



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

RECOMMANDATION

---


VACCINALE

# Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin à ARNm  
COMIRNATY® chez les 5-11 ans

---

Validé par le Collège le 17 décembre 2021

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – décembre 2021 – ISBN : 978-2-11-162696-6

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Stratégie de vaccination contre la Covid-19</b> Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 5-11 ans
<b>Méthode de travail</b>	Recommandation de stratégie vaccinal et évaluation de technologie de santé impliquant une revue systématique de la littérature scientifique, des modélisations mathématiques, audition des parties prenantes et consultation des experts et de représentants de patients lors des séances de la Commission Technique de Vaccination
<b>Objectif(s)</b>	Définir la place du vaccin BNT162b2 des laboratoires Pfizer/BioNTech dans la stratégie de vaccination contre l'infection à SARS-CoV-2 chez les 5-11 ans
<b>Cibles concernées</b>	Décideurs publics
<b>Demandeur</b>	Direction générale de la Santé / Laboratoire Pfizer BioNtech
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Laura ZANETTI (Chef de projet) et Andrea LASSERRE (Adjoint au service) sous la direction de Patricia MINAYA FLORES (Chef du service)
<b>Recherche documentaire</b>	Marina RENNESSON et Sylvie LASCOLS
<b>Auteurs</b>	Laura ZANETTI, Karine PETITPREZ, Dominic THORRINGTON, Roland ANDRIANSOLO, Clément PIEL, Alexis JACQUET, avec la participation de Sindy RIOS-YEPEZ, Chefs de projets scientifiques sous la responsabilité d'Andrea LASSERRE, Adjointe à la Cheffe du service, Patricia MINAYA FLORES, Cheffe du service Evaluation en Santé Publique et Evaluation des Vaccins (SESPEV) et Lise ALTER, Directrice de la Direction d'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation. Les modélisations de ce rapport ont été réalisées par Paolo BOSETTI et Cécile TRAN KIEM de l'équipe Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur dirigée par Simon CAUCHEMEZ et par Vittoria COLIZA, Directrice de Recherche de l'Institut d'Epidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis. Les données épidémiologiques sont issues du travail d'Oriane NASSANY, Chargée d'études scientifiques de l'Unité Prévention des Risques Infectieux et Environnementaux et d'Isabelle PARENT du CHATELET, Responsable de l'unité Infections Respiratoires et Vaccination de Santé Publique France. Les données de pharmacovigilance sont issues du travail de Samuel Crommelynck, Evalueur en pharmacovigilance et de Laurence BARIL, Cheffe du pôle Vaccins / Anti-infectieux sous la direction d'Alban Dhanani de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les données concernant la fermeture d'établissements scolaires sont issues du travail des équipes du Ministère de l'Education colligées par Brigitte MOLTRECHT, Conseillère Technique.
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres de la Commission Technique de Vaccination ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 17 décembre 2021
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>7</b>
<b>Introduction</b>	<b>18</b>
<b>1. Contexte</b>	<b>20</b>
1.1. Résumé de la demande et demandeur	20
1.2. Pathologie prévenue	20
1.2.1. Données épidémiologiques récentes relatives à la circulation du SARS-CoV-2 en France (SPF, 9 décembre 2021), et à l'arrivée du variant Omicron (Royaume Uni, 12 décembre 2021)	21
1.2.2. Epidémiologie de l'infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant	22
1.2.2.1. Données françaises	22
1.2.2.2. Comparaison aux données étrangères	28
1.2.3. Transmission du SARS-CoV-2 chez l'enfant	33
1.2.4. Spécificités de l'immunité naturelle acquise suite à une infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant	37
1.2.4.1. Réponse immunitaire innée	37
1.2.4.2. Réponse immunitaire spécifique T et B	38
1.2.4.3. Réponse muqueuse	39
1.2.4.4. Immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus saisonniers	40
1.2.5. Formes cliniques de l'infection par SARS-COV2 chez les enfants	42
1.2.5.1. Cas sévères de Covid-19 nécessitant une hospitalisation	42
1.2.5.2. Les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou « multisystem inflammatory syndrome in children » (MIS-C) ou « paediatric inflammatory multisystem syndrome » (PIMS).	43
1.2.5.3. Symptômes prolongés de Covid-19	51
1.2.6. Facteurs de risque de formes graves chez les enfants et adolescents	53
1.2.7. Mortalité	54
1.2.8. Conséquences indirectes de la Covid-19 chez l'enfant	54
1.2.8.1. Santé mentale	54
1.2.8.2. Retentissement /retard scolaire	56
1.2.9. Couverture vaccinale contre la Covid-19 en France selon les tranches d'âge	59
1.3. Recommandations internationales	60
<b>2. Méthode</b>	<b>62</b>
2.1. Question d'évaluation	62
2.1.1. Patients	62
2.1.2. Intervention : Vaccin COMIRNATY, dose pédiatrique	62

2.1.2.1.	Classification	62
2.1.2.2.	Indications	62
2.1.2.3.	Schéma vaccinal	63
2.1.2.4.	Présentations concernées	63
2.1.2.5.	Conditions de conservation	63
2.1.3.	Comparateurs	64
2.1.4.	Outcomes (critères d'évaluation)	64
2.2.	Analyse des études cliniques	64
2.3.	Analyse des données de pharmacovigilance	64
2.4.	Modélisations mathématiques	65
2.5.	Auditions de parties prenantes et avis du CCNE	65
<b>3.</b>	<b>Résultats</b>	<b>67</b>
3.1.	Développement clinique du vaccin Comirnaty chez l'enfant de 5 à 11 ans	67
3.1.1.	Méthologie de l'étude C4591007	67
3.1.1.1.	Etude de phase 1	67
3.1.1.2.	Etude de phase 2	68
3.1.1.3.	Résultats intermédiaires	71
3.2.	Immunogénicité	72
3.3.	Efficacité clinique	73
3.4.	Sécurité	79
3.4.1.1.	Données cliniques	79
3.4.1.2.	Données d'exposition	79
3.4.1.3.	Effets/Évènements indésirables	83
3.4.2.	Données de pharmacovigilance	97
3.4.2.1.	Bilan international de Pharmacovigilance chez les 5-11 ans	97
3.4.2.2.	EI d'intérêt particulier	101
3.5.	Modélisations	103
3.5.1.	Modélisation du rapport bénéfices/risques individuel de la vaccination	103
3.5.2.	Modélisation de l'impact en santé publique de la vaccination chez l'enfant de 5-11 ans d'après l'ECDC	106
3.5.3.	Modélisation de l'impact en santé publique de la vaccination chez l'enfant de 5-11 ans	108
3.5.4.	Modélisation de l'impact de la vaccination des enfants de 5-11 ans sur la survenue des infections en milieu scolaire	110
3.5.5.	Autres modèles mathématiques	112
3.6.	Auditions de parties prenantes et avis du CCNE	113
3.7.	Acceptabilité des parents pour la vaccination de leurs enfants âgés de 5 à 11 ans	119
3.8.	Données manquantes	121

<b>4. Recommandations vaccinales</b>	<b>123</b>
4.1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les enfants de 5 à 11 ans	123
4.1.1. Un rapport bénéfices/risques favorable à une vaccination des enfants en bonne santé sur le plan individuel mais moins important que chez les adultes et dépendant de l'incidence de la maladie	123
4.1.2. Discussion concernant l'intérêt sur le plan collectif d'une vaccination contre la Covid-19 chez les enfants en bonne santé	128
4.1.3. Une acceptabilité limitée, à ce jour, de la vaccination chez les parents des enfants de 5 à 11 ans	128
4.1.4. Position des parties prenantes auditionnées et avis du CCNE	129
4.2. Place spécifique du vaccin COMIRNATY® de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 5-11 ans	131
<b>Références bibliographiques</b>	<b>142</b>

# Synthèse

## Contexte

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi la HAS afin de « procéde[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin ».

Dans un contexte de cinquième vague de Covid-19 en France due au variant Delta et d'une incertitude relative aux caractéristiques du nouveau variant préoccupant Omicron, séquencé pour la première fois en Afrique du Sud le 11 novembre 2021, la HAS a initié l'instruction des données fournies par Pfizer concernant l'extension de gamme du vaccin COMIRNATY 10 µg (incluant l'ajout d'une nouvelle forme pharmaceutique) et l'extension d'indication chez les enfants âgés de 5 à 11 ans délivrée par la Commission européenne le 25/11/2021<sup>1</sup>.

La HAS a décidé de traiter cette instruction en deux temps. Un premier avis a été rendu le 25 novembre 2021 sur la vaccination des enfants de cette classe d'âge en la recommandant pour tous ceux qui présentent un risque de faire une forme grave de la maladie<sup>2</sup> et pour ceux vivant dans l'entourage de personnes immunodéprimées ou vulnérables non protégées par la vaccination (dans une stratégie de *cocooning*).

Afin d'évaluer la pertinence de l'élargissement de la campagne à l'ensemble des enfants âgés de 5 à 11 ans, elle avait souligné être dans l'attente d'éléments complémentaires notamment :

- Le rapport bénéfices/risques individuel de la vaccination des enfants, en prenant en compte :
  - L'infection naturelle,
  - Les données de transmission de SARS-CoV-2,
  - Un point épidémiologique actualisé (risques de la maladie : formes sévères, PIMS, Covid-long, décès),
  - les bénéfices indirects de la vaccination des enfants sur les plans psychologique, social et éducatif,
  - l'efficacité clinique du vaccin,
  - les risques de la vaccination (tolérance et analyse des données disponibles de pharmacovigilance des différents pays ayant déjà ouvert la campagne vaccinale aux enfants).
- l'acceptabilité de la vaccination par les parents et les professionnels de santé concernés ;
- la prise en compte des enjeux de santé publique et éthiques de la vaccination des enfants ;
- la nécessité de disposer d'une modélisation mathématique permettant d'évaluer l'impact populationnel de la vaccination des 5-11 ans selon plusieurs scénarios épidémiologiques (efficacité sur la transmission, prévention des hospitalisations, décès).

La HAS avait aussi annoncé l'audition de parties prenantes afin d'éclairer leur positionnement sur les éléments cités ci-dessus.

<sup>1</sup> Agence européenne des médicaments. Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AME; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0084/AC/SESPEV du 25 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des enfants de 5 à 11 ans à risque de formes sévères de Covid-19 ou appartenant à l'entourage des personnes immunodéprimées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3302381/fr/avis-n-2021-0084/ac/sespev-du-25-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-enfants-de-5-a-11-ans-a-risque-de-formes-severes-de-covid-19-ou-appartenant-a-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3302381/fr/avis-n-2021-0084/ac/sespev-du-25-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-enfants-de-5-a-11-ans-a-risque-de-formes-severes-de-covid-19-ou-appartenant-a-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees)

Le présent avis concerne la stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 chez la population pédiatrique (en population générale) de 5 à 11 ans et la place spécifique du vaccin COMIRNATY de Pfizer/BioNTech dans la vaccination de cette tranche d'âge.

## Méthode

La méthode utilisée est fondée sur l'analyse critique des résultats des études cliniques déposées par le fabricant, des données de pharmacovigilance disponibles, des modélisations mathématiques issues de la littérature ou communiquées par les institutions de recherche partenaires et sur le recueil de la position argumentée des professionnels de santé, de l'Education nationale, ainsi que des associations d'usagers et des parents d'élèves en tant que parties prenantes, et du Comité consultatif national d'éthique<sup>3</sup>.

## Considérants et recommandations vaccinales

### Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les enfants de 5 à 11 ans

- 1. Un rapport bénéfices/risques favorable, sur le plan individuel, à une vaccination des enfants en bonne santé mais moins important que chez les adultes et dépendant de l'incidence de la maladie**

#### Risque de formes sévères, de symptômes prolongés de la Covid-19 et de décès chez l'enfant

- En France, depuis le début de l'épidémie chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, sur les 5,77 millions d'enfants de cette classe d'âge, 1 399 hospitalisations ont été rapportées dans la base SI-VIC (correspondant à un taux d'hospitalisation annuel de 8,9 pour 100 000 enfants de 5 à 11 ans) dont 238 concernaient des admissions en soins critiques ; trois décès d'enfants de 5 à 11 ans ont également été recensés depuis mars 2020.
- Des formes rares mais graves sont décrites chez les enfants, notamment du **PIMS (syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique)**, même lorsqu'ils ne souffrent pas de comorbidités. On estime que le PIMS touche de 0,5 % à 3,1 % de tous les enfants atteints d'une infection diagnostiquée, et de 0,9 % à 7,6 % des patients pédiatriques hospitalisés à cause de la Covid-19<sup>4</sup>. L'impact à long terme du PIMS n'est pas encore connu. **Le traitement optimal du syndrome n'a pas encore été établi**, la plupart des patients sont traités par immunoglobulines polyvalentes et corticostéroïdes bien que d'autres options soient explorées pour les patients qui ne répondent pas à ces traitements.
- **Des symptômes prolongés de Covid-19 ont également été rapportés.** Les données sont encore limitées mais une morbidité potentielle post COVID-19 dans la population pédiatrique<sup>5</sup> est suggérée.

<sup>3</sup> Comité consultatif national d'éthique. Proposer la vaccination contre la Covid-19 aux enfants de 5-11 ans est-il éthiquement acceptable ? Réponse du CCNE à la saisine du ministère des solidarités et de la santé, 16 décembre 2021. Paris: CCNE; 2021. [https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne\\_-\\_vaccination\\_des\\_enfants\\_-\\_15.12.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne_-_vaccination_des_enfants_-_15.12.pdf)

<sup>4</sup> Société canadienne de pédiatrie. Le vaccin contre la COVID-19 chez les enfants de cinq à 11 ans, 25 novembre 2021. Ottawa: SCP; 2021. <https://cps.ca/fr/documents/position/le-vaccin-chez-les-enfants-de-5-a-11>

<sup>5</sup> Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, *et al.* Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19 [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.21.21265133>



## Analyse de la balance bénéfices/risques individuelle conduite par la FDA, évaluation du rapport bénéfices/risques individuel par l'EMA et incertitudes dans le contexte de l'arrivée du variant Omicron

Dans le cadre de l'examen en vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, la *Food and Drug Administration* (FDA) a réalisé une **modélisation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation d'une primo-vaccination à 2 doses du vaccin Covid-19 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans**. Cette analyse montre que le rapport bénéfices/risques au niveau individuel est fortement **dépendant de l'incidence de la Covid-19**. Aussi, dans le contexte actuel, marqué par une prédominance du variant delta, avec un taux d'incidence de 988 cas pour 100 000 habitants chez les enfants de 6 à 10 ans en semaine 48, dépassant celui des pics des 3ème et 4ème vagues, le rapport bénéfices/risques au niveau individuel peut être qualifié d'élevé. Si l'EMA a évalué positivement le rapport bénéfices/risques individuel du vaccin COMIRNATY, seul disponible à ce jour pour les enfants âgés de 5 à 11 ans, elle n'a pas conduit d'analyse de bénéfices/risques en fonction du niveau de circulation du virus à l'instar de celle réalisée par la FDA. Cependant, la prévalence de formes graves chez l'enfant aux Etats-Unis n'est pas comparable à celle de la France (les hypothèses pour expliquer cette différence seraient un taux de comorbidités plus important chez les enfants aux Etats-Unis, notamment le taux d'obésité, et un système de santé différent).

- D'après les essais cliniques conduits par le laboratoire, **l'efficacité vaccinale chez les enfants âgés de 5 à 11 ans du vaccin COMIRNATY est de l'ordre de 90 % contre les formes symptomatiques de la maladie** mais, des **incertitudes demeurent sur le maintien de l'efficacité vaccinale face aux nouveaux variants détectés, en particulier le variant Omicron**. Ainsi, les données préliminaires suggèrent que, en population générale, l'efficacité de deux doses du vaccin COMIRNATY contre les formes symptomatiques de la maladie pourraient être réduite de moitié comparativement à son efficacité contre les autres variants. L'efficacité contre les formes sévères pourrait toutefois être maintenue à un niveau élevé mais cela doit être confirmé. En outre, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques semble être maintenue à un niveau élevé (de l'ordre de 70-75 %) après une dose de rappel<sup>6</sup>.
- En outre, **les données de pharmacovigilance portant sur plus de 10 millions d'enfants de 0 à 14 ans vaccinés dans le monde, dont plus de 7 millions de vaccinations aux Etats Unis chez les enfants de moins de 12 ans (plus de 2 millions de schémas vaccinaux complets à deux doses)** et 107 500 environ réalisées en Israël, où la vaccination des enfants a débuté le 3 et le 24 novembre 2021 respectivement, **sont encore limitées mais rassurantes à court terme** :
  - une trentaine d'événements indésirables graves**, ont été rapportés dans les suites d'une vaccination avec COMIRNATY **dans la Base Eudravigilance entre le 16 novembre et le 12 décembre 2021 dont 3 accidents neurologiques à type d'AVC, 2 myocardites, 1 réaction anaphylactique, 1 arrêt cardiorespiratoire et 1 décès**<sup>7</sup>.
  - 769 signalements soit 1 952 effets indésirables (EI) ont été rapportés par le laboratoire Pfizer depuis le début de l'administration de dose aux enfants, avant l'AMM**. Ces données sont issues de l'extraction de la base de données globale de pharmacovigilance du laboratoire et

<sup>6</sup> D'après Andrews *et al.*, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques est de l'ordre de 80% après 2 mois post-dose 2 mais chute rapidement avec un taux d'efficacité vaccinale de l'ordre de 35% à 4 mois. L'efficacité est rétablie à 75% environ post dose de rappel. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

<sup>7</sup> Le déclarant, aux Etats Unis, n'a pas pu être contacté (non-HCP). Il a rapporté le cas d'un enfant de 6 ans décédé avec la mention « le vaccin ne fonctionne pas (Médicament inefficace) ». Aucune autre information n'a été fournie et, par conséquent, l'évaluation de l'association entre BNT162b2 et les circonstances menant à l'issue fatale signalée est impossible. A noter que le seul décès rapporté par le VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) nord-américain concernait un enfant qui présentait des lourds antécédents médicaux (syndrome de transfusion foeto fetale avec hydrocéphalie avec dérivation ventriculo-péritonéale, infirmité motrice cérébrale spastique, trouble épileptique).

décrivent les déclarations cumulées au 5 décembre 2021 (toutes présentations et formulations) chez des enfants âgés de 5 à 11 ans. La majorité des cas ont été rapportés aux États-Unis (603 ; 78,4 %), suivis du Canada (39 ; 5,1 %), du Royaume-Uni (31 ; 4 %) et de l'Allemagne (28 ; 3,6 %). À noter que la formulation pédiatrique (10 µg, schéma en 2 doses) n'est pas encore largement disponible de par le monde, ce rapport inclut donc des déclarations survenant après l'injection de tout type de formulations (pédiatrique et adulte), il est impossible d'identifier quel lot / dosage a été injecté dans ces déclarations.

- **1 cas d'anaphylaxie** a été rapporté (avec transfert hospitalier pour observation, sans information concernant la dose administrée, ni aucun autre détail concernant l'état clinique à l'admission, ne permettant de confirmer la réaction anaphylactique avec certitude ni l'association avec le vaccin).

- **12 cas de myocardite ont été rapportés (1 chez une fille et 9 chez des garçons)** : 8 cas au Canada, 2 cas aux États-Unis, 1 cas au Royaume-Uni, 1 cas au Vietnam.

Pour **10 des 12 cas**, la formulation utilisée n'était pas une formulation pédiatrique (cas survenus avant octobre 2021 ou dans une zone géographique ne bénéficiant pas encore de formulation pédiatrique à 10 microgrammes).

**Enfin, les données publiées par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) nord-américain<sup>8</sup>, ont rapporté, jusqu'au 10 décembre 2021, 3 233 événements indésirables, sur plus de 7 millions de doses administrées, au 9 décembre 2021. La majorité d'entre eux (97 %) n'était pas grave.**

- **2 décès** sont survenus chez des enfants qui présentaient de lourds antécédents médicaux (syndrome de transfusion foeto-foetale avec hydrocéphalie et dérivation ventriculo-péritonéale, infirmité motrice cérébrale spastique et trouble épileptique pour l'un ; encéphalopathie hypoxique, infirmité motrice cérébrale spastique, dysautonomie pour l'autre).

- **14 cas de myocardite ont été rapportés dont 8 ont été confirmés (2 après la 1<sup>ère</sup> dose et 6 après la 2<sup>ème</sup> dose)**. Pour les 5 cas où des informations étaient disponibles, les myocardites ont été résolutes et les enfants ont complètement guéri.

Au Canada, un intervalle plus long (plus de 8 semaines), entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> dose chez les 18-29 ans, était associé à un taux de déclaration de myocardite plus faible après la seconde dose du vaccin (21/million de dose après la 1<sup>ère</sup> dose vs 20/million de doses après la 2<sup>ème</sup> dose), ce qui a conduit les autorités canadiennes à décider d'élargir l'intervalle entre deux doses à 8 semaines chez les enfants de 5 à 11 ans<sup>9</sup>. Toutefois, ces données sont encore limitées et au vu des premières données indiquant une perte d'efficacité vaccinale contre le variant Omicron (Andrews *et al.*<sup>10</sup>), la HAS préconise de respecter l'intervalle de 21 jours tel que prévu par l'AMM.

**Les formes sévères de Covid-19 affectent rarement les enfants mais près de 80 % des formes sévères sont retrouvées chez des enfants sans comorbidités. Dans un contexte où l'incidence chez les enfants âgés de 5 à 11 ans est en très forte croissance, et avec une possible amplification de ce phénomène du fait de l'arrivée du variant Omicron, plus contagieux que le variant Delta, une augmentation des cas est attendue.**

<sup>8</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Su JR. Adverse events among children ages 5–11 years after COVID-19 vaccination: updates from v-safe and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), dec 13, 2021. Atlanta: CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/05-COVID-Su-508.pdf>

<sup>9</sup> Santé Canada. Vaccination des enfants : COVID-19, 14 décembre 2021. Ottawa: Santé Canada; 2021. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/vaccinations-pour-enfants/covid-19.html>

<sup>10</sup> Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

- **Les données récentes issues de 10 pays de l'UE<sup>11</sup> (Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Suède)<sup>12</sup> montrent que l'augmentation de la circulation globale du SRAS-CoV-2 chez les enfants (dans un contexte de prédominance du variant delta et avec une couverture vaccinale en progression chez les plus de 12 ans), a récemment induit une forte augmentation de l'incidence des formes symptomatiques (multiplication par un facteur 11) et des hospitalisations (multiplication par un facteur 9) chez les 5-11 ans depuis le mois de juillet (creux de la vague).**
- **Ces données montraient également que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité.** Ces données sont en adéquation avec les données françaises issues de l'étude PANDOR<sup>13</sup> montrant que 79 % des enfants hospitalisés pour Covid-19 et inclus dans l'étude n'avaient pas de comorbidités (données non publiées).
- Les données de SPF en semaine 48<sup>14</sup> montrent une augmentation de l'incidence chez les enfants, en situation de circulation majoritaire du variant Delta, avec i) des taux d'incidence par 100 000 habitants les plus élevés observés chez les 6-10 ans (988 en semaine 48, plus de +48 % en une semaine) et les 11-14 ans (609, +55 %) et ii) des taux de dépistage particulièrement hauts parmi les élèves de maternelle (11 500 chez les 3-5 ans, +46 %) et de classe élémentaire (18 977 chez les 6-10 ans, +44 %). **Le nombre de formes sévères et d'hospitalisations touchant des enfants sans comorbidités pourrait donc augmenter. Ce phénomène pourrait être encore amplifié dans les semaines qui viennent, dans le contexte d'une nouvelle vague due au variant Omicron qui pourrait également survenir juste après la fin de la 5<sup>ème</sup> vague, dont le pic est estimé aux alentours de fin janvier/février 2022. Le variant Omicron, plus contagieux que Delta, pourrait en effet conduire à une augmentation de l'incidence de cas chez les enfants. Cependant, les données relatives à l'impact du variant Omicron étant encore limitées, il n'est pas possible de se prononcer sur une survenue majorée de formes sévères chez les enfants.**
- **Dans ce contexte, et sous l'hypothèse où l'efficacité du vaccin COMIRNATY® serait effectivement maintenue à un niveau élevé contre les formes sévères dues au variant Omicron, la vaccination des enfants visant à les protéger contre le risque de forme sévère présente un intérêt, y compris en cas de baisse d'efficacité du vaccin contre les formes symptomatiques de la maladie.**

### **La vaccination des enfants pourrait diminuer la circulation du virus dans les écoles (et donc le risque de fermetures de classes/isolements d'enfants infectés)**

- Eviter les fermetures de classes et d'établissements scolaires est un des bénéfices individuels directs de la vaccination.

<sup>11</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of children aged 5-11 years, 1 december 2021. Stockholm: ECDC; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-children-aged-5-11>

<sup>12</sup> Les données récentes issues de 10 pays de l'UE (Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Suède) ont montré que le taux de notification hebdomadaire des cas symptomatiques de COVID-19 a fortement augmenté entre le 5 juillet et le 3 octobre 2021 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, (multiplication par 11), avec une sur-représentation de cette tranche d'âge. L'hospitalisation des enfants diagnostiqués avec COVID-19 a également augmenté (multiplication par neuf). Il est à noter que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité. Les décès étaient extrêmement rares (deux signalés).

<sup>13</sup> L'étude PANDOR (Observatoire national des enfants Covid-19+ hospitalisés au cours de la pandémie) est pilotée par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et l'Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV). Environ 30% de l'ensemble des services de pédiatrie (métropole & Ile de la Réunion) y participent. Les analyses suivantes sont donc à utiliser avec précaution.

<sup>14</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 9 décembre 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-decembre-2021>

- Le poids des fermetures de classes et d'établissements scolaires sur la vie éducative et sociale et sur la santé psychique des enfants a été largement signalé dans la littérature. Les avis sont convergents sur le fait que ces fermetures accroîtraient les inégalités sociales et ont en plus des conséquences économiques du fait de l'organisation nécessaire pour la garde que les parents doivent assurer. **Le modèle conduit par l'INSERM<sup>15</sup> montre que la vaccination des enfants en école primaire, dans le contexte d'une prédominance du variant Delta, permettrait, dans le cadre d'une circulation de ce variant, de réduire de 75 % le nombre de cas déclarés sur 90 jours pour une couverture vaccinale des enfants de 50 %.** Ainsi, ce modèle estime que **si les vaccins restent partiellement efficaces contre l'infection Omicron, la vaccination des enfants pourrait contribuer à diminuer la circulation du virus dans les écoles. Le risque de fermetures de classes/isolements d'enfants infectés pourrait donc être diminué.**
- Dans un contexte où la croissance rapide du variant Omicron dans des pays ayant des couvertures vaccinales élevées fait craindre **qu'une vague importante due au variant Omicron puisse survenir pendant ou peu après la vague Delta, il est important de noter que le contrôle de cette vague pourrait nécessiter l'instauration de mesures non-pharmaceutiques pouvant affecter la santé mentale des enfants.** Il n'est pas encore possible d'évaluer de façon précise l'impact de la vaccination des enfants dans ce contexte car cet impact dépendra des caractéristiques d'Omicron, notamment ses capacités de transmission, de sévérité et d'échappement immunitaire.
- **Si la vaccination reste partiellement efficace contre les formes sévères, la vaccination des enfants devrait permettre de réduire la survenue de formes graves chez les enfants.**
- **Si les vaccins restent partiellement efficaces contre l'infection due au variant Omicron, ce qui pourrait être le cas au moins à court terme, au vu des premières données d'efficacité en vie réelle disponibles (Andrews *et al.*<sup>16</sup>), la vaccination des enfants pourrait diminuer la circulation du virus dans les écoles (et donc le risque de fermetures de classes/isolements d'enfants infectés).**

## 2. Discussion concernant l'intérêt sur le plan collectif d'une vaccination contre la Covid-19 chez les enfants en bonne santé

**Les modèles développés par l'Institut Pasteur<sup>17</sup> suggèrent que la vaccination des enfants dans l'hypothèse où elle démarrerait mi-décembre n'aurait qu'un impact mineur sur la vague actuelle d'hospitalisations associées au variant Delta (toutes classes d'âges confondues). Cette vaccination surviendrait en effet tardivement par rapport au pic attendu de la vague.** Les différents modèles mathématiques suggèrent également que la vaccination des enfants **pourrait potentiellement réduire** l'impact (circulation du virus dans les écoles et en population générale ; hospitalisations chez les enfants et en population générale) **de vagues ultérieures dues à des variants ayant des caractéristiques similaires au variant Delta.**

**Cependant, l'impact de la vaccination des enfants sur la diminution de la circulation du virus dans la population générale serait variable en fonction des hypothèses de maintien de**

<sup>15</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale, Sorbonne Université, Colizza V, Colosi E, Bassignana G, Contreras DA, *et al.* Vaccination des enfants - impact sur les écoles, 07 décembre 2021 [preprint]. Paris: INSERM; 2021.

<sup>16</sup> Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

D'après cette étude l'efficacité vaccinale sur les formes symptomatiques est de l'ordre de 80% 2 mois après la seconde dose

<sup>17</sup> Bosetti P, Tran Kiem C, Andronico A, Paireau J, Levy Bruhl D, Alter L, *et al.* Impact of booster vaccination on the control of COVID-19 in the context of waning immunity: application to France in the autumn-winter 2021-2022 [preprint]. Paris: Institut Pasteur; 2021. <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03482686/document>

l'efficacité vaccinale contre l'infection vis-à-vis des différents variants circulants (élevée vis-à-vis du variant Delta, probablement diminuée vis-à-vis du variant Omicron). De plus, il dépend de la couverture vaccinale chez les enfants, donc de l'adhésion des parents et des professionnels à la vaccination de cette classe d'âge.

Il n'est donc pas possible de conclure formellement à ce jour sur l'impact de la vaccination des enfants sur la circulation du virus dans la population générale.

### 3. Une acceptabilité limitée, à ce jour, de la vaccination chez les parents des enfants de 5 à 11 ans

En France, l'enquête SLAVACO réalisée en septembre-octobre 2021<sup>18</sup> montre que **44 % des personnes interrogées se disent défavorables à la vaccination des enfants âgés de 6 à 12 ans, cette proportion atteignant 62 % chez les parents dont les enfants seront concernés par cette vaccination.**

L'enquête menée par Santé publique France dans le cadre de l'étude CoviPrev réalisée entre le 30 novembre et le 7 décembre 2021, montre que 42,9 % des parents déclarant avoir un enfant âgé entre 5 et 11 ans et non vaccinés eux-mêmes au moment de l'enquête avaient l'intention de le faire vacciner en cas de recommandation (résultats en cours de publication). La proportion de parents ayant l'**intention de vacciner leur enfant** de 5 à 11 ans en cas de recommandation était plus élevée **chez les parents ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la Covid-19 (49,2 %).**

Au niveau international, une enquête téléphonique conduite en octobre 2021 aux États-Unis<sup>19</sup> montre que le principal sujet de préoccupation des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans à propos de la vaccination de leurs enfants concerne la **survenue d'effets indésirables graves (64 %) et le manque de recul sur les effets à long terme chez les enfants (69 %).**

### 4. Position des parties prenantes auditionnées et avis du CCNE

Les parties prenantes auditionnées ne sont pas défavorables à la vaccination à condition qu'elle ne soit pas rendue obligatoire.

Les représentants de parents d'élèves considèrent qu'il y a trois positions qui se démarquent parmi les parents d'élèves i) ceux demandeurs d'une vaccination pour protéger leurs enfants, ii) ceux opposés à la vaccination des enfants, et iii) ceux qui n'ont pas encore pris une décision ferme.

Les représentants des professionnels de santé ont souligné l'importance de leur rôle pour l'adhésion des parents et des enfants à la vaccination. Ils ont demandé la mise en place d'un TROD sérologique préalable à la vaccination (si pas d'antécédent connu de Covid-19) pour éviter la réalisation d'une deuxième dose en cas de TROD positif, permettant de proposer un schéma vaccinal de primovaccination à une dose.

Beaucoup considèrent que la vaccination des enfants ne doit pas être réalisée dans le but premier de protéger les adultes.

<sup>18</sup> Ward J, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur. Enquête SLAVACO Vague 2 : passe sanitaire, obligation vaccinale et rappels. Marseille: ORS PACA; 2021. <http://www.ors-paca.org/sites/default/files/Note-SLAVACO-Vague2.pdf>

<sup>19</sup> Kaiser Family Foundation. KFF COVID-19 vaccine monitor. San Francisco: KFF; 2021. <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/dashboard/kff-covid-19-vaccine-monitor-dashboard/>



Les parents sont globalement **méfiant**s par rapport à la vaccination en particulier par crainte des effets secondaires à long terme. De plus, il est soulevé un manque de communication à destination des parents à tous les niveaux et notamment sur la vaccination.

La vaccination des enfants devrait s'accompagner d'outils pédagogiques adaptés, permettant d'expliquer l'efficacité, l'impact sur la transmission et sur les événements indésirables.

Les parties prenantes considèrent que **les professionnels de santé ont un rôle majeur dans la vaccination des enfants**, notamment les pédiatres, les médecins traitants et les infirmiers et médecins scolaires, pour expliquer aux parents l'importance de la vaccination en ayant un discours cohérent, transparent, pédagogique sur la balance bénéfices/risques individuelle et collective de celle-ci.

**En outre, la HAS prend note de l'avis du CCNE du 16 décembre 2021<sup>20</sup>** qui indique : « La nécessité de vacciner les enfants porteurs de pathologies chroniques est déjà recommandée par la Haute autorité de santé (avis n° 2021 du 25 novembre 2021) et n'est pas à remettre en question. Pour la population pédiatrique générale, à partir du moment où les données recueillies sur les enfants de 5 à 11 ans sont indicatrices d'une circulation très active du virus dans cette tranche d'âge, d'un risque, même faible, de formes sévères, d'une menace sur leur santé mentale, il paraît éthiquement concevable pour le CCNE de rendre accessible la vaccination aux enfants, sous réserve de disposer prochainement des données de pharmacovigilance des pays qui ont déjà vacciné un grand nombre d'enfants âgés de 5 à 11 ans avec deux doses. »

---

<sup>20</sup> Comité consultatif national d'éthique. Proposer la vaccination contre la Covid-19 aux enfants de 5-11 ans est-il éthiquement acceptable ? Réponse du CCNE à la saisine du ministère des solidarités et de la santé, 16 décembre 2021. Paris: CCNE; 2021. [https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne\\_-\\_vaccination\\_des\\_enfants\\_-\\_15.12.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne_-_vaccination_des_enfants_-_15.12.pdf)

## Stratégie vaccinale proposée pour les enfants de 5-11 ans et discussion concernant les modalités de mise en œuvre

Les formes sévères de Covid-19 affectent rarement les enfants mais lorsque c'est le cas près de 80 % d'entre elles sont retrouvées chez des enfants sans comorbidités. Par ailleurs, dans le contexte de l'arrivée du variant Omicron, plus contagieux que le variant Delta, on peut donc s'attendre à une augmentation des cas de formes sévères chez les enfants.

Dans sa formulation pédiatrique adaptée, le vaccin présente une très bonne efficacité contre les variants majoritaires circulant actuellement et sa capacité à prévenir les formes sévères est excellente. Ainsi, bien que moins important que chez les adultes, le rapport bénéfices/risques de la vaccination des enfants en bonne santé sur le plan individuel (établi par l'EMA et la FDA et confirmé par les données en vie réelle, portant sur plus de 10 millions d'enfants vaccinés) est-il favorable, en particulier dans le contexte actuel d'augmentation de l'incidence de la maladie en France.

En outre, au vu des différentes modélisations conduites, même si l'impact de la vaccination des enfants sur la vague actuelle ne serait que très limité, elle pourrait potentiellement réduire l'impact de vagues ultérieures en réduisant la circulation du virus dans la population générale. Cette possibilité est toutefois dépendante des hypothèses sur le maintien de l'efficacité vaccinale (probablement diminuée vis-à-vis du variant Omicron) et de la couverture vaccinale chez les enfants, donc de l'adhésion des parents (aujourd'hui limitée) et des professionnels à la vaccination de cette classe d'âge.

