



COVID-19 en Pédiatrie Focus sur les PIMS et la vaccination

Pr Elise Launay, pédiatrie, CHU Nantes

Cas clinique 1

Enfant de 9 ans,

- sans antécédent notable
- fièvre à 40°C depuis 3 jours, douleurs abdominales intenses, céphalées
- Bonne hémodynamique
- Eruption....





Cas clinique 1

- Episode de COVID pauci symptomatique 3 semaines auparavant
- Pas de décollement cutané, pas de prise médicamenteuse
- Biologie
 - Lymphopénie, Thrombopénie (100 000)
 - CRP 345 mg/L, PCT 32 ng/mL, Ferritine 323
 - Albuminémie 27g/L, Fonction rénale normale
 - ASAT 67, ALAT 72
 - Troponine et pro BNT normales
 - LCR : pas de réaction méningée
- Echo abdo : lame d'épanchement, pas d'hydrocholecyste
- ETT : pas de dilatation coronaires, bonne fonction ventriculaire,
- Suspicion PIMS : Traitement corticothérapie, IVIG -> évolution rapidement favorable. Reprise céphalées et éruption à 36h de l'arrêt de la prednisolone -> reprise

Cas clinique 3

- Fille de 6 ans
- Vomissements 2 jours avant, Fièvre à 40°C la veille
- Eruption depuis la veille: *Macules non confluentes prédominant aux membres (MI>MS), présentes également sur le tronc et la face. Non extensives. Evolution de certaines des lésions aux membres inférieurs en plaques légèrement indurées, sensibles, avec centre purpurique violacé, pas d'atteinte muqueuse*
- Apyrétique aux urgences, bon état général, bonne hémodynamique, pas de syndrome méningé, pas de douleur articulaire

Cas clinique 3

- Test COVID + (PCR)
- Biologie : NFS : plaquettes normales
- Hypothèse : éruption virale contemporaine de la COVID

Cas clinique 3

- Nouvelle cs aux urgences 48h plus tard
- Fièvre à 40°C
- Céphalées, vomissements, phonophobie, raideur, Glasgow 14
- Réapparition d'une éruption qui s'était atténuée
- CRP 124mg/L, PCT 1,4ng/mL, Lymphopénie, Pl normales
- PL : 30 éléments nucléés, 13 GR, glucose 3,3 mmol/L, prot 0,75g/L, ED : COCCI GRAM NEGATIF en DIPLOCOQUE = MENINGOCOQUE B
- Hémoculture positive à méningo B
- Traitement ceftriaxone 5 jours, évolution rapidement favorable



PIMS/MIS-C : Syndrome inflammatoire multi-systémique post infectieux lié au COVID 19

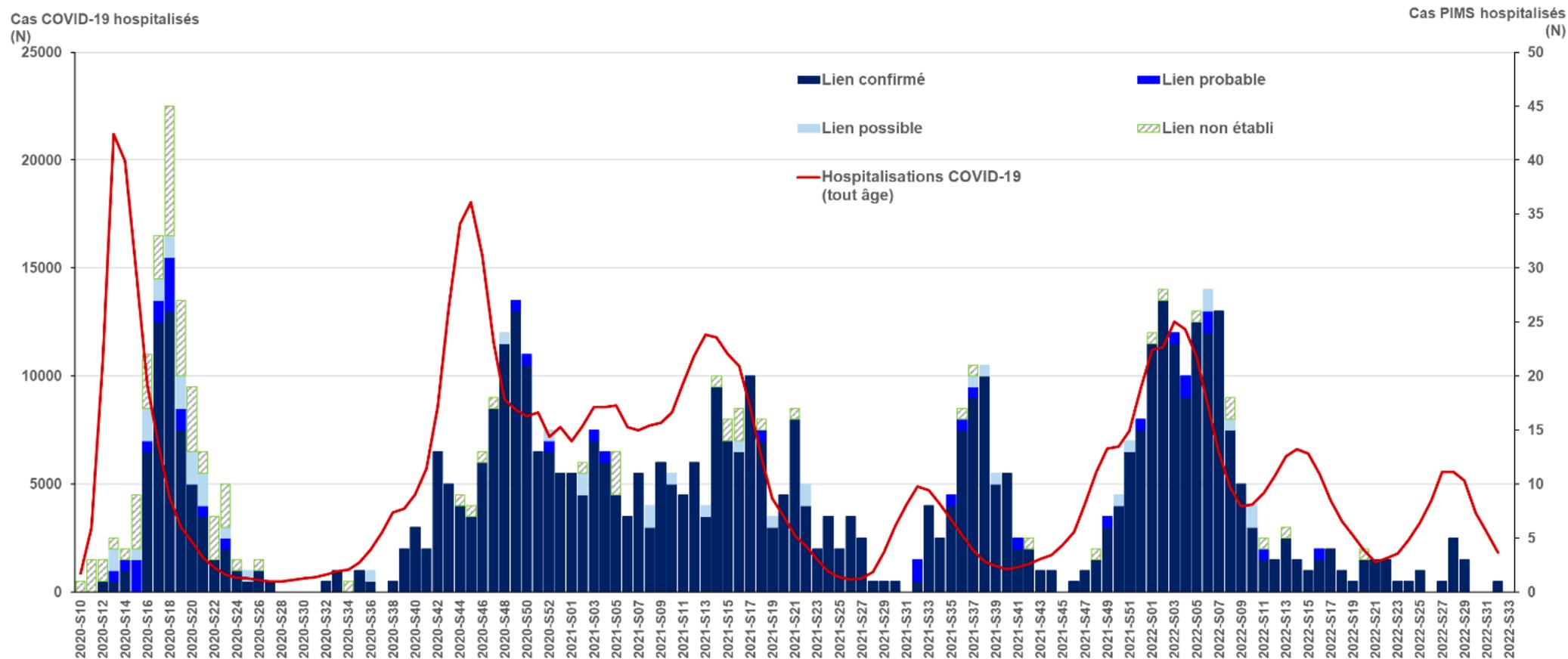
Fin Avril 2020 alerte de plusieurs équipes de pédiatrie sur la recrudescence de syndrome de Kawasaki « atypique »

