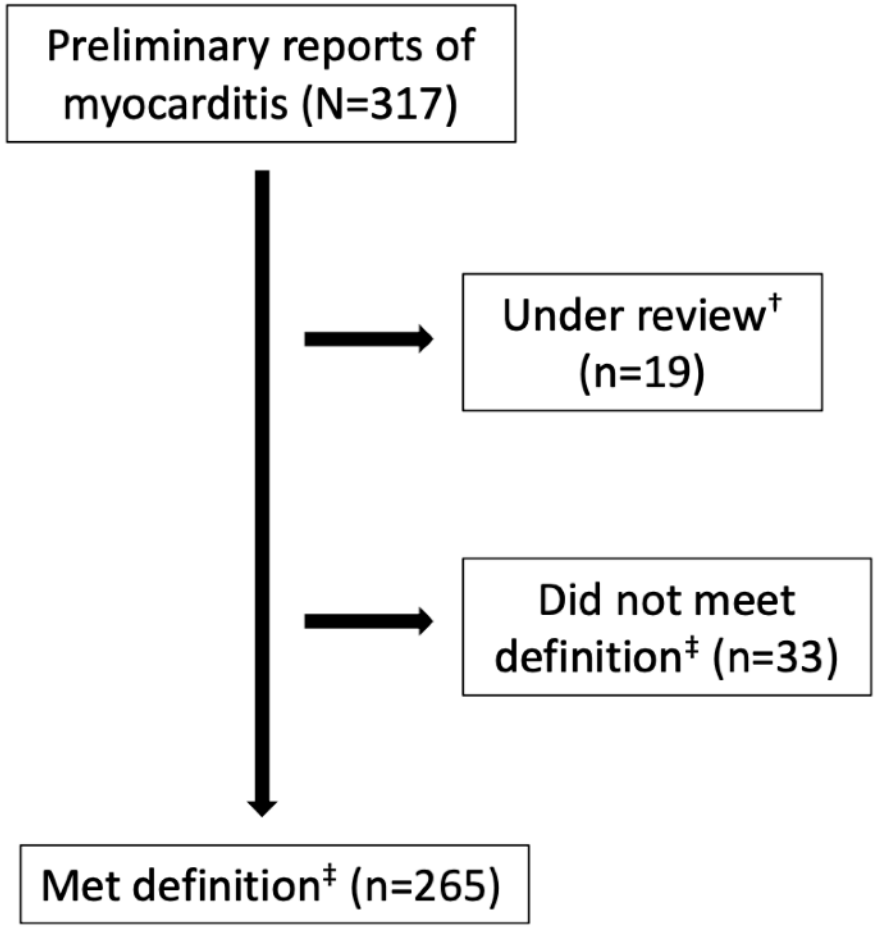
Prevention of prolonged symptoms

Protection against variants

CDC 2021

Reports to VAERS of myocarditis after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination among children and adolescents ages 12–15 years* (as of Dec 19, 2021)

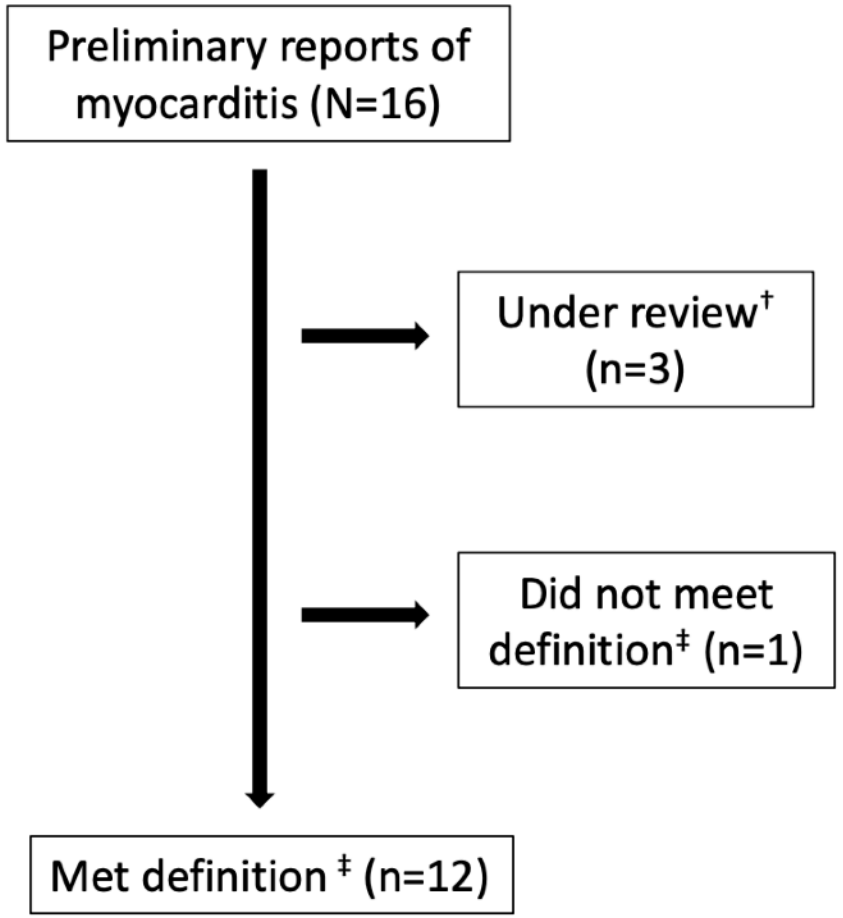
- 265 reports of myocarditis verified to meet case definition
  - Median age: 14 years (IQR: 13–15 years)
  - Median time to onset: 2 days (IQR: 1–3 days)
  - After dose 1 = 41; after dose 2 = 221
  - 238 (90%) males, 27 (10%) females
    - 251 hospitalized patients (241 discharged home)
    - 224 patients with known outcomes
      - 208 (92%) recovered from symptoms at time of report
      - 16 (8%) mostly reported improved, or resolved, symptoms, but ongoing physical restrictions or still under investigation
- Doses administered = 18,707,169§