**La HAS propose donc que les parents qui le souhaitent puissent faire vacciner leur(s) enfant(s) âgés de 5 à 11 ans à compter de la mise à disposition des doses en formulation pédiatrique.**

**La HAS propose de prioriser la vaccination des collégiens (de moins de 12 ans, dont les caractéristiques sont proches de celle des autres collégiens) afin de compléter rapidement la campagne de vaccination des enfants âgés de 12 ans et plus.**

La HAS préconise que la vaccination des enfants âgés de 5 à 11 ans puisse se faire dans le cadre **d'une décision médicale partagée, sans la rendre exigible ni obligatoire**; après avoir apporté, aux familles ainsi qu'aux enfants, une information claire et adaptée à leur âge, sur la connaissance des bénéfices et des risques liés à l'administration de ce vaccin.

La vaccination des enfants doit être précédée par la **réalisation d'un TROD sérologique (en l'absence d'antécédent connu et documenté de Covid-19)** afin de limiter l'administration du vaccin à une seule dose en cas de test positif.

Au vu des premières données indiquant une perte d'efficacité vaccinale au cours du temps contre le variant Omicron et les données limitées en faveur d'un espacement de l'intervalle entre les deux doses, la HAS recommande que le délai entre les deux doses de vaccin soit **espacé de 21 jours, conformément au schéma vaccinal de l'AMM.**

Aussi la HAS tient à souligner **l'importance de la place des pédiatres et des médecins traitants dans la démarche vaccinale pour ce public particulier.** En effet, au vu du faible niveau d'acceptabilité des parents pour cette tranche d'âge, il est particulièrement important que les informations nécessaires puissent leur être apportées et qu'ils aient la possibilité d'obtenir des réponses adaptées à leurs questions. La vaccination doit être présentée non comme une obligation mais comme une **possibilité qui leur est offerte pour leurs enfants.**

Des outils pédagogiques devraient ainsi pouvoir être élaborés pour les professionnels et les parents.

En outre, **des informations relatives à la vaccination devraient également être relayées dès début janvier 2022 par l'Education nationale, et notamment avec l'aide des professionnels de santé scolaire**, dont le rôle est majeur pour un public de cet âge, comme cela a été souligné par les parties prenantes auditionnées.

Dans un contexte encore imprévisible où la circulation du variant Omicron est source de nombreuses incertitudes quant au maintien de l'efficacité des vaccins à ARNm<sup>21</sup>, la HAS souligne que ces recommandations seront revues prochainement à la lumière des nouvelles données disponibles.

## Place spécifique du vaccin COMIRNATY® de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 5-11 ans

Dans le contexte de la pandémie actuelle, caractérisée par une prédominance du variant delta, au regard de la demande d'extension d'indication du vaccin COMIRNATY®, des laboratoires Pfizer/BioNTech aux enfants âgés de 5 à 11 ans, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'EMA a délivré une extension d'indication à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle chez les enfants âgés de 5 à 11 ans le 25/11/2021 ;
- Le vaccin COMIRNATY®, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 10 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale robuste, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 à 7 jours après la seconde injection, chez des sujets âgés de 5 à 11 ans avec ou sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ;
- La réponse immunitaire chez les sujets sans antécédent de SARS-CoV-2 et âgés de 5 à 11 ans vaccinés par 2 doses de 10 µg à un intervalle de 21 jours est non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans vaccinés par 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours que ce soit en termes de ratio des MGT ou de taux de séroconversion ;
- L'efficacité vaccinale sur les cas de Covid-19 symptomatiques et confirmés par PCR est de 90,7 % [IC 95 % : 67,7 – 98,3] à partir du 7<sup>ème</sup> jour après la fin de la vaccination ;
- Les données disponibles à ce stade ne permettent pas de statuer sur l'efficacité pour éviter les formes graves ;
- L'absence de données d'efficacité sur l'infection ou la transmission virale ;
- Les données de tolérance obtenues chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, suivis sur une période médiane de 2,4 mois après la 2<sup>ème</sup> dose, montrent un profil de tolérance du vaccin COMIRNATY® globalement satisfaisant ;
- La taille de l'effectif d'enfants exposés au vaccin candidat et la courte durée de suivi des EI à 2 mois après la 2<sup>ème</sup> dose ne permettent pas de détecter des réactions indésirables de fréquence de survenue rare (1/1 000 à 1/ 10 000) à très rare (< 1/ 10 000) ;
- Les données de pharmacovigilance disponibles à date au niveau international (Etats-Unis essentiellement où près de 7 millions d'enfants ont reçu une dose et plus de 2 millions un schéma vaccinal complet à deux doses) sont rassurantes, quant à la survenue d'événements indésirables rares mais graves (myocardites notamment) mais encore limitées.

<sup>21</sup> <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk>



## Place du vaccin COMIRNATY® dans la stratégie de vaccination des enfants âgés de 5 à 11 ans

**Du fait de son efficacité vaccinale contre les variants majoritaires circulant actuellement et de son profil de tolérance satisfaisant, la HAS estime que le vaccin COMIRNATY®, peut être utilisé à partir de l'âge de 5 ans, comme le prévoit son AMM conditionnelle, conformément à la stratégie de vaccination recommandée et définie précédemment.**

La HAS souligne :

- que l'efficacité du vaccin COMIRNATY® pour les enfants âgés de 5 à 11 ans sur la transmission virale n'a pas pu être évaluée ;
- que l'efficacité du vaccin COMIRNATY® pour les enfants âgés de 5 à 11 ans sur la transmission du variant Omicron n'a pas pu être évaluée ;
- que l'AMM est valable à partir de l'âge de 5 ans, excluant de ce fait les enfants en premières années de classes de maternelle, ce qui rendra difficilement compréhensible sur le terrain une vaccination limitée à une partie des enfants à l'école maternelle.

La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase (enfants atteints de comorbidités ou dans l'entourage d'une personne immunodéprimée) ;
- d'études en vie réelle permettant de collecter des données de sécurité à plus long terme ;
- d'études permettant de déterminer précisément le niveau d'efficacité du vaccin COMIRNATY® contre le variant Omicron (formes sévères, formes symptomatiques et asymptomatiques).

**Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation** (nord-américaines et israéliennes notamment), ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance au niveau international, en particulier dans le contexte de l'arrivée du variant Omicron.

**La HAS rappelle par ailleurs l'importance de la vaccination prioritaire des enfants à risque.**

**Elle insiste également sur l'importance d'inciter à la vaccination de tous les adultes non vaccinés (primovaccination) et d'accélérer la campagne de rappel pour tous les adultes éligibles, en particulier ceux à risque de formes graves.**

**Enfin, au vu du contexte épidémiologique actuel caractérisé par une 5<sup>ème</sup> vague épidémique et par l'augmentation attendue de la prévalence du variant Omicron, la HAS rappelle l'importance du maintien des mesures barrière et de distanciation physique, et de l'amplification de la stratégie de tests itératifs (salivaires notamment) dans les écoles et dans la population générale afin de réduire au maximum la circulation du virus.**

# Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

Dans le contexte de la pandémie due au virus SARS-CoV-2, la HAS a émis des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adoptées par décision du 27 novembre 2020 (1) qu'elle a actualisées le 2 mars 2021 (2). Elle a ensuite adapté ses recommandations compte tenu des autorisations de mise sur le marché et leur évolution ainsi qu'à la disponibilité croissante des vaccins.

Le vaccin COMIRNATY® (laboratoires BioNTech et Pfizer) a d'abord obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21 décembre 2020 (3, 4) « pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus », puis s'est vu également autorisé son utilisation chez les adolescents de 12 à 15 ans le 28 mai 2021 (5).

La HAS a ainsi précisé la place du vaccin COMIRNATY® et recommandé son utilisation le 23 décembre 2020 chez les personnes de plus de 16 ans (6) conformément à sa stratégie de priorisation établie le 30 novembre et mis à jour le 2 mars 2021, puis la HAS a étendu la recommandation d'utilisation de ce vaccin le 2 juin 2021 chez les adolescents de 12 à 15 ans (7).

Dès l'avis positif du CHMP relatif à l'extension de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY® aux enfants de 5-11 ans obtenue le 25 novembre 2021 (8), la HAS a recommandé dans son avis du 25 novembre 2021 (9) d'élargir la campagne de vaccination par le vaccin COMIRNATY® (à la posologie pédiatrique de 10 µg) aux enfants de 5 à 11 ans à risque de formes graves de Covid-19 et de décès, ainsi qu'aux enfants de 5 à 11 ans vivant dans l'entourage de personnes immunodéprimées ou celui de personnes vulnérables qui ne seraient pas vaccinées conformément à la stratégie de cocooning préconisée par la HAS.

Afin d'évaluer la pertinence de l'élargissement de la campagne à l'ensemble des enfants âgés de 5 à 11 ans, elle avait souligné être dans l'attente d'éléments complémentaires et notamment :

Le rapport bénéfices/risques individuel de la vaccination des enfants, en prenant en compte :

- L'infection naturelle,
- Les données de transmission,
- Un point épidémiologique actualisé (risques de la maladie : formes sévères, PIMS, Covid-long, décès),
- les bénéfices indirects de la vaccination des enfants sur les plans psychologique, social et éducatif,
- l'efficacité clinique du vaccin,
- les risques de la vaccination (tolérance et analyse des données de pharmacovigilance des différents pays ayant déjà ouvert la campagne vaccinale aux enfants).

l'acceptabilité de la vaccination par les parents et des professionnels de santé concernés;

la prise en compte des enjeux de santé publique et d'éthiques de la vaccination des enfants

la nécessité de disposer d'une modélisation mathématique permettant d'évaluer l'impact populationnel de la vaccination des 5-11 ans selon plusieurs scénarios épidémiologiques (efficacité sur la transmission, préventions des hospitalisations, décès?)

La HAS avait aussi annoncé l'audition de parties prenantes afin d'éclairer leur positionnement sur les éléments cités ci-dessus.

Les présentes recommandations s'inscrivent dans le cadre de l'extension de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY® obtenue le 26 novembre 2021 et de la révision des éléments cités ci-dessus, et visent donc à préciser la place de ce vaccin chez les enfants de 5 à 11 ans au vu des nouvelles données disponibles.

# 1. Contexte

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment :

- des revues de synthèse
- des articles épidémiologiques
- des données issues des institutions partenaires (Education Nationale, ANSM, Santé publique France)
- des articles généraux
- des études cliniques dont l'analyse critique de la qualité méthodologique n'a pas été formalisée
- des recommandations européennes et internationales

Ce chapitre décrit les différents éléments de contexte permettant de comprendre la situation épidémiologique actuelle (y compris les taux de vaccination) et la physiopathologie de l'infection par SARS-CoV2 chez l'enfant en particulier les retentissements non seulement physiques mais aussi psychologiques et scolaires ainsi que la stratégie de prise en charge médicale en vigueur.

## 1.1. Résumé de la demande et demandeur

Le vaccin Comirnaty des laboratoires BioNTech et Pfizer, COMIRNATY, est un vaccin ARN messager (ARNm) codant pour la protéine Spike (ou protéine S) entière du SARS-CoV2. Il a été le premier vaccin à obtenir une AMM conditionnelle en Europe, le 21 décembre 2020 (3, 4), pour l'immunisation active de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus.

Une extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle a été obtenue chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans le 31 mai 2021 (5).

Une extension de gamme, incluant l'ajout d'une nouvelle forme pharmaceutique (COMIRNATY 10 µg dispersion à diluer pour solution injectable) et une nouvelle demande d'extension d'indication chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ont été soumises à l'EMA le 15 octobre 2021. Cette extension a été délivrée par la Commission européenne le 25 novembre 2021 (8).

Dans ce contexte, le laboratoire Pfizer a sollicité une modification de la stratégie vaccinale de COMIRNATY afin d'inclure les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les populations recommandées pour la vaccination contre la Covid-19.

## 1.2. Pathologie prévenue

L'infection par le SARS-CoV-2 s'exprime de façon très diverse avec des formes asymptomatiques, des formes modérées plus ou moins symptomatiques avec des signes généraux et des atteintes pulmonaires, des formes graves, principalement marquées par une pneumopathie, conduisant à des hospitalisations, des séjours en réanimation et des décès.

Chez les enfants et les adolescents, l'ensemble des formes cliniques peut se retrouver mais d'une part, les formes cliniques sont généralement moins sévères que chez l'adulte et, d'autre part, certaines formes spécifiques ont été décrites (cf. Epidémiologie de l'infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant).

## 1.2.1. Données épidémiologiques récentes relatives à la circulation du SARS-CoV-2 en France (SPF, 9 décembre 2021), et à l'arrivée du variant Omicron (Royaume Uni, 12 décembre 2021)

### Données françaises

En semaine 48, la circulation du SARS-CoV-2, déjà très intense, a continué de progresser (+44 %) sur le territoire métropolitain. **Le taux d'incidence, à 448 cas pour 100 000 habitants, dépasse celui des pics des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> vagues (10).**

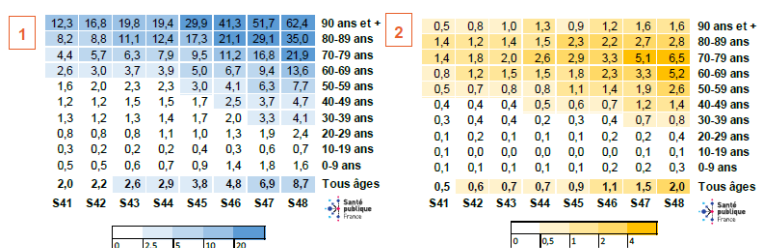
En moyenne, **près de 43 000 cas étaient diagnostiqués chaque jour**. Le taux de reproduction effectif était en baisse à 1,42, indiquant un léger ralentissement de la circulation virale. En hausse dans toutes les classes d'âge, le taux d'incidence était le plus élevé chez les moins de 50 ans. Il atteignait 628 (+49 %) chez les 30-39 ans et 546 (+46 %) chez les 40-49 ans. **Chez les enfants, les taux les plus élevés étaient observés chez les 6-10 ans (988, +48 %) et les 11-14 ans (609, +55 %).** Les taux de dépistage étaient particulièrement hauts parmi les élèves de maternelle (11 500 chez les 3-5 ans, +46 %) et de primaire (18 977 chez les 6-10 ans, +44 %) (10).

Sur l'ensemble de la population, le taux de dépistage a de nouveau fortement progressé, atteignant 6 990/100 000 (+29 %). Le taux de positivité des tests s'élevait quant à lui à 6,4 % (+0,6 point).

**Les recours aux soins pour suspicion de COVID-19 ont continué d'augmenter de façon marquée aux urgences (6 345 passages, +36 %) dans toutes les classes d'âge.**

**Le nombre de nouvelles hospitalisations poursuivait sa progression (5 856, +27 %), tout comme les admissions en soins critiques (1 369, +33 %)** (données non consolidées). Au 07 décembre 2021, 12 778 patients COVID-19 étaient hospitalisés, dont 2 364 en soins critiques. Les données par tranche d'âge sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Taux hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés 1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques 2) pour 100 000 habitants, par classe d'âge, de S41 à S48 2021, en France d'après Santé publique France, 2021 (10)



Le variant Delta représentait 99,8 % des virus séquencés sur les prélèvements interprétables de la dernière enquête Flash (du 15 au 17 novembre 2021).

**En France, au 09 décembre 2021 à 16h00, le variant Omicron a été détecté chez 59 patients.**

## Données issues du Royaume Uni relatives au variant Omicron<sup>22</sup>

Les premières données relatives à la propagation du variant Omicron montrent un **doublément tous les deux à trois jours avec une prédominance attendue avant Noël au Royaume-Uni d'après les travaux conduits par le Pr. Ferguson** (membre du Scientific Advisory Group for Emergencies (Sage) et directeur du groupe en charge des modélisations à l'Imperial College de Londres).

Il semble par ailleurs que la part des infections asymptomatiques soit supérieure avec le variant omicron mais cela doit également être confirmé.

Les données préliminaires conduites suggèrent que l'efficacité de deux doses du vaccin Comirnaty contre les formes symptomatiques de la maladie pourraient être réduite comparativement à son efficacité contre les autres variants. L'efficacité contre les formes sévère pourrait toutefois être maintenue à un niveau élevé mais cela doit être confirmé.

Ainsi, les premières données d'efficacité vaccinale en vie réelle disponibles (test negative case-control design), issues d'une publication en *preprint* (11), suggèrent un maintien de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques non graves d'infection à SARS-CoV-2 dues au variant Omicron à 80 % à 1-2 mois, avec toutefois une chute de l'efficacité vaccinale à 34 % à partir du 4<sup>ème</sup> mois après la deuxième dose d'un vaccin Pfizer, et une remontée à 75 % deux semaines après une dose de rappel.

Les données permettant de conclure formellement sur ces niveaux d'efficacité ne pourront pas être disponibles avant plusieurs semaines.

Dans ce contexte, le Pr Ferguson s'est exprimé pour recommander de mettre en œuvre toutes les mesures permettant de freiner la circulation du virus, en particulier le renfort de gestes barrières et des mesures de distanciation physique ainsi que l'augmentation de la couverture vaccinale des personnes n'ayant pas encore pu bénéficier d'une dose de rappel.

## 1.2.2. Epidémiologie de l'infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant

### 1.2.2.1. Données françaises

#### Taux d'incidence, de prévalence et de positivité des cas de Covid-19 confirmés chez les enfants

Selon le point épidémiologique Covid-19 en S48, publié par Santé publique France avec des données au 08 décembre 2021, le taux d'incidence hebdomadaire/100 000 habitants était en forte augmentation dans toutes les classes d'âge, notamment chez les 0-9 ans (578, +48 %) et les 10-19 ans (529, +53 %). Chez les 6-10 ans (élèves de primaire), le taux d'incidence atteignait 988 (+48 %) avec un taux de dépistage de 18 977/100 000 (+44 %) (10).

---

<sup>22</sup> <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk>



## Évolution des taux d'incidence (pour 100 000 habitants) par semaine et par classe d'âge, depuis la semaine 37, France (données au 08 décembre 2021)

45	32	35	27	29	38	48	55	80	109	142	211	90 ans et +
32	26	25	26	35	43	43	56	67	85	118	146	80-89 ans
34	32	31	33	43	56	63	80	99	133	183	222	70-79 ans
40	33	30	29	37	47	57	81	108	155	238	311	60-69 ans
51	42	37	35	39	46	58	83	116	178	278	389	50-59 ans
77	63	54	48	53	61	72	110	146	225	375	546	40-49 ans
111	84	69	64	67	72	85	132	181	269	422	628	30-39 ans
98	73	61	58	61	57	69	105	151	218	321	455	20-29 ans
89	72	61	49	50	58	58	81	112	195	345	529	10-19 ans
94	70	51	41	44	52	44	66	106	211	391	578	0-9 ans
73	57	48	44	48	55	62	91	125	194	312	448	Tous âges
S37	S38	S39	S40	S41	S42	S43	S44*	S45*	S46	S47	S48	

Source : SI-DEP

\*S44 et S45 : taux corrigés pour l'effet des jours fériés (1<sup>er</sup> et 11 novembre).



Figure 1 : Évolution des taux d'incidence (pour 100 000 habitants) par semaine et par classe d'âge, depuis la semaine 37, en France (données au 8 décembre 2021) d'après Santé publique France, 2021 (10).

### Focus sur les différentes tranches d'âge scolaire

Les taux d'incidence (Figure 2) et de positivité (Figure 3) sont à interpréter avec précaution car les taux de dépistage évoluent fortement dans le temps, en particulier chez les enfants, où le taux de dépistage est fortement influencé par les opérations de dépistage en milieu scolaire.

Globalement, les taux d'incidence des différentes classes d'âge évoluent de façon similaire. On note cependant des particularités pour la classe d'âge des 6-10 ans (niveau élémentaire) ; Depuis la semaine 2021-36, c'est la classe d'âge avec le plus fort taux d'incidence.

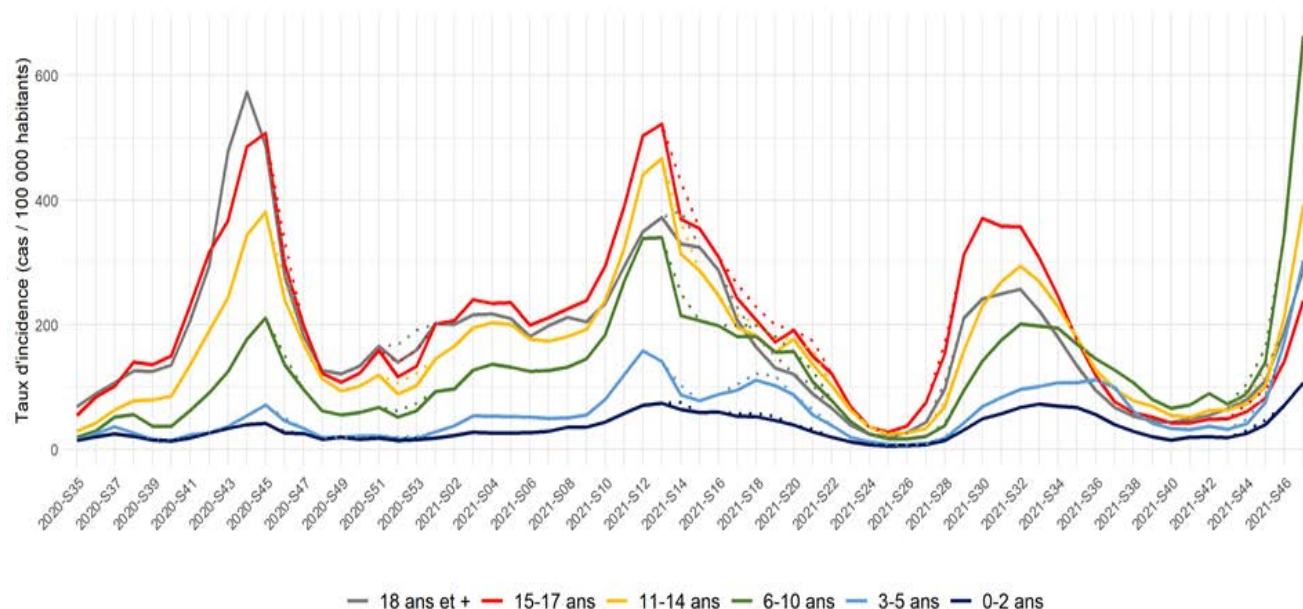


Figure 2 : Taux d'incidence par classe d'âge, semaines 35-2020 à 47-2021 – France (Données SI-DEP). Les valeurs corrigées pour les jours fériés sont en pointillé (Données santé publique France non publiées)

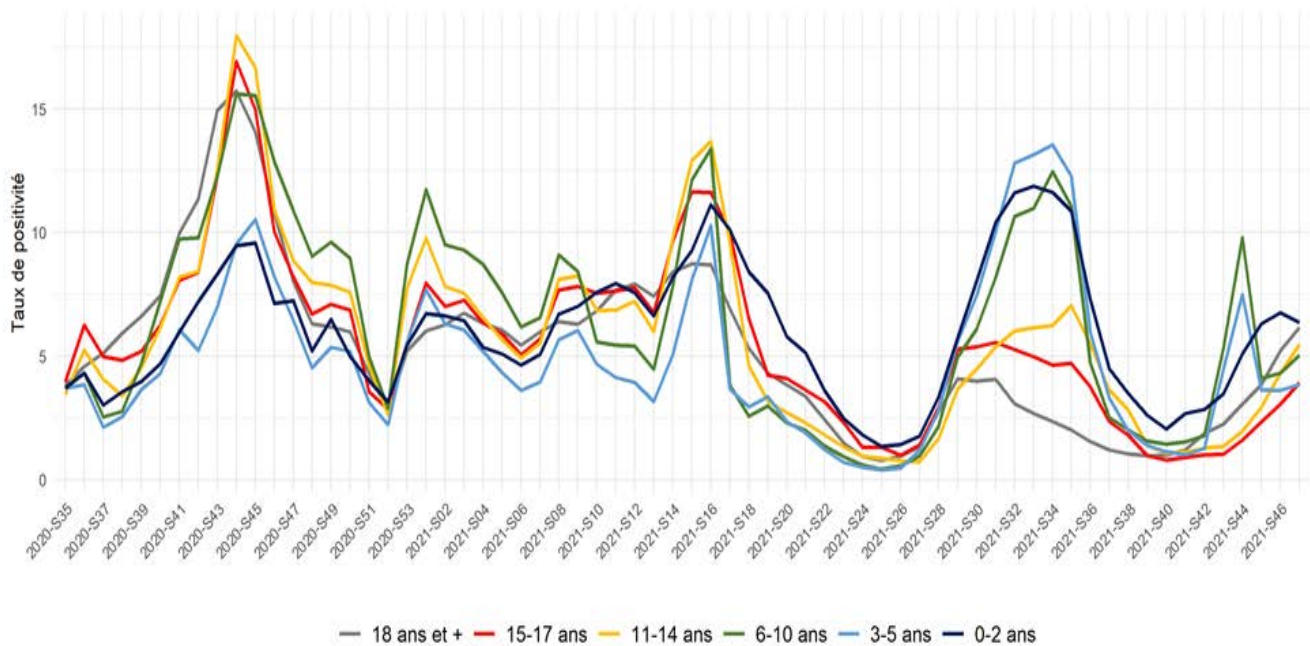


Figure 3 : Taux de positivité par classe d'âge, semaines 35-2020 à 47-2021– France (Données SI-DEP) (Données santé publique France non publiées)

Les indicateurs chez les enfants symptomatiques sont moins impactés par l'évolution des stratégies de dépistage. Les classes d'âge 6-10 et 11-14 ans sont désormais celles avec le plus fort taux de positivité des personnes symptomatiques

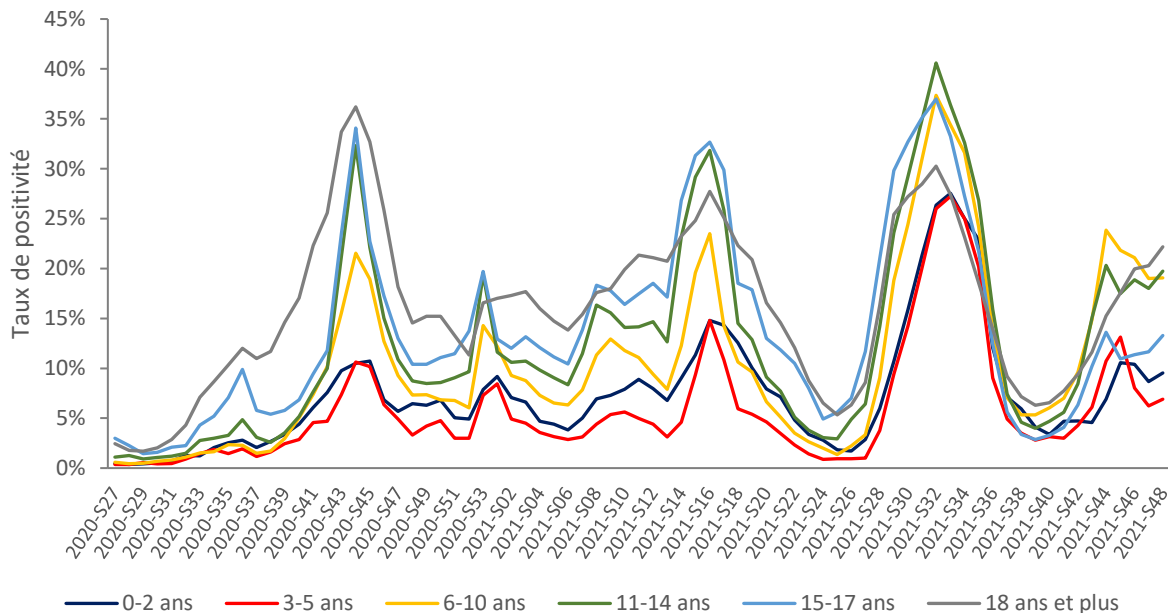


Figure 4 : Taux de positivité des dépistages de personnes symptomatiques par classe d'âge, semaines 33-2020 à 48-2021– France (Données SI-DEP) (Données santé publique France non publiées)

### Comparaison des enfants âgés de 5-11 ans et 12-17 ans

Jusqu'en août 2021, les tendances évolutives des taux d'incidence hebdomadaires des cas symptomatiques ont été comparables chez les 5-11 ans et les 12-17 ans avec des taux d'incidence chez les 12-17 ans systématiquement supérieurs à ceux des 5-11 ans.



Depuis début septembre 2021, les taux d'incidence hebdomadaires des cas des 5-11 ans sont supérieurs à ceux des 12-17 ans (Figure 5) et ceux des cas symptomatiques sont comparables et deviennent supérieures à partir du mois de novembre (Figure 6). Ceci n'avait jamais été observé auparavant et est très vraisemblablement en lien avec la mise en place de la vaccination des 12-17 ans au 15 juin 2021, qui a rapidement atteint des niveaux élevés de couverture.

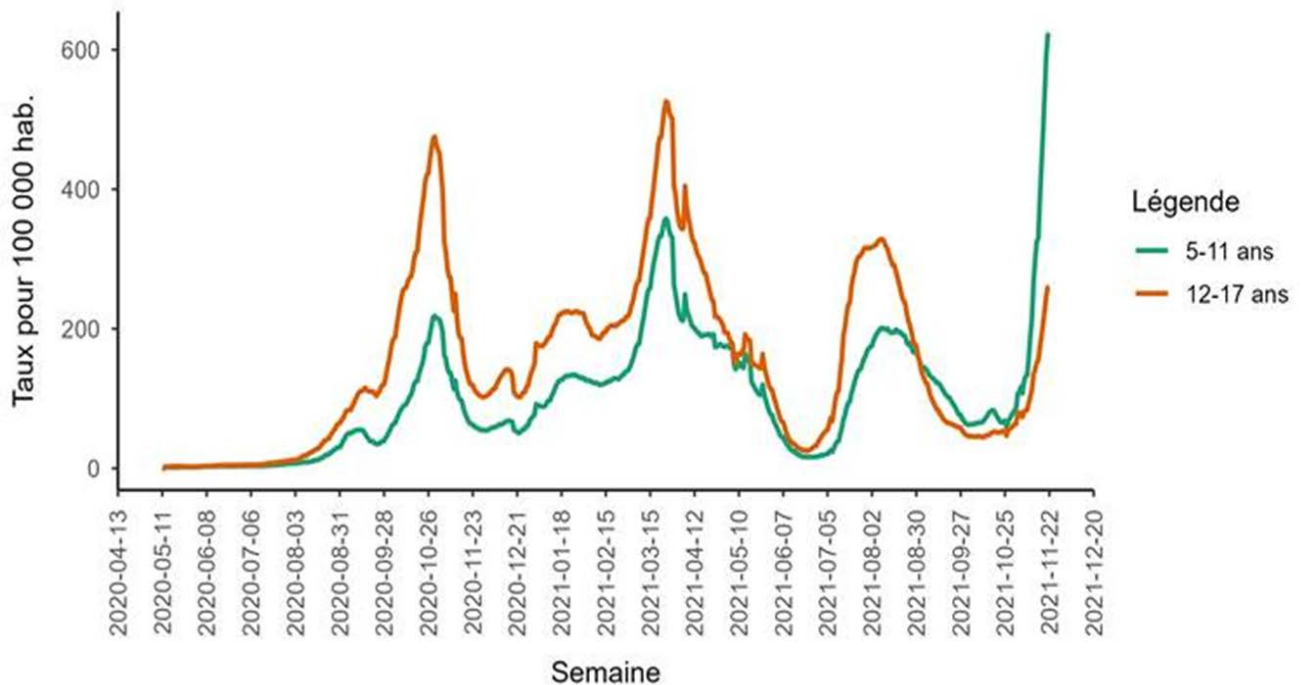


Figure 5 : Évolution du taux d'incidence des cas chez les 5-11 ans et les 12-17 ans (données du 11 mai 2020 au 28 novembre 2021, semaines glissantes, source : SIDEP), France entière

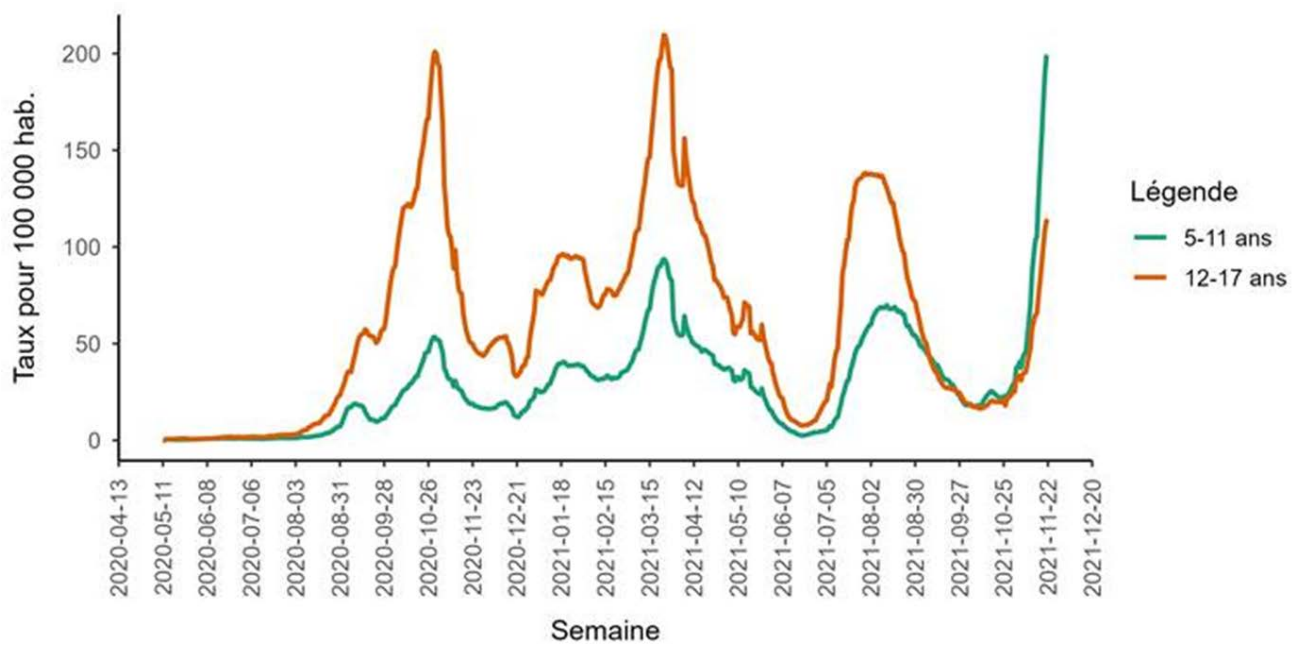
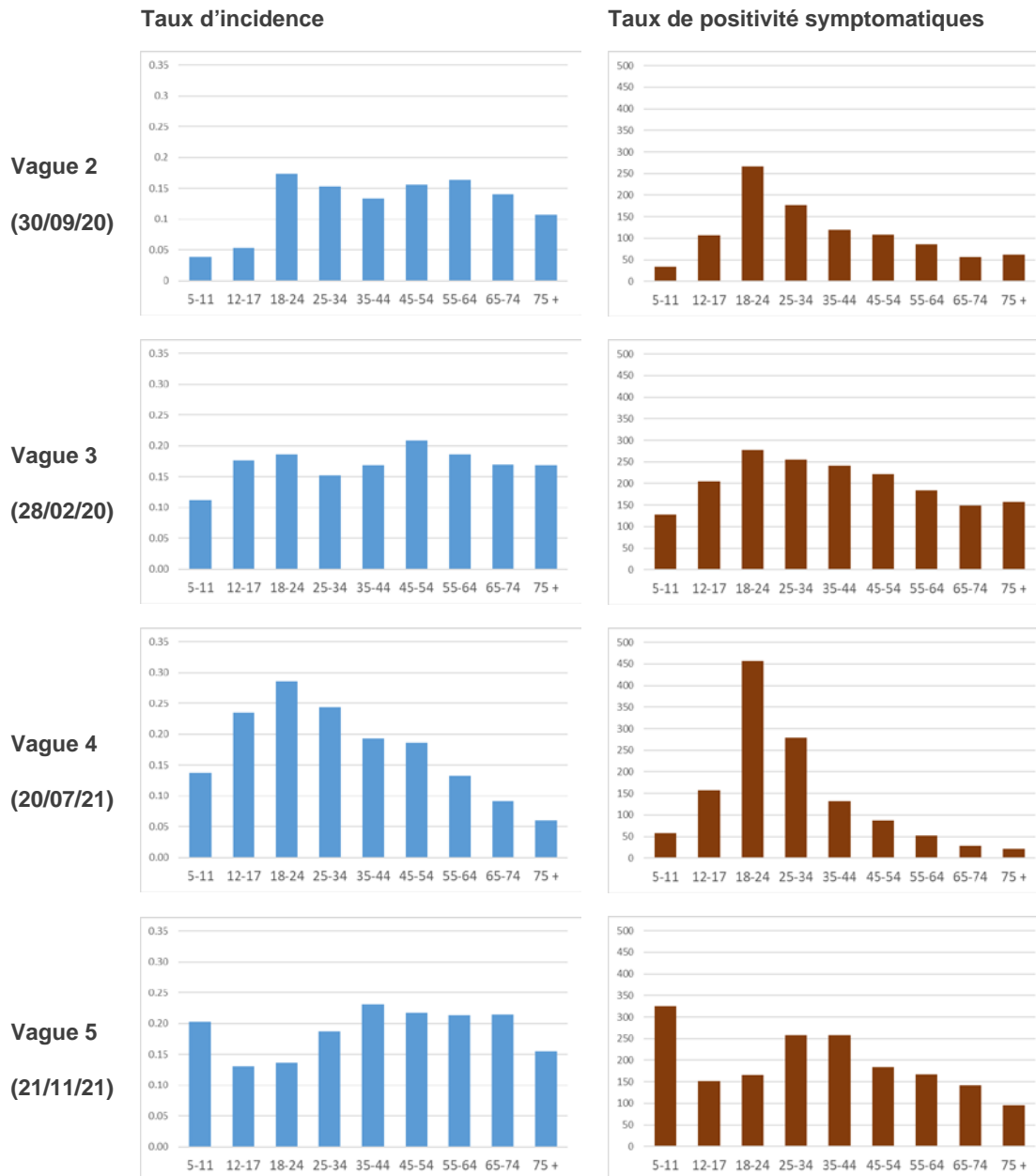


Figure 6 : Évolution du taux d'incidence des cas symptomatiques chez les 5-11 ans et les 12-17 ans (données du 11 mai 2020 au 28 novembre 2021, semaines glissantes, source : SIDEP), France entière

## Indicateurs épidémiques par âge en phase croissante des vagues

Les graphiques ci-dessous permettent de comparer par classe d'âge à partir de cinq ans deux indicateurs : le taux d'incidence (nombre de cas pour 100 000 habitants) et le taux de positivité des personnes symptomatiques lors des vagues 2 à 5. Pour chaque vague les données sont celles d'une semaine glissante lors de la phase croissante (Données Santé publique France non publiées).