Mi-mai 2020 : Définition du PIMS par OMS

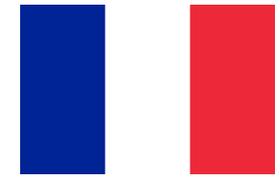
Mise en place d'un observatoire par Santé Publique France

21 août 2022 : 1159 cas dont 1070 en lien avec COVID-19

Situation en France au 21/08/2022



Définition selon l'OMS



Âge 0-19 ans



Fièvre > 3 jours

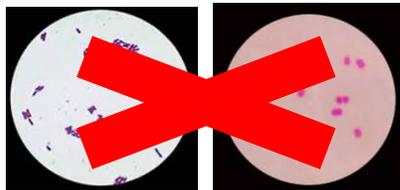


2 des signes parmi les suivants :

- éruption cutanée ou conjonctivite ou signes d'inflammation muco-cutanée
- Signes digestifs
- Hypotension ou état de choc
- Dysfonctionnement myocardique, péricardite, valvulite
- Coagulopathie



Sérite inexpliquée
Néphrite inflammatoire
Atteintes neurologiques
(Guillain-Barré, névrite, encéphalite)
SAM sans maladie
hématologique

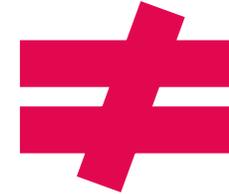


CRP, PCT, VS



COVID + (ou contact)

Description clinique : Syndrome de Kawasaki « atypique »



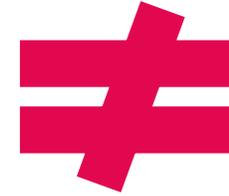
Fièvre élevée, AEG

Exanthème, érythème, atteintes des extrémités

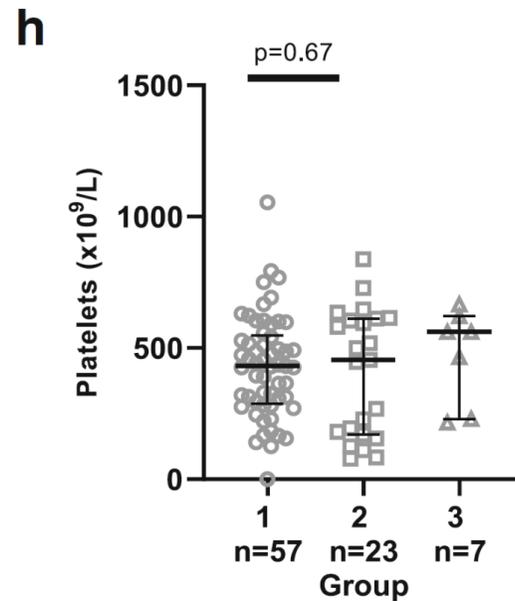
Adénopathies cervicales

- Âge médian plus élevé : 8 versus 4 ans
- Parents nés en Afrique subsaharienne ou antilles
- Symptômes plus fréquents
 - Symptômes digestifs
 - Symptômes neurologiques
 - Atteinte myocardique
 - Épanchement sérique
- Sévérité plus importante
 - Choc -> admission USC/réa

Description clinique : Syndrome de Kawasaki « atypique »



Leucocytes élevés
Plaquettes



- Syndrome inflammatoire plus marqué
 - CRP, PCT et ferritine plus élevées
- Lymphopénie
- Elévation de la troponine



Description des enfants avec PIMS en France

- Depuis mars 2020 : 1159 cas, dont 1070 en lien avec la COVID19, incidence cumulée 7,4/100 000 des moins de 18 ans
- Age médian 7 ans
 - 25 % des cas avaient un âge ≤ 4 ans
 - 75 % ≤ 11 ans
 - Incidence maximale chez les 3-5 et 6-10 ans : 8,8 et 10,4 /100 000
- Association à une myocardite dans 70 % des cas
- Hospitalisation en soins critiques : 71% avant la 5^{ème} vague, 60% ensuite
- 1 cas de décès chez un enfant de moins de 10 ans

Traitement



Traitement immunomodulateur (MAJ28/01/2022)

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



- 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*

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



- 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
⇒ PEC Sepsis Survival campaign & reco européenne
⇒ En cas de doute, contacter le réanimateur pédiatre
Si échec du traitement de première ligne, contacter rhumatopédiatre/ Immunologiste