* Reports of children and adolescents ages 12–15 years vaccinated May 12–Dec 19, 2021
† Awaiting medical records and/or healthcare provider interview; some still processing
‡ Adjudicated after healthcare provider interview and/or medical record review
§ Doses administered among children and adolescents ages 12–15 years May 12–Dec 16, 2021

Reports to VAERS of myocarditis after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination among children ages 5–11 years* (as of Dec 19, 2021)

- 12 reports of myocarditis verified to meet case definition
  - Median age: 10 years (IQR: 9–11 years)
  - Median time to onset: 2 days (IQR: 2–3 days)
  - After dose 1 = 2; after dose 2 = 9; not reported = 1
  - 8 (67%) males, 4 (33%) females
    - All discharged home
    - 8 recovered from symptoms at time of report
    - 4 still recovering at time of report
    - None reported a vaccination error
- Doses administered = 8,674,378[§]



* Reports of children ages 5–11 years vaccinated Nov 3–Dec 19, 2021

[†] Awaiting medical records and/or healthcare provider interview; some still processing

[‡] Adjudicated after healthcare provider interview and/or medical record review

[§] Doses administered among children ages 5–11 years Nov 4–Dec 16, 2021

Reporting rates of myocarditis (per 1 million doses administered) after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination, 7-day risk interval*

	Males		Females	
Age group	**Dose 1**	**Dose 2**	**Dose 1**	**Dose 2**
5–11 years	0.0	4.3	Not calculated†	2.0
12–15 years	4.8	45.7	1.0	3.8
16–17 years (included for reference)	6.1	70.2	0.0	7.6

- **37,810,998** total doses 1 and 2 of vaccine administered‡
- Reporting rates exceed background incidence (peach shaded cells) §
  - Males: after dose 1 (ages 12–15 and 16–17 years) and after dose 2 (ages 5–11, 12–15, and 16–17 years)
  - Females: after dose 2 (ages 12–15 and 16–17 years)
  - Reporting rates among males substantially lower among ages 5–11 vs. 12–15 and 16–17 years

* Reports of myocarditis after doses 1 and 2 of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine during a 7-day risk interval after vaccination (as of Dec 19, 2021); reports verified to meet case definition by healthcare provider interview and/or medical record review.

† Too few reports of females ages 5–11 years to calculate a stable rate.

‡ Children ages 5–11 years vaccinated Nov 3–Dec 19, 2021, children and adolescents ages 12–15 years vaccinated May 12–Dec 19, 2021.

§ An estimated 1–10 cases of myocarditis per 100,000 person years occurs among people in the United States, regardless of vaccination status; adjusted for the 7-day risk period, this estimated background is 0.2 to 1.9 per 1 million person 7-day risk period.