L'enquête de séroprévalence conduite par SpF avec le CNR des virus respiratoires et les laboratoires Eurofins Biomnis et Cerba pour la semaine 23 (7 au 13 juin 2021) a été réalisée juste avant l'extension des recommandations vaccinales aux 12-17 ans. Les enfants présentant une sérologie SARS-CoV-2 positive à cette date sont donc ceux ayant été exposés au virus depuis le début de l'épidémie (12).

À cette date, environ 16 % des enfants âgés de 5 à 11 ans et environ 23 % chez les enfants âgés de 12 à 17 ans présentaient une sérologie SARS-CoV-2 positive, soit un ratio de 1,4 entre les deux tranches d'âge.

À la même date, le taux d'incidence cumulé (cas pour /100 000 habitants) des cas symptomatiques déclarés dans SI-DEP depuis le début de l'épidémie était de 1 347 chez les enfants de 5 à 11 ans et de 3 565 chez les enfants âgés de 12 à 17 ans, soit un ratio de 2,6 entre les deux tranches d'âge.

Il y a donc proportionnellement plus de séroconversions que de cas symptomatiques chez les enfants de 5 à 11 ans. Ceci plaide en faveur d'une fréquence plus importante des formes asymptomatiques chez les enfants les plus jeunes.

### Focus sur les différentes tranches d'âge scolaire

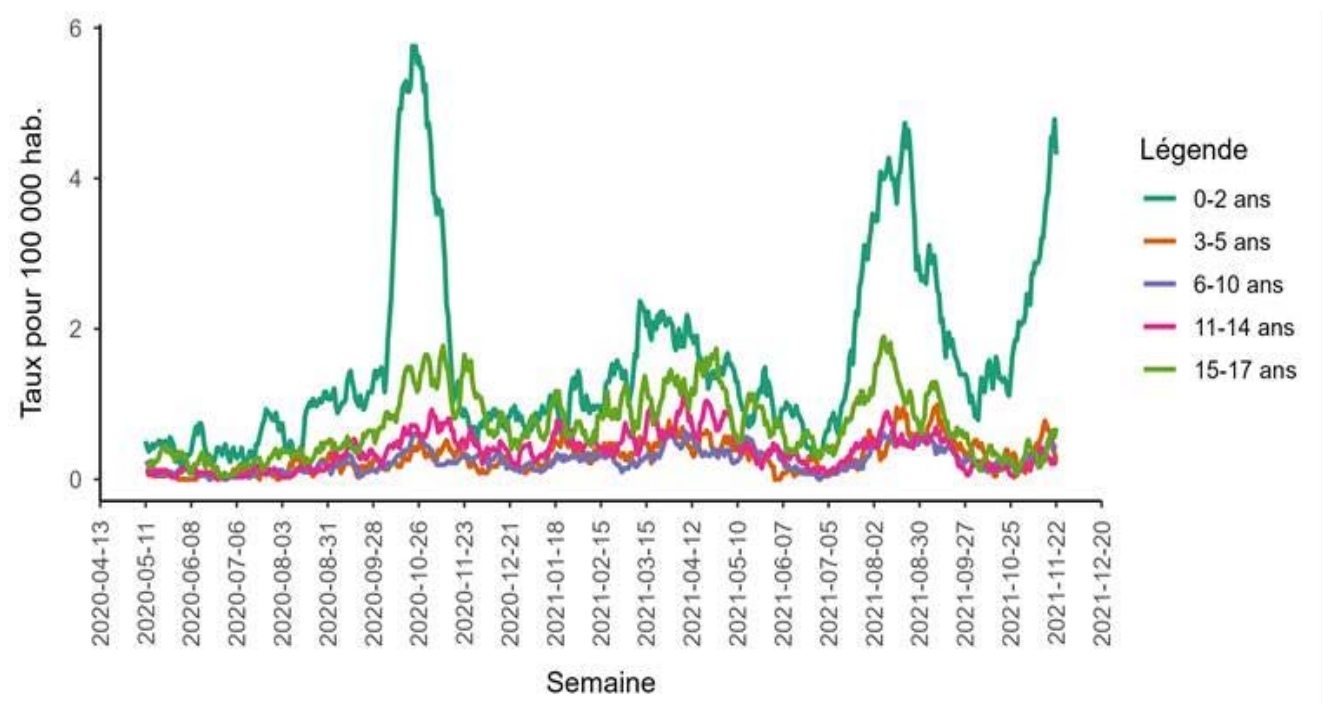


Figure 7 : Évolution du taux de nouvelles hospitalisations selon les classes d'âge scolaire ans (données du 02/03/2020 au 28/11/21, semaines glissantes, source : SI-VIC), France entière (Données Santé publique France non publiées)

### Comparaison des enfants âgés de 5-11 ans et 12-17 ans

Chez les 5-11 ans, entre le 02 mars 2020 et le 31 octobre 2021, 1 284 hospitalisations ont été rapportées dans la base SI-VIC dont 511 en 2020 (correspondant à un taux d'hospitalisation annuel de 8,9 pour 100 000 enfants de 5-11 ans) et 773 en 2021. Parmi ces 1 284 hospitalisations, 226 concernaient des admissions en soins critiques (124 en 2020 et 102 en 2021). Les hospitalisations chez les 5-11 ans représentaient 0,3 % de l'ensemble des hospitalisations et les admissions en soins critiques 0,2 % de l'ensemble des admissions en soins critiques.

Chez les 12-17 ans, entre le 02 mars 2020 et le 31 octobre 2021, 2 458 hospitalisations ont été rapportées dans la base SI-VIC dont 1 011 en 2020 (correspondant à un taux d'hospitalisation annuel de 24,2 pour 100 000 enfants de 12-17 ans) et 1 447 en 2021. Parmi ces 2 458 hospitalisations, 354 concernaient des admissions en soins critiques (159 en 2020 et 195 en 2021). Les hospitalisations chez les 12-17 ans représentaient 0,5 % de l'ensemble des hospitalisations et les admissions en soins critiques 0,4 % de l'ensemble des admissions en soins critiques.

Jusqu'en août 2021, les tendances évolutives des taux hebdomadaires de nouvelles hospitalisations ont été comparables chez les 5-11 ans et les 12-17 ans avec des taux d'hospitalisation chez les 12-17 ans systématiquement supérieurs à ceux des 5-11 ans (Figure 8). Les nombres de nouvelles

admissions en soins critiques sont restés faibles dans les deux classes d'âge, avec en moyenne 4 admissions en soins critiques par semaine chez les 12-17 ans et moins de 3 chez les 5-11 ans.

Depuis mi-septembre 2021, les taux hebdomadaires de nouvelles hospitalisations des 12-17 ans sont comparables à celui des 5-11 ans.

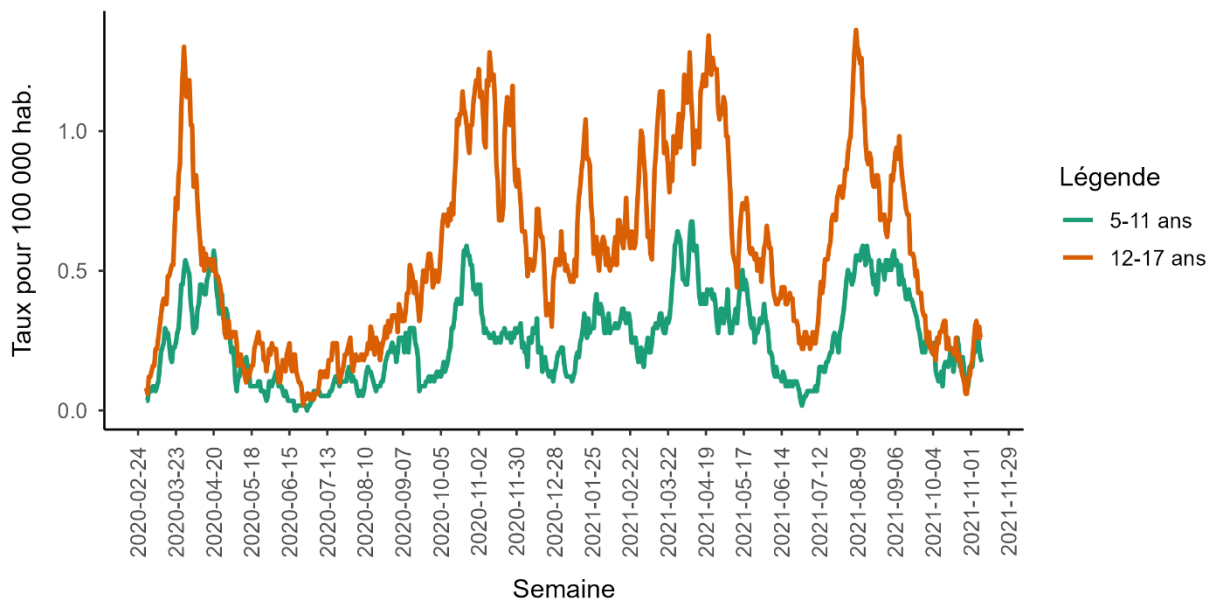


Figure 8 : Évolution du taux de nouvelles hospitalisations chez les 5-11 ans et les 12-17 ans (données du 02 mars 2020 au 19 novembre 2021, semaines glissantes, source : SI-VIC), France entière

### 1.2.2.2. Comparaison aux données étrangères

#### États-Unis

Cette comparaison est limitée par la disponibilité dans le domaine public des données nord-américaines. Les CDC ont présenté lors de la réunion de l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) du 02/11/21 des données sur le nombre d'hospitalisations et de décès chez les enfants âgés de 5 à 11 ans entre le 01/01/2020 et le 16/10/2021 (13). 94 décès ont été notifiés. Rapportés à la population 2019 des 5-11 ans aux États-Unis (28 446 096, Source US Census Bureau), cela correspond à un taux de décès de 0,33 pour 100 000 enfants. Durant une période comparable, 3 décès ont été identifiés en France pour une population au 01/01/2020 de 5 762 420 enfants de 5-11 ans (Source Insee), soit un taux de décès de 0,052/100 000. Le ratio des taux de décès États-Unis/France est de 6,3.

En ce qui concerne les hospitalisations, les CDC ont estimé que plus de 8 300 enfants de cette tranche d'âge ont été hospitalisés depuis le début de l'épidémie, soit un taux d'hospitalisation de plus de 29,2 pour 100 000 enfants. En France, durant une période comparable, le taux d'hospitalisations cumulé dans cette même tranche d'âge, calculé sur la base des 1284 hospitalisations recensées dans la base SI-VIC, est de 22,3 pour 100 000 enfants, correspondant à un ratio de taux d'hospitalisations États-Unis/France d'au moins 1,3.

Le fait que le ratio États-Unis/France pour les décès soit près de 5 fois plus élevé que celui pour les hospitalisations, alors que le taux d'hospitalisation est proche, pourrait peut-être s'expliquer par un moindre recours à l'hôpital aux États-Unis qu'en France, à sévérité identique, lié à de possibles contraintes d'accessibilité ou à des politiques de prise en charge différentes entre les deux pays. A noter que dans les données de l'étude COVID-NET, consistant en une surveillance active sentinelle de la

COVID-19 et de ses complications, menée dans plus de 250 hôpitaux de 14 Etats, 68 % des hospitalisations ont concerné des enfants issus des communautés hispaniques ou afro-caribéennes (13) et qu'un pourcentage similaire des enfants hospitalisés pour COVID-19 présentait au moins une comorbidité, essentiellement maladie pulmonaire chronique (le plus souvent asthme) et obésité. La comparaison des taux de décès entre les deux pays, même si l'exhaustivité du recueil de ces événements n'est peut-être pas totale en France, malgré les différentes sources utilisées, est en faveur d'un fardeau de la COVID-19 chez l'enfant aux États-Unis, en termes de mortalité, très supérieur à celui observé en France.

## Royaume-Uni

Depuis mai 2020, le projet REACT-1 (*Real-time Assessment of Community Transmission-1*) étudie chaque mois la circulation du SARS-CoV-2 en Angleterre. A chaque itération de l'étude, il est proposé à un échantillon aléatoire et représentatif de la population de réaliser un auto prélèvement naso-pharyngé, qui sera analysé par PCR. Lors de l'itération 15a (octobre 2021), 67 208 prélèvements ont été obtenus. Du fait du mode d'échantillonnage, et à la différence des données des programmes de diagnostic, les résultats de cette étude ne sont pas biaisés par l'évolution des politiques de diagnostic ou des comportements individuels (14).

Lors des deux dernières itérations de l'étude (round 14 et round 15a), a été observée une distribution des prévalences par âge qui n'avait jamais été observée auparavant : c'est désormais chez les plus jeunes (5-12 ans et 13-17 ans) que la prévalence est la plus forte. Cette différence est très marquée et statistiquement significative (Figure 9). Ensuite, les autres classes d'âge avec des prévalences élevées sont celles des parents de ces enfants (35-44 et 45-54 ans). Ceci a été observé dans un contexte de faible taux de vaccination des 12-17 ans (les 12-15 ans ne recevant qu'une dose) et de non vaccination des moins de 12 ans. (Figure 10, Figure 11). Depuis le round 13, le variant Delta et ses sous-lignées représentent 100 % des souches caractérisées dans cette étude.

Les auteurs de l'étude, concluent que « Il semble donc probable que la forte prévalence de l'infection chez les enfants d'âge scolaire ait contribué à faire augmenter les taux d'infection dans d'autres groupes d'âge, y compris les plus vulnérables (65 ans et plus), où les taux de positivité sur écouvillon ont approximativement doublé entre les itérations 14 et 15a ».



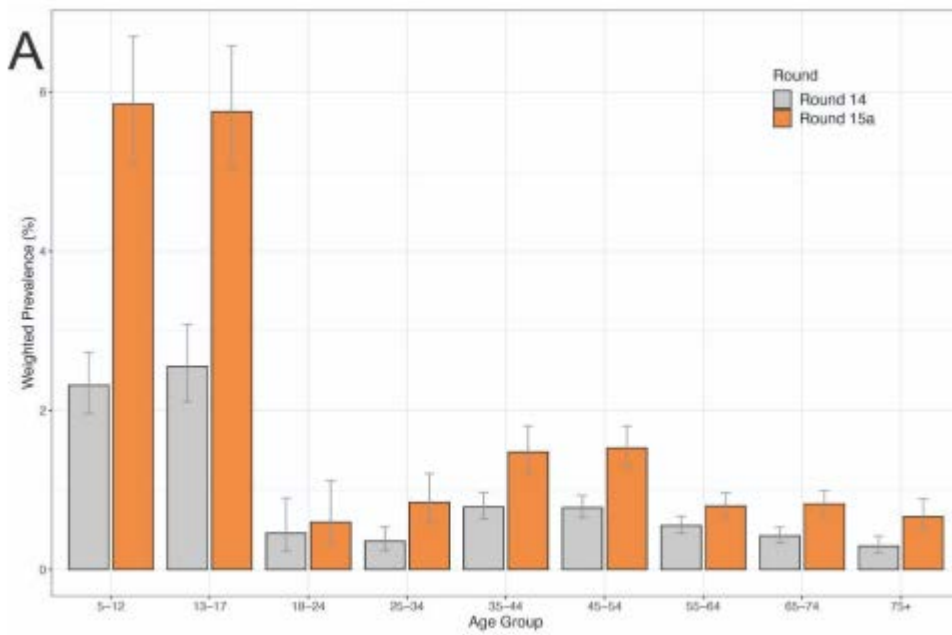


Figure 9 : Prévalence du SARS-CoV-2 par tranche d'âge en Angleterre en octobre 2021 (Étude REACT-1 rounds 14 et 15b, PCR sur prélèvements naso-pharyngés) d'après Chadeau-Hyam *et al.*, 2021 (14)

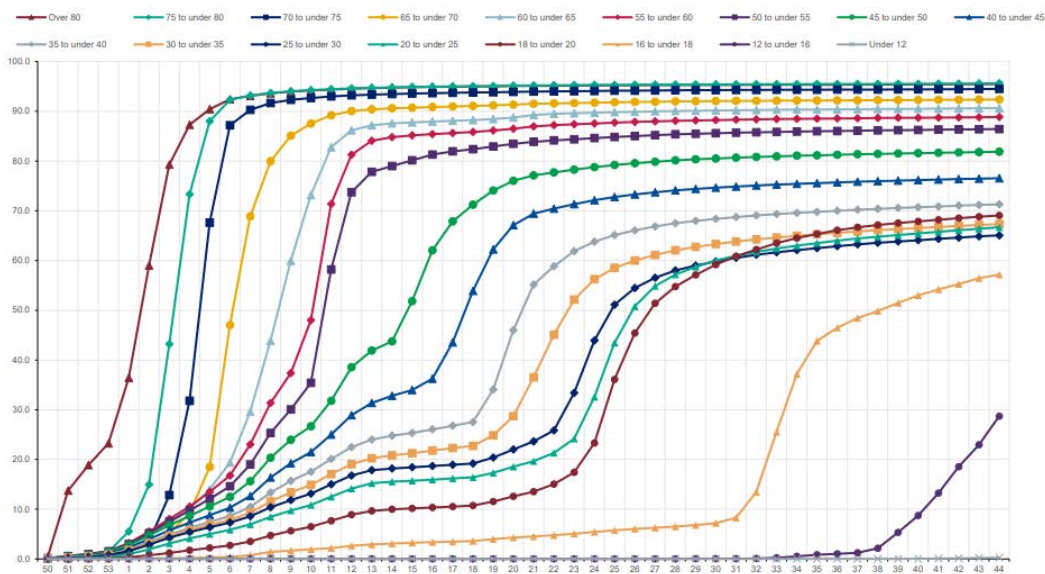


Figure 10 : Évolution de la couverture vaccinale une dose en Angleterre, par tranches d'âge. (Round 14 de REACT-1=semaines 36 à 39, Round 15a = semaines 42 et 43) d'après Chadeau-Hyam *et al.*, 2021 (14)

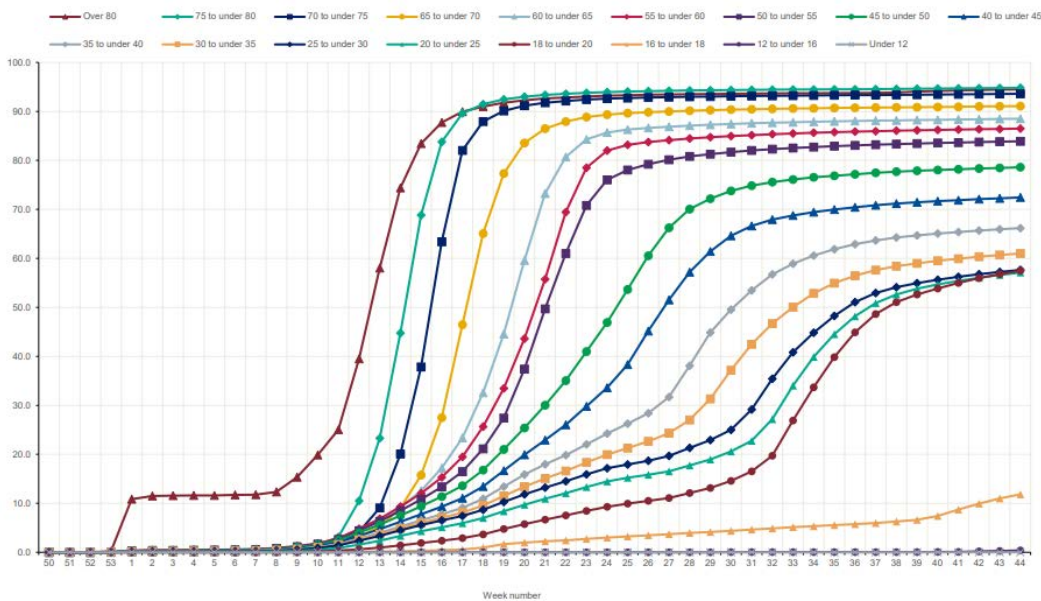


Figure 11 Évolution de la couverture vaccinale deux doses en Angleterre, par tranches d'âge. (Round 14 de REACT-1=semaines 36 à 39, Round 15a = semaines 42 et 43) d'après Chadeau-Hyam *et al.*, 2021 (14)

### Données issues de 10 pays de l'UE

Les analyses des données poolées déclarées par 10 pays de l'UE (15) (Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Suède) au système européen de surveillance (TESSy) ont montré que le taux de notification hebdomadaire des cas symptomatiques de COVID-19 a fortement augmenté dans tous les groupes d'âge à partir de juillet 2021 (figure 12). **Parmi les enfants âgés de 5 à 11 ans, le taux de notification a augmenté entre le 5 juillet et le 3 octobre 2021, passant de 5,9 à 65,0 pour 100 000 habitants** (soit une multiplication par 11). Dans la même période, le groupe d'âge des 5-11 ans, qui représente 6,6 % de la population combinée de ces pays, est passé de 3,8 % à 11,2 % des cas symptomatiques hebdomadaires, soit une multiplication par 3 avec **une surreprésentation de cette tranche d'âge (figure 12)**.

Deux facteurs peuvent expliquer l'augmentation de la circulation globale du SRAS-CoV-2 chez les enfants : l'émergence du variant Delta hautement transmissible et l'augmentation de la couverture vaccinale à partir de 12 ans.

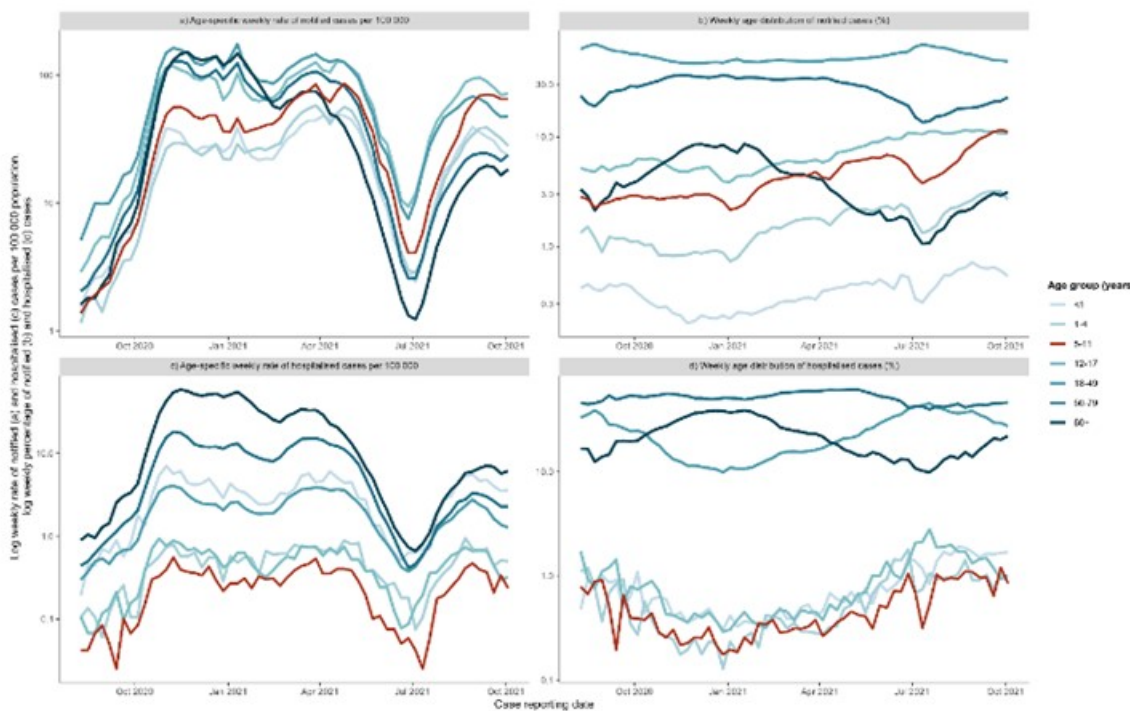


Figure 12 : Taux hebdomadaire et répartition par âge des cas symptomatiques notifiés et hospitalisés signalés au TESSy pour 100 000 personnes du 3 août 2020 au 3 octobre 2021

L'hospitalisation des enfants diagnostiqués avec COVID-19 a également augmenté. Pour les cas symptomatiques signalés dans la même période (5 juillet au 3 octobre 2021), le taux hebdomadaire de cas hospitalisés chez les enfants âgés de 5 à 11 ans est passé de 0,025 à 0,24 pour 100 000 habitants, soit une multiplication par neuf (Figure 12). En même temps, ce groupe est passé de 0,3 % à 0,8 % des cas d'hospitalisation hebdomadaire, soit une multiplication par 2,7 (Figure 12).

**Parmi les 65 800 cas symptomatiques âgés de 5 à 11 ans qui ont été notifiés au cours de cette période, 399 ont été hospitalisés (risque : 0,61 % ; IC à 95 % : 0,55-0,67 %) et 42 ont été hospitalisés pour des formes sévères (risque chez les tous les cas : 0,06 % (IC à 95 % : 0,05-0,09 %) ; risque parmi les cas hospitalisés : 10,5 % (IC à 95 % : 7,7-14,0 %). Il n'y avait pas de différences dans la répartition selon le sexe de ces résultats (chi-carré  $p > 0,22$ ).**

Les comorbidités, les plus fréquemment rapportées chez ces enfants étaient le diabète, le cancer et les maladies cardiaques.

**Il est à noter que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité.**

Les décès étaient extrêmement rares (deux signalés).



## Conclusion

En France, depuis le début de l'épidémie chez les 5-11 ans, sur les 5,77 millions d'enfants de cette classe d'âge :

- 540 942 cas de Covid-19 confirmés ont été enregistrés dans la base SI-DEP, parmi lesquels (28 %) étaient symptomatiques ;
- 1 399 hospitalisations ont été rapportées dans la base SI-VIC (correspondant à un taux d'hospitalisation annuel de 8,9 pour 100 000 enfants de 5-11 ans) dont 238 concernaient des admissions en soins critiques ;
- Trois décès d'enfants de 5 à 11 ans ont été recensés depuis mars 2020 : un décès par PIMS (le seul décès identifié en France) et 2 décès au cours d'une infection SARS-CoV-2 aigüe (un enfant avec plusieurs infections virales ou bactériennes sévères et un enfant présentant de lourdes comorbidités). Un décès est survenu en 2020 (PIMS) et les deux autres sont survenus au cours du premier semestre 2021.

**Le SARS-CoV-2 affecte donc peu les enfants de cette classe d'âge.**

Il y a proportionnellement plus de séroconversions que de cas symptomatiques chez les enfants de 5 à 11 ans. **Ceci plaide en faveur d'une fréquence plus importante des formes asymptomatiques dans cette tranche d'âge.**

**Les données récentes issues de 10 pays de l'UE** (Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Suède) ont montré que **le taux de notification hebdomadaire des cas symptomatiques de COVID-19 a fortement augmenté entre le 5 juillet et le 3 octobre 2021 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, (multiplication par 11), avec une surreprésentation de cette tranche d'âge. Le taux de notification des cas d'enfants hospitalisés pour Covid-19 a également augmenté (multiplication par neuf).**

**Il est à noter que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité.**

Les décès étaient extrêmement rares (deux signalés).

**Deux facteurs peuvent expliquer l'augmentation de la circulation globale du SRAS-CoV-2 chez les enfants : l'émergence du variant Delta hautement transmissible et l'augmentation de la couverture vaccinale à partir de 12 ans. Et la non vaccination des enfants plus jeunes.**

### 1.2.3. Transmission du SARS-CoV-2 chez l'enfant

Le rôle joué par les enfants dans la dynamique de transmission du virus ainsi que son impact communautaire restent encore débattus. Les études et revues de la littérature sur la transmission du virus, aux enfants et par les enfants, que ce soit au sein des établissements scolaires ou des foyers, ont montré des résultats divergents.

Une précédente analyse des données de la littérature sur la transmission chez les adolescents, inclus dans la recommandation de la HAS relative à la place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans au mois de juin 2021 (7), concluait que **1)** la transmission chez l'adolescent n'était pas un facteur majeur de transmission dans la communauté et que les adolescents ont tendance à contracter l'infection auprès d'autres membres du foyer, notamment les adultes, plutôt que d'introduire l'infection

dans le foyer, **2)** pour transmission en milieu scolaire : la source de transmission tend à se porter sur les adultes plutôt que sur les jeunes élèves.

Ainsi, la partie qui suit met l'accent sur les publications récentes depuis cette recommandation de la HAS de juin 2021. Le ou les variants en circulation au moment des études ont été précisés dès lors que les données sont disponibles. En effet, l'émergence puis la prédominance du variant delta, vraisemblablement plus transmissible, peut jouer un rôle important dans la dynamique de transmission.

En ce qui concerne la sensibilité des enfants, mais également la transmission ultérieure, une revue a fait état de la littérature des études publiées au début de la pandémie (avant l'émergence du variant delta). Cette revue incluait 128 études dans une synthèse qualitative suivie d'une méta-analyse de 29 études, avec pour objectif d'identifier le rôle des enfants dans la dynamique de l'épidémie (16). Toutefois, des taux d'attaque (TA) spécifiques à l'âge, à partir d'études de recherche de contacts ont été rapportés dans seulement 5 études, avec des TA très variable d'une étude à l'autre et d'un pays à un autre chez les enfants de moins de 10 ans. En ce qui concerne la séroprévalence, une seule étude, menée en Suisse, rapportant une séroprévalence spécifique à l'âge a été identifiée dans cette revue. Celle-ci, ayant été menée au début de l'épidémie, rapporte chez les enfants de 5 à 9 ans un risque significativement plus faible d'être séropositifs (RR : 0,32, IC 95 % : 0,11 ; 0,63) par rapport aux adultes (17). Les écoles étaient fermées au moment de l'étude ce qui aurait pu diminuer l'exposition au virus.

Cette revue, menée sur la période de début de la pandémie, a mis en évidence une **proportion importante d'enfants positifs aux tests mais asymptomatiques, estimée à 21,1 % (IC à 95 % : 14,0 ; 28,1 %)**. Les cas asymptomatiques constituent un des facteurs qui contribuent à la transmissibilité du SRAS-CoV-2 comme rapporté dans deux études conduites aux États-Unis et au Canada (18). En effet, chez les personnes asymptomatiques, l'excrétion virale au niveau des voies respiratoires hautes peut être similaire à celle des patients symptomatiques, pouvant ainsi favoriser la transmission (19). À l'inverse, une étude allemande a montré que la prévalence de l'infection chez les enfants asymptomatiques âgés de 0 à 18 ans déjà hospitalisés pour une cause autre que la Covid-19 ou avant une hospitalisation était faible, 0,4% des 5 730 patients (20). De plus, cette étude a mis en exergue la proportion importante de patients, 45,5% (10/22), avec une maladie chronique sous-jacente chez ceux testés positifs. Il est cependant nécessaire de rappeler que la sélection des enfants dans cette étude était restreinte à ceux déjà hospitalisés ou aux enfants avant leur admission à l'hôpital.

Les résultats préliminaires d'une étude menée sur la base du volontariat, cette fois-ci après réouverture des écoles au Canada a montré une séroprévalence moyenne parmi les enfants participants de 5,8 % (95/1 632) lors du premier tour de l'étude (21). De plus, cette étude a montré que la séroprévalence a augmenté rapidement avec le temps, allant de 3,3 % pour la période d'octobre à novembre 2020 à 8,9 % pour la période de février à avril 2021, probablement dû à l'émergence du variant alpha.