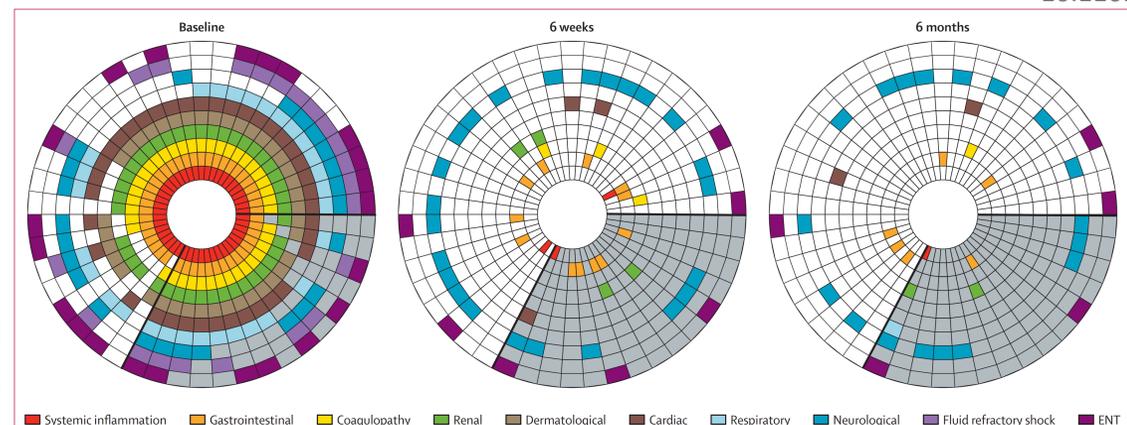
Réponse rapide HAS PIMS

Evolution

- À 8 semaines
 - Persistance de symptômes subjectifs chez 36% dans une série en population de 152 enfants en Suède (fatigue), écho anormale pour 5%
- A 3 mois
 - 60 patients aux USA (versus témoins) : récupération complète pour 59/60 y compris ceux avec dilatation coronarienne, une discrète anomalie IRM cardiaque pour 1 patient
- A 6 mois
 - Suivi SPF : très peu de séquelles
 - 46 enfants suivi en GB

Kahn Acta Paediatrica 2022
10.1111/apa.16191

Matsubara J Am Heart Assoc 2022
10.1161/JAHA.121.023251

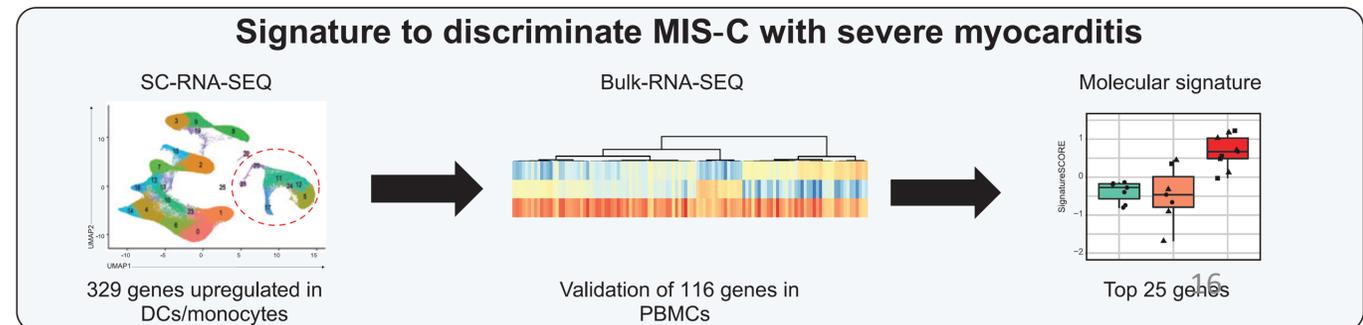
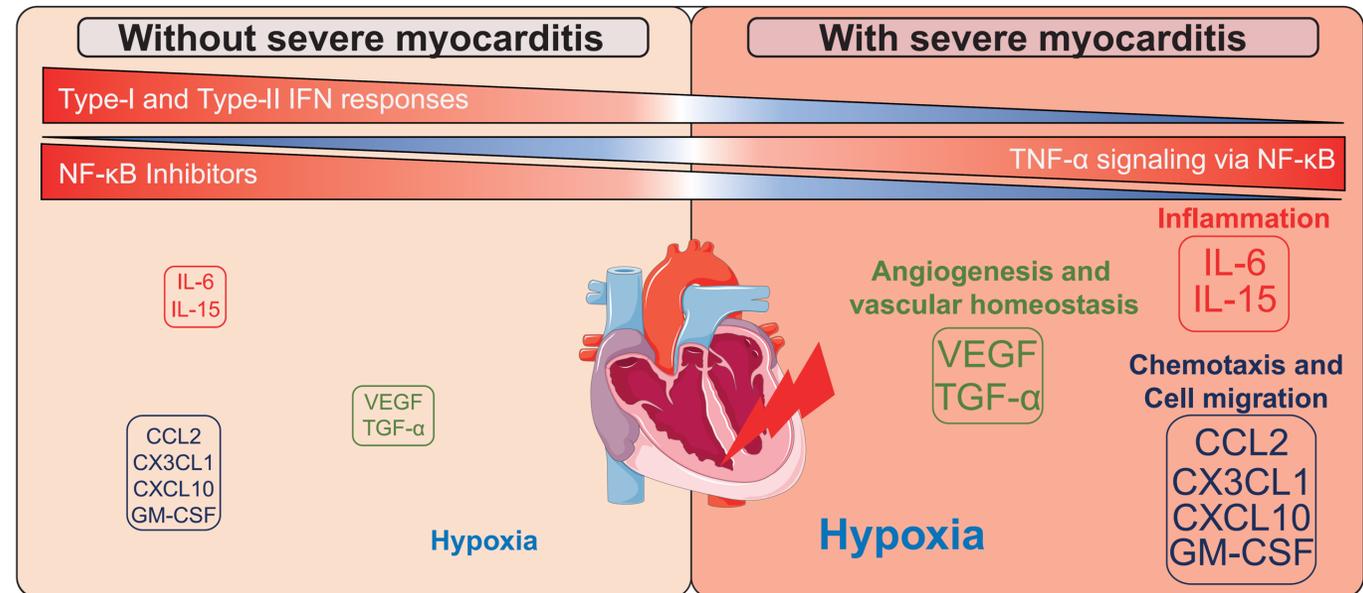
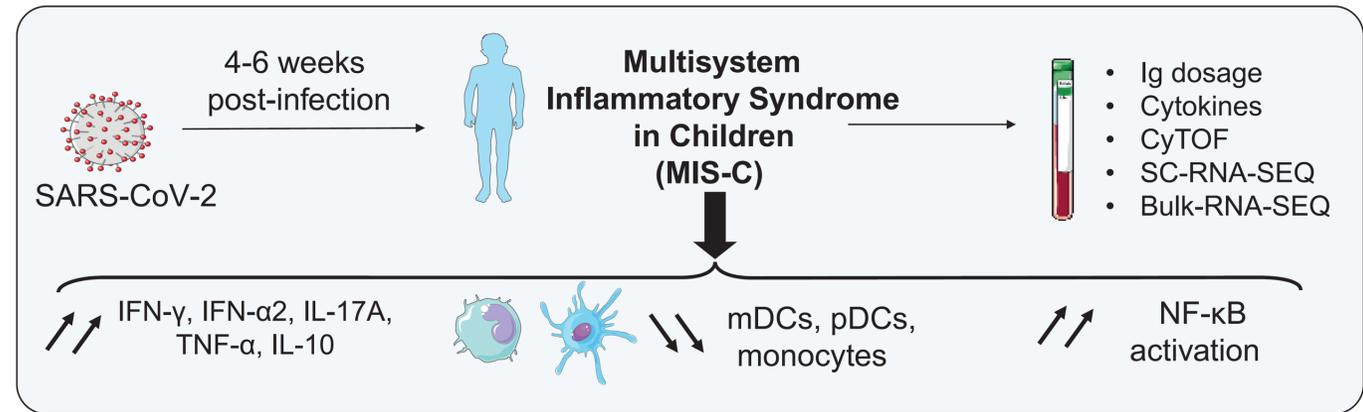