Vaccin Covid-19 chez l'enfant

Groupe d'âge		Belgique	Bruxelles	Flandre	Wallonie
0 à 11 ans	% non vaccinés	92.5%	96.3%	90.1%	95.4%
	Nombre non vaccinés	1 410 984	183 935	765 595	461 454
12 à 17 ans	% non vaccinés	21.5%	51.7%	11.9%	27.8%
	Nombre non vaccinés	169 129	43 656	52 343	73 130
18 à 64 ans	% non vaccinés	13.2%	28.3%	7.8%	17.5%
	Nombre non vaccinés	920 427	222 654	311 999	385 774
65 à 84 ans	% non vaccinés	6.0%	15.4%	3.4%	9.1%
	Nombre non vaccinés	114 229	20 621	39 277	54 331
85 ans et plus	% non vaccinés	7.9%	14.6%	5.1%	12.3%
	Nombre non vaccinés	26 202	3 722	10 618	11 862

- Sciensano 150122

Hospitalisations pour Covid chez l'enfant

Groupe d'âge		Belgique	Bruxelles	Flandre	Wallonie
0 à 11 ans	Entièrement vacciné	-	-	-	-
	Non vacciné	14 (n=201)	13 (n=25)	19 (n=152)	5 (n=24)
12 à 17 ans	Entièrement vacciné	1 (n=5)	0 (n=0)	1 (n 4)	1 (n=1)
	Non vacciné	48 (n=83)	54 (n=24)	6 (n=3)	75 (n=56)
18 à 64 ans	Entièrement vacciné + dose de rappel	5 (n=124)	10 (n=18)	5 (n=81)	3 (n=25)
	Entièrement vacciné	9 (n=286)	19 (n=68)	8 (n=148)	7 (n=70)
	Non vacciné	37 (n=345)	45 (n=101)	40 (n=126)	30 (n=118)
65 à 84 ans	Entièrement vacciné + dose de rappel	16 (n=263)	44 (n=38)	16 (n=174)	11 (n=51)
	Entièrement vacciné	120 (n=204)	194 (n=50)	107 (n=71)	109 (n=83)
	Non vacciné	167 (n=192)	203 (n=42)	134 (n=53)	178 (n=97)
85 ans et plus	Entièrement vacciné + dose de rappel	52 (n=137)	104 (n=18)	52 (n=92)	39 (n=27)
	Entièrement vacciné	133 (n=50)	236 (n=10)	73 (n=14)	186 (n=26)
	Non vacciné	182 (n=48)	268 (n=10)	160 (n=17)	176 (n=21)

- Sciensano 150122

La vaccination protège contre le MIS-C

> MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 14;71(2):52-58. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e1.

Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021

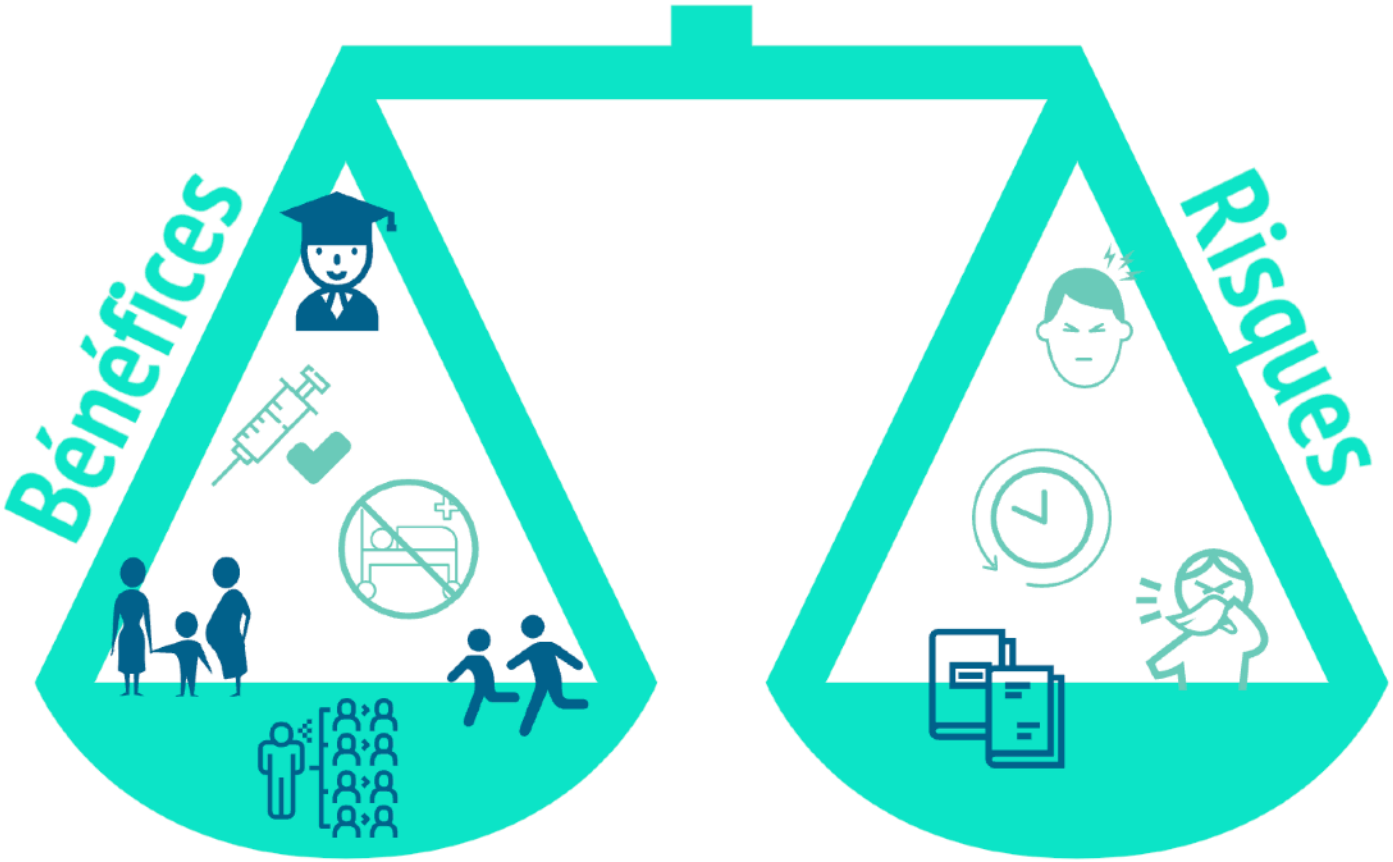
Laura D Zambrano, Margaret M Newhams, Samantha M Olson, Natasha B Halasa, Ashley M Price, Julie A Boom, Leila C Sahni, Satoshi Kamidani, Keiko M Tarquinio, Aline B Maddux, Sabrina M Heidemann, Samina S Bhumbra, Katherine E Bline, Ryan A Nofziger, Charlotte V Hobbs, Tamara T Bradford, Natalie Z Cvijanovich, Katherine Irby, Elizabeth H Mack, Melissa L Cullimore, Pia S Pannaraj, Michele Kong, Tracie C Walker, Shira J Gertz, Kelly N Michelson, Melissa A Cameron, Kathleen Chiotos, Mia Maamari, Jennifer E Schuster, Amber O Orzel, Manish M Patel, Angela P Campbell, Adrienne G Randolph, Overcoming COVID-19 Investigators