Une étude menée en Allemagne sur la survenue d'un foyer épidémique au sein de 3 halte-garderies (22), causé par le variant alpha et dont les cas index étaient des adultes, a montré un taux d'attaque secondaire variable d'une garderie à l'autre, allant de 17% (IC 95% : 9 ; 28) à 37 % (IC 95% : 26 ; 49). Cette étude suggérait ainsi que **la susceptibilité, aussi bien que la contagiosité des enfants âgés de 1 à 6 ans étaient sensiblement élevées et de même ampleur que pour les adultes**, cela par rapport ici à la période précédant l'émergence du variant alpha. Dans le même sens, une étude récente menée en Californie (23), au sein d'une école primaire a observé une susceptibilité des enfants, avec un taux d'attaque du variant delta de 50% dans une classe de 24 élèves, montrant de ce fait que **la susceptibilité des enfants au variant delta rejoint celle des adultes**. La transmission peut ainsi être importante et il faut également noter dans cette étude que le cas index identifié était un adulte, en l'occurrence un professeur non vacciné et n'ayant pas respecté les mesures barrières

contrairement aux recommandations. **Ainsi, il ressort de ces deux études, que la principale source de transmission en milieu scolaire semble être plus souvent les adultes que les enfants.**

Une deuxième revue récente de la littérature, effectuée sur la période allant du mois de décembre 2020 au mois d'avril 2021 dans plus de 30 pays et incluant 90 études, fait également l'état de l'incidence du virus au sein des écoles et d'autres groupes (24). Les résultats montraient, d'une part, que le **taux d'attaque secondaire en milieu scolaire des enfants et des adolescents n'était pas significativement différent de celui des adultes** (OR = 0,84, IC à 95 % : 0,62 ; 1,14). D'autre part, **le risque de contracter l'infection en milieu scolaire était également plus faible chez les enfants par rapport au risque dans la communauté, notamment au sein du foyer** (OR = 0,45, IC à 95 % : 0,39 ; 0,51). A l'inverse, Chadeau-Hyam *et al.* (25), dans leur étude effectuée après la rentrée du mois de septembre 2021 en Angleterre, alors que le variant delta devenait majoritaire, a retrouvé une prévalence pondérée plus élevée chez les enfants âgés de 5 à 12 ans (N=6458) comparativement aux adultes, notamment ceux âgés de 75 et plus (N=10.174), avec, respectivement, une prévalence de 2,32 % (IC à 95 % : 1,96 % ; 2,73 %) et 0,29 % (IC à 95 % : 0,20 % ; 0,42 %). Ces résultats pourraient suggérer une plus grande sensibilité au variant Delta mais également l'efficacité de la vaccination de la population adulte.

**Plus que le milieu scolaire, les ménages ou foyers sont considérés comme étant des lieux à risque pour la transmission et peuvent jouer un rôle important dans la propagation de l'infection dans la communauté.** Dans la revue de la littérature conduite par Irfan *et al.* (24), précédemment cité, 31 études ont recherché les contacts dans les groupes communautaires, les ménages ou groupes familiaux. L'analyse rapporte des probabilités regroupées d'attaque secondaire chez les enfants et les adolescents, significativement plus faibles que chez les adultes (OR = 0,62, IC à 95 % : 0,46 ; 0,84), avec une grande hétérogénéité entre les études. Les résultats étaient comparables quelle que soit la situation des écoles (ouverture ou fermeture). A l'inverse, l'étude de Loenenbach *et al.* (22), conduite pendant la prédominance du variant alpha a rapporté un taux d'attaque secondaire global élevé au niveau des ménages : 32% (9/28) si le cas contact était un enfant et 39% (25/64) si le cas contact était un adulte. **Les résultats ici semblent suggérer que l'infectiosité des enfants pourrait se rapprocher de celle des adultes.** Ceci diffère légèrement de l'analyse de l'ECDC (26) dans son rapport actualisé, qui concluait que les cas de SRAS-CoV-2 chez les jeunes enfants entraînaient une transmission secondaire moins fréquente que les cas chez les enfants plus âgés et les adultes. Toutefois, il est également noté une augmentation de la probabilité de transmission secondaire pour tous les groupes d'âge, y compris les enfants âgés de 5 à 11 ans, probablement en raison de la transmissibilité plus élevée du variant delta (15).

Toujours en Allemagne, une étude a suivi les enfants et adolescents qui ont fréquenté les cabinets de pédiatrie de trois régions ainsi que leurs parents (27). Les analyses ont rapporté des taux de séroprévalence croissants, allant de 0,5 % au milieu de l'année 2020 à près de 6 % en février 2021. En outre, dans la majorité des familles au moins un parent présentait des signes d'infection, par ailleurs, le risque de séroconversion était d'autant plus élevé lorsque le contact avec des personnes séropositives était retrouvé.

Par ailleurs, une étude évaluant la séroprévalence du SRAS-CoV-2 chez les élèves en Italie a montré un taux de séroconversion globale de 10 % entre septembre 2020 et janvier 2021 avec plus de 60 % des contacts se trouvant au niveau du foyer (28). A noter qu'aucune différence n'a été retrouvée entre les élèves fréquentant les écoles en présentiel et ceux qui sont passés en distanciel pendant cette période.

Une récente méta-analyse incluant les données provenant de 12 pays, dont la France, a montré que seulement 3,8 % des groupes de transmission ont été identifiés comme ayant un cas index pédiatrique (29). En outre, des cas index asymptomatiques ont été identifiés, associés à un taux d'attaque secondaire plus faible chez les contacts par rapport aux cas index symptomatiques ([RR : 0,17 ; IC à 95 %, 0,09 ; 0,29). Par ailleurs, le taux d'attaque secondaire chez les enfants contacts au sein d'un foyer a été plus faible que chez les adultes contacts (RR, 0,62 ; IC 95 %, 0,42 ; 0,91) suggérant une susceptibilité moins importante des enfants. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de l'étude de Dawood *et al.* (30) qui rapportait chez les enfants des taux d'incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2 similaires à ceux des adultes. Il faut cependant noter que dans cette étude, une plus grande proportion d'infections asymptomatiques est également retrouvée chez les enfants.

L'étude de Wiens *et al.* menée aux Etats-Unis avant l'émergence du variant delta, rapporte que, les personnes qui habitent avec un enfant qui va à l'école avait un risque plus élevé de présenter un test PCR positif, et cela, indépendamment du statut vaccinal (31). Cependant, le risque diminue avec le nombre de mesures barrières appliquées au sein de l'établissement scolaire.

En France, les données publiées par Santé publique France en semaine 43 de l'année 2021, montrent un taux d'incidence hebdomadaire de cas confirmés similaires chez les 5-11 ans et 12-17 ans, et cela après la mise en place de la vaccination chez les 12-17 ans mi-juin 2021 (12). Les données de séro-prévalence font état d'un risque d'infection plus faible chez les enfants de 5 à 11 ans par rapport à ceux âgés de 12 à 17 ans et plaident également en faveur d'une fréquence plus importante des formes asymptomatiques chez les plus jeunes.

## Conclusion

Les données de la littérature sur la transmission du SARS-CoV-2 chez l'enfant sont assez hétérogènes et regroupent les études menées à des stades différentes de l'épidémie, ayant ainsi entraîné des mesures de santé publique variables selon les pays. Cependant, à ce jour, elles montrent que la transmission dans ce groupe est un facteur pouvant influencer la dynamique de l'épidémie dans le milieu scolaire comme au sein des ménages même s'il ne représente pas le facteur le plus important.

Toutefois, il est important de noter **que la prévalence dans ce groupe d'âge est en augmentation par rapport à la période de la pandémie où le variant delta n'était pas majoritaire, renforçant par ailleurs les recommandations quant à l'utilité de respecter les gestes barrières.**

En effet, les études portant sur la période où le variant delta était présent voire circulait majoritairement, rapportent globalement que l'incidence de la maladie est plus importante par rapport à la période précédente. Ceci renforce les résultats des études suggérant une transmissibilité élevée du variant delta.

Concernant **la transmission en milieu scolaire, la littérature existante confirme bien que la transmission se produit également au sein de ce dernier.** La transmission en milieu scolaire restait globalement moins importante chez les enfants par rapport aux adultes, ces derniers étant identifiés comme étant la principale source d'infection. **Une attention particulière devra être également portée à l'impact de l'avancée de la campagne de vaccination dans les différentes catégories d'âge sur la dynamique globale de l'épidémie et en lien avec le ou les souches virales en circulation.**

**La prédominance des formes asymptomatiques chez les enfants par rapports aux adultes justifie de les détecter, notamment à l'aide de test de dépistage précoce.**

**Il est toutefois important de noter, comme le montrent les données récentes issues de 10 pays de l'UE, citées dans le paragraphe précédent<sup>23</sup>, que l'augmentation de la circulation globale du SRAS-CoV-2 chez les enfants (contexte de prédominance du variant delta), alors que la couverture vaccinale progresse dans les autres tranches d'âge, a induit une forte augmentation relative de l'incidence des formes symptomatiques (facteur 11) et des hospitalisations (facteur 9) chez les 5-11 ans. Il est important de considérer que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité. Ce phénomène pourrait être amplifié dans les semaines qui viennent, dans le contexte de l'arrivée du variant omicron – hautement transmissible.**

#### **1.2.4. Spécificités de l'immunité naturelle acquise suite à une infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant**

Un état des lieux des connaissances sur les caractéristiques de l'immunité naturelle acquise suite à une infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant a été réalisé afin de déterminer s'il existerait un intérêt spécifique à privilégier la mise en place d'une immunité naturelle collective chez les enfants.

Comparativement aux adultes, la plupart des enfants infectés par le SARS-CoV-2 présentent une forme le plus souvent bénigne, asymptomatique ou responsable de signes cliniques peu spécifiques (toux, fièvre, rhinite et parfois signes digestifs).

##### **1.2.4.1. Réponse immunitaire innée**

Les travaux de Neeland *et al.* (32, 33) ont étudié le profil de la réponse cellulaire chez des enfants et des adultes infectés (RT-PCR positif), vs leurs contacts à des âges respectifs (RT-PCR négatif) en phase aiguë et lors de leur convalescence, jusqu'à 9 semaines post-infection. Comparativement aux adultes infectés, les enfants infectés en phase aiguë présentaient de plus faibles proportions en cellules immunitaires impliquées dans la réponse innée (cellules dendritiques, cellules NK et toutes sous-populations de monocytes), et ce d'autant plus s'ils étaient âgés de moins de 5 ans, suggérant aux auteurs un recrutement de celles-ci vers les sites d'infection tel que le poumon. Ce déséquilibre se restaurait au cours de leur convalescence. Une augmentation de la proportion en neutrophiles activés (CD63+), impliqués dans la réponse anti-virale, était observée chez les enfants infectés en phase aiguë, mais pas chez les adultes infectés.

L'étude longitudinale de Vono *et al.* (34) a exploré le profil de la réponse immunitaire induite chez l'enfant comparativement à celle induite chez l'adulte au sein de clusters familiaux (21 adultes infectés âgés de 20 à 62 ans, et 16 enfants infectés âgés de 0,8 à 16 ans, avec respectivement 5 et 4 cas contrôles), depuis la survenue de l'infection jusqu'à leur convalescence (2 mois post-infection). Toutes les infections étaient modérées, avec moins de symptômes et de durée plus courte pour celles

<sup>23</sup> Les données récentes issues de 10 pays de l'UE (Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Suède) ont montré que le taux de notification hebdomadaire des cas symptomatiques de COVID-19 a fortement augmenté entre le 5 juillet et le 3 octobre 2021 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, (multiplication par 11), avec une sur-représentation de cette tranche d'âge. L'hospitalisation des enfants diagnostiqués avec COVID-19 a également augmenté (multiplication par neuf). Il est à noter que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité. Les décès étaient extrêmement rares (deux signalés).



rapportées chez les enfants comparativement aux adultes du même foyer ou de foyers différents. Aucune différence en termes de charge virale ou de données immunologiques n'a été observée chez les trois enfants asymptomatiques comparativement aux enfants symptomatiques. Au moment du diagnostic et jusqu'à 18 jours après la survenue des symptômes, la charge virale évaluée sur prélèvement nasopharyngé était similaire chez les enfants et les adultes, malgré la différence de symptômes. L'exploration de la réponse immunitaire a montré que les enfants présentaient une réponse innée précoce et robuste, globalement similaire à celle induite chez les adultes. La réponse anti virale observée chez les enfants était plus rapide que celle observée chez les adultes (activation plus transitoire des monocytes et cellules dendritiques). La réponse innée chez l'enfant se résolvait sur la semaine que duraient les symptômes alors qu'elle persistait chez l'adulte.

L'étude de Pierce *et al.* (35) a comparé le profil en cytokines des enfants et de jeunes adultes hospitalisés pour Covid-19 (<24 ans, n = 65) à celui d'adultes hospitalisés également (n=60). Elle a montré que les concentrations sériques en interleukine-17A (IL-17A) et interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire innée, étaient inversement proportionnelles à l'âge, mais pas pour le TNF- $\alpha$  ou l'IL-6. Toutefois, l'étude observationnelle de Curatola *et al.* (36) a montré que des titres sériques significativement plus élevés de TNF- $\alpha$  ou d'IL-6, cytokines importantes dans la réponse pro-inflammatoire, étaient mis en évidence au moment du diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 chez 27 enfants admis aux urgences pédiatriques, comparativement à des enfants présentant d'autres infections (n = 16) ou à un groupe témoin (n = 9) ( $p = 0,014$  et  $p = 0,001$  respectivement).

**Ainsi, l'infection par le SARS-CoV-2 semble induire chez l'enfant une réponse inflammatoire précoce, plus rapide que celle observée chez l'adulte, ce qui pourrait être déterminant pour enrayer l'évolution de la maladie, et expliquerait que cette infection soit moins sévère chez l'enfant que chez l'adulte.**

#### 1.2.4.2. Réponse immunitaire spécifique T et B

Les travaux de Neeland *et al.* (32, 33) cités précédemment ont permis de mettre en évidence une augmentation de cellules T CD8 et de T CD4 mémoires non spécifiques (caractérisées par phénotype) post-infection, mais celle-ci était identique chez les enfants et les adultes.

Une autre étude (37) a caractérisé la réponse cellulaire T suite à une infection par le SARS-CoV-2, qu'elle soit symptomatique ou non, chez l'enfant âgés de 2 à 13 ans, comparativement à l'adulte : la réponse T CD4+ spécifique aux protéines structurales et ORF1ab du virus augmentait avec l'âge, alors que la réponse T CD8+ augmentait avec le temps post-infection. Même si les auteurs n'ont pas pu associer ces différences en réponses T à la sévérité de la maladie chez les enfants ou les adultes, le fait que les enfants présentaient des réponses T réduites traduisait d'une moindre activation au départ de l'infection. D'autres études restent cependant nécessaires pour déterminer le rôle protecteur de la réponse cellulaire T contre la Covid-19.

Chez les enfants infectés, l'étude de Vono *et al.* (34) suscitée a clairement mis en évidence une expression plus précoce des gènes associés à l'activation des cellules B, population clef dans la protection. Celle-ci pourrait être en lien avec la stimulation plus rapide d'IgG anti-RBD observée également chez les enfants. Il est ensuite intéressant de souligner qu'à 5 semaines post-infection, les cellules B étaient détectées à des niveaux identiques chez les enfants et les adultes infectés.

L'étude de Hachim *et al.* (38) a montré que la réponse humorale induite chez l'enfant par le SARS-CoV-2 était très diversifiée : les enfants, symptomatiques ou non (n = 122, suivi longitudinal sur 2 à 4 prélèvements de 0 à 206 jours post-infection) présentaient des titres plus faibles en anticorps spécifiques de toutes les protéines structurales, sauf la E (notamment anticorps anti-S1 -contenant le

domaine de liaison RBD- et anti-S2', et anti-Nucléocapside) comparativement aux adultes infectés (n=36). Il est important de souligner qu'il n'y avait pas de différence dans la réponse humorale entre les enfants symptomatiques et les asymptomatiques, et que les réponses anticorps induites chez les enfants étaient plus élevées contre des antagonistes à l'IFN (ORF3b, ORF6 et ORF7a). Cette réponse humorale persistait au moins 6 mois (sauf les anticorps anti-ORF7b qui diminuaient).

L'étude de Messiah *et al.* (39) a montré que chez des enfants âgés de 5 à 19 ans (n=159, moyenne d'âge de 12,5 ans), les anticorps anti-N persistaient plus de 6 mois après infection (7 mois en moyenne), sans distinction en fonction de la présence ou pas de symptômes, de la sévérité de la maladie, du sexe, de l'âge ou de l'IMC.

De même le suivi longitudinal d'une cohorte d'enfants australiens (40) testés positifs entre mai et octobre 2020 (enfants âgés de 0 à 18 ans vs 160 adultes des mêmes foyers âgés de 19 à 73 ans) a montré que leur réponse en anticorps (anti-RBD et anti-S1) était importante et persistait plus de 6 mois (14/17 soit 82% des enfants et 18/21 soit 86% des adultes), que ce soit avec ou sans symptômes modérés. Entre le 43<sup>e</sup> et 195<sup>e</sup> jour, il est à noter que leur concentration diminuait environ de moitié dans chaque groupe.

L'étude observationnelle de Márquez-González *et al.* (41), menée sur 20 enfants (<18 ans) et 41 adultes, n'a pas mis en évidence de différence entre les IgG spécifiques, ni en fonction de la sévérité des symptômes, mais a montré une corrélation positive ( $r = 0,77$ ) entre la durée des symptômes et les titres en anticorps.

Différentes études ont comparé la réponse humorale entre des enfants symptomatiques et asymptomatiques. Celle de Garrido *et al.* (42) a montré une réponse en anticorps IgM, IgG et IgA anti-RBD et anti-N en phase aiguë chez des enfants infectés (n=69), et jusqu'à 2 et 4 mois après cette phase aiguë. Des anticorps neutralisants étaient détectés chez 94 % des enfants infectés jusqu'à 4 mois, et cette activité neutralisante était comparable voire supérieure à celle des anticorps détectés chez des adultes (n=24) présentant une infection avec des symptômes modérés. Il est important de noter que la réponse humorale était similaire chez les enfants symptomatiques et asymptomatiques. De même, l'étude de Laub *et al.* (43) montrait sur un plus grand échantillon (n = 162) que la présence de symptômes suite à une infection par le SARS-CoV-2 n'était pas associée à l'induction d'une réponse humorale (60 % présentaient des titres élevés en anticorps anti-N ou anti-S et 86 % une activité neutralisante suffisante).

**Au total, la différence observée dans la cinétique de la réponse immunitaire innée chez les enfants comparativement aux adultes n'affecte pas la mise en place d'une réponse adaptative de qualité chez l'enfant. L'infection par le SARS-CoV-2 induit chez l'enfant une réponse humorale robuste et durable, indépendamment de la présence de symptômes. Le panel des anticorps spécifiques induits chez l'enfant semblerait différent de celui induit chez l'adulte.**

#### 1.2.4.3. Réponse muqueuse

L'étude allemande récente de Loske *et al.* (44), menée sur différents prélèvements issus d'enfants et de leur familles (avec 24 enfants positifs pour le SARS-CoV-2, 18 enfants négatifs appariés sur l'âge, et respectivement 23 et 21 adultes) a permis de caractériser le champ transcriptionnel unicellulaire dans les voies respiratoires supérieures. Une expression basale plus élevée des récepteurs type MDA5 (reconnus par le SARS-CoV-2) et RIG-I a été mise en évidence dans les cellules épithéliales, les macrophages et les cellules dendritiques, ce qui expliquerait les réponses anti virales innées plus fortes observées chez les enfants lors de l'infection par le SARS-CoV-2. Ils ont également détecté des sous-populations distinctes de cellules immunitaires (notamment KLRC1 + cellules T cytotoxiques) et

une population de cellules T CD8 + avec un phénotype mémoire survenant principalement chez les enfants. Ainsi les cellules épithéliales et immunitaires des voies respiratoires des enfants seraient « pré-activées » à la détection de virus en général mais particulièrement pour le SARS-CoV-2, ce qui entraînerait une réponse anti virale innée précoce plus forte lors d'une infection comparativement à celle induite chez les adultes.

Une autre étude de Pierce *et al.* (45) publiée en 2021, a exploré la réponse locale au niveau d'échantillons prélevés par écouvillonnage dans le nez et la gorge de 12 enfants atteints d'une forme modérée et de 27 adultes. Alors que la charge virale, l'expression des gènes de l'ACE2, et du récepteur TMPRSS2 était similaire chez les enfants et les adultes, les enfants présentaient des taux plus élevés de protéines de signalisation telles que les interférons (IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ ) et les interleukines, ainsi qu'une plus forte expression des gènes codant ces protéines (IP-10, IL-8 et IL-1 $\beta$ ) comparativement aux adultes. Au niveau des fluides nasaux, les titres en IgA et IgG anti-SARS-CoV-2 étaient similaires chez les enfants et les adultes.

L'étude de Mick *et al.* (46) a exploré de même la réponse mucoale au niveau des voies respiratoires supérieures chez 38 enfants (<19 ans) infectés par le SARS-CoV-2, 11 infectés par d'autres virus respiratoires et 34 non infectés, comparativement et respectivement à 45, 28 et 81 adultes (>40 ans). Une même surexpression des gènes relatifs aux voies de signalisation via les cytokines pro inflammatoires (TNF, IFN- $\gamma$ , IL-2 et IL-4) a été détectée chez les enfants infectés comparativement aux adultes infectés. Il en était de même pour les gènes marqueur d'activation des cellules B (CD22 et CD79A), d'ailleurs corrélée à la charge virale.

Une analyse plus fine de la réponse innée réalisée à partir des échantillons étudiés par Gilberg *et al.* (47) révèle que, chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2, les profils d'expression des interférons de type I (IFN-  $\alpha/\beta$ ) et de type III (IFN- $\lambda$ ) diffèrent avec l'âge. Ainsi, les enfants âgés de moins de 15 ans ont une expression accrue d'interférons de type III, molécules peu inflammatoires et d'action locale, qui contrôlent le virus localement au niveau de son point d'entrée dans la muqueuse nasopharyngée, sans induire d'inflammation excessive généralisée (et éviter ainsi un glissement vers la tempête inflammatoire avec une destruction cellulaire massive constatée dans les formes graves). À l'inverse, les adultes, et en particulier les personnes âgées, expriment préférentiellement des interférons de type I, qui sont inflammatoires et ont une action plus systémique.

**L'ensemble de ces travaux confirme que l'infection par le SARS-CoV-2 induit chez les enfants une réponse innée précoce et spécifique au niveau des voies respiratoires supérieures, contribuant à leur protection d'une forme sévère de la maladie au niveau des voies respiratoires inférieures.**

#### 1.2.4.4. Immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus saisonniers

Une autre hypothèse avancée quant aux différences cliniques observées entre l'enfant et l'adulte résiderait dans la présence d'anticorps pré-existant non neutralisants spécifiques aux coronavirus humains saisonniers (HCoV), qui pourraient reconnaître le SARS-CoV-2 précocement, et fournir un certain niveau de protection chez les enfants.

Une étude de séroprévalence française (48) menée sur 2 408 enfants et adultes hospitalisés (pour un motif autre que la Covid-19) entre février et août 2020, a montré chez les individus séronégatifs pour le SARS-CoV-2 une cross-réactivité entre les anticorps de quatre HCoV et la spike du SARS-CoV-2, et tout particulièrement des anticorps dirigés contre la sous-unité S2 chez les enfants. Après infection



au SARS-CoV-2, les titres en IgG anti-spike du coronavirus bêta OC43 augmentaient dans toutes les tranches d'âge, et inversement l'infection à OC43 induisait des réponses élevées en IgG anti-SARS-CoV-2. Les titres en anticorps spécifiques des HCoV augmentaient sensiblement jusqu'à l'âge de 10 ans. La réponse en anticorps anti-SARS-CoV-2 était plus faible chez les adultes de 18 à 30 ans, comparativement aux plus jeunes et adultes plus vieux.

L'étude de Lin *et al.* (49) s'est intéressée à la question de savoir si une immunité préalable à des HCoV impactaient d'une part la susceptibilité à une infection par le SARS-CoV-2, et l'immunité post-infection ou post-vaccinale d'autre part. L'immunité croisée a été confirmée par le fait que les titres en anticorps anti-HCoV augmentaient significativement suite à une infection par le SARS-CoV-2, mais sans association à une protection contre le SARS-CoV-2. La présence de titres importants en IgG et IgA pré-existants spécifiques de bêta-coronavirus était même corrélée à la présence de titres élevés en anticorps anti-SARS-CoV-2, eux-mêmes associés à une plus forte sévérité de la Covid-19. Les résultats de cette étude démontrent que l'infection par le SARS-CoV-2 et la vaccination activent les cellules B mémoires spécifiques des HCoV. Ainsi, une exposition préalable à des HCoV pourrait finalement entraver la réponse humorale anti-SARS-CoV-2, ce qui est un élément essentiel à considérer dans un contexte d'émergence de nouveaux variants.

L'étude de Cohen *et al.* précitée (37), a caractérisé l'immunité humorale et cellulaire pré existante spécifique des HCoV chez l'enfant et chez l'adulte dans les 14 jours suivant une infection par le SARS-CoV-2. Alors que les titres en IgG anti-coronavirus alpha (229E et NL63) étaient similaires chez les enfants et les adultes infectés, les titres en IgG anti-coronavirus bêta (HKU-1 et OC43) étaient significativement plus faibles chez les enfants infectés comparativement aux adultes infectés. A noter que les réponses en IgG anti-OC43 étaient significativement corrélée à l'âge, mais pas aux réponses cellulaires T CD4+ ni TCD8+.

L'exploration par Loyal *et al.* (50) du rôle fonctionnel des cellules T CD4+ pré existantes réactives au SARS-CoV-2 et aux HCoV a montré que la glycoprotéine spike est la cible dominante d'une large cross-réactivité chez les individus non exposés, mais qui diminue avec l'âge. Plus particulièrement, un épitope immunodominant cross-réactif, le peptide S816-830, serait une cible universelle très conservée dans la portion S2 de la spike des coronavirus, pour les cellules B et T, qui sont efficacement recrutées en cas d'infection par le SARS-CoV-2 et pratiquement chez tous les individus vaccinés.

Une analyse (51) de la réponse anticorps dirigée contre les coronavirus chez des enfants, adultes et personnes âgées en période pré-pandémique et chez des patients atteints de Covid-19 a montré une plus forte cross-réactivité des IgA et IgG anti-SARS-CoV-2 observée chez les plus âgés en bonne santé, alors que les enfants présentaient des titres en IgM anti-SARS-CoV-2 élevés, suggérant que les enfants avaient été moins exposés au HCoV, et aboutissant à une réponse humorale moins expérimentée mais plus polyréactive.

Au total, l'ensemble de ces résultats relatifs à des réactions croisées entre le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus humains saisonniers, traduisent un possible phénomène « d'immune imprinting » encore appelé « péché originel antigénique », phénomène par lequel l'exposition initiale à une souche virale limite le développement de l'immunité contre de nouveaux variants en orientant celle-ci vers des épitopes bien conservés.

Bien étudié pour le vaccin anti-grippal (52), ce phénomène reste à étudier pour les vaccins contre la Covid-19, mais il suggérerait une baisse de l'efficacité des éventuels futurs vaccins potentiellement adaptés à de nouveaux variants.

Cependant, les conséquences cliniques de ce phénomène sont inconnues.

## Conclusion

Les enfants présentent des formes moins graves de la Covid-19 que chez l'adulte car l'infection par le SARS-CoV-2 induit **une réponse innée plus forte, rapidement résolutive, sans gêner la mise en place d'une réponse adaptative de bonne qualité, comparable à celle des adultes.**

Les données de la littérature ne permettent pas déterminer s'il existe un intérêt spécifique à privilégier l'immunité naturelle collective chez les enfants en comparaison à la vaccination.

## 1.2.5. Formes cliniques de l'infection par SARS-COV2 chez les enfants

### 1.2.5.1. Cas sévères de Covid-19 nécessitant une hospitalisation

La méta-analyse de Ma *et al.* (53) a étudié les caractéristiques cliniques des patients pédiatriques hospitalisés pour Covid-19. Les auteurs ont retenu 15 publications, dont 13 études rétrospectives et 2 rapports de cas, pour un total de 486 enfants, avec une proportion de 1,64 IC 95% [0,95-2,83] entre garçons et filles.

Les symptômes les plus fréquents étaient la toux (42 % IC 95 % [29 % - 57 %]), et la fièvre (46 % IC 95 % [36 %-56 %]). Dans 10 % IC 95 % [7 %-14 %] des cas, les enfants présentaient une diarrhée, dans 8 % IC 95 % [5 %-11 %] des vomissements, 12 % IC 95 % [6 %-23 %] une congestion nasale et 8 % IC 95 % [5 %-12 %] de la fatigue.

Les indicateurs biologiques montraient une incidence de leucocytose de 13 % IC 95 % [5 %-29 %], tandis que dans 21 % IC 95 % [12 %-34 %] des cas présentaient une leucopénie, la protéine C-réactive était élevée dans 17 % IC 95 % [7 %-37 %] des cas, 22 % IC 95 % [11 %-38 %] des cas présentaient une lymphocytose, 16 % IC 95 % [7 %-32 %] une lymphopénie, 15 % IC 95 % [5 %-38 %] présentaient des valeurs élevées d'aminotransférase alanine (ALAT), 19 % IC95 % [10 %-33 %] des valeurs élevées d'aminotransférase aspartate (ASAT), 12 % IC 95 % [5 %-25 %] des D-dimères élevés et 5 % IC 95 % [1 %-32 %] des valeurs élevées de CPK Mb.

Les images tomographiques caractérisaient des pneumonies bilatérales dans 22 % IC95 % [12 %-33 %] et unilatérales dans 22 % IC95 % [6 % - 44 %] des cas hospitalisés. Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie Covid-19 étaient des plages de verre dépoli pour 39 % IC95 % [25 %-53 %] des cas (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats de la méta-analyse de Ma *et al.* sur les caractéristiques des images tomographiques chez les enfants hospitalisés pour Covid-19 (53)

Variable	N	Estimation	IC 95 %	I2	P
Pneumonie unilatéral	72	0,22	[0,12 ; 0,33]	0 %	0,72
Pneumonie bilatéral	288	0,22	[0,06 ; 0,44]	83 %	0,01
Plages de verre dépoli	254	0,39	[0,25 ; 0,53]	60 %	0,02

## Données françaises d'hospitalisations et admissions en soins critiques

Selon le dernier point épidémiologique Covid-19 publié par Santé publique France avec des données au 02 décembre 2021 (54), en S47, les taux hebdomadaires de nouvelles hospitalisations et de nouvelles admissions en soins critiques étaient en hausse dans toutes les classes d'âges. Une augmentation plus importante était observée chez les personnes âgées de 30 à 80 ans pour les admissions

en soins critiques. Chez les plus de 70 ans, les taux de ces deux indicateurs étaient supérieurs à ceux observés au pic de la quatrième vague dans ces classes d'âge.

**Taux hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés (1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques (2) pour 100 000 habitants, par classe d'âge, de S40 à S47 2021, France**

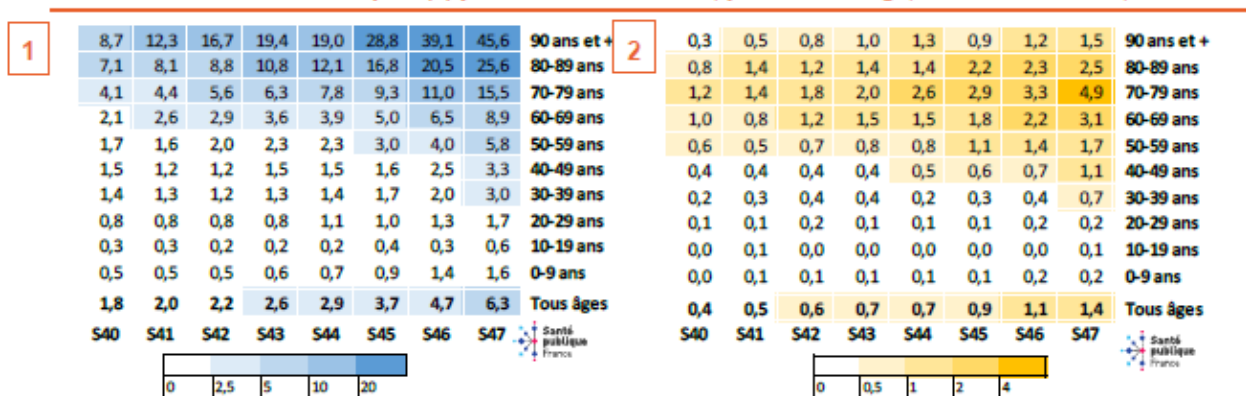


Figure 13 : Taux hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés 1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques 2) pour 100 000 habitants, par classe d'âge, de S40 à S47 2021, France d'après Santé publique France, 2021 (54)

### 1.2.5.2. Les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou « multisystem inflammatory syndrome in children » (MIS-C) ou « paediatric inflammatory multisystem syndrome » (PIMS).

Il a été suggéré que les enfants étaient moins susceptibles de présenter des formes sévères de Covid-19 au cours des premiers mois de la pandémie, mais en avril 2020, des cas d'enfants présentant une forme sévère du syndrome inflammatoire ont été signalés dans des zones de forte transmission de la maladie, notamment en Italie, à New York et au Royaume-Uni (55).

Les rapports en général décrivaient des symptômes similaires à ceux de la maladie de Kawasaki et/ou des caractéristiques de choc toxique qui sont apparues comme une complication post-infection présumée du SARS-CoV-2. Cette nouvelle maladie pédiatrique a été intitulée « Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome » (PIMS) ou « Multisystem Inflammatory Syndrome in Children » (MIS-C) dans d'autres endroits. Ce syndrome a depuis été observé dans le monde entier.

Santé publique France a été alerté d'une augmentation anormale des cas de maladie de Kawasaki et de myocardite chez les enfants ayant nécessité des soins intensifs en avril 2020, au début de la pandémie en France (56). Une étude publiée en juin 2020 détaille 16 cas de la maladie de type Kawasaki dans des hôpitaux de la région parisienne (57). L'âge médian des patients était de 10 ans (IQR : 4,7 ; 12,5). 7 patients (44 %) présentaient une myocardite, 3 des dilatations coronaires (19 %) et 4 une péricardite (25 %). La durée médiane du syndrome entre le début et la disparition de la fièvre était de 9 jours (IQR : 8 ; 13). Tous les patients ont finalement pu sortir de l'hôpital sous traitement anti-agrégant à l'aspirine, bien que 7 patients (44 %) aient dû être admis en soins intensifs. Une autre étude française publiée en décembre 2020 a apporté la preuve d'une forte association entre l'infection par le SARS-CoV-2 et le syndrome nouvellement observé (58).

La définition de cas préliminaire fournie par l'OMS est la suivante (59) :

- Enfants et adolescents âgés de 0 à 19 ans ayant de la fièvre > 3 jours
- **ET** deux des signes suivants :
- éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation mucocutanée (bouche, mains ou pieds) ;

- hypotension ou état de choc ;
- signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (y compris des anomalies à l'échocardiographie ou des taux élevés de troponine/NT-proBNP) ;
- éléments révélateurs d'une coagulopathie (par TP, TCA, D-dimères élevés) ;
- problèmes 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, y compris la septicémie bactérienne, les syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique ;
- **ET** éléments révélateurs d'une COVID-19 (RT-PCR, dosage d'antigènes ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19.

On distingue désormais l'hyperinflammation, ou les effets de la « tempête de cytokines » pendant la phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV-2, du PIMS, qui est une manifestation tardive de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants, caractérisée par de la fièvre, une inflammation systémique et un dysfonctionnement de plusieurs organes (60). Les impacts neurologiques et dermatologiques sont également bien décrits dans la littérature (61).

Bien que des lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge cliniques ont été mises en place par la HAS (62), le diagnostic du PIMS reste difficile car les enfants peuvent présenter des symptômes non spécifiques, notamment de la fièvre, une infection des voies respiratoires, une perte du goût et de l'odorat.

L'incidence du syndrome est faible, Santé publique France signalant une incidence cumulée de 4,89 cas pour 100 000 personnes dans la population des moins de 18 ans au 28 novembre 2021<sup>24</sup>.

## Revue de la littérature

Au départ, on pensait que les symptômes du PIMS après une infection par le SARS-CoV-2 étaient suffisamment similaires à ceux de la maladie de Kawasaki pour que l'on puisse penser que le PIMS était lié à cette maladie (63). Cependant, d'autres recherches ont permis d'établir que les deux affections sont différentes. Vella et Rowley ont noté que l'âge médian du PIMS est de 9 ans, alors que l'âge médian de la maladie de Kawasaki est de 2 ans (64). Le PIMS se manifeste en moyenne 4 semaines après le diagnostic de Covid-19 alors que la maladie de Kawasaki présente des pics d'incidence saisonniers entre l'hiver et le printemps dans les climats tempérés. Le PIMS est notamment une présentation tardive rare de l'infection par le SARS-CoV-2, alors qu'on ne connaît pas l'étiologie de la maladie de Kawasaki. Les enfants atteints de PIMS répondent rarement aux critères diagnostiques typiques de la maladie de Kawasaki (Tableau 3).