Penner Lancet Child Adolesc health 2021
10.1016/S2352-4642(21)00138-3



Physiopathologie

- Réponse immunitaire hyperactive inadaptée : superantigène ?
- Dysrégulation réponse immunitaire innée



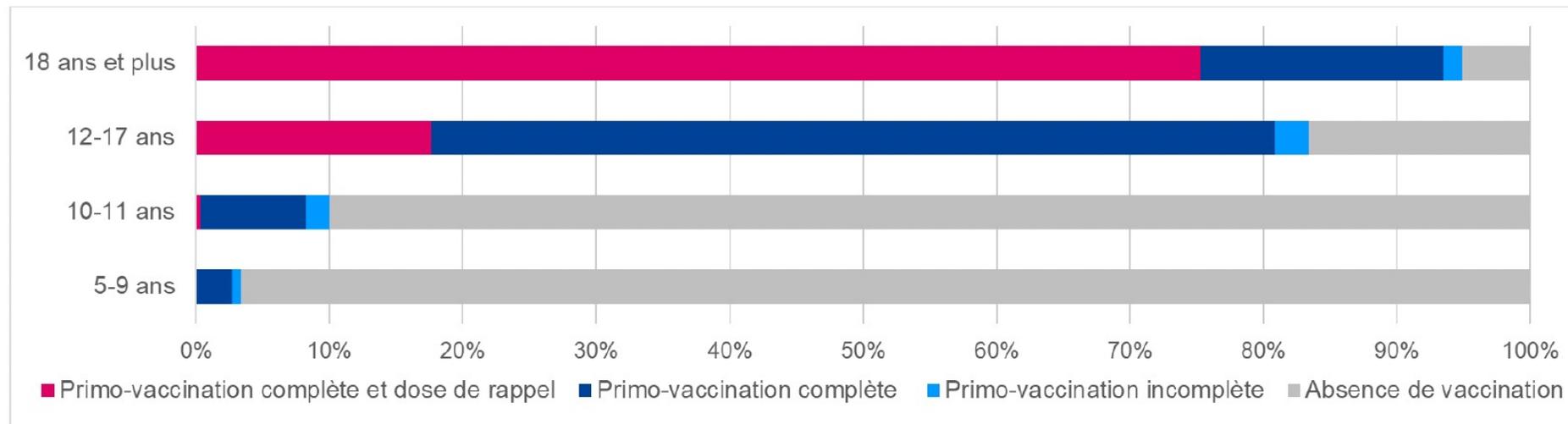
Hépatite inexpliquée...lien avec COVID ?

- 31 mars 2022 : alerte sur augmentation des cas d'hépatites en Ecosse
- 650 cas fin mai dans 33 pays (OMS)
 - < 5 ans
 - Sans comorbidités
 - ADV documenté dans 75% des 179 cas en Grande Bretagne
 - SARS-Cov2 11 % des 169 cas testés UK
- Parmi les hypothèses
 - Réponse inadaptée à une infection à ADV du fait d'un manque d'exposition lors de la pandémie, d'une pré-infection SARS-COV2 ou autre virus, d'une co-infection SARS-Cov2

Khader et al. BMC Medicine (2022) 20:280 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02471-5>

Vaccination anti-SARS Cov2 chez les enfants

Figure 2. Couvertures vaccinales par classes d'âge, données au 22 août 2022, France



Source : VACCIN COVID (CNAM). Exploitation : Santé publique France

**La baisse de couverture vaccinale chez les 12-17 ans depuis le dernier point de mesure (27/06/2022) s'explique par l'actualisation des référentiels démographiques*

Pourquoi vacciner

- Limiter la transmission...
 - avant omicron : gradient avec l'âge, plus d'infections et de transmissions chez les ados que chez les enfants
 - Effet limité sur la transmission
- Eviter les infections
 - le plus souvent peu graves chez l'enfant
 - Et omicron est arrivé...
- Eviter les hospitalisations et les infections graves

S. Galmiche et al. / The Lancet
Regional Health - Europe 7 (2021)
100148

Pourquoi vacciner

- Limiter la transmission...
 - avant omicron : gradient avec l'âge, plus d'infections et de transmissions chez les ados que chez les enfants
 - Effet limité sur la transmission
- Eviter les infections
 - le plus souvent peu graves chez l'enfant
 - Et omicron est arrivé...
- **Eviter les hospitalisations et les infections graves**
 - **PIMS**
 - **Infections sévères**