COVID-19 : Vaccination des enfants (5-11 ans)

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCLouvain BRUXELLES

Document d'aide à la discussion avec les parents concernant la vaccination Covid de leur enfant.

Cet outil est à utiliser dans le cadre d'un dialogue bienveillant entre le médecin et son patient. Nous vous encourageons à partir des connaissances des parents et des enfants pour entamer la discussion, sans porter de jugement. Dans ce contexte d'infodémie, il sera nécessaire de prendre le temps d'accompagner les familles pour réaliser cette balance bénéfices/risques.



Niveau individuel

Vaccin sûr et efficace (>90% d'efficacité vaccinale) :
- Dose pédiatrique
- Vaccin déjà octroyé à plus de 6 millions d'enfants aux USA[1].
- Myocardites : 8 cas décrits/7millions de doses[2].

Éviter les formes graves de la Covid (rares).

Plus fréquentes pour les enfants avec comorbidités :
- Hospitalisation : 12 fois plus de risques.
- Soins intensifs : 19 fois plus de risques[4].

Protection contre une maladie généralement peu grave (sauf si comorbidités).

Peu de recul sur le vaccin.

Effets secondaires à court terme semblables à ceux des 12 ans et plus[3].

Niveau collectif

Réduction potentielle de la transmission dans la société (surtout si les adultes sont aussi majoritairement vaccinés).

Diminution de la transmission dans la famille.

Une réduction de la transmission, même faible, peut être recherchée pour les personnes avec comorbidités dans le cercle familial.

Réduction potentielle de l'impact sur la fermeture des classes (et sur la scolarité) ainsi que sur les quarantaines.

Réduction potentielle de l'impact sur la vie sociale des enfants : mouvements de jeunesse, sports, activités extra-scolaires, etc.

Avec l'avènement de Omicron, des incertitudes subsistent[5]. Mais une vaccination chez un enfant possédant déjà une immunité naturelle pourrait aider à mieux se protéger contre le variant Omicron.

Take Home messages

- Le COVID- 19 est généralement moins sévère chez les enfants que chez les adultes.
- Certains patients avec pathologies prédisposantes sont considérés à haut-risque.
- Les patients avec MIS-C presentent un spectre de manifestations cliniques et une réponse inflammatoire typique.

Take Home messages

- Les IVIG et les corticoïdes sont très efficaces mais un support hémodynamique et des traitements de seconde ligne peuvent être rapidement nécessaires.

- La vaccination est recommandée chez les enfants compte-tenu de ses avantages individuels, y compris en terme de protection contre le MIS-C.

Merci pour votre attention

N’oubliez pas d’indiquez votre nom et numéro INAMI dans le chat (accréditation).