<sup>24</sup> Analyse non publiée, Santé publique France, 23 novembre 2021.

Tableau 3 : Caractéristiques de COVID-19 pédiatrique, de PIMS et de la maladie de Kawasaki d'après Vella et Rowley, 2021 (64)

	<b>Covid-19 pédiatrique</b>	<b>PIMS</b>	<b>La maladie de Kawasaki</b>
<b>Âge</b>	Tout âge	Âge médian 9 ans	Âge médian 2 ans, pic à 10 mois
<b>Ethnicité</b>	Prévalence la plus élevée Noirs, Latinos	Prévalence la plus élevée Noirs, Latinos	Prévalence la plus élevée Asiatiques de l'Est
<b>Saisonnalité</b>	Toute saison	Médiane de 4 semaines après un COVID-19 aigu	Pics en hiver-printemps dans les climats tempérés
<b>Association avec le SARS-CoV-2</b>	Agent étiologique	Présentation tardive de l'infection par le SARS-CoV-2	Non lié au SARS-CoV-2
<b>Laboratoire</b>	Lymphopénie légère Thrombocytopénie légère Les réactifs de phase aiguë peuvent être élevés Troponine normale	Lymphopénie marquée Thrombocytopénie Réacteurs de phase aiguë à des niveaux très élevés Troponine élevée en cas de dysfonctionnement myocardique grave	Lymphopénie rare Thrombocytopénie habituellement Niveaux élevés de réactifs de phase aiguë Troponine normale
<b>Organe/tissu le plus touché</b>	Poumon	Myocarde et tube digestif	Artères coronaires
<b>Moment et prévalence de la dilatation des artères coronaires</b>	Non applicable	Jusqu'à 20 % dans la phase fébrile aiguë, se normalise dans les 2 à 3 mois ou plus tôt	30 % chez les patients non traités, 5 % chez les patients traités (plus élevé chez les nourrissons), pic à ~ 4 semaines après le début de la fièvre, les anévrismes plus graves persistent indéfiniment
<b>Pathologie cardiovasculaire</b>	Thrombose, endothéliite, myocardite, sans preuve d'ARN ou d'antigène du SARS-CoV-2 dans le cœur	Cellules inflammatoires dans le myocarde sans nécrose des myocytes, pas d'inflammation apparente des artères coronaires	Infiltration marquée de cellules inflammatoires dans les artères coronaires, thrombose des artères enflammées

Une méta-analyse des études rapportant les manifestations cliniques du syndrome a été publiée en juillet 2021 et a inclus les données des études publiées jusqu'à la mi-janvier 2021 (65). 57 études ont été incluses dans une analyse quantitative des symptômes du syndrome, et une sélection de leurs résultats est rapportée dans le tableau ci-dessous.



Tableau 4 : Symptômes observés avec le PIMS d'après Wang *et al.*, 2021 (65)

Symptômes	Nombre d'études	Nombre de patients	Pourcentage de patients présentant le symptôme [IC 95 %]
Fièvre	47	1367	99,94 % [99,74 ; 100]
Éruption cutanée	46	1953	59,34 % [54,73 ; 63,87]
Lèvres sèches et craquelées	30	1634	46,37 % [39,97 ; 52,83]
Hyperémie	37	1799	55,23 % [50,22 ; 60,19]
Mains et pieds gonflés	24	998	28,75 % [21,46 ; 36,64]
Lymphadénopathie	21	1513	27,07 % [19,87 ; 34,93]
Symptômes gastro-intestinaux	51	2126	82,72 % [78,19 ; 86,81]
Symptômes neurologiques	31	1668	28,87 % [22,76 ; 35,40]
Symptômes respiratoires	36	1753	53,02 % [45,28 ; 60,68]
Arthralgies	9	393	14,16 % [8,40 ; 21,12]
Maladie de Kawasaki typique	32	1481	17,32 % [15,44 ; 19,29]
Dilatation des artères coronaires	35	927	17,83 % [13,29 ; 22,87]
Épanchement péricardique	24	1244	20,97 % [15,69 ; 26,79]
Myocardite	20	930	35,97 % [32,92 ; 39,08]
Troponine élevée	30	1485	76,34 % [63,27 ; 87,27]
Peptide natriurétique de type B	31	1554	84,65 % [74,95 ; 92,31]
Atteinte de la fonction hépatique	16	411	46,29 % [32,78 ; 60,08]
Atteinte de la fonction rénale	26	1463	27,67 % [20,83 ; 35,08]
Leucocytose	12	401	55,30 % [40,47 ; 69,66]
Leucopénie	10	417	4,40 % [0,14 ; 14,13]
Réduction des lymphocytes	28	1206	61,51 % [50,73 ; 71,74]
Admission en unité de soins intensifs pédiatriques	48	1949	72,79 % [66,75 ; 78,44]
Choc	42	1804	55,68 % [48,50 ; 62,74]
Mortalité	45	2010	1,00 % [0,61 ; 1,48]

La faible incidence du PIMS par rapport à l'incidence du COVID-19 et la similitude de thérapeutique aux immunoglobulines polyvalentes au SARS-CoV-2 chez les enfants atteints du PIMS et du COVID-19 (indépendamment du développement ultérieur du PIMS) suggèrent que l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne un dérèglement des réponses immunitaires dans un sous-groupe d'enfants prédisposés ayant un bagage génétique particulier (66). Plus précisément, la prédisposition pourrait être liée à des mutations et à des polymorphismes dans les gènes qui codent pour des molécules de reconnaissance des formes telles que les récepteurs « Toll-like », les composants des cascades de signalisation de la réponse immunitaire et les récepteurs Fcγ. L'incidence du PIMS est plus élevée chez les enfants d'origine africaine et hispanique que chez ceux d'autres ethnies. Il est difficile de conclure que ce résultat est lié à des facteurs génétiques, étant donné les facteurs socio-économiques confondants pour le risque d'infection par le SARS-CoV-2 (67).



Le traitement optimal du PIMS reste inconnu. Le traitement a été initialement calqué sur celui utilisé pour la maladie de Kawasaki, étant donné les spéculations initiales sur les similitudes entre les deux affections aux premiers stades de la pandémie, mais des protocoles de traitement distincts sont maintenant en cours d'élaboration. Plusieurs études rétrospectives confirment l'impression clinique selon laquelle la fonction myocardique se normalise plus rapidement chez les enfants qui reçoivent un corticostéroïde associé au traitement par immunoglobulines polyvalentes (68, 69). Les patients qui ne semblent pas répondre à la immunoglobulines polyvalentes et aux corticostéroïdes sont souvent traités par des anticorps anti IL1 (anakinra) ou anti TNF (infliximab), mais l'efficacité et le rôle de ces cytokines sont également inconnus à l'heure actuelle. Il faut également reconnaître que les cas plus légers de PIMS peuvent s'améliorer avec les seuls traitements symptomatiques.

Selon une revue publiée en octobre 2021, la majorité des cas de PIMS sont admis dans des unités de soins intensifs pour une durée médiane de 4 à 12 jours (70). Il est recommandé aux patients qui se remettent d'un PIMS d'être suivis toutes les 1 à 2 semaines et de passer des échocardiogrammes 4 à 6 semaines après leur sortie.

### Données françaises des PIMS

Afin de recenser au mieux ces tableaux cliniques atypiques paraissant correspondre à un syndrome post-infectieux post COVID-19, depuis le 30 avril 2020 les pédiatres hospitaliers ont été invités, via les sociétés savantes de pédiatrie, à signaler à Santé publique France chaque nouveau cas de syndrome inflammatoire mutisystémique pédiatrique atypique, possiblement en lien avec le COVID-19, ainsi que de manière rétrospective depuis le 1<sup>er</sup> mars 2020. La méthodologie détaillée et les premiers résultats de cette surveillance en France ont fait l'objet d'une publication en juin 2020 (56). Cette surveillance fait l'objet de bilans mensuels mis en ligne sur le site de Santé publique France (71).

### Bilan au 7 décembre 2021 (analyse arrêtée au 28 novembre 2021)

**Entre le 2 mars 2020 et le 28 novembre 2021, 787 cas** de syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques (PIMS ou MIS-C), dont **708 en lien avec la Covid-19**, ont été signalés à Santé publique France par les pédiatres hospitaliers.

L'analyse qui suit ne porte que sur les 708 cas en lien avec la COVID-19. **Les cas étaient dans leur grande majorité confirmés par une RT-PCR et/ou une sérologie pour SARS-CoV-2 positives** (n=646, 91 %). Le lien avec le virus était probable chez 28 patients, soit 4 % des cas (contage avec un sujet positif ou scanner évocateur) et considéré comme possible (symptomatologie multi-systémique évocatrice sans les caractéristiques des cas confirmés ou probables) chez 34 patients (5 %).

- 274 cas (39 %) ont concerné des filles. L'âge médian des cas était de 8 ans (25 % des cas avaient  $\leq 4$  ans et 75%  $\leq 11$  ans). Le Tableau 5 montre la répartition des cas par groupe d'âge, avec l'incidence la plus élevée observée dans le groupe d'âge des 6 à 10 ans. L'incidence cumulée des PIMS en lien avec la COVID-19 (708 cas) a été estimée à 48,9 cas par million d'habitants dans la population âgée de moins de 18 ans (comprise entre 21,9 et 64,9 par million d'habitants dans les populations âgées respectivement de 15 à 17 ans d'une part et 6 à 10 ans d'autre part, montrant la prépondérance des cas dans cette dernière classe d'âge).

Tableau 5 : Nombre de cas et incidence cumulée des PIMS liés au COVID-19 par groupe d'âge France, 02/03/2020 au 28/11/2021

Groupe d'âge	0 à 2 ans	3 à 5 ans	6 à 10 ans	11 à 14 ans	15 à 17 ans	Total
Nombre de cas	101	130	274	151	55	<b>708</b>
%	14	19	38	21	8	<b>100</b>
Incidence (/ 100 000)	4,74	5,690	6,54	4,44	2,19	<b>4,89</b>
Population INSEE 2020	2 129 928	2 285 140	4 144 422	3 403 399	2 513 338	<b>14 176 227</b>

Parmi ces 708 patients, les PIMS étaient associés à une myocardite pour 502 cas (71 %). Le Tableau 6 montre la répartition des myocardites par groupe d'âge

Tableau 6 : Répartition des cas de PIMS en lien avec la COVID-19, selon le groupe d'âge et la présence ou non d'une myocardite, France, 02/03/2020 au 28/11/2021

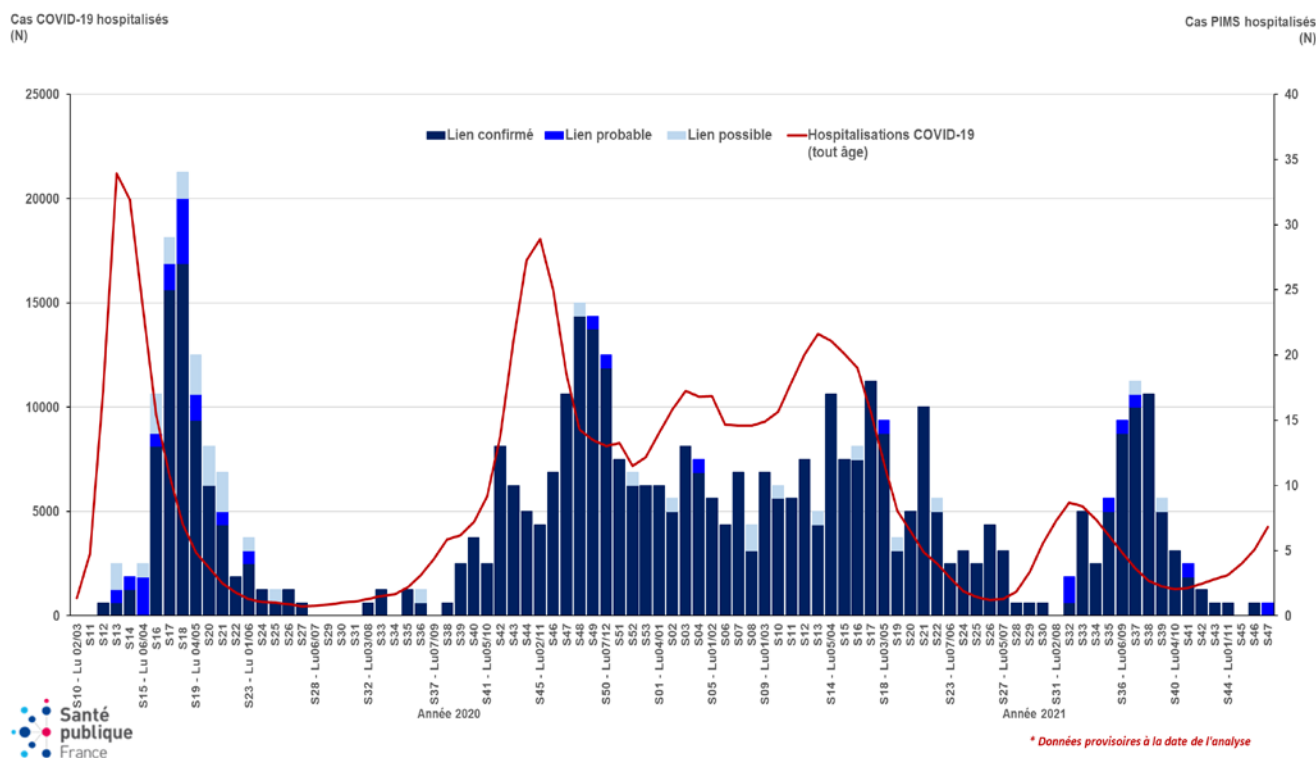
Groupe d'âge	Nb total de cas	Myocardite		Inflammation systémique sans myocardite		Autres symptômes	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%
0 à 2 ans	101	53	53	45	44	3	3
3 à 5 ans	130	84	64	42	33	4	3
6 à 10 ans	271	196	72	70	26	5	2
11 à 14 ans	151	122	81	26	17	3	2
15 à 17 ans	55	47	85	7	13	1	2
<b>Total</b>	<b>708</b>	<b>502</b>	<b>71</b>	<b>190</b>	<b>27</b>	<b>16</b>	<b>2</b>

Un séjour en réanimation a été nécessaire pour 309 enfants (44%) et en unité de soins critiques pour 194 (27%). Les autres enfants ont été hospitalisés en service de pédiatrie. Un enfant âgé de 9 ans est décédé dans un tableau d'inflammation systémique avec myocardite. Le Tableau 7 montre la répartition des cas selon les services d'admission, par groupe d'âge

Tableau 7 : Répartition des cas de PIMS en lien avec la COVID-19, selon le groupe d'âge et la gravité (type de service d'admission), France, 02/03/2020 au 28/11/2021

Groupe d'âge	Pédiatrie		Réanimation		USC		Total
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	
0 à 2 ans	48	48	22	22	31	31	101
3 à 5 ans	56	43	40	31	34	26	130
6 à 10 ans	66	25	125	46	80	29	270
11 à 14 ans	24	16	88	58	39	26	151
15 à 17 ans	11	20	34	62	10	18	55
<b>Total</b>	<b>205</b>	<b>29</b>	<b>309</b>	<b>44</b>	<b>191</b>	<b>27</b>	<b>708</b>

- Un **décali moyen de survenue des PIMS de quatre à cinq semaines après l’infection par le SARS-CoV-2** est fréquemment observé (très nettement lors de la première vague de l’épidémie). Après un pic en semaine 18-2020 (semaine d’hospitalisation), le nombre de cas signalés a diminué de manière importante au cours de l’été 2020, avant une nouvelle augmentation au cours de l’automne et l’hiver 2020/21 avec un pic semaine 49-2020 (dernière semaine de novembre, 22 cas). Le nombre de cas hebdomadaire est ensuite resté assez stable, oscillant entre 9 et 15 cas jusqu’à fin mai 2021, avant d’observer, de nouveau, une diminution des cas au cours de l’été puis une ré-ascension en septembre 2021. Depuis l’automne 2020, les cas signalés présentent dans leur très grande majorité, un lien confirmé avec le SARS-CoV-2 (521 cas soit 96% des 542 cas signalés depuis la semaine 39-2020 ; cf. Figure 14).



Santé publique France

Figure 14 : Nombre hebdomadaire d’hospitalisations pour PIMS, en fonction de leur lien avec la COVID-19, et d’hospitalisations COVID-19 tout âge confondu, France, 02/03/2020 au 28/11/2021

- La distribution hebdomadaire de ces cas en fonction du groupe d’âge est présentée dans la Figure 15

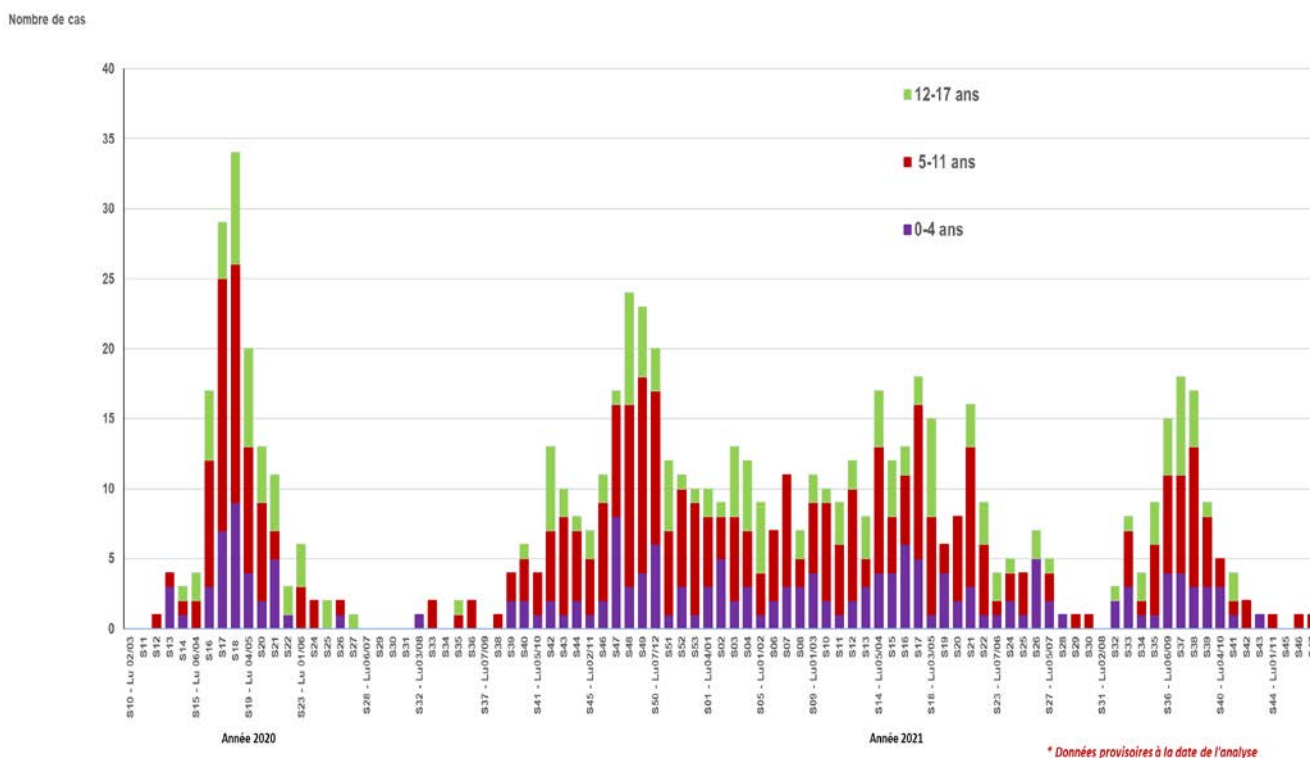


Figure 15: Nombre hebdomadaire d'hospitalisations pour PIMS en lien avec la COVID-19, en fonction du groupe d'âge des cas, France, 02/03/2020 au 28/11/2021

Les facteurs de risque de développement d'un PIMS (outre l'exposition au SARS-CoV-2) ne sont pas recueillis dans le système de surveillance tel que mis en place en avril 2020, mais le sont ensuite lors des suivis par les pédiatres en charge des cas. En Ile de France, un premier travail incluant 106 cas de PIMS avec un lien confirmé avec la COVID 19 montrait que 26 d'entre eux présentaient des comorbidités (dont : affection respiratoire chronique : 13, obésité : 6, affection cardiaque : 3, atteinte hépatique chronique : 1, drépanocytose : 1, diabète : 1) (69).

Dans une étude anglaise incluant 46 cas (72), la présence d'au moins une comorbidité est retrouvée pour 8 cas : autisme : 4, drépanocytose : 2, asthme : 1, diabète : 1, spina bifida : 1. Dans une étude multicentrique incluant 232 cas de PIMS (73), 22% d'entre eux présentaient des comorbidités : asthme : 14, prématurité : 6, cancer : 4, obésité : 3, retard psychomoteur : 3, drépanocytose : 2, autisme : 2, atteinte cardiaque congénitale : 2, atteinte chromosomique : 1, greffe hépatique : 1, épilepsie : 3, maladie de Crohn : 1.

Malgré une maladie initiale qui peut être sévère, les données de la littérature montrent que très peu de séquelles sont observées lors des suivis des cas de PIMS à 6 mois (72).

## Conclusion

**Une forme spécifique, les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou MIS-C ou PIMS, grave mais rarement mortelle, a été décrite chez l'enfant (âge médian 8 ans).**

Auparavant supposé être la maladie de Kawasaki ou très similaire à celle-ci, on sait maintenant que le PIMS est différent de cette maladie.

L'incidence annuelle du PIMS en France est faible : 4,89 cas pour 100 000 dans la population pédiatrique.

L'impact à long terme du PIMS n'est pas encore connu.

Le traitement optimal du syndrome n'a pas encore été établi, la plupart des patients sont traités par immunoglobulines polyvalentes et corticostéroïdes bien que d'autres options soient explorées pour les patients qui ne répondent pas à ces traitements.

### 1.2.5.3. Symptômes prolongés de Covid-19

Dès la fin de la première vague épidémique en mai 2020, la persistance de symptômes plusieurs semaines ou mois après les premières manifestations, a été décrite chez 22,1 % des patients adultes après 5 semaines et plus (12,9 % des patients âgés de 2 à 11 ans) et chez plus de 10 % des patients après 3 mois, en utilisant les données de l'Angleterre (74). L'histoire naturelle de cette maladie n'est pas connue. Les données évolutives sont encore rares et les mécanismes physiopathologiques sont au stade d'hypothèses.

Les symptômes prolongés de la Covid-19, nombreux et très divers d'une personne à l'autre, peuvent concerner tous les organes. Il peut s'agir de :

- signes et symptômes « généraux » : fatigue durable, douleurs, céphalées, faiblesse musculaire, dyspnée, problèmes cutanés, anxiété, troubles du sommeil, « brouillard mental », troubles de la mémoire et de la concentration, dénutrition, tachycardie, douleurs thoraciques, troubles dysautonomiques ... ;
- signes neurosensoriels : perte du goût et/ou de l'odorat persistante ;
- complications (complications de formes viscérales) rénales, digestives, pulmonaires ou neurologiques, nutritionnelles, notamment à l'issue d'une hospitalisation en réanimation.

### Revue de la littérature

Une revue publiée en septembre 2021 a cherché à évaluer l'état de la littérature sur les symptômes prolongés de Covid-19 chez les enfants (75). Les auteurs de l'examen ont signalé que toutes les études examinées présentaient des limites importantes, notamment l'absence d'une définition claire des cas, des durées de suivi variables pour les participants, l'inclusion d'enfants sans confirmation de l'infection par le SARS-CoV-2, le recours aux symptômes déclarés par les parents ou par eux-mêmes sans évaluation clinique et l'absence d'un groupe témoin. L'examen a permis d'identifier 14 études portant sur les rapports de symptômes prolongés de Covid-19 chez 19 426 enfants de pays à revenu élevé. Une grande étude cas-témoins portant sur 3 065 cas et 3 739 témoins a rapporté une différence dans le pourcentage d'enfants âgés de 11 à 17 ans rapportant des symptômes persistants (66 % pour les cas, 53 % pour les témoins,  $p < 0,0001$ ), et une étude italienne a rapporté que 58 % des cas avec un âge moyen de 11 ans (écart-type 4,4) avaient des symptômes persistants, mais d'autres études ont rapporté une prévalence de symptômes persistants de 30 % ou moins. Deux études menées au Royaume-Uni ont fait état de différences statistiquement significatives entre les cas et les témoins lorsqu'ils ont été suivis pendant 4 ou 8 semaines (Miller *et al.*, 174 cas âgés de 17 ans maximum [ $p = 0,009$ ] (76) et Molteni *et al.* 1 734 cas âgés de 10 à 15 ans [ $p = 0,0001$ ] (77)). L'examen a conclu que les preuves de symptômes prolongés de Covid-19 chez les enfants sont limitées, et que toutes les études publiées avant septembre 2021 sur le sujet présentaient des limites substantielles ou majeures pour tenter de caractériser la charge de morbidité attribuable à cette affection.

Buonsenso *et al.* ont rapporté que 42,6 % des 68 enfants<sup>25</sup> chez qui le COVID-19 avait été diagnostiqué à l'hôpital universitaire Gemelli de Rome étaient encore perturbés par des symptômes tels qu'une insomnie (18,6 %), des symptômes respiratoires (14,7 %), une congestion nasale (12,4 %), une fatigue (10,8 %), des douleurs musculaires (10,1 %), ou articulaires (6,9 %) et des difficultés de concentration (10,1 %) au moins 120 jours après le diagnostic (78). Cette étude n'a été menée que dans un seul centre et aucune donnée n'a été présentée sur la prévalence de ces symptômes dans la population pédiatrique générale à des fins de mise en contexte.

Radtke *et al.* ont également décrit les difficultés d'évaluation de la charge attribuable aux symptômes prolongés de Covid-19, car les données actuelles se limitent à des populations sélectionnées sans groupes de contrôle (79). Pour tenter d'y remédier, ils ont comparé 109 enfants testés positifs au SARS-CoV-2 en octobre et novembre 2020 en Suisse à 1 246 enfants testés négatifs durant la même période. Ils ont constaté une faible prévalence de symptômes compatibles avec une infection par le SARS-CoV-2 durant plus de 4 semaines (9 % pour les enfants séropositifs et 10 % pour les enfants séronégatifs). Il y avait une petite différence dans le pourcentage de chaque groupe rapportant au moins un symptôme durant au moins 12 semaines (4 % contre 2 % respectivement), mais l'étude ne comportait pas un échantillon suffisamment important d'enfants séropositifs pour produire des résultats clairs.

Sterky *et al.* ont rapporté le pourcentage de 55 enfants qui présentaient des symptômes persistants attribuables à l'infection par le SARS-CoV-2 après une hospitalisation pour COVID-19 (80). Les enfants ont été admis entre mars et août 2020 puis suivis pour l'étude en décembre 2020 et janvier 2021. 43 enfants avaient complètement récupéré, mais les 12 enfants restants ont signalé des symptômes persistants légers/incertains (n = 6), modérés/possibles (n = 2) ou graves/possibles (n = 4). Les symptômes persistants les plus fréquemment signalés étaient la fatigue (n = 8) et les myalgies/maux de tête (n = 4). 6 enfants signalant des symptômes persistants étaient âgés de 13 à 18 ans, 1 était âgé de 6 à 12 ans, 2 étaient âgés de 1 à 5 ans et 3 étaient âgés de moins de 1 an.

En réponse à l'examen de Zimmerman *et al.*, Roessler *et al.* ont mené une étude en Allemagne pour décrire le poids des symptômes prolongés de Covid-19 chez les enfants et les adolescents par rapport à un groupe témoin de personnes sans diagnostic de COVID-19 (81) 8 032 enfants (0-11 ans) et 3 918 adolescents (12-17 ans) ont été inclus dans l'analyse pour estimer les rapports de taux d'incidence (IRR) de 96 symptômes différents par rapport au groupe témoin 3 mois après le diagnostic. Le IRR pour l'un des 96 symptômes était de 1,30 [IC 95 % : 1,25 ; 1,35], avec des résultats similaires lorsque les données étaient stratifiées pour les enfants et les adolescents séparément, par rapport au groupe témoin. Des résultats statistiquement significatifs ont été rapportés pour les IRR des résultats de santé mentale (1,39 [IC 95 % : 1,28 ; 1,52]), du chevauchement des résultats de santé physique/mentale (1,32 [IC 95 % : 1,24 ; 1,40]), et des résultats de santé physique (1,31 [IC 95 % : 1,24 ; 1,38]), qui sont tous restés statistiquement significatifs après stratification pour les enfants et les adolescents. Le diagnostic de COVID-19 a donc été associé à une plus forte demande à long terme de services de santé, comme en témoignent les diagnostics en consultation externe et en hospitalisation d'un large éventail de résultats plus de trois mois après la détection de l'infection par le SARS-CoV-2, et bien que le IRR des symptômes ait été plus faible chez les enfants et les adolescents que chez les adultes ayant déjà reçu un diagnostic de COVID-19, la charge de morbidité post-COVID-19 n'est pas négligeable. Cette étude suggère que les séquelles à long terme du COVID-19 peuvent persister chez les enfants et les adolescents.

---

<sup>25</sup> Age moyen de 11 ans ( $\pm$  4.4 ans)



Munblit *et al.* ont demandé la réalisation d'études longitudinales de grande envergure et harmonisées afin d'évaluer les aspects des séquelles de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants, étant donné que les symptômes prolongés de Covid-19 sont mal caractérisés et que les causes, les traitements et les résultats sont inconnus (82). De plus, il est difficile de distinguer les symptômes prolongés de Covid-19 d'autres diagnostics, notamment le syndrome de fatigue chronique, la dépression ou les troubles de la somatisation.

### Conclusion

Comme chez l'adulte, des symptômes prolongés de Covid-19 ont également été rapportés chez l'enfant et l'adolescent (cas rapportés chez 8 032 enfants de 0 à 11 ans et 3 918 adolescents de 12-17 ans ont été rapportés dans l'étude de Zimmerman *et al.*, Roessler *et al.*)<sup>26</sup>. La charge de morbidité attribuable aux symptômes prolongés de Covid-19 a été difficile à caractériser jusqu'à récemment. La grande étude allemande suggère une morbidité potentielle post COVID-19 dans la population pédiatrique, en utilisant un groupe témoin d'individus sans diagnostic préalable de COVID-19, en réponse à la revue publiée précédemment par Zimmerman *et al.* qui détaillait les problèmes substantiels de la littérature existante sur le sujet jusqu'alors.

L'appel à des études longitudinales de plus grande envergure doit être encouragé dans la mesure où les séquelles possibles à long terme des symptômes prolongés de Covid-19 demeurent encore inconnues. La charge des symptômes prolongés de Covid-19 en France n'a pas encore été caractérisée de la même manière que dans l'étude de Roessler *et al.* en Allemagne.

### 1.2.6. Facteurs de risque de formes graves chez les enfants et adolescents

Les facteurs de risque de formes graves a été précisément décrit et discutés dans l'avis de la HAS du 25 novembre 2021 relatif à la vaccination des enfants de 5 à 11 ans à risque de formes sévères de Covid-19 ou appartenant à l'entourage des personnes immunodéprimées (9).

### Conclusion

**Bien qu'elles soient rares, des formes sévères de Covid-19 peuvent survenir, en particulier chez des enfants souffrant de comorbidités.**

Les données issues de l'étude PANDOR montrent ainsi une sur-représentation des enfants avec comorbidités parmi les patients ayant été hospitalisés pour une Covid-19 grave (**21 %** de 0 à 17 ans ayant souffert d'une forme sévère de Covid-19 pédiatrique présentaient des comorbidités, alors que la prévalence des comorbidités à risque de forme grave de Covid-19 pour la classe d'âge des 5-11 ans est d'environ 6 %)

**Sur la base des résultats de la littérature et des recommandations internationales, les comorbidités suivantes ont pu être identifiées comme plaçant les enfants à risque de développer une forme sévère de la maladie :**

- les cardiopathies congénitales ;
- les maladies hépatiques chroniques
- les maladies cardiaques et respiratoires chroniques (y compris l'asthme sévère nécessitant un traitement continu) ;

<sup>26</sup> Le IRR pour l'un des 96 symptômes était de 1,30 [IC 95 % : 1,25 ; 1,35], avec des résultats similaires lorsque les données étaient stratifiées pour les enfants et les adolescents séparément, par rapport au groupe témoin.

- les maladies neurologiques chroniques ;
- l'immunodéficience primitive ou induite par médicaments ;
- l'obésité ;
- le diabète ;
- les hémopathies malignes ;
- la drépanocytose ;
- la trisomie 21.

Cependant, certaines maladies rares n'ont pas été identifiées comme facteur de risque probablement du fait qu'elles sont peu rapportées avec des effectifs faibles dans les études.

Il est toutefois important de noter, les données récentes **issues de 10 pays de l'UE, citées précédemment dans ce rapport, montrent que parmi les cas d'enfants hospitalisés pour Covid-19, 78 % n'avaient aucune comorbidité. Ce phénomène pourrait être amplifié dans les semaines qui viennent, dans le contexte de l'arrivée du variant omicron.** .

### 1.2.7. Mortalité

Ces données sont issues de différentes sources disponibles (essentiellement SI-VIC, certification électronique des décès, surveillance des cas pédiatriques graves en réanimation, suivi des PIMS, notification spontanée des cliniciens).

Trois décès d'enfants âgés entre 5 et 11 ans ont été identifiés depuis mars 2020. Il s'est agi dans un cas d'un décès par PIMS (le seul décès identifié en France) et dans les 2 autres cas de décès au cours d'une infection SARS-CoV-2 aiguë. Dans un cas, l'enfant est décédé dans un tableau associant plusieurs infections virales ou bactériennes sévères et dans l'autre, il est survenu chez un enfant présentant de lourdes comorbidités. Ces 3 décès sont survenus au cours du premier semestre 2021.

Ces effectifs ne prennent pas en compte les décès d'enfant présentant une infection au Sars-CoV2 mais pour lesquels le décès n'a aucun lien avec l'infection.

### 1.2.8. Conséquences indirectes de la Covid-19 chez l'enfant

#### 1.2.8.1. Santé mentale

De nombreuses données internationales attestent désormais du poids majeur de la crise sanitaire sur la santé mentale des enfants et adolescents, avec l'estimation que pendant la première année de la pandémie 1 jeune sur 4 présentait des symptômes de dépression et 1 sur 5 des symptômes d'anxiété (83). Les résultats préliminaires d'une enquête internationale récente menée par l'UNICEF et Gallup auprès d'enfants et d'adultes dans 21 pays indiquent qu'un jeune sur cinq (soit une médiane de 19%) âgé de 15 à 24 ans interrogé déclare se sentir souvent déprimé ou désintéressé. Les données les plus récentes de l'UNICEF indiquent qu'au moins un enfant sur sept dans le monde a été directement touché par des mesures de confinement et que plus de 1,6 milliard d'enfants ont vu leur éducation négativement affectée. La perturbation du quotidien, de l'éducation, des activités récréatives ainsi que les préoccupations liées aux revenus et à la santé de la famille ont généré chez de nombreux jeunes un sentiment de peur, de colère et d'inquiétude pour l'avenir (84).

En France, dans un rapport publié en novembre 2021, la défenseure des droits Claire Hédon a souligné dans son rapport sur la santé mentale des enfants (85), **l'explosion des troubles psychiques**. Le premier confinement a en effet conduit à une hausse générale des syndromes dépressifs et même à un doublement chez les 15-24 ans (10% d'entre eux présentaient un syndrome dépressif en 2019

contre plus de 20% en 2020) (86). Les troubles anxieux ont augmenté, en particulier les phobies sociales de toutes sortes (« syndrome de la cabane ») ; les phobies scolaires, du fait de l'alternance de séquences confinement/déconfinement, ont pu être soulagées provisoirement puis aggravées.