S. Galmiche et al. / The Lancet
Regional Health - Europe 7 (2021)
100148

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France

Michael Levy, MD, PhD¹; Morgan Recher, MD, PhD²; Hervé Hubert, MD, PhD²; et al

» Author Affiliations | Article Information

JAMA. Published online December 20, 2021. doi:10.1001/jama.2021.23262



Objectif : évaluer le risque de PIMS selon le statut vaccinal des adolescents de 12 à 17 ans

Population : Adolescents français de 12-17 ans

Mesure : risque instantané de PIMS selon le statut vaccinal (HR)

Source de données : INSEE, ministère santé (taux vaccination), déclaration PIMS santé publique France

Période : 1^{er} septembre au 31 octobre 2021

COVID-19 Vaccination Status ^a	Number of MIS-C (n=33)	HR (95% CI) ^b	P-value
Unvaccinated	26	1 [reference]	
One dose	7	0.09 (0.04 – 0.21)	<.001
^c Sensitivity analysis Day+14			
Day+14 unvaccinated	28	1 [reference]	
Day+14 one dose	5	0.07 (0.03 – 0.18)	<.001
^c Sensitivity analysis Day+28			
Day+28 unvaccinated	31	1 [reference]	
Day+28 one dose	2	0.03 (0.01 – 0.12)	<.001
^c Sensitivity analysis Day+42			
Day+42 unvaccinated	31	1 [reference]	
Day+42 one dose	2	0.04 (0.01 – 0.16)	<.001