Enfin, le port du masque, qui dissimule la bouche des adultes aux enfants, est considéré de façon quasi-unanime comme source de troubles du développement. Si ce constat concerne tous les enfants en crèche et en maternelle, dont les capacités d'apprentissage ont été affectées, il est d'une gravité sans commune mesure pour les enfants placés ou hébergés en établissement, continuellement entourés de professionnels masqués.

La défenseure des droits conclut également que la crise sanitaire a agi comme un **amplificateur des inégalités sociales** et frappé plus durement les familles les moins privilégiées. Les plus vulnérables (jeunes, femmes, familles monoparentales, précaires etc.) ont été les plus frappés par le premier confinement, davantage exposés au risque de dégradation de leur situation financière, voire de basculement dans la précarité, et à une augmentation des troubles psychiques. Pour les enfants les moins favorisés plus encore que pour les autres, les confinements successifs ont pu se traduire par des retards dans l'apprentissage, pour de multiples raisons : manque de matériel informatique ou d'accompagnement, absence de connexion internet, promiscuité étouffante au sein du logement. En outre, les confinements ont entraîné la suspension d'accueil du public de nombreuses associations et services médico-sociaux (87). Les enfants de l'aide sociale à l'enfance (ASE) ont été privés totalement de rencontres physiques avec leur famille.

Le projet SAPRIS visait à évaluer les facteurs associés à la santé mentale des enfants, en se concentrant sur l'hyperactivité, l'inattention et les symptômes émotionnels (88). Des données ont été recueillies sur 5 702 enfants âgés de 8 à 9 ans (50,2 % étaient des filles) qui participaient déjà aux études ELFE et EPIPAGE-2 entre le 15 avril et le 21 juin 2020, couvrant la période du premier confinement. Les symptômes d'hyperactivité et d'inattention ainsi que les symptômes émotionnels ont été vérifiés par deux sous-échelles du « Strengths and Difficulties Questionnaire » (SDQ), et les données sur les covariables spécifiques (comportement de santé, scolarité, caractéristiques socio-économiques de la famille) ont été acquises à l'aide d'un questionnaire.

Des scores anormaux d'hyperactivité et d'inattention ont été rapportés pour 13,6 % des enfants de l'échantillon, et des scores modérés pour 8,2 % des enfants. Les scores de difficultés émotionnelles étaient anormaux ou modérés pour 7,5 % et 5,8 % des enfants respectivement. 39,9 % des enfants avaient des difficultés de sommeil.

La modélisation par régression statistique a montré que les difficultés de sommeil des enfants étaient associées à des symptômes anormaux d'hyperactivité et d'inattention (rapport de cotes ajusté de 2,05 [IC 95 % : 1,70 ; 2,47]) ainsi qu'à des symptômes émotionnels (5,34 [IC 95 % : 4,16 ; 6,86]). Les facteurs associés à un risque plus élevé d'hyperactivité et d'inattention anormales étaient le sexe masculin (2,29 [IC 95 % : 1,90 ; 2,76]), l'accès à des soins spécialisés avant la pandémie et leur suspension pendant la période de fermeture des écoles (1,51 [IC 95 % : 1,21 ; 1,88]), des symptômes émotionnels anormaux (4,06 [IC 95 % : 3,11 ; 5,29]), le fait d'être non scolarisé ou scolarisé avec assistance avant le confinement (2,13 [IC 95 % : 1,43 ; 3,17]), et le tutorat avec difficultés (3,25 [IC 95 % : 2,64 ; 3,99]) ou l'absence de tuteur (2,47 [IC 95 % : 1,48 ; 4,11]).

La modélisation par régression a également montré que les symptômes émotionnels des enfants étaient associés au fait d'être né prématuré (1,34 [IC 95 % : 1,03 ; 1,73]), à la présence de cas de COVID-19 dans le foyer (1,72 [IC 95 % : 1,08 ; 2,73]), à des symptômes anormaux d'hyperactivité et d'inattention (4,18 [IC 95 % : 3,27 ; 5,34]) et au revenu modeste du foyer (1,45 [IC 95 % : 1,07 ; 1,96]).

Cette étude a montré des taux élevés d'hyperactivité, d'inattention et de symptômes émotionnels lors des fermetures d'écoles de 2020 pendant la pandémie de COVID-19 en France, tout en identifiant des facteurs de risque pour ces problèmes de santé mentale chez les enfants.

En France, Santé publique France a mis en place un dispositif plus global de surveillance de la santé des enfants et des jeunes intégrant un baromètre de suivi d'indicateurs épidémiologiques, un suivi récurrent de la santé des adolescents par le biais d'études ponctuelles (comme l'étude Conféado), ainsi que des analyses à partir des bases de données médico-administratives, permettant de compléter le socle scientifique des campagnes de prévention et d'aide en lien avec les professionnels du secteur.

Si une détresse psychologique durant et au décours du confinement avait été observée chez les adolescents dans une enquête spécifique – l'étude Conféado – réalisée entre juin et septembre 2020 (89) les données sur le sujet chez les enfants de moins de 11 ans sont très parcellaires. Une **étude nationale intitulée Enabée** sur le bien-être des enfants dans ces classes d'âge sera mise en place en 2022 par Santé publique France. Cette étude permettra de compléter les dispositifs de surveillance épidémiologiques existants chez les jeunes âgés de 11 à 18 ans.

Une revue systématique de 72 études quantitatives observationnelles de l'impact des fermetures d'écoles sur la santé, le bien-être et les résultats scolaires des enfants et des adolescents a été réalisée, en utilisant les publications disponibles jusqu'au 1<sup>er</sup> septembre 2020 (90). Toutes les études, sauf 6, ont considéré les fermetures dues à la pandémie de COVID-19 (les exceptions étaient 5 études sur les fermetures d'écoles pendant les épidémies de grippe et 1 fermeture d'école pendant une grève des enseignants).

#### 1.2.8.2. Retentissement /retard scolaire

Les données du ministère de l'Éducation nationale de la jeunesse et des sports confirment le très faible nombre de classes ou écoles fermées depuis la rentrée scolaire de septembre 2021 (données du 01/09/2021 au 06/12/2021) (respectivement de l'ordre de 2% et 0,1% de l'ensemble des classes et écoles) (Figure 16 et Figure 17), et la très faible contamination des enseignants (moins de 0,1 % de l'ensemble des personnels, Figure 18).

A noter toutefois que le niveau d'alerte et le protocole sanitaire en milieu scolaire ont été amenés à évoluer au cours de cette période en fonction de l'évolution épidémique. Le protocole sanitaire a d'abord été allégé en octobre 2021 dans les départements dont le taux d'incidence en population générale était inférieur à 50 pour 100 000 (passage au niveau 1). Compte tenu de la dégradation épidémique actuelle, le protocole sanitaire a évolué au niveau 3 à partir du jeudi 9 décembre 2021 dans les écoles maternelles et élémentaires pour l'ensemble des départements (à l'exception de la Guyane, qui reste au niveau 4) et au niveau 2 dans les collèges et lycées pour l'ensemble des départements (à l'exception de la Guyane, au niveau 4).

### Écoles et établissements fermés pour covid : évolution journalière

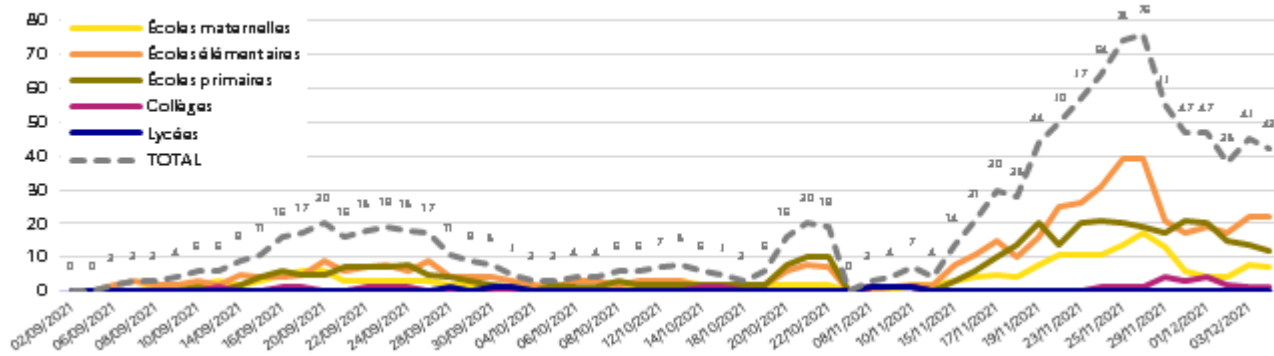


Figure 16 : Evolution journalière du nombre de structures fermées (écoles, collèges et lycées), depuis septembre 2021 (source : ministère de l'Éducation nationale, données non publiées)

### Classes fermées pour covid : évolution journalière

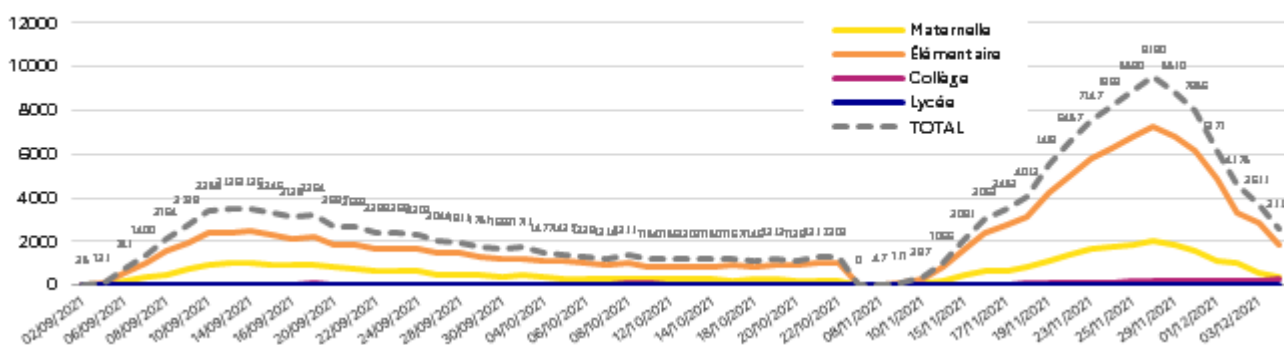


Figure 17 : Evolution journalière du nombre de classes fermées (selon le type d'établissement écoles, collèges et lycées), depuis septembre 2021 (source : ministère de l'Éducation nationale, données non publiées)

### Covid-19 | Cas confirmés : évolution journalière

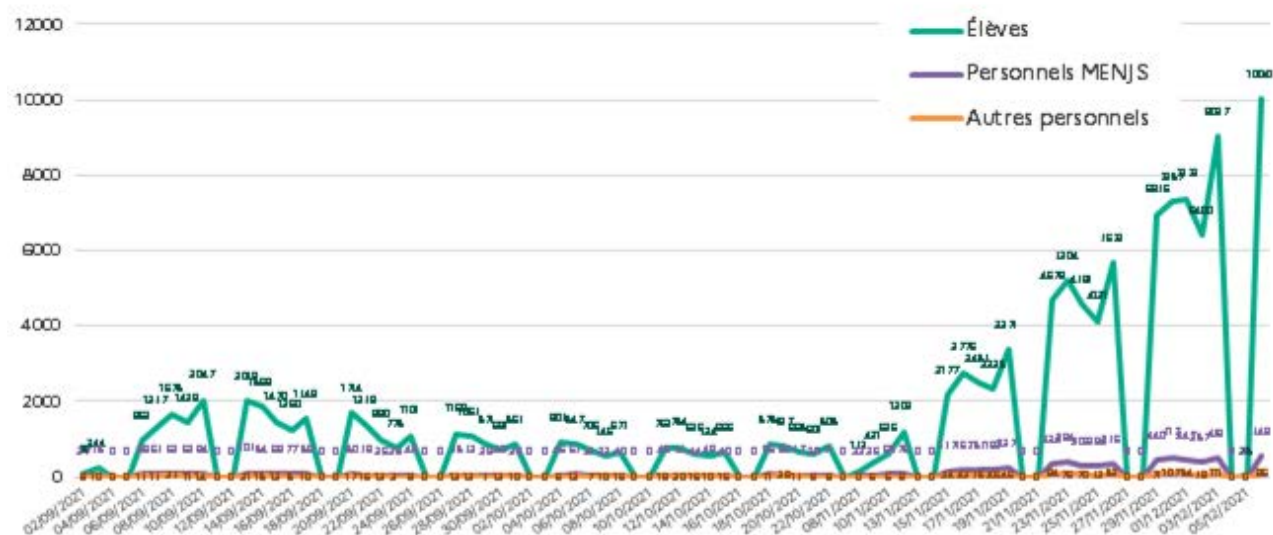


Figure 18 : Evolution journalière du nombre de cas confirmés au sein des établissements depuis septembre 2021 (source : ministère de l'Éducation nationale, données non publiées)



Par ailleurs, le ministère de l'Éducation nationale, de la jeunesse et des sports a publié en novembre 2021, les résultats de la rentrée 2021 des évaluations nationales des acquis des élèves de CP, de CE1 et de 6<sup>ème</sup> en français et en mathématiques, évaluations conduites à chaque rentrée depuis 2017 (91).

Les évaluations de la rentrée 2021 prennent une importance particulière, après celles de la rentrée 2020 consécutives à la période de confinement du printemps 2020. Elles indiquent que les effets de la crise sanitaire sur le niveau des élèves ont été compensés : en CP et CE1, après des résultats en baisse en 2020 du fait du confinement, le niveau des élèves est revenu au niveau de 2019 et l'a même dépassé dans plusieurs compétences. Ainsi, en CP, la reconnaissance des lettres progresse de 61 % en 2018 à 64 % en 2021, la connaissance des nombres progresse de 83 % en 2018 à 89 %. En CE1, la maîtrise de la lecture des mots à voix haute progresse de 68 % en 2018 à 75 % en 2021 et de l'écriture des nombres passe de 69 % en 2018 à 76 % en 2021. En 6<sup>ème</sup>, les élèves ont, en français et en mathématiques, des résultats légèrement supérieurs à ceux de la session 2020, qui avait présenté des résultats en augmentation sensible par rapport à 2019.

Toutefois, ces évaluations sont également à mettre en regard avec l'impact des mesures de dédoublement et d'accompagnement « devoirs faits » amorcées en 2017-18 et poursuivies depuis (92). L'évaluation de l'impact du dédoublement sur les compétences des élèves indique que l'effet est de 8 % d'écart-type en français et de 13 % en mathématiques, en faveur des élèves de REP+, par rapport au groupe témoin. Cet effet est donc statistiquement très significatif : les élèves de classes dédoublées ont en fin de CP des résultats supérieurs aux élèves issus de classes ayant des caractéristiques similaires mais n'ayant pas étudié dans des classes de taille réduite.

Il est donc difficile de différencier ce qui relève de l'impact de la crise sanitaire et de la mise en œuvre de ces mesures.

## Conclusion

Le poids des fermetures des classes et d'établissements scolaires sur la vie éducative et sociale et sur la santé psychique des enfants a été largement signalé dans la littérature. Les avis sont convergents sur le fait que ces fermetures accroissent les inégalités sociales et ont en plus des conséquences économiques du fait de l'organisation nécessaire pour la garde que les parents doivent assurer.

Malgré l'évolution de la situation épidémique et le renforcement du protocole sanitaire récent, les données du ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports confirment la très faible contamination des enseignants et indiquent que l'évolution des cas confirmés déclarés en milieu scolaire chez les enfants sont parallèles à l'évolution de l'épidémie chez les adultes. **Ces données confirment également la très faible proportion de classes ou d'écoles fermées depuis la rentrée scolaire de septembre 2021, même si une augmentation est constatée en particulier depuis novembre et la reprise épidémique.**

Par ailleurs, si les dernières évaluations en CP, CE1, et 6<sup>ème</sup> semblent indiquer que les effets de la crise sanitaire ont été compensés, **l'impact de la pandémie sur le retard scolaire est à établir compte tenu des modifications de scolarisation survenue durant cette période (école avec demi-effectif en REP).**



### 1.2.9. Couverture vaccinale contre la Covid-19 en France selon les tranches d'âge

Au 2 décembre 2021, les couvertures vaccinales des 12-17 ans étaient de 79,1 % (au moins une dose, Figure 19) et de 75,8 % (vaccination complète, Figure 20). La progression de cette couverture vaccinale s'est fortement ralentie, et il semble qu'un plateau soit atteint pour cette tranche d'âge (pendant les premiers jours d'août, la couverture vaccinale progressait de plus de 1 point par jour, depuis début octobre cette progression n'est plus que de 0,1 point par jour).

Au 30 novembre 2021, chez les 65 ans et plus, la couverture vaccinale de la dose de rappel s'élevait à 42,9 % (+7,4 points par rapport à S46). Cet indicateur correspond au ratio entre le nombre de personnes vaccinées par une dose de rappel et la population de cette tranche d'âge : il est le reflet du niveau de protection dans cette population.

SpF ne dispose pas de données sur les couvertures vaccinales spécifiques des personnes à risque. La CNAM produit des taux de vaccination par pathologie, mais il n'est pas possible de croiser cette information avec l'âge.

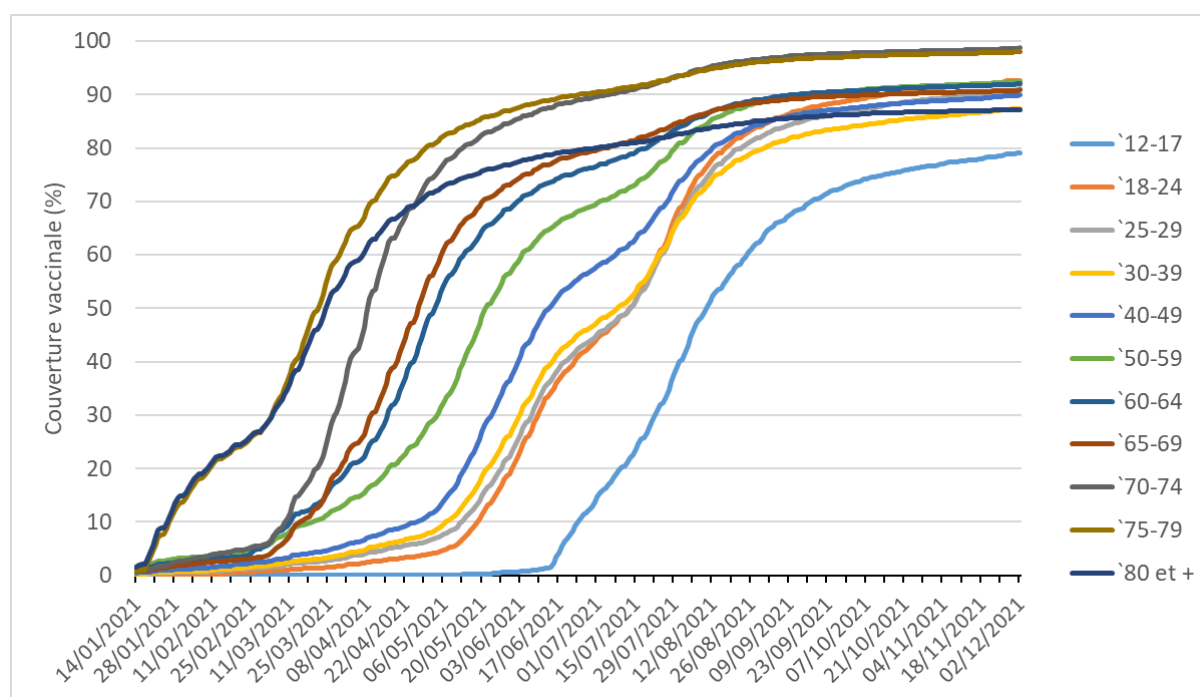


Figure 19 : Évolution de la couverture vaccinale `première dose` par classe d'âge jusqu'au 02/12/2021 (Données vaccin Covid, Cnam exploitation Sante publique France)

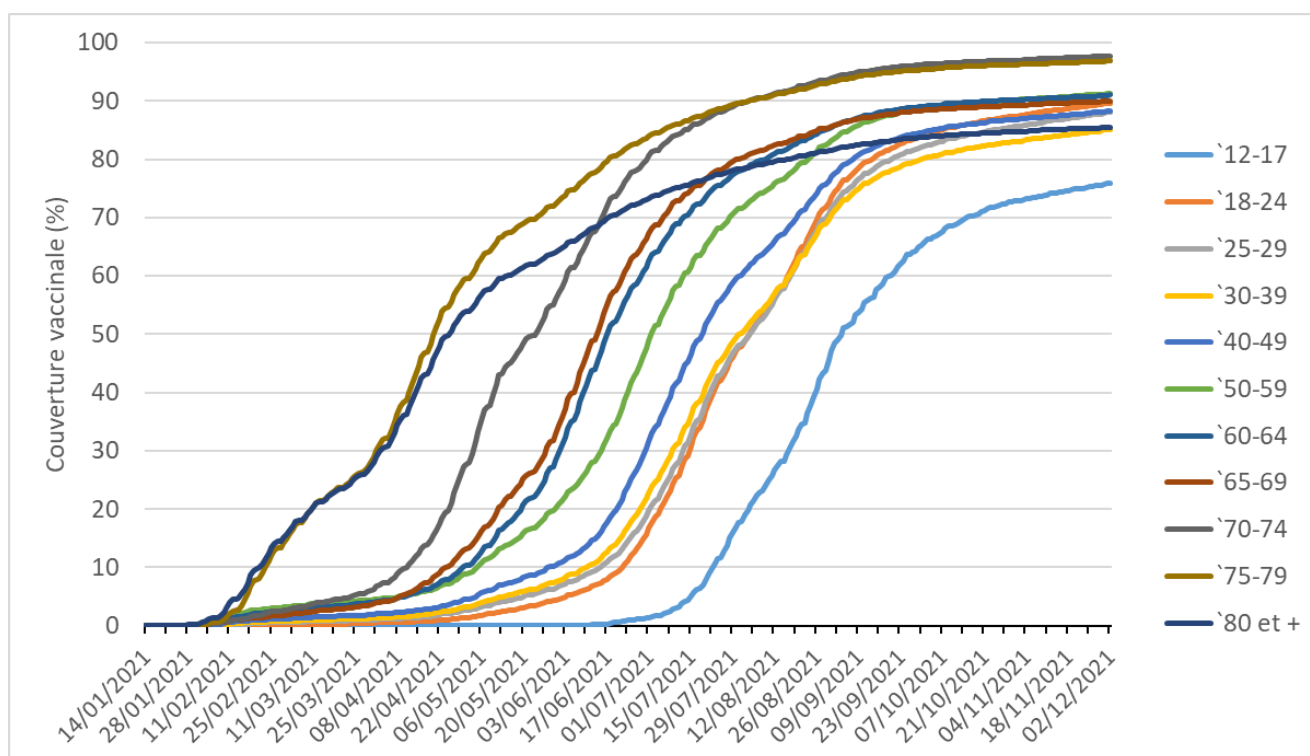


Figure 20 : Évolution de la couverture vaccinale `vaccination complète` par classe d'âge (Données vaccin Covid, Cnam exploitation Sante publique France)

### 1.3. Recommandations internationales

A la date de rédaction de ce document, 8 recommandations spécifiques ont été publiées sur l'utilisation de COMIRNATY chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, postérieure à l'approbation de l'extension d'indication dans cette population (cf. Tableau 8).

Tableau 8 Pays ayant recommandé la vaccination des enfants (dernière mise à jour le 10 décembre 2021)

Pays	Date	Périmètres de la recommandation
Etats-Unis ACIP (93)	5 novembre 2021	enfants de 5 à 11 ans
Israël Ministry of Health (94)	14 novembre 2021 et 22 novembre 2021	enfants de 5 à 11 ans avec un intervalle de 3 semaines
Canada CCNI (95)	19 novembre 2021	<p><b>Enfants âgés de 5 à 11 ans qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin, avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre la première et la deuxième dose.</b></p> <p>Pour les enfants ayant des antécédents de PIMS, la vaccination doit être reportée 60 jours après la guérison clinique ou jusqu'à ce qu'il se soit écoulé <math>\geq 90</math> jours depuis le diagnostic, la période la plus longue étant retenue</p> <p>Les vaccins contre la COVID-19 chez les enfants de 5 à 11 ans ne doivent pas être administrés systématiquement en concomitance (c.-à-d., le même jour) avec</p>

Pays	Date	Périmètres de la recommandation
		<p>61articul vaccins (vivants ou non vivants). En l'absence de données probantes, il serait prudent d'attendre au moins 14 jours AVANT ou APRÈS l'administration d'un autre vaccin avant d'administrer un vaccin contre la COVID-19 afin d'éviter l'attribution erronée d'EI à un vaccin ou l'autre en particulier (mesure de précaution).</p> <p>Les enfants qui reçoivent le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech à 10 mcg pour leur première dose et qui ont atteint l'âge de 12 ans au moment où la deuxième dose doit être administrée peuvent recevoir le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech à 30 mcg, qui est autorisé pour les personnes âgées de 12 ans et plus pour compléter leur série primaire. Si une deuxième dose de 10 mcg est administrée, la dose doit quand même être considérée comme étant valide et la série comme étant complète</p> <p>Par mesure de précaution, et conformément aux recommandations actuelles pour les adolescents et les adultes, la deuxième dose de la série de vaccins contre la COVID-19 à ARNm doit être reportée chez les enfants qui présentent une myocardite ou une péricardite après l'administration de la première dose du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech jusqu'à ce que de plus amples renseignements soient disponibles. Les enfants ayant des antécédents de myocardite sans rapport avec le vaccin contre la COVID-19 à ARNm doivent consulter leur équipe clinique pour obtenir des considérations et des recommandations individuelles.</p>
Québec INSPQ (96)	18 novembre 2021	<p><b>Tous les jeunes âgés de 5 à 11 ans qui ne présentent pas de contre-indication.</b> Le CIQ propose un intervalle allongé de 8 semaines ou plus entre les deux doses prévues du vaccin de Pfizer-BioNTech dosé à 10 µg. Un tel intervalle pourrait améliorer tant l'efficacité que l'innocuité de la vaccination.</p> <p>Il apparaît qu'une seule dose de vaccin contre la COVID-19 soit suffisante pour les personnes immunocompétentes ayant un antécédent de COVID-19 confirmée par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) avant le début de la vaccination.</p> <p>Pour les enfants atteints d'un MIS-C, la vaccination pourrait être proposée après la guérison et après une période d'au moins 90 jours suivant le diagnostic.</p> <p>Les enfants âgés de moins de 12 ans lors de l'administration de la première dose, mais qui auraient atteint cet âge lors du rendez-vous pour la seconde dose pourraient alors recevoir une dose du vaccin à 30 µg. Si une 2<sup>e</sup> dose de 10 µg est plutôt donnée, elle peut être considérée comme valide et n'a pas à être redonnée.</p>
Danemark <i>Sundhedsstyrelsen</i> (97)	30 novembre 2021	Enfants de 5 à 11 ans
Allemagne RKI (98)	9 décembre	Enfants de 5 à 11 ans
Australie <i>Department of Health</i> (99)	9 décembre 2021	Enfants de 5 à 11 ans
Portugal SNS (100)	7 décembre 2021	Enfants de 5 à 11 ans

## 2. Méthode

### 2.1. Question d'évaluation

#### 2.1.1. Patients

La population cible maximale de l'extension de gamme COMIRNATY 10 µg correspond à l'ensemble de la population française âgée de 5 à 11 ans.

Selon l'Insee, il est estimé qu'en janvier 2021, 5,77 millions de personnes avaient entre 5 et 11 ans<sup>27</sup>.

#### 2.1.2. Intervention : Vaccin COMIRNATY, dose pédiatrique

##### 2.1.2.1. Classification

Le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) à ARNm Covid-19 est un ARN messenger simple brin hautement purifié, coiffé en 5'(ARNm) et produit par transcription *in vitro* sans cellule à partir des modèles d'ADN correspondants (5).

L'ARNm de COMIRNATY® est un ARNm à N1-méthyl-pseudouridine modifié au niveau de la N1-méthyl-pseudouridine pour diminuer l'induction d'une réponse interféron et qui code pour la protéine Spike (ou protéine S) entière du SARS-CoV2, mutée pour la conserver dans sa configuration pré-fusionnelle (au niveau des résidus proline situés en position 986 et 987). L'ARNm comprend la séquence codant pour la protéine Spike ainsi que d'autres protéines non-structurales.

L'ARNm est ensuite encapsulé dans une nanoparticule lipidique pour le protéger de la dégradation et favoriser sa pénétration dans la cellule.

C'est le premier vaccin à ARN qui fait l'objet d'une demande d'autorisation d'utilisation chez l'Homme.

Souche utilisée : souche Wuhan

##### 2.1.2.2. Indications

#### Autorisation de mise sur le marché

COMIRNATY 10 µg est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

En effet, l'EMA a octroyé une extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle chez les enfants de 5-11 ans, le 25 novembre 2021, par procédure centralisée (Suède, pays rapporteur et France, pays co-rapporteur).

L'extension d'indication aux enfants âgés de 5 à 11 ans avait déjà été approuvée le 29 octobre 2021 aux Etats-Unis (93, 101) et en Israël le 10 novembre 2021 (94).

<sup>27</sup> [https://www.insee.fr/fr/statistiques/5347620#tableau-figure6\\_radio1](https://www.insee.fr/fr/statistiques/5347620#tableau-figure6_radio1)

### 2.1.2.3. Schéma vaccinal

COMIRNATY 10 µg pour les enfants de 5 à 11 ans doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de vaccination en 2 doses (de 0,2 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de COMIRNATY 10 µg avec les vaccins contre la Covid-19 d'autres fabricants afin de compléter le schéma de vaccination. Les personnes ayant reçu une dose de COMIRNATY 10 µg doivent recevoir une 2<sup>ème</sup> dose de COMIRNATY 10 µg afin que le schéma de vaccination soit complet.

COMIRNATY 10 µg pour les enfants de 5 à 11 ans ne doit pas être administré aux sujets âgés de 12 ans et plus.

La sécurité et l'efficacité de COMIRNATY chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas encore été établies. Les données disponibles sont limitées.

### 2.1.2.4. Présentations concernées

Code CIP	Libellé de la présentation	Composition et dosage(s)
Non déterminé	COMIRNATY pour les enfants de 5 à 11 ans  Flacon de 10 doses de 10 µg de vaccin ARNm (à nucléoside modifié) Covid-19 (Boîte de 195 flacons)	Un flacon (1,3 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution.  1 dose (0,2 mL) contient 10 microgrammes de tozinameran, un vaccin à ARNm contre la Covid-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).  Tozinameran est un ARN messager (ARNm) simple brin à coiffe en 5' est produit à l'aide d'une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.  ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyl-décanoate) (ALC-0315)  2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)  1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)  Cholestérol  Trométamol  Chlorhydrate de trométamol  Saccharose  Eau pour préparations injectables

### 2.1.2.5. Conditions de conservation

Le flacon congelé peut être conservé 6 mois entre – 90 °C et – 60 °C.

Il peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Une fois décongelé, le flacon peut être conservé et transporté sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 6 mois de conservation.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et à des températures allant jusqu'à 30 °C.

Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2 °C et 8 °C.

Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

### 2.1.3. Comparateurs

Il n'existe à ce jour aucun autre vaccin contre la Covid-19 ayant eu une autorisation de mise sur le marché en Europe chez les enfants de 5 à 11 ans.

Mais certains vaccins ayant obtenu une AMM chez l'adulte et les adolescents sont en cours de développement chez les enfants (vaccin à ARNm de Moderna notamment). Les essais chez l'enfant pour les vaccins Vaxzevria du laboratoire AstraZeneca et le vaccin à vecteur viral de Janssen ont été suspendus, suite à l'apparition de syndromes thrombotiques-thrombocytopéniques dans la population adulte.

Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucun traitement à visée préventive ni curative ayant reçu une autorisation chez les enfants de 5 à 11 ans. Si des AMM relatives à des différents anticorps monoclonaux ont été accordées par l'EMA chez les adultes, aucune ne s'adresse à la population pédiatrique.

### 2.1.4. Outcomes (critères d'évaluation)

Les critères d'évaluation sont les suivants :

1. Immunogénicité
2. Efficacité clinique
3. Sécurité (dont données de pharmacovigilance)
4. Bénéfice/risque individuel
5. Bénéfice/risque collectif (impact en termes de santé publique par rapport à la diminution i) de la transmission du virus, ii) des hospitalisation et iii) des décès)
6. Acceptabilité

## 2.2. Analyse des études cliniques

Le fabricant a déposé un dossier le 17/11/2021 avec les résultats de l'essai C4591007. Une analyse critique de ces résultats a été réalisée.

## 2.3. Analyse des données de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance transmises par l'ANSM (base Eudravigilance) ainsi que celles publiées par le *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), agence nord-américaine qui a pour mission la surveillance des effets indésirables adverses, à jour au 10 décembre 2021 sont présentées et analysées également dans la présente publication.

Les données de pharmacovigilance collectées par le fabricant Pfizer au niveau mondial sont également rapportées et analysées.



## 2.4. Modélisations mathématiques

Au total, quatre modélisations sont présentées dans ce rapport :

- Une modélisation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation d'une primo-vaccination de 2 doses du vaccin COVID-19 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans réalisé par la Food and Drug Administration (FDA)
- Une modélisation de l'impact sur la transmission du SRAS-CoV2 de la vaccination des enfants de 5 à 11 ans (ECDC)
- Une modélisation de l'impact en santé publique de la vaccination des enfants réalisée par l'équipe Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur.
- Une modélisation de l'impact de la vaccination des enfants de 5-11 ans sur la survenue des infections en milieu scolaire réalisée par l'Institut d'Epidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis (INSERM).

## 2.5. Auditions de parties prenantes et avis du CCNE

Lors de la séance du 07/12/2021 de la Commission Technique des Vaccinations, des parties prenantes ont été auditionnées par visioconférence avec l'objectif d'entendre leurs positionnements sur la mise en place d'une vaccination contre la COVID-19 des enfants en population générale et l'acceptabilité en cas d'avis favorable. Les parties prenantes représentaient les familles et les professionnels au sens large ayant été invitées aux auditions étaient les suivantes :

- l'Union Nationale des Associations Familiales (UNAF) qui a répondu positivement et était représentée par Mme Marie-Pierre Gariel ;
- France assos santé qui a décliné l'invitation, l'UNAF leur semblant mieux à même de représenter les familles en population générale ;
- les associations de parents d'élèves, l'UNAAPE, la PEEP, la FCPE qui se sont fait représenter respectivement par Mme Lydie Benay, Mme Hélène Fitzgerald et Mme Nageate Belhacen, auditionnées ensemble ;
- le Collège de la Médecine Générale (CMG) représenté par son vice-président Mr le Pr Serge Gilbert ;
- le Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNPP) représenté par son président Mr Le Pr Robert Cohen ;
- le ministère de l'Education nationale à travers sa représentante au sein de la CTV, Mme Brigitte Moltreich et Mr Rogeon.

Un questionnaire leur a été adressée en amont de l'audition, le 03/12/2021 :

- Selon vous, quels seraient les principaux bénéfices attendus de la vaccination chez l'enfant de 5 à 11 ans sur le plan individuel ? Sur le plan collectif ?
- Selon vous, quels sont les risques associés à cette vaccination ? Sont-ils de nature à remettre en cause l'intérêt de la vaccination chez l'enfant de 5 à 11 ans ?
- Si la vaccination des enfants de 5 à 11 ans était recommandée, quelles seraient, selon vous, les principales difficultés à sa mise en place (juridique, acceptabilité des parents, impact/connaissance du statut vaccinal en milieu scolaire...) ?
- Si la vaccination des enfants de 5 à 11 ans était recommandée, quels seraient, selon vous, les principaux moyens d'action permettant de faciliter sa mise en place ?
- Selon vous, quelles différences seraient à considérer par rapport à la vaccination déjà possible des adolescents ?

En outre, la HAS a pris note de l'avis du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) « Proposer la vaccination contre la Covid-19 aux enfants de 5-11 ans est-il éthiquement acceptable ? » faisant suite à la saisine du ministère des solidarités et de la santé publié le jeudi 16 décembre 2021 (102).

## 3. Résultats

### 3.1. Développement clinique du vaccin Comirnaty chez l'enfant de 5 à 11 ans

Les données transmises par le laboratoire Pfizer consistent en :

- Le rapport de résultats intermédiaires d'immunogénicité et de tolérance de l'essai C4591007 mené chez les enfants dans différents groupes d'âge : 5 à <12 ans, 2 à <5 years, et 6 mois à <2 ans. Seuls les résultats chez les enfants âgés de 5 à 11 ans inclus ont été fournis. La date arrêtée pour le recueil des données est le 16 juillet 2021 pour la Phase 1 et le 06 Septembre 2021 pour la Phase 2/3.
- Un rapport des résultats intermédiaires d'efficacité de l'essai C4591007 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans avec une date arrêtée des données au 08 octobre ;  
Les résultats intermédiaires de cette étude ont été publiés le 9 novembre 2021 (103) ;
- Le dossier type demandé par la CTV.

Des données complémentaires provenant du dossier déposé par le laboratoire Pfizer à la FDA ont également été consultées (104).

Le développement du vaccin Comirnaty chez les enfants âgés de 5 à 11 ans s'est fait avec une dose moindre (10 µg) par rapport à celle de l'adulte ou de l'adolescent de plus de 12 ans (30 µg) avec le même schéma vaccinal que chez l'adulte ou l'adolescent, à savoir 2 injections à 21 jours d'intervalle.

#### 3.1.1. Méthologie de l'étude C4591007

L'étude clinique C4591007 est une étude de phase 1/2/3, multicentrique, multinationale, randomisée, contrôlée contre placebo, en aveugle.

L'étude se compose de deux parties : une étude de phase 1 de recherche de dose pour identifier la dose optimale considérée comme sûre, bien tolérée et immunogène pour chaque groupe d'âge ; puis une étude de phase 2/3 avec le BNT162b2 (Comirnaty) visant à évaluer la sécurité et la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin Comirnaty aux doses sélectionnées pour chaque groupe d'âge pédiatrique.

##### 3.1.1.1. Etude de phase 1

Dans cette étude de phase 1 réalisée en ouvert, la vaccination selon un schéma à 2 doses espacées de 21 jours ont été testées dans des cohortes d'enfants sans antécédents virologique ou sérologique d'infection à SARS-CoV-2 par désescalade d'âge, en commençant par la dose la plus faible dans le groupe d'âge le plus âgé. Pour chaque groupe d'âge, la dose identifiée comme sûre, bien tolérée et immunogène dans la phase 1 a été utilisée pour conduire la phase 2/3.

Les prélèvements sanguins ont été réalisés avant la 1<sup>ère</sup> dose, et la 2<sup>ème</sup> dose et à 7 jours après la 2<sup>ème</sup> dose. Les données d'immunogénicité ont été comparées à J7 après la seconde dose.

Pour le groupe d'âge des 5-11 ans, au total 48 sujets (98,0 %) ont été inclus dans les groupes chez lesquels 2 doses de COMIRNATY à la dose de 10 µg, 20 µg, ou 30 µg (N = 16 par groupe) étaient administrées et ont réalisé la visite de suivi 1 mois après l'administration de la seconde dose. L'âge médian était de 8,0 ans et 50 % des sujets étaient de sexe masculin.

A la suite de réactogénicité observée chez les 4/16 premiers sujets inclus dans le groupe 30 µg après l'administration des 2 doses, le Comité d'évaluation a décidé d'administrer aux 12 autres sujets la dose de 10 µg pour la seconde dose et l'évaluation du groupe de 30 µg a été interrompue.

Par conséquent, les 16 sujets inclus dans le groupe COMIRNATY 30 µg, ont été exclus des populations d'immunogénicité évaluable. Ces sujets sont en revanche inclus dans l'analyse de tolérance dans deux groupes différents en fonction de la dose administrée lors de la 2<sup>ème</sup> dose.

La moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants, 7 jours après l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose (J28) était de 4162,6 [IC 95% : 2584.7 – 6704.0] dans le groupe 10 µg (n= 15) et de 4583,4 [IC95% : 2802.9 – 7494.8] dans le groupe 20 µg (n= 15).

### Etude de dose

Sur la base des données de sécurité de la phase 1 après chacune des doses testées puis des données d'immunogénicité pour chacune des doses testées, **la dose de BNT162b2 10 µg a été retenue pour conduire l'essai de phase 2/3.**

### 3.1.1.2. Etude de phase 2

La méthodologie de l'étude pivot C4591007 est présentée dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Méthodologie de l'étude pivotale C4591007

Étude C4591007	
Type d'étude	Étude de phase II/III, multicentrique (84 centres dans 4 pays dont la majorité aux Etats-Unis), randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle (investigateur uniquement et participant) (levée d'aveugle à M6)
Schéma d'étude	Les sujets étaient randomisés de façon stratifiée par site selon un ratio 2 :1 pour recevoir une dose de 10 µg ou un placebo (solution saline) en intramusculaire (à J0). Pour l'analyse d'immunogénicité, un échantillon sanguin était prélevé avant la première dose, environ un mois après la seconde dose et environ 6 mois après la seconde dose. La durée de suivi de l'étude prévue est d'environ 26 mois maximum.
Critères d'inclusion	Principaux critères d'inclusion : - sujets âgés de 6 mois à 12 ans au moment de la randomisation en bonne santé NB : les participants présentant une maladie antérieure pouvait être inclus dès lors que la pathologie est stable (définie comme l'absence de changement de thérapeutique ou d'hospitalisation pour aggravation dans les 6 dernières semaines) ; NB : L'inclusion de sujets avec une infection chronique stable par le VIH, le VHC ou le VHB était possible. Principaux critères de non-inclusion : - sujets ayant reçu un traitement préventif contre la Covid-19 ou ayant été préalablement vacciné par un vaccin contre le SARS-CoV-2 ; - Sujets ayant reçu des produits dérivés du sang, immunoglobulines ou anticorps monoclonal dans les 60 jours précédent l'intervention, ou un traitement par anticorps passif spécifique contre la Covid-19 (plasma de convalescents) dans les 90 jours précédant l'intervention ; - Antécédents ou diagnostic en cours de MIS-C ; - autres pathologies médicales ou psychiatriques incluant des idées ou comportement suicidaires ou toute anomalie biologique faisant augmenté le risque de participation à l'étude ;

Étude C4591007	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'effets indésirables graves associé à un vaccin et/ou antécédents de réactions allergiques sévères (par exemple anaphylaxie) à un des composants des interventions ;</li> <li>- sujets immunodéprimés avec une immunodéficience connue ou suspectée, déterminée selon les antécédents médicaux ou les examens cliniques ou biologiques et sujets ayant reçu un traitement immunosuppresseur incluant les thérapies cytotoxiques ou les corticoïdes systémiques au long cours (&gt; 14 jours) ;</li> <li>- sujets avec antécédents de maladie auto-immune ou de maladie auto-immune active nécessitant une intervention thérapeutique, incluant notamment le lupus érythémateux systémique NB : un diabète de type 1 stabilisé ou un hypothyroïdisme ne constitue pas un critère de non-inclusion ;</li> <li>- Diathèse hémorragique ou état hémorragique qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire</li> <li>- femmes enceintes ou allaitantes.</li> </ul>
Principaux objectifs et critères de jugement	<p><b>Étude d'immunobridging :</b></p> <p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La non-infériorité de la réponse immune mesurée chez les sujets <b>sans preuve d'une infection antérieure</b> par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après la dose 2, âgés de 5 à 11 ans comparativement aux sujets âgés de 16 à 25 ans, était évaluée par le GMR (Ratio de Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants) mesuré à J7 après la seconde dose.</li> </ul> <p>La non-infériorité était considérée démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % du GMR était &gt; 0,67 ET l'estimation ponctuelle du GMR était <math>\geq 0.8</math> (selon le protocole) or <math>\geq 1</math> (selon la demande de la Food and Drugs Administration).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la non-infériorité de la réponse immune était évaluée également par la différence entre le taux de séroconversion* des sujets âgés de 12 à 15 ans comparativement aux sujets de 16 à 25 ans.</li> </ul> <p>* séroconversion : pourcentage de sujets dont le titre en anticorps neutralisant post-vaccination (1 mois après la dose 2) est multiplié par au moins 4 par rapport au titre présenté avant la dose 1.</p> <p>La non-infériorité était considérée comme démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence des taux de séroconversion était supérieure à - 10% (selon les recommandations de la Food and Drugs Administration) et sous réserve que la non infériorité sur le GMR ait été satisfaite.</p> <p><b>Analyse de la sécurité :</b></p> <p>Etablir le profil de sécurité du vaccin</p> <p><b>Analyse de l'efficacité :</b></p> <p>Principal :</p> <p>L'efficacité vaccinale vis-à-vis des cas confirmés de Covid-19 à compter du 7<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin était estimée par <math>100 \times (1 - RTI)</math> où RTI est le ratio du taux de cas de Covid-19 confirmés pour 1000 personnes-années pendant la période aveugle du groupe vacciné sur le taux correspond dans le groupe placebo chez des individus sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique.</p> <p>Secondaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'efficacité vaccinale vis-à-vis des cas confirmés de Covid-19 à compter du 7<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin chez des individus avec ou sans infection antérieure par la Covid-19 ;</li> </ul>

Étude C4591007	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesurer l'Incidence des infections asymptomatiques à SARS-CoV-2 mesurée par la séroconversion (anticorps anti N-liant) chez des individus sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique ;</li> <li>- décrire les cas de Covid-19 sévères à compter du 7<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin.</li> </ul>
Définition des cas de COVID-19	<p>Un cas de <b>Covid-19 confirmé</b> était défini par la présence d'AU MOINS UN DES symptômes suivants ET confirmé biologiquement par un test PCR (SARS-CoV-2 NAAT) positif durant, ou au moins 4 jours avant ou après la période symptomatique : fièvre, survenue ou aggravation d'une toux, survenue ou aggravation d'un essoufflement, frissons, survenue ou aggravation de douleurs musculaires, survenue d'une perte de l'odorat ou du goût, diarrhée (<math>\geq 3</math> selles par jour), vomissement, incapacité à s'alimenter chez les sujets de moins de 5 ans.</p> <p>Une analyse selon la définition retenue par les CDC considérant également les symptômes suivants a également été réalisée : :fatigue, céphalée, congestion nasale/rhinorrhée ou nausée ou douleur abdominale.</p> <p>Un cas de Covid-19 confirmé <b>sévère</b> était défini par la présence d'un cas de Covid-19 confirmé et la présence d'au moins un des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique grave (fréquence respiratoire <math>&gt;29</math> respirations par minute (5 à <math>&lt;6</math> ans), <math>&gt;27</math> (6 à <math>&lt;8</math> ans), ou <math>&gt;25</math> (8 à <math>&lt;12</math> ans) ; fréquence cardiaque <math>&gt;131</math> battements par minute (5 à <math>&lt;6</math> ans), <math>&gt;123</math> (6 à <math>&lt;8</math> ans), ou <math>&gt;115</math> (8 à <math>&lt;12</math> ans), <math>SpO_2 \leq 92</math> % de l'air ambiant ou avec une <math>FiO_2 &gt; 50\%</math> pour maintenir une saturation à <math>\geq 92\%</math>, ou <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 300</math> mm Hg) ;</li> <li>- Insuffisance respiratoire (définie comme nécessitant un débit d'oxygène élevé, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique ou une technique de circulation extracorporelle) ;</li> <li>- Etat de choc ou d'insuffisance cardiaque (<math>PAS &lt; 70</math> mm Hg + (age en année <math>\times 2</math>) pour le moins de 10 ans, <math>&lt; 90</math> mm Hg pour les plus de 10 ans, ou nécessitant des vasopresseurs) ;</li> <li>- Dysfonctionnement rénal (<math>&gt; 2</math> N selon l'âge), hépatique (<math>&gt; 2</math> N selon l'âge) ou neurologique aigu significatif (score de Glasgow <math>\leq 11</math>) ;</li> <li>- Admission dans une unité de soins intensifs ;</li> <li>- Décès.</li> </ul> <p>Par ailleurs, la séroconversion confirmée était définie comme tout sujet asymptomatique présentant un résultat positif aux anticorps anti-N liant chez un participant ayant un test sérologique précédemment négatif.</p> <p>Un cas de <b>MIS-C confirmé</b> était défini selon la définition retenue par les CDC par un sujet de moins de 21 ans présentant de la fièvre (<math>\geq 38.0^\circ C</math> pendant <math>\geq 24</math> heures ET la présence de signes biologiques d'une inflammation (CRP élevé, ESR, fibrinogène, procalcitonine, D-dimère, ferritine, LDH, or IL-6, neutrophiles élevés, lymphocytes réduits, et faible taux d'albumine) ET la présence d'une pathologie sévère nécessitant une hospitalisation avec défaillance multi-systémique (<math>&gt; 2</math>) (cardiaque, rénale, respiratoire, hématologique, gastro-intestinal ou hépatique, dermatologique ou neurologique) ET l'absence d'autre diagnostic plausible ET une infection en court ou récente par le SARS-CoV-2 infection confirmé par RT-PCR, sérologie, ou test antigénique OU une exposition au Covid-19 dans les 4 semaines précédents le début des symptômes.</p>
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Population PP (per protocol) : sujets randomisés ayant reçu deux doses de vaccins dans la fenêtre prédéfinie (19-42 jours après la dose 1) et présentant au mois un résultat immunologique après la dose 2 (28-42 jours après la dose 2) et sans déviation importante au protocole ;</li> </ul>



Étude C4591007	
	<p>- Population m-ITT (modified intention to treat) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et présentant au mois un résultat immunologique au mois un résultat immunologique après la vaccination (pour l'analyse de l'immunogénicité).</p> <p>Les analyses d'efficacité étaient évaluées dans la population PP et m-ITT.</p>
Analyses statistiques	<p>Les IC 95% pour les MGTs ont été calculés par approximation normale de la transformation logarithmique (log 10) des titres en anticorps et selon la méthode Miettinen and Nurminen pour les taux de séroconversion.</p> <p>L'efficacité vaccinale et les IC à 95% ont été calculés selon la méthode de Clopper-Pearson ajustée sur le temps de surveillance.</p> <p>L'analyse statistique n'a toutefois pas prise en compte la multiplicité des tests (consommation du risque alpha) et aucune analyse hiérarchique n'a été réalisée.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Pour l'immuno-bridging, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 225 sujets pour chacun des deux groupes (5-11 ans versus 16-25 ans), pour démontrer la non-infériorité de la réponse immune mesurée par le GMR (ratio de la moyennes géométriques des titres en anticorps neutralisants) et de la réponse sérologique avec une puissance de 90.4% (limite inférieure de l'IC95 % du GMR&gt;0,67) et de 92.6% respectivement. En tenant compte d'un taux de 25% de sujets non évaluable et du ratio 2 :1 de randomisation, il a été estimé qu'il était nécessaire d'inclure approximativement 450 participants (300 dans le groupe actif et 150 dans le groupe placebo) pour chacun des groupes avec un échantillon sanguin disponible à 1 mois post-Dose 2.</p> <p>Les analyses d'efficacité dans le groupe d'âge de 5 à &lt;12 ans ont été préspecifiées au protocole pour être réalisées lorsque i) suffisamment de cas confirmés de Covid-19 (22 cas) chez les participants <b>sans preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure</b> par le SARS-CoV-2 7 jours après la dose 2 et ii) que les critères de succès de l'immunobridging étaient satisfaits.</p>

### 3.1.1.3. Résultats intermédiaires

Les données présentées ci-après correspondent aux données disponibles à la date du 6 septembre 2021, avec un suivi d'au moins 2 mois après la 2<sup>ème</sup> dose du vaccin. Cette étude est toujours en cours, afin d'évaluer la tolérance et la persistance de l'efficacité vaccinale de Comirnaty dans cette tranche d'âge.

Au total, 4 500 participants ont été randomisés (N Comirnaty ~3 000 et N placebo ~1 500). Dans le groupe d'âge des 5-11 ans, les résultats de 2 250 participants sont présentés dans ce rapport intermédiaire auquel s'ajoute 2 250 participants supplémentaires qui ont été inclus plus tardivement (début en août 2021) à la demande de la FDA pour le suivi de la sécurité et tolérance.

Ainsi, 2 285 enfants âgés de 5 à 11 ans ont été randomisés (1 528 dans le groupe COMIRNATY 10 µg et 757 dans le groupe placebo), la plupart (98,9 %) ont reçu la 1<sup>ère</sup> dose et la 2<sup>ème</sup> dose et la majorité ont reçu la 2<sup>ème</sup> dose dans la fenêtre pré-spécifiée au protocole des 19 à 23 jours après la 1<sup>ère</sup> dose dans le groupe BNT162b2 (94,4 %) et dans le groupe placebo (94,5 %).

Presque tous les enfants avaient un suivi d'au moins un mois après la seconde dose (99,6 %). La grande majorité des participants (95,1 %) ont été suivis entre 2 et 3 mois après avoir reçu la 2<sup>ème</sup> dose.

## 3.2. Immunogénicité

Les données d'immunogénicité du vaccin Comirnaty chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sont des données d'immuno-bridging<sup>28</sup> obtenues par rapport à une population de référence constituées de jeunes adultes âgés de 16-25 ans.

La population d'immunogénicité évaluable incluait, parmi les sujets âgés de 5 à 11 ans, 264 sujets du groupe COMIRNATY 10 µg et 130 sujets du groupe placebo de l'étude C4591007 ainsi que 253 sujets ayant reçu COMIRNATY 30 µg et 45 sujets du groupe placebo parmi les sujets âgés de 16 à 25 ans de l'étude C4591001 sélectionnés aléatoirement et *qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après la 2<sup>ème</sup> dose*. Les données d'immunogénicité était collectées à la visite initiale et à un mois après la 2<sup>ème</sup> dose.

### Rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps neutralisants du SARS-CoV-2

La réponse immunitaire chez les sujets, sans antécédant d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose et âgés de 5 à 11 ans, était non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans.

Le ratio des moyennes géométrique des titres en anticorps neutralisants (enfants/jeunes adultes), 1 mois après l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose de COMIRNATY était de 1,04 [IC à 95 % : 0,93 ; 1,18], ce qui répondait au critère préspecifié de démonstration de la non-infériorité avec une marge de 1,5 fois (limite inférieure de l'IC 95 % du ratio > 0,67 ET ratio ≥ 0,8 ou ≥ 1) (cf. Tableau 10).

Tableau 10. Comparaison du ratio des moyennes géométriques entre les sujets âgés de 5 à 11 ans et les sujets âgés de 16 à 25 ans (sous-population de référence pour l'immunogénicité).

		5 à 11 ans	16 à 25 ans	5 à 11 ans / 16 à 25 ans	
		COMIRNATY 10 µg n <sup>a</sup> =264	COMIRNATY 30 µg n <sup>a</sup> =253		
<b>Analyse</b>	Moment de prélèvement	MGT (IC 95%)	MGT (IC 95%)	RMG (IC 95%)	Objectif de non-infériorité atteint <sup>e</sup> (Oui/Non)
<b>Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – NT50 (titre)</b>	1 mois après la 2 <sup>ème</sup> dose	1197,6 (1106,1 – 1296,6)	1146,5 (1045,5 – 1257,2)	1,04 (0,93 – 1,18)	Oui

IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques ; MGT = moyenne géométrique des titres ; NT50 = titre de neutralisation à 50 % ; n = Nombre de participants ayant obtenu des résultats valides au moment du prélèvement donné.

### Séroconversion

Parmi les sujets sans antécédent d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, une proportion très élevée de sujets (99,2 % des enfants de 5 à 11 ans et des jeunes adultes de 16 à 25 ans) présentait, 1 mois après la seconde vaccination, un titre en anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 multiplié d'un facteur ≥4 comparativement à l'inclusion.

<sup>28</sup> Les études d'« immunobridging » sont conçues pour démontrer une immunogénicité équivalente, c'est-à-dire exclure une différence cliniquement significative de la réponse immunitaire entre la population chez laquelle l'efficacité a été démontrée et la population à laquelle ces résultats d'efficacité sont extrapolés.

La différence de taux de séroconversion entre les 2 groupes d'âge (enfants – jeunes adultes) était de 0,0% (IC bilatéral à 95 % : -2,0, 2,2). La limite inférieure de IC 95 % pour la différence de taux de séroconversion était de -2,0 %, ce qui répondait au critère préspecifié de démonstration de la non-infériorité (supérieur à la marge préspecifiée de -10 %). Par conséquent, la non-infériorité fondée sur le taux de séroconversion a été démontrée.

### **Moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps en fonction du statut à l'inclusion**

A 1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose, la vaccination par Comirnaty induit une augmentation de la réponse immunitaire pour tous les sujets de 5 à 11 ans, quel que soit leur statut, positif ou négatif au SARS-CoV-2 à l'inclusion. La MGT était approximativement 2.7 fois plus élevée chez les individus séropositifs à la visite initiale (n = 21) que les enfants séronégatifs (n = 273) : MGT = 3 270,0 vs 1 211,3. Il en était de même chez les jeunes adultes (MGT = 2253.8, n = 13 séropositifs vs 1151.2, n = 259 séronégatifs). Cependant en raison du nombre limité de participants séropositifs au départ dans les deux groupes d'âge, ces différences doivent être interprétées avec prudence.

*A noter : il n'y a pas de comparaison de ces titres d'anticorps à ceux de sujets ayant eu une infection par la Covid-19 confirmée et convalescents alors qu'à l'heure actuelle c'est ce rapport de titres qui est considéré comme le meilleur corrélat de protection (105, 106). La réponse cellulaire n'a pas été explorée chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.*

Le protocole de l'étude C4591007 indique que des mesures exploratoires d'immunogénicité sont planifiées à 6 mois, 12 et 24 mois.

Aucune donnée immunologique n'est disponible chez les enfants vaccinés présentant une comorbidité, ou une obésité.

### **Conclusion sur l'évaluation de l'immunogénicité**

Le vaccin Comirnaty, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 10 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale robuste, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 à 1 mois après la 2<sup>ème</sup> injection, chez des sujets âgés de 5 à 11 ans avec ou sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2.

La réponse immunitaire chez les sujets sans antécédent de SARS-CoV-2 et âgés de 5 à 11 ans vaccinés par 2 doses de 10 µg à un intervalle de 21 jours était non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans vaccinés par 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours que ce soit en termes de ratio des MGT ou de taux de séroconversion.

## **3.3. Efficacité clinique**

Les données présentées ci-après correspondent aux données disponibles à la date du 8 octobre 2021.

Bien que les 22 cas requis prévus au protocole n'aient pas été atteints, une analyse de l'efficacité avec un suivi médian de 2,3 mois a été réalisée.

Parmi les patients randomisés, la population des enfants de 5 à 11 ans incluse dans l'analyse de l'efficacité porte sur 1450 / 1528 (94,9 %) participants dans le groupe vaccin et 736 / 757 (97,2 %)

participants dans le groupe placebo (randomisation 2 :1). Un nombre important d'exclusions a été rapporté en particulier dans le groupe vaccin. Les principales exclusions portaient sur le non respect de la fenêtre d'intervalle entre les 2 doses (2,0 % dans le groupe vaccin et 2,4 % dans le groupe placebo) et sur des déviations importantes au protocole jusqu'à 7 jours après la 2<sup>ème</sup> dose (3,1 % dans le groupe vaccin et 0,5 % dans le groupe placebo).

Les caractéristiques démographiques des enfants de 5 à 11 ans *sans infection antérieure au SARS-CoV-2* étaient similaires dans les deux groupes (cf. Tableau 11).

Les enfants inclus étaient âgés de 8,0 ans (médiane) et 51,9 % étaient de sexe masculin. La plupart des enfants ont été recrutés aux Etats-Unis (73,4 %), en Finlande (11,9 %), en Espagne (8,7 %), et en Pologne (6,0 %).

**Tableau 11 : Caractéristiques démographiques des 1968 enfants sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (population d'efficacité)**

	<b>Vaccin Comirnaty</b> <b>N=1305</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N=663</b> <b>N (%)</b>
Sexe		
<b>Masculin</b>	679 (52,0)	343 (51,7)
<b>Féminin</b>	626 (48,0)	320 (48,3)
Pays		
<b>Finlande</b>	153 (11,7)	81 (12,2)
<b>Pologne</b>	81 (6,2)	38 (5,7)
<b>Espagne</b>	107 (8,2)	64 (9,7)
<b>Etats-Unis</b>	964 (73,9)	480 (72,4)
Age à la vaccination		
<b>Moyenne (ET)</b>	8,2 (1,93)	8,1 (1,98)
<b>Médiane</b>	8,0	8,0
<b>Etendue (min, max)</b>	(5, 11)	(5, 11)
Obésité		
<b>Oui</b>	136 (10,4)	79 (11,9)
<b>Non</b>	1168 (89,5)	584 (88,1)
<b>Manquant</b>	1 (0,1)	0
Comorbidités		
<b>Oui</b>	262 (20,1)	133 (20,1)
<b>Non</b>	1043 (79,9)	530 (79,9)

\* l'obésité est définie comme un IMC égal ou supérieur au 95<sup>ème</sup> percentile (cf. CDC growth charts at [https://www.cdc.gov/growthcharts/html\\_charts/bmiagerev.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm) )

*Note : Les participants qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique (avant les 7 jours suivant l'administration de la dose 2) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. anticorps contre la nucléoprotéine N-liant [sérum] négatif à la visite 1, SARS-CoV-2 non détecté par le TAAN [écouvillon nasal] aux visites 1 et 2, et résultat négatif du TAAN [écouvillon nasal] lors de toute visite non programmée avant les 7 jours suivant l'administration de la dose 2) et qui n'avaient pas d'antécédents médicaux de Covid-19 ont été inclus dans l'analyse.*

A la visite initiale, les enfants présentant une comorbidité les prédisposant un risque accru de formes graves de Covid-19 représentaient 20,1 % des participants. Les enfants obèses (sur la base de l'indice de masse corporelle spécifique à l'âge et au sexe) constituaient jusqu'à 10,9 % de la population totale.

La proportion d'enfant de 5 à 11 ans ayant un statut séropositif à l'infection par le SARS-CoV-2 à la visite initiale était de 8,7 % dans le groupe vacciné et 8,4 % dans le groupe placebo.

### Résultats sur le critère de jugement principal

En date du 8 octobre 2021, chez les sujets âgés de 5 à 11 ans sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, attestée par un test sérologique ou virologique, l'efficacité vaccinale était de **90,7% [IC 95 % : 67,7 – 98,3]** à partir du 7<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la seconde dose de vaccin (analyse *per protocol*). Dans le groupe vacciné, 3 cas confirmés de Covid-19 ont été rapportés contre 16 dans le groupe placebo. Le cas de Covid-19 confirmé rapporté le plus précoce dans cette analyse est survenu en juillet 2021 et la plupart des autres cas sont survenus en août et septembre 2021, à un moment où le variant Delta était la souche circulante prédominante aux Etats-Unis et à l'échelle mondiale. Toutefois, aucune analyse à partir des données de séquençage n'a été réalisée pour déterminer l'efficacité spécifique vis-à-vis du variant delta.

Tableau 12 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans la population d'analyse : enfants sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (cut-off au 08 octobre 2021)

Critère d'EV retenu	Vaccin Comirnaty 10 µg N=1 305		Placebo N=663		Efficacité (%) (IC95%)***
	Nombre de cas	Temps de suivi* N sujets à risque**	Nombre de cas (%)	Temps de suivi* N sujets à risque**	
Premier cas de Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose	3	0,322 (1273)	16	0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

\*Temps de suivi pour 1000 personnes-années : le délai de surveillance des cas Covid-19 est de 7 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la période de surveillance

\*\*Nombre de sujets pour cette analyse.

\*\*\*Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Clopper-Pearson ajusté sur le temps de surveillance

Dans une analyse support retenant la définition des cas confirmés de Covid-19 selon les CDC, la VE observée à partir d'au moins 7 jours après la dose 2 chez les enfants de 5 à 11 ans sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 était de 88,4 % [IC 95 % : 64,5 – 97,2 ] avec 4 cas rapporté dans le groupe vaccin et 17 cas dans le groupe placebo, après ajustement en fonction de la durée de surveillance.

## Résultats sur les objectifs secondaires

Dans la population des enfants, *avec ou sans preuve sérologique ou virologique* (jusqu'à 7 jours après la seconde dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 et avec un suivi d'au moins 7 jours après la seconde dose, il n'y a eu aucun cas confirmé supplémentaire de Covid-19 que ce soit dans le groupe vaccin ou dans le groupe placebo. L'EV observée était donc basée sur le même nombre de cas soit 90,7% [IC 95% : 67,4%, 98,3%].

**Tableau 13 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans la population des sujets avec ou sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique**

Critère d'EV retenu	Vaccin Comirnaty 10 µg N=1450		Placebo N= 736		Efficacité % (IC95%)***
	Nombre de cas	Temps de suivi* N sujets à risque**	Nombre de cas (%)	Temps de suivi* N sujets à risque**	
<b>Premier épisode de Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2<sup>ème</sup> dose</b>	<b>3</b>	<b>0.353 (1398)</b>	<b>16</b>	<b>0.176 (704)</b>	<b>90.7 (67.4, 98.3)</b>

\*Temps de suivi pour 1000 personnes-années : le délai de surveillance des cas Covid-19 est de 7 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la période de surveillance

\*\*Nombre de sujets pour cette analyse.

\*\*\*Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Clopper-Pearson ajusté sur le temps de surveillance

Au 08 octobre 2021, les cas confirmés de Covid-19 dans la population ayant eu une première dose (analyse m-ITT) ont été de 3 cas dans le groupe vaccin et de 17 cas dans le groupe placebo, avec une EV de 91,4 % [IC 95% : 70,4 ; 98,4] (cf Tableau 14).

Les 3 cas survenus chez les vaccinés sont survenus au delà de 7 jours après la 2<sup>o</sup> dose et chez des participants qui avaient un statut SARS-CoV-2 négatif à l'inclusion. Aucun de ces cas n'a été rapporté chez des enfants à haut risque de comorbidités (c. Tableau 14).

**Tableau 14 : Résultats d'efficacité en fonction du délai post-injection considéré**

	Comirnaty 10 µg N=1 517		Placebo N= 751		Efficacité % (IC95%)***
	n	Temps de suivi* N sujets à risque**	N	Temps de suivi* N sujets à risque**	
Premier épisode de Covid-19 confirmé par PCR après la dose 1	<b>3</b>	<b>0,483 (1463)</b>	<b>17</b>	<b>0,235 (719)</b>	<b>91.4 (70,4 ; 98,4)</b>
- Après la dose 1 et avant la dose 2	0	0.086 (1463)	1	0.043 (719)	100.0 (-1832.5, 100.0)



	Comirnaty 10 µg N=1 517		Placebo N= 751		Efficacité % (IC95%)***
	n	Temps de suivi* N sujets à risque**	N	Temps de suivi* N sujets à risque**	
- De la dose 2 à 7 jours après la dose 2	0	0.028 (1461)	0	0.014 (714)	Non calculable
- 7 jours et plus après la dose 2	3	0.369 (1461)	16	0.178 (714)	90.9 (68.3, 98.3)

\*Temps de suivi pour 1000 personnes-années : le délai de surveillance des cas Covid-19 est de 7 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la période de surveillance

\*\*Nombre de sujets pour cette analyse.

\*\*\*Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Clopper-Pearson ajusté sur le temps de surveillance

Parmi tous les sujets âgés de 5 à 11 ans, à la date d'extraction des résultats, il n'était pas rapporté de cas de Covid-19 confirmé sévère ni de syndrome d'inflammation multisystémique (quel que soit le bras de l'étude).

### Analyse en sous-groupe

Dans cette analyse, les participants à risque étaient ceux qui présentaient au moins une comorbidité spécifiée ou qui étaient obèses. Les analyses de sous-groupes portaient sur la population *per protocol*.

Tableau 15 : Résultats d'efficacité selon les caractéristiques initiales des enfants de 5 à 11 ans sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2<sup>nd</sup>e dose) d'une infection antérieure au SARS-CoV-2

	Comirnaty 10 µg N=1 517		Placebo N= 751		Efficacité % (IC95%)***
	n	Temps de suivi* N sujets à risque**	n	Temps de suivi* N sujets à risque**	
Premier épisode de Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose	<b>3</b>	<b>0.322 (1273)</b>	<b>16</b>	<b>0.159 (637)</b>	<b>90.7 (67.7, 98.3)</b>
Sexe					
<b>Masculin</b>	1	0.168 (665)	9	0.082 (330)	94.6 (60.9, 99.9)
<b>Féminin</b>	2	0.154 (608)	7	0.077 (307)	85.7 (25.0, 98.6)
Pays					
<b>Espagne</b>	0	0.026 (104)	2	0.016 (64)	100.0 (-220.6, 100.0)
<b>Etats-Unis</b>	3	0.237 (939)	14	0.114 (459)	89.7 (63.1, 98.1)
Comorbidités					

	Comirnaty 10 µg N=1 517		Placebo N= 751		
	n	Temps de suivi* N sujets à risque**	n	Temps de suivi* N sujets à risque**	Efficacité % (IC95%)***
<b>Oui</b>	0	0.065 (255)	3	0.030 (120)	100.0 (-12.1, 100.0)
<b>Non</b>	3	0.258 (1018)	13	0.129 (517)	88.4 (57.9, 97.9)

\*Temps de suivi pour 1000 personnes-années : le délai de surveillance des cas Covid-19 est de 7 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la période de surveillance

\*\*Nombre de sujets pour cette analyse.

\*\*\*Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Clopper-Pearson ajusté sur le temps de surveillance

Tous les sous-groupes présentaient une efficacité vaccinale observée >85%. Il convient cependant de noter que certains sous-groupes comprennent très peu de participants avec des cas évaluables et que les IC à 95% bilatéraux étaient larges, ce qui limite la précision de ces estimations et doit conduire à être interprété ces résultats avec prudence.

Aucun cas de COVID-19 n'a été observé dans le groupe vacciné ou dans le groupe placebo chez les participants avec un statut séro-positif à la visite initiale pour l'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

### Conclusion sur l'efficacité

Bien que les 22 cas de Covid-19 pré-requis au protocole n'aient pas encore été atteints, une analyse descriptive de l'efficacité a été réalisée. Chez les sujets âgés de 5 à 11 ans sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2<sup>nde</sup> dose) d'une infection antérieure au SARS-CoV-2, l'efficacité vaccinale était de **90,7 % [IC 95% : 67,4 ; 98,3]** à partir du 7<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la seconde dose. Dans le groupe COMIRNATY, 3 cas confirmés de Covid-19 ont été rapportés contre 16 dans le groupe placebo. Dans le groupe vacciné, les 3 cas sont survenus plus de 7 jours après la 2<sup>o</sup> dose.

Dans la population de l'étude limitée à moins de 2 500 participants, aucun sujet n'a rapporté de cas de Covid-19 grave ni de syndrome d'inflammation multisystémique à la date d'extraction des données.

En l'absence de cas de forme sévère dans les deux groupes, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité du vaccin sur ces formes, ainsi que sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, et la mortalité.

Les données intermédiaires de cette étude ne permettent pas d'évaluer l'efficacité vaccinale sur la transmission en l'absence de données sur les infections asymptomatiques (résultats non disponibles).