NNT (taux vaccination 76,7%) de $\approx 1/38\,000$ à $1/49\,000$

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



Zambrano, LD et al. MMWR 2022

Case control study of adolescents

01/07 -> 09/12/2021

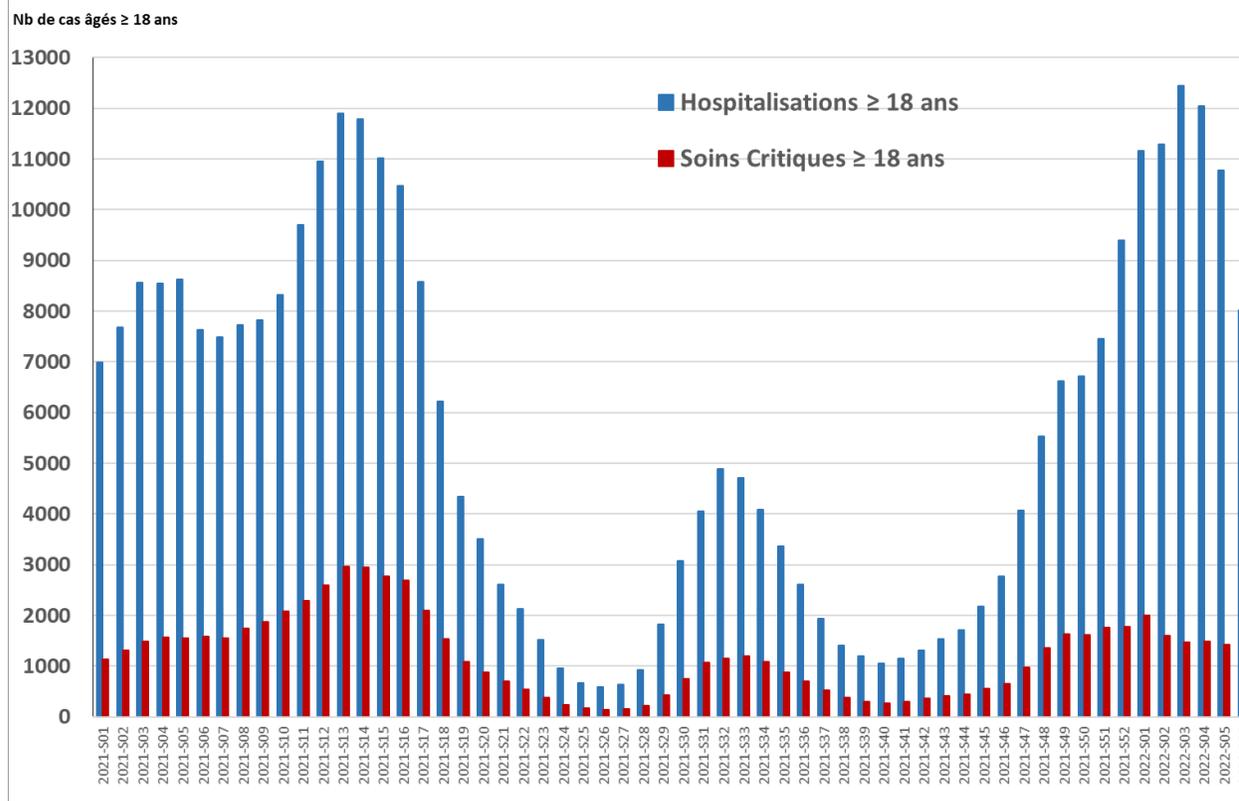
102 MIS-C cases

181 Control cases

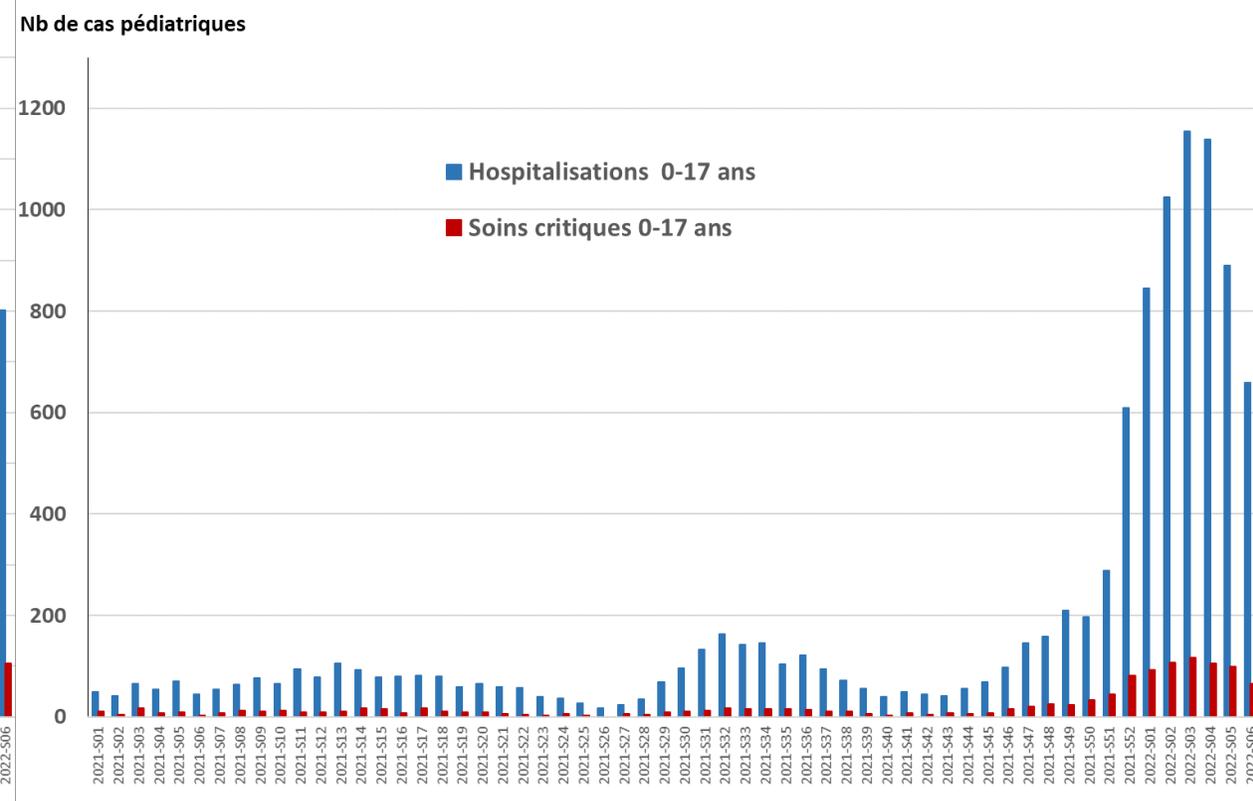
TABLE 3. Effectiveness* of 2 doses of Pfizer-BioNTech vaccine against multisystem inflammatory syndrome in children among hospitalized patients aged 12–18 years — 24 pediatric hospitals, 20 U.S. states,† July–December 2021

Control groups	No. vaccinated [§] /Total (%)		Adjusted VE, % (95% CI)
	MIS-C case patients	Control patients	
All controls	5/102 (4.9)	65/181 (35.9)	91 (78–97)
Test-negative	5/102 (4.9)	34/90 (37.8)	92 (77–97)
Syndrome-negative	5/102 (4.9)	31/91 (34.1)	89 (70–96)
Sensitivity analysis			
MIS-C case patients with serologic evidence present [¶]	5/88 (5.7)	61/161 (37.9)	90 (75–96)

Hospitalisations

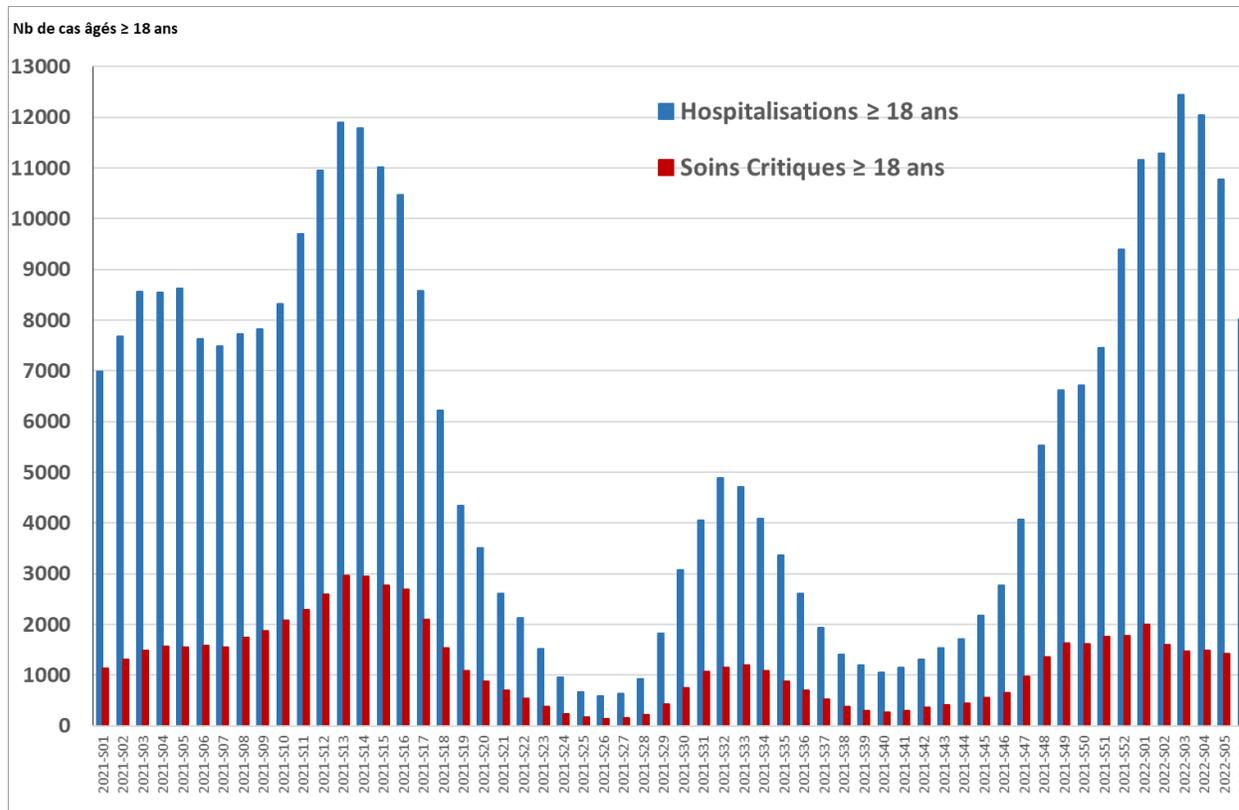


Adultes : 78,5% de la pop.



Enfants < 17 ans : 21,5,5% de la pop.

La même, avec la même échelle pour les deux courbes...



Adultes : 78,5% de la pop.

Enfants < 17 ans : 21,5,5% de la pop.

Hospitalisation/Infections graves chez l'enfant

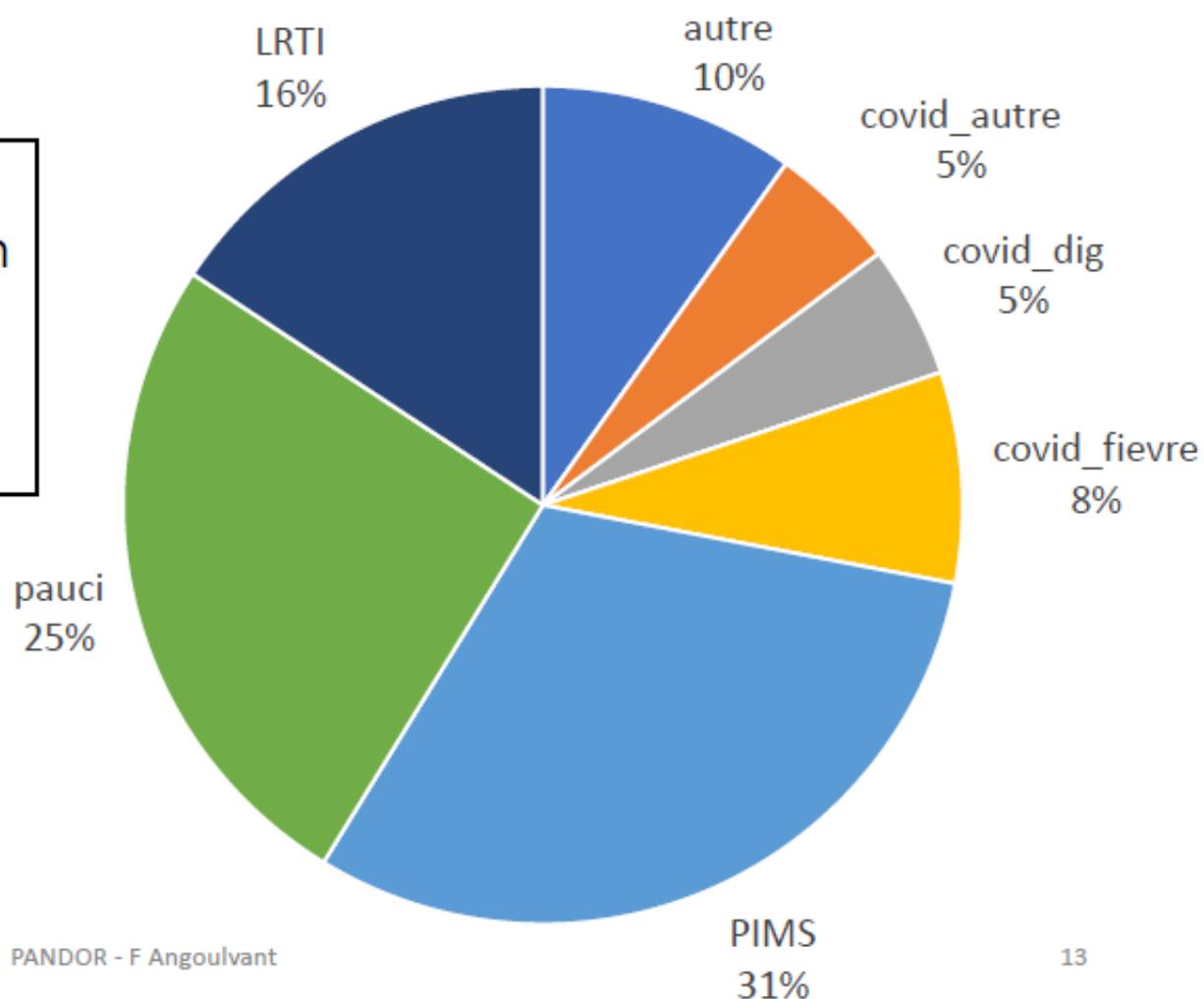
1071 patients dont 325 PIMS

- < 3mois (30%); ≥ 10 ans (41%)
- 300 patients admis en Réanimation
- 8 décès
- Comorbidité hors PIMS: 23% dont drépanocytose 38

Omicron : plus contagieux, plus d'infections

Plus d'hospitalisations avec SARS-COV2 +, pas plus de gravité

Etude Pandor



Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5–11 years in Italy: a retrospective analysis of January–April, 2022

Sacco et al

Lancet 2022; 400: 97–103

- Bases de données administratives : vaccination et signalement COVID
- Etude rétrospective de janvier à Avril 2022 sur 2 965 918 enfants

	Number of infections	Person-days	Rate per 100 000 person-days	Crude IRR (95% CI)	Vaccine effectiveness (95% CI)	Adjusted vaccine effectiveness* (95% CI)
Infection						
Unvaccinated group	562 083	131 656 589	426.9	1	NA	NA
Partly vaccinated group	83 441	25 860 465	322.7	0.76 (0.75-0.76)	24.4 (23.9-24.9)	27.4 (26.4-28.4)
Fully vaccinated group	121 232	51 699 305	234.5	0.55 (0.55-0.55)	45.1 (44.8-45.4)	29.4 (28.5-30.2)
Severe disease						
Unvaccinated group	510	89 464 006	0.57	1	NA	NA
Partly vaccinated group	75	22 169 941	0.34	0.59 (0.46-0.76)	40.7 (24.3-54.1)	38.1 (20.9-51.5)
Fully vaccinated group	59	23 094 584	0.26	0.45 (0.34-0.59)	55.2 (41.2-66.4)	41.1 (22.2-55.4)

IRR=incidence rate ratio. NA=not applicable. *Vaccine effectiveness adjusted by sex, age, vaccination coverage at the municipal level in 30–50-year-olds, level of urbanisation of the municipality of residence, and regional weekly incidence in the general population, and region of residence was included in the model as a random effect.

Table 2: BNT162b2 vaccine effectiveness against laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and severe disease in children aged 5–11 years

Sévère = hospitalisation ou décès en lien direct avec COVID

Autres études d'efficacité chez les 5-11 ans(USA)

- Cohorte prospective dans 4 états (tests réguliers)
 - 1364 participants dont 1052 5-11 ans
 - Efficacité vaccinale **symptomatique et asymptomatique pour Omicron : 31%** (95% CI = 9%–48%) dans un délai de 14–82 jours après la 2^{ème} dose (59% chez les 12-15 ans pour infection omicron)

Fowlkes et al MMWR 2022

- Etude prospective sur cs urgences et hospitalisations
 - 9181 enfants de 5 à 11 ans
 - Efficacité vaccinale sur les cs aux urgences : **46% dans les 15 à 67 jours post 2^{ème} dose (vs 83 et 76% chez les 12-15 et 16-17 ans)**
 - Efficacité vaccinale sur hospitalisation (285 enfants 5-11 ans) 74% (95% CI = – 35% to 95%) après 2 doses vs 92 et 94% chez les 12-15 et 16-17 ans

Klein et al MMWR 2022

Autres études d'efficacité chez les 5-11 ans(USA)

- Etude cas contrôle (test négatif) : 1185 cas/1627 contrôles dont 267/270 5-11 ans (Omicron)
 - Efficacité chez les 5-11 ans/**hospitalisation** : **68% (IC 95% 42- 82)** dans un délai médian de 34 j après la vaccination versus 40 % (IC95% 9-60) pour les **12-15 ans** (93% pour delta) et **79% contre les formes sévères** (soins critiques)

Price et al NEJM 2022

- Bases de données administratives vaccination, cas, hospitalisations (New York) du 13 décembre au 24 janvier
 - 365 502 vaccinés et 997 554 non vaccinés 5-11 ans
 - Ratio incidence hebdomadaire
 - IRR (infection) à 13 jours ou moins de la 2^{ème} dose 2,9 (95% CI, 2.7-3.1) et 1,1 (95% CI, 1.1-1.2) dans les 28 à 34 jours
 - IRR 5,5 (1,8-27,1) au max en décembre et 1.9 (95% CI, 0.9-4.8) fin janvier

Dorabawila et al JAMA 2022

Tolérance du vaccin COVID chez l'enfant

- Tolérance très bonne, liée en partie au stress pré-vaccinal ?
- Le problème des myocardites
 - Risque ne devant ni être exagéré, ni être éludé
 - Entre 1/15000 et 1/20000 (garçons), 1/100000 à 1/150000 (filles)
 - 5 à 7 j après 2^e dose, bénigne (Durée hospit = 4 jours)
 - Très différent de la myocardite aigue virale « classique » (50% guérison sans séquelle dans ce cas...)
- Risque de myocardite lié à l'infection COVID (avant 20 ans)
 - 6 fois plus élevé que le risque vaccinal chez les garçons
 - 21 fois plus élevé chez les filles

[Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. medRxiv. 2021.](#)

PIMS post vaccinal ?

- Données de pharmacovigilance en France du 15 juin 2021 au 1 janvier 2022
 - 8 113 058 doses chez 4 079234 adolescents
 - 12 cas de PIMS soit 1,5 cas (95%CI [0.8; 2.6]) pour 1 000 000 de doses
 - = 2,9 (95%CI [1,5; 5,1]) pour 1 000 000 ados de 12 à 17 ans vaccinés
 - à comparer avec 113 PIMS pour (95%CI [95; 135]) pour 1 000 000 d'ados de 12–17 ans par le SARS-CoV-2.

*Ouldali et al The Lancet Regional Health – Europe
2022;17: 100393*

Comment expliquer la faible couverture vaccinale chez les enfants ?

- Arrivée tardive (mi décembre), Omicron + vacances de Noël
- Manque d'investissement des pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants à risque / complication plus fréquente dans la littérature si comorbidité mais cela reste un événement rare : perception du risque
- Scepticisme des pédiatres, non pas sur le vaccin mais sur la communication qui l'a accompagné
 - Exagération de la gravité
 - Exagération du rôle joué par les enfants dans la transmission⇒ craintes que cela « plombe » la vaccination en général alors qu'il y a du retard à rattraper

Messages

- PIMS
 - Penser au PIMS devant fièvre élevée /AEG marquée /éruption/syndrome inflammatoire biologique
 - **MAIS** ne pas oublier les autres diagnostics : méningococcémie, choc toxique, DRESS, hémopathie
 - Nouvelles connaissances sur l'immunité innée
- Vaccination SARS-COV2
 - Succès chez l'ado : une bonne inspiration pour les vaccinations anti hépatite B et HPV !
 - Enfants avec comorbidités plus à risque de forme sévère (delta)
 - Pour l'enfant 5-11 ans : Décision médicale partagée >> catastrophisme, intérêt relatif avec omicron
 - Changement de paradigme -> levier pour le remboursement d'autres vaccins : Méningo B, Rotavirus et bientôt varicelle ??