## 3.4. Sécurité

### 3.4.1.1. Données cliniques<sup>29</sup>

L'évaluation du profil de sécurité d'emploi du vaccin BNT162b2 administré en intramusculaire (deltatoïde) à J0 et J21 à des enfants âgés de 5 à 11 ans s'est basée sur les données de sécurité intermédiaires issues, principalement, de l'étude pédiatrique (C159007) de phase 2/3 randomisée en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, en cours de réalisation aux États-Unis, en Finlande, en Pologne et en Espagne.

Sur la base de l'examen de l'innocuité et de l'immunogénicité de la phase 1 de cette étude, la dose finale de BNT162b2 retenue pour cette tranche d'âge était de 10 µg (103, 104, 107) (cf. **Résultats en Annexes**)

### 3.4.1.2. Données d'exposition

Au moment de l'analyse des données issues de l'étude C4591007 de phase 2/3, plus de 4 600 participants âgés de 5 à 11 ans en bonne santé ou avec maladie chronique stable, ont été assignés selon un ratio de randomisation 2 :1 en 2 cohortes comportant chacune un groupe vaccin BNT162b2 10µg et un groupe placebo (solution saline). La durée médiane de suivi après la seconde vaccination a été de 3,3 mois.

Chaque cohorte présentait les caractéristiques suivantes :

**Cohorte 1** : groupe BNT162b2 10 µg (N=1 518) et groupe Placebo (N=750) dont 1 444 (95,1 %) et 714 (95,2 %), respectivement, ont fait l'objet d'un suivi de sécurité d'au moins **3 mois post-Dose 2**. L'inclusion des sujets avait débuté en date du 24 mars 2021. Initialement, la cohorte 1 comprenait 1 528 participants dans le groupe BNT162b2 et 757 dans celui du placebo. Ces différences sont liées aux raisons suivantes :

- Le vaccin candidat et le placebo n'ont pas été administrés : 11 (0,7 %) dans le groupe BNT162b2 et 6 (0,8 %) dans celui du placebo ;
- Un participant du groupe placebo a reçu par erreur deux doses de BNT162b2 ;
- Certains participants, en ayant atteint l'âge de 12 ans durant l'essai, sont devenus éligibles pour recevoir BNT162b2 dosé à 30µg ;
- Une sortie de l'essai de sujets avant de recevoir la 2<sup>nde</sup> dose ou avant le 2<sup>nd</sup> mois de suivi de sécurité, mais toutes non liées à la survenue d'un effet/événement indésirable post-vaccination.

Les données de sécurité issues de la Cohorte 1 ont été collectées jusqu'à la date limite du 8 octobre 2021 (Tableau 16 et Tableau 17).

**Cohorte 2** : groupe BNT162b2 (N=1 591) et groupe Placebo (N=778) ont fait l'objet d'une durée médiane de suivi de sécurité de **2,4 semaines post-Dose 2** (durée médiane : 2,4 semaines). L'inclusion des sujets avait débuté en date du 15 août 2021. En raison de cette durée de suivi de sécurité post-Dose 2 insuffisante, seuls les effets indésirables graves (EIG) et d'intérêt particulier (EIIP) colligés à partir de cette cohorte 2 ont été pris en compte dans le bilan global intermédiaire des données de tolérance. Les données de sécurité issues de la Cohorte 2 ont été collectées jusqu'à la date limite du 8 octobre 2021.

<sup>29</sup> [ClinicalTrials.gov number, NCT04816643](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04816643)

**Tableau 16** : Données d'exposition (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants âgés de 5 à 11 ans

	<b>BNT162b2 10µg</b>		<b>Placebo</b>	
	N=1 528		N=757	
	N	%	N	%
Nb sujets vaccinés	1 517	<b>99.3</b>	751	<b>99.2</b>
Nb sujets non vaccinés	11	<b>0.7</b>	6	<b>0.8</b>
Dose 1				
<b>BNT162b2 10µg</b>	1 517	<b>99.3</b>	1	<b>0.1</b>
<b>Placebo</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>
Dose 2				
<b>BNT162b2 10µg</b>	1 514	<b>99.1</b>	1	<b>0.1</b>
<b>Placebo</b>	0	<b>0.0</b>	746	<b>98.5</b>
N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants concernés, Nb : Nombre				

**Tableau 17** : Durées de suivi de sécurité post-Dose 2 (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants 5 à 11 ans

	<b>BNT162b2 10µg</b>		<b>Placebo</b>	
	N=1 528		N=757	
	N	%	n	%
< 1 mois	7	0.5	4	0.5
≥ 1 mois à < 2 mois	2	0.1	3	0.4
≥ 2 mois à < 3 mois	53	3.5	28	3.7
≥ 3 mois	1456	95.9	715	95.3
N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants concernés				

## Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques et comorbidités des participants de la cohorte 1 de la phase 2/3 l'étude C4591007 de Phase 2/3 sont présentées ci-dessous.

**Tableau 18** : Caractéristiques démographiques (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants de 5 à 11 ans

	BNT162b2 10µg		Placebo	
	N=1 528		N=750	
	n	%	N	%
Sexe				
<b>Garçon</b>	799	<b>52.6</b>	383	<b>51.1</b>
<b>Fille</b>	719	<b>47.4</b>	367	<b>48.9</b>
Age à la vaccination (ans)				
<b>Moyenne (SD)</b>	8.2 (1.93)	-	8.1 (1.97)	-
<b>Médian</b>	8.0	-	8.0	-
<b>Extrêmes</b>	5-11	-	5-11	-
Statut de base SARS-CoV-2				
<b>Positif</b>	133	<b>8.8</b>	65	<b>8.7</b>
<b>Négatif</b>	1 385	<b>91.2</b>	685	<b>91.3</b>
Comorbidités				
<b>Oui</b>	312	<b>20.6</b>	152	<b>20.3</b>
<b>Non</b>	1 206	<b>79.4</b>	598	<b>79.7</b>
Obésité				
<b>Oui</b>	174	<b>11.5</b>	92	<b>12.3</b>
<b>Non</b>	1 343	<b>88.5</b>	658	<b>87.7</b>
<b>Non renseignée</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>
N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants concernés excepté pour l'âge				

**Tableau 19** Comorbidités à risque d'infection sévère de Covid-19 (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants âgés de 5 à 11 ans

	BNT162b2 10µg		Placebo	
	N=1 518		N=750	
	n	%	n	%
Affections hématologiques				
<b>Thalassémie alpha</b>	1	<b>0.1</b>	1	<b>0.1</b>
<b>Drépanocytose</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>
Affections cardio-vasculaires et cardiopathies congénitales				
<b>Insuffisance aortique</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Bloc auriculo-ventriculaire</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Cardiomyopathie congestive</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>

	BNT162b2 10µg		Placebo	
	N=1 518		N=750	
	n	%	n	%
<i>Insuffisance mitrale</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Reflux valvulaire pulmonaire</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Sténose valvulaire pulmonaire</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Extrasystoles supraventriculaires</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Tachycardie supraventriculaire</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Insuffisance tricuspideenne</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Syndrome de Wolff-Parkinson-White</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Anomalie du septum auriculaire</i>	4	0.3	1	0.1
<i>Bicuspidie aortique</i>	3	0.2	1	0.1
<i>Coarctation aortique</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Atrésie pulmonaire</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Ductus arteriosus</i>	3	0.2	0	0.0
<i>Sténose valvulaire pulmonaire congénitale</i>	0	0.0	1	0.1
<i>Transposition des gros vaisseaux</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Défaut septal ventriculaire</i>	3	0.2	2	0.3
Maladies respiratoires chroniques				
<i>Fibrose kystique</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Dyskinésie ciliaire primitive</i>	0	0.0	1	0.1
Maladies métaboliques chroniques				
<i>Hypercholestérolémie</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Insulino-résistance</i>	1	0.1	0	0.0
Diabète				
<i>Acidocétose diabétique</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Diabète insulino-dépendant</i>	2	0.1	1	0.1
Immunosuppression				
<i>Leucémie lymphoïde aiguë</i>	1	0.1	0	0.0
Affections neurologiques				
<i>Epilepsie Rolandique bénigne</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Epilepsie</i>	5	0.3	0	0.0
<i>Convulsions fébriles</i>	7	0.5	1	0.1
<i>Epilepsie frontale</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Crise convulsive partielle</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Petit mal</i>	0	0.0	1	0.1



	BNT162b2 10µg		Placebo	
	N=1 518		N=750	
	n	%	n	%
<b>Convulsions</b>	3	<b>0.2</b>	0	<b>0.0</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants concernés

Au sein de la cohorte 1, les caractéristiques démographiques des participants du groupe BNT162b2 étaient comparables à celles des participants du groupe placebo en ce qui concerne l'âge, le sexe, la race et l'ethnicité.

Globalement, parmi les participants ayant reçu le vaccin BNT162b2, 52.6 % étaient des garçons et 47.4 % des filles.

Les comorbidités étaient présentes dans des proportions similaires chez les participants du groupe BNT162b2 (20,6%) et du groupe placebo (20,3%) dont environ 12% de **sujets obèses**. Les comorbidités les plus fréquemment signalées ( $\geq 5.0\%$ ) chez les participants au début de l'étude étaient les suivantes :

- Hyperactivité bronchique (0.7 % dans le groupe BNT162b2 et 1,1 % dans le groupe placebo) ;
- Convulsions fébriles (0.5 % et 0.1 %) ;

Dans la population de sécurité, des proportions similaires de participants dans le groupe BNT162b2 (8,8%) et du groupe placebo (8,7 %) avaient un statut de base positif pour le SARS-CoV-2.

Aucun participant inclus dans les deux cohortes n'était VIH+.

Enfin, les caractéristiques démographiques de la Cohorte 2 étaient similaires à celles de la Cohorte 1. L'âge médian était de 8,0 ans et 50,7% des participants étaient de sexe masculin. Les enfants obèses représentaient 11,2% (groupe BNT162b2) et 11,0 % (groupe placebo) de ce groupe d'âge. Les comorbidités de base qui augmentent le risque de maladie grave de COVID-19 (dont l'obésité) étaient présentes dans des proportions similaires de participants dans les groupes BNT162b2 (19,7%) et placebo (20,2%). Les comorbidités les plus courantes rapportées chez les participants au début de l'étude étaient :

- Asthme (8,4 % dans le groupe BNT162b2 vs 9,0 % dans le groupe placebo)
- Troubles neurologiques (1,1 % pour BNT162b2 vs 1,1 % pour le placebo)
- Cardiopathie congénitale (0,6 % pour BNT162b2 vs 0,4 % pour le placebo).

Un participant du groupe BNT162b2 présentait un état potentiellement d'immunodépression lié à une neutropénie transitoire d'étiologie inconnue, considérée comme bénigne. Ce participant a manifesté un épisode de neutropénie aggravée signalé comme un EI et a été retiré de l'étude.

Des proportions similaires de participants du groupe BNT162b2 (10,2 %) et du groupe placebo (10,4 %) avaient un statut de base positif pour le SRAS-CoV-2.

### 3.4.1.3. Effets/Évènements indésirables

Pour l'étude C4591007, le critère de jugement principal de sécurité évaluait des effets indésirables (EI) locaux et systémiques sollicités ou non sollicités jusqu'à 7 jours et un mois après chaque dose, respectivement. Quant aux effets indésirables graves (EIG) et ceux qualifiés d'intérêt particulier (AESI)

tels que la myocardite/péricardite ou le syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS), ils ont fait l'objet d'un suivi durant toute la durée de l'étude.

### **EI sollicités ou EI de réactogénicité (Cohorte 1)**

Les données concernant la fréquence des symptômes de réactogénicité sont issues d'une sollicitation des participants de la cohorte 1 à rapporter les EI locaux et systémiques tous les jours durant 7 jours après chaque injection du BNT162b2 ou du placebo au moyen d'un carnet de bord quotidien électronique (e-diary). Les EI ciblés étaient les suivants :

- **Réactions locales** : douleur, rougeur, gonflement au site d'injection ;
- **Réactions systémiques** : fièvre, fatigue, céphalée, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire nouvelle ou aggravée, douleur musculaire nouvelle ou aggravée.

L'utilisation d'**antipyrétiques/analgésiques** à titre curatif devait également être enregistrée durant 7 jours après chaque dose.

Des **analyses de sous-groupes** des critères d'évaluation de l'innocuité ont été effectuées en fonction des données démographiques (sexe, race, origine ethnique) et le statut de base du SARS-CoV-2 (positif ou négatif).

### ***Réactogénicité locale***

Les taux de réactions locales sollicitées (douleur, rougeur et gonflement), en fonction du rang vaccinal, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 20** : Fréquence des EI locaux sollicités, en fonction de la dose, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant chaque dose administrée (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007

	BNT162b2						Placebo					
	Global		Dose 1		Dose 2		Global		Dose 1		Dose 2	
	N=1 517		N=1 511		N=1 501		N=749		N=749		N=741	
	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Douleur	1 279	<b>84.3</b>	1 119	<b>74.1</b>	1 065	<b>71.0</b>	322	<b>43.0</b>	234	<b>31.3</b>	218	<b>29.5</b>
<b>Grade 3</b>	9	<b>0.6</b>	4	<b>0.3</b>	5	<b>0.3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Erythème	401	<b>26.4</b>	222	<b>14.7</b>	278	<b>18.5</b>	72	<b>9.6</b>	43	<b>5.7</b>	40	<b>5.4</b>
<b>Grade 3</b>	3	<b>0.2</b>	0	<b>0.0</b>	3	<b>0.2</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Gonflement	309	<b>20.4</b>	158	<b>10.5</b>	229	<b>15.3</b>	35	<b>4.7</b>	20	<b>2.7</b>	20	<b>2.7</b>
<b>Grade 3</b>	1	<b>0.1</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins 1 EI local sollicité

Une moindre fréquence de la réactogénicité locale a été observée dans le groupe placebo comparée à celle rapportée dans le groupe BNT162b2 (46.5 vs 86.2 %).

Dans le groupe BNT162b2, la **douleur** au site d'injection a été le plus fréquemment rapportée et la fréquence était similaire après chaque dose (74,1 % post-dose 1 vs 71,0 % post-dose 2). Une tendance comparable était observée pour les fréquences de rougeur et de gonflement, avec une légère augmentation après la dose 2 par rapport à la dose 1.

Après chaque dose, la plupart des réactions locales étaient de sévérité légère ou modérée. Des réactions locales sévères (grade 3) ont été rapportées peu fréquemment ( $\leq 0,6$  %). **Aucune réaction locale de grade 4 n'a été rapportée.**

Le délai médian de survenue de toutes les réactions locales rapportées après l'administration de BNT162b2 était de 1 jour après chaque dose, et tous les événements ont disparu au bout d'une durée médiane de 2 jours.

Dans l'ensemble, le profil des réactions locales rapportées chez les enfants âgés de 5 à 11 ans après chaque dose était généralement comparable à celui observé dans les analyses précédentes pour les participants de tranches d'âge supérieures dans l'étude C4591001 de Phase 2/3, mais les enfants âgés de 5 à 11 ans présentaient des fréquences plus élevées d'érythème et de gonflement au site d'injection que les enfants plus âgés (cf. Tableau 21).

**Tableau 21** Comparaison des fréquences des EI locaux sollicités, en fonction de la dose de BNT162b2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant la dose de 10µg injectée (Cohorte 1, Essai C4591007 de Phase 2/3) à celles rapportées dans les tranches d'âge supérieures dans les 7 jours suivant la dose de 30µg injectée (Essai C4591001 de Phase 2/3)

	DOSE 1						DOSE 2					
	5-11 ans		12-15 ans		18-55 ans		5-11 ans		12-15 ans		18-55 ans	
	N = 1 511		N = 1 127		N = 2 291		N = 1 501		N = 1 097		N = 2 098	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	N	%
Douleur	1 119	<b>74.1</b>	971	<b>86.2</b>	1 904	<b>83.1</b>	1 065	<b>71.0</b>	866	<b>78.9</b>	1 632	<b>77.8</b>
<b>Grade 3</b>	4	<b>0.3</b>	11	<b>1.0</b>	24	<b>1.0</b>	5	<b>0.3</b>	7	<b>0.6</b>	25	<b>1.2</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Erythème	222	<b>14.7</b>	65	<b>5.8</b>	104	<b>4.5</b>	278	<b>18.5</b>	55	<b>5.0</b>	123	<b>5.9</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>	6	<b>0.3</b>	3	<b>0.2</b>	0	<b>0.0</b>	10	<b>0.5</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Gonflement	158	<b>10.5</b>	78	<b>6.9</b>	132	<b>5.8</b>	229	<b>15.3</b>	54	<b>4.9</b>	132	<b>6.3</b>
<b>Grade 3</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	5	<b>0.2</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	7	<b>0.3</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins 1 EI local sollicité

Les sous-groupes de participants pédiatriques de la phase 2/3 âgés de 5 à 11 ans présentaient une réactogénicité similaire, en ce qui concerne les réactions locales sollicitées, dans le groupe BNT162b2, selon le sexe, et le statut de base du SRAS-CoV-2. Cependant, l'effectif des sous-groupes de statut de base du SARS-CoV-2 positif étant limité, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. (cf. Tableau 22)

**Tableau 22** Fréquence des EI locaux sollicités, selon le sexe et le statut de base SARS-CoV-2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant l'injection de BNT162b2 10µg, toute dose confondue (Essai C4591001 de Phase 2/3)

	Douleur		Erythème		Gonflement	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
SEXE						
<b>Garçon</b>	655/799	<b>82.0</b>	212/799	<b>26.5</b>	162/799	<b>20.3</b>
<b>Fille</b>	624/718	<b>86.9</b>	189/718	<b>26.3</b>	147/718	<b>20.5</b>
STATUT DE BASE SARS-CoV-2						
<b>Positif</b>	110/133	<b>82.7</b>	27/133	<b>20.3</b>	17/133	<b>12.8</b>
<b>Négatif</b>	1169/1384	<b>84.5</b>	374/1384	<b>27.0</b>	292/1384	<b>21.1</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins 1 EI local sollicité

## Réactogénicité systémique

Les taux de réactions systémiques (fatigue, céphalée, myalgie, frissons, fièvre, diarrhée, vomissement, arthralgie), en fonction du rang vaccinal, sont présentés dans le Tableau 23.

**Tableau 23:** Fréquence des EI systémiques sollicités, en fonction de la dose, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant chaque dose administrée (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007

	BNT162b2						Placebo					
	Global		Dose 1		Dose 2		Global		Dose 1		Dose 2	
	N=1 517		N=1 511		N=1 501		N=749*		N=748**		N=740***	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%
Fatigue	785	<b>51.7</b>	508	<b>33.6</b>	592	<b>39.4</b>	299	<b>39.9</b>	234	<b>31.3</b>	180	<b>24.3</b>
<b>Grade 3</b>	13	<b>0.9</b>	4	<b>0.3</b>	11	<b>0.7</b>	2	<b>0.3</b>	1	<b>0.1</b>	1	<b>0.1</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Céphalée	579	<b>38.2</b>	339	<b>22.4</b>	420	<b>28</b>	242	<b>32.3</b>	180	<b>24.1</b>	138	<b>18.6</b>
<b>Grade 3</b>	5	<b>0.3</b>	2	<b>0.1</b>	3	<b>0.2</b>	4	<b>0.5</b>	4	<b>0.5</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Myalgie	266	<b>17.5</b>	137	<b>9.1</b>	175	<b>11.7</b>	85	<b>11.3</b>	51	<b>6.8</b>	55	<b>7.4</b>
<b>Grade 3</b>	2	<b>0.1</b>	1	<b>0.1</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Frissons	188	<b>12.4</b>	70	<b>4.6</b>	147	<b>9.8</b>	58	<b>7.7</b>	35	<b>4.7</b>	32	<b>4.3</b>
<b>Grade 3</b>	2	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	2	<b>0.1</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Diarrhée	146	<b>9.6</b>	89	<b>5.9</b>	79	<b>5.3</b>	61	<b>8.1</b>	31	<b>4.1</b>	35	<b>4.7</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Fièvre ≥38.8°C	126	<b>8.3</b>	38	<b>2.5</b>	98	<b>6.5</b>	19	<b>2.5</b>	10	<b>1.3</b>	9	<b>1.2</b>
<b>Grade 3</b>	11	<b>0.7</b>	3	<b>0.2</b>	8	<b>0.5</b>	2	<b>0.3</b>	1	<b>0.1</b>	1	<b>0.1</b>
<b>Grade 4</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Arthralgie	115	<b>7.6</b>	50	<b>3.3</b>	78	<b>5.2</b>	58	<b>7.7</b>	41	<b>5.5</b>	27	<b>3.6</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Vomissement	60	<b>4</b>	33	<b>2.2</b>	28	<b>1.9</b>	17	<b>2.3</b>	11	<b>1.5</b>	6	<b>0.8</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Antipyrétiques/Antalgiques	429	<b>28.3</b>	217	<b>14.4</b>	296	<b>19.7</b>	108	<b>14.4</b>	62	<b>8.3</b>	60	<b>8.1</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins 1 EI systémique sollicité, Utilisation d'antipyrétiques/antalgiques : \*N=750, \*\*N=749, \*\*\*N=741

Les réactions systémiques ont été signalées moins fréquemment dans le groupe placebo que dans le groupe BNT162b2 (55,7 % vs 66,6 %, respectivement).

Les EI systémiques ont montré une fréquence et une sévérité accrues pour la 2<sup>ème</sup> dose par rapport à la 1<sup>ère</sup> dose pour la plupart des réactions, à l'exception des vomissements et de la diarrhée, qui ont été signalés peu fréquemment et à des incidences similaires après chaque dose et dans les deux groupes (Tableau 8). Les événements systémiques dans le groupe BNT162b2, par ordre décroissant de fréquence après la dose 1 par rapport à la dose 2, étaient respectivement les suivants :

- Fatigue : 33.6 % vs 39.4 ;
- Céphalées : 22.4 % vs 28.0 % ;
- Myalgies : 9.1 % vs 11.7 % ;
- Frissons : 4.6 % vs 9.8 ;
- Arthralgies : 3.3 % vs 5.2% ;
- Fièvre : 2.5 % vs 6.5.

Après chaque dose, la plupart des réactions systémiques étaient de sévérité légère ou modérée. Des réactions systémiques sévères (grade 3) ont été rapportées peu fréquemment ( $\leq 0,7\%$ ). **Un seul cas** de réaction systémique **de grade 4** a été rapporté chez un participant du groupe BNT162b2, qui a manifesté une fièvre de 40.0 °C 2 jours après la 2<sup>ème</sup> dose, avec un retour spontané à une température corporelle normale (36,7 °C) le jour suivant ; ce participant n'a pas présenté d'EI concomitant (y compris des infections, des blessures ou autres maladies) au moment de l'apparition de la réaction fébrile ou pendant l'étude.

Dans tous les groupes, la médiane de l'apparition de tous les EI systémiques après l'administration de BNT162b2 était de 1 à 4 jours après l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose ou de la 2<sup>ème</sup> dose. Généralement, la médiane était de 2 jours après l'administration. L'ensemble des EI ont été résolus avec une durée médiane de 1 jour.

Dans l'ensemble, le profil des réactions systémiques rapportées chez les enfants âgés de 5 à 11 ans après chaque dose était généralement comparable à celui observé dans les analyses précédentes pour les participants de tranches d'âge supérieures dans l'étude C4591001 de Phase 2/3, mais les enfants âgés de 5 à 11 ans présentaient des fréquences plus élevées d'érythème et de gonflement au site d'injection. (cf. Tableau 23).

Dans l'ensemble, le profil des réactions systémiques rapportées chez les enfants âgés de 5 à 11 ans après chaque dose était généralement comparable à celui observé dans les analyses précédentes des participants de tranches d'âge supérieures dans l'étude C4591001 de Phase 2/3, mais les enfants présentaient des fréquences de réactions systémiques moins élevées de réactions systémiques. (cf. Tableau 24)



**Tableau 24** : Comparaison des fréquences des EI systémiques sollicités, en fonction de la dose de BNT162b2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant la dose de 10µg injectée (Cohorte 1, Essai C4591007 de Phase 2/3) à celles rapportées dans les tranches d'âge supérieures dans les 7 jours suivant la dose de 30µg injectée (Essai C4591001 de Phase 2/3)

	DOSE 1						DOSE 2					
	5-11 ans		12-15 ans		18-55 ans		5-11 ans		12-15 ans		18-55 ans	
	N=1 511		N=1 127		N=2 291		N=1 501		N=1 097		N=2 098	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fièvre ≥38.0°C	38	<b>2.5</b>	114	<b>10.1</b>	85	<b>3.7</b>	98	<b>6.5</b>	215	<b>19.6</b>	331	<b>15.8</b>
<b>Grade 3</b>	3	<b>0.2</b>	10	<b>0.9</b>	6	<b>0.3</b>	8	<b>0.5</b>	25	<b>2.3</b>	26	<b>1.2</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.0</b>
Fatigue	508	<b>33.6</b>	677	<b>60.1</b>	1 085	<b>47.4</b>	592	<b>39.4</b>	726	<b>66.2</b>	1 247	<b>59.4</b>
<b>Grade 3</b>	4	<b>0.3</b>	15	<b>1.3</b>	33	<b>1.4</b>	11	<b>0.7</b>	26	<b>2.4</b>	97	<b>4.6</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Céphalée	339	<b>22.4</b>	623	<b>55.3</b>	959	<b>41.9</b>	420	<b>28.0</b>	708	<b>64.5</b>	1 085	<b>51.7</b>
<b>Grade 3</b>	2	<b>0.1</b>	11	<b>1.0</b>	23	<b>1.0</b>	3	<b>0.2</b>	22	<b>2.0</b>	67	<b>3.2</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Frissons	70	<b>4.6</b>	311	<b>27.6</b>	321	<b>14.0</b>	147	<b>9.8</b>	455	<b>41.5</b>	737	<b>35.1</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	5	<b>0.4</b>	9	<b>0.4</b>	2	<b>0.1</b>	20	<b>1.8</b>	45	<b>2.1</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Vomissement	33	<b>2.2</b>	31	<b>2.8</b>	28	<b>1.2</b>	28	<b>1.9</b>	29	<b>2.6</b>	40	<b>1.9</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	4	<b>0.2</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Diarrhée	89	<b>5.9</b>	90	<b>8.0</b>	255	<b>11.1</b>	79	<b>5.3</b>	65	<b>5.9</b>	219	<b>10.4</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	3	<b>0.1</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	4	<b>0.2</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Myalgie	137	<b>9.1</b>	272	<b>24.1</b>	487	<b>21.3</b>	175	<b>11.7</b>	355	<b>32.4</b>	783	<b>37.3</b>
<b>Grade 3</b>	1	<b>0.1</b>	2	<b>0.2</b>	13	<b>0.6</b>	1	<b>0.1</b>	6	<b>0.5</b>	47	<b>2.2</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Arthralgie	50	<b>3.3</b>	109	<b>9.7</b>	251	<b>11.0</b>	78	<b>5.2</b>	173	<b>15.8</b>	459	<b>21.9</b>
<b>Grade 3</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>0.1</b>	5	<b>0.2</b>	0	<b>0.0</b>	4	<b>0.4</b>	20	<b>1.0</b>
<b>Grade 4</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Antipyrétique/Antalgique*	217	<b>14.4</b>	413	<b>36.6</b>	638	<b>27.8</b>	269	<b>19.7</b>	557	<b>50.8</b>	945	<b>45.0</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins 1 EI systémique sollicité, \*Utilisation d'antipyrétique/antalgique à titre curatif

Les **sous-groupes** de participants pédiatriques de la phase 2/3 âgés de 5 à 11 ans présentait une réactogénicité similaire, en ce qui concerne les réactions systémiques sollicitées, dans le groupe BNT162b2, selon le sexe et le statut de base du SRAS-CoV-2. Cependant, l'effectif des sous-groupes de statut de base du SARS-CoV-2 positif étant limité, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. (Tableau 24)

**Tableau 25** : Fréquence des EI systémiques sollicités, selon le sexe et le statut de base SARS-CoV-2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant l'injection de BNT162b2 10µg, toute dose confondue (Essai C4591001 de Phase 2/3)

	Fatigue		Céphalée		Myalgie		Frissons		Fièvre ≥ 38.0 °C	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
SEXE										
<b>Garçon</b>	412/799	<b>51.6</b>	293/799	<b>36.7</b>	131/799	<b>16.4</b>	93/799	<b>11.6</b>	56/799	<b>7.0</b>
<b>Fille</b>	373/718	<b>51.9</b>	286/718	<b>39.8</b>	135/718	<b>18.8</b>	95/718	<b>13.2</b>	70/718	<b>9.7</b>
STATUT DE BASE SARS-CoV-2										
<b>Positif</b>	54/133	<b>40.6</b>	52/133	<b>39.1</b>	21/133	<b>15.8</b>	13/133	<b>9.8</b>	8/133	<b>6.0</b>
<b>Négatif</b>	731/1384	<b>52.8</b>	527/1384	<b>38.1</b>	245/1384	<b>17.7</b>	175/1384	<b>12.6</b>	118/1384	<b>8.5</b>
N : Taille de l'effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins 1 EI systémique sollicité										

## Effets/Événements indésirables non sollicités

Les fréquences des EI signalés spontanément par les enfants âgés de 5 à 11 ans (ou par leurs parents/tuteurs) sont présentés dans le Tableau 26. Les EI non sollicités survenus chez les participants de la cohorte 1 ont fait l'objet de deux analyses selon la période de recueil considérée : 1/Ceux recueillis jusqu'à 1 mois post-Dose 2 ; 2/Ceux recueillis jusqu'à la date limite du 8 octobre 2021.

Parmi les différentes catégories d'EI non sollicités figuraient :

- Les **EI immédiats** survenus dans les 30 mn suivant chaque injection ;
- Les **EI non sollicités non graves** survenus dans le mois suivant chaque injection ;
- Les **EI graves** (incluant les **EI d'intérêt particulier**) suivis durant toute la durée de l'étude ;
- Les EI ayant conduit au **retrait du participant de l'étude**.

**Tableau 26** : Fréquence des EI non sollicités, en fonction de la durée de suivi de sécurité, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans – Etude C4591007 de Phase 2/3

	Durée de suivi : 1 mois post-D2				Durée de suivi : 08/10/2021			
	BNT152b2 10µg		Placebo		BNT162b2 10µg		Placebo	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
EI toute gravité confondue	166/1518	<b>10.9</b>	69/750	<b>9.2</b>	197/1518	13.0	83/750	11.1
EI immédiat								
<b>Dose 1</b>	3/1518	<b>0.2</b>	3/750	<b>0.4</b>	NR	-	NR	-
<b>Dose 2</b>	4/1515	<b>0.3</b>	2/746	<b>0.3</b>	NR	-	NR	-
EI non grave	166/1518	<b>10.9</b>	68/750	<b>9.1</b>	197/1518	13.0	82/750	10.9
<b>EI non grave lié à la vaccination</b>	46/1518	<b>3.0</b>	16/750	<b>2.1</b>	46/1518	3.0	16/750	2.1
EIG	0/1518	<b>0.0</b>	1/750	<b>0.1</b>	4/3109*	0.1	1/1538*	<0.1
<b>Décès</b>	0/1518	<b>0.0</b>	0/750	<b>0.0</b>	0/3109*	0.0	0/1538*	0.0
<b>EIG lié à la vaccination</b>	0/1518	<b>0.0</b>	0/750	<b>0.0</b>	0/3109*	0.0	0/1538*	0.0
EI ayant conduit au retrait de l'étude	0/1518	<b>0.0</b>	0/750	<b>0.0</b>	1/3109*	<0.1	0/1538*	0.0

EI : Effet indésirable, EIG : EI grave, N : Taille de l'effectif initial, n : Nb de participant ayant anifesté au moins 1 EI non sollicité, NR : Non renseigné, \*Effectifs des cohortes 1 et 2 pris en compte uniquement pour les EIG, les EI d'intérêt particulier (EIIP) et les EI ayant conduit au retrait de l'étude collectés jusqu'au 08/11/2021.

Les proportions de participants de la cohorte 1 ayant manifesté un EI non sollicité étaient similaires dans les groupes BNT162b2 (10.9 % à 13.0 %) et placebo (9.2 % à 11.1%) jusqu'à un mois après la 2<sup>ème</sup> dose et jusqu'à la date limite du 8 octobre 2021 de recueil des données de sécurité, respectivement. La fréquence d'effets non sollicités rapportés pour la Cohorte 2 étaient similaires dans le groupe BNT162b2 (7,2%) et le groupe placebo (6,3%).

Les EI non sollicités de **fréquence ≥ 0.3 %** et recueillis jusqu'au 6 septembre 2021 chez les participants de la Cohorte 1 sont présentés en utilisant la Classe de Système d'Organe (SOC) et le Terme Préféré (PT) médical selon la base MedDRA dans le Tableau 27.

**Tableau 27** : Fréquence des EI non sollicités (≥0.3% pour BNT162b 10µg), par Classes de Système d'Organes (SOC), signalés chez les enfants âgés de 5 à 11 ans uivis jusqu'à la date limite du 06/09/2021 (Cohorte 1) – Etude C4591007 de Phase 2/3

SOC <b>PT</b>	BNT162b2 10µg		Placebo	
	N= 1 518		N = 750	
	n	%	n	%
EI toute gravité confondue	176	<b>11.6</b>	72	<b>9.6</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	14	<b>0.9</b>	1	<b>0.1</b>
<b>Lymphadénopathie</b>	13	<b>0.9</b>	1	<b>0.1</b>
Affections gastro-intestinales	28	<b>1.8</b>	13	<b>1.7</b>
<b>Nausée</b>	6	<b>0.4</b>	2	<b>0.3</b>
<b>Vomissement</b>	9	<b>0.6</b>	2	<b>0.3</b>
<b>Douleur abdominale</b>	4	<b>0.3</b>	2	<b>0.3</b>
<b>Diarrhée</b>	5	<b>0.3</b>	1	<b>0.1</b>

SOC <i>PT</i>	BNT162b2 10µg		Placebo	
	N= 1 518		N = 750	
	n	%	n	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	25	<b>1.6</b>	13	<b>1.7</b>
<b><i>Douleur au site d'injection</i></b>	11	<b>0.7</b>	3	<b>0.4</b>
Infections et infestations	29	<b>1.9</b>	16	<b>2.1</b>
<b><i>Otite externe</i></b>	7	<b>0.5</b>	6	<b>0.8</b>
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	27	<b>1.8</b>	5	<b>0.7</b>
<b><i>Chute</i></b>	6	<b>0.4</b>	1	<b>0.1</b>
<b><i>Piqûre d'arthropodes</i></b>	5	<b>0.3</b>	0	<b>0.0</b>
Affections du système nerveux	11	<b>0.7</b>	4	<b>0.5</b>
<b><i>Céphalée</i></b>	6	<b>0.4</b>	2	<b>0.3</b>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	26	<b>1.7</b>	10	<b>1.3</b>
<b><i>Congestion nasale</i></b>	6	<b>0.4</b>	4	<b>0.5</b>
<b><i>Toux</i></b>	7	<b>0.5</b>	2	<b>0.3</b>
<b><i>Douleur oropharyngée</i></b>	6	<b>0.4</b>	2	<b>0.3</b>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	22	<b>1.4</b>	6	<b>0.8</b>
<b><i>Rash</i></b>	5	<b>0.3</b>	0	<b>0.0</b>

El : Effet indésirable, N : Taille de l'effectif initiale, n : Nombre de participant ayant manifesté au moins un El non sollicité

Au 6 septembre 2021, la fréquence des EI non sollicités collectés jusqu'à 1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose étaient similaires dans les groupes BNT162b2 et placebo (11,6 % vs 9,6 %). Un grand nombre de ces EI correspondaient à des effets de réactogénicité (vomissement, diarrhée, douleur au site d'injection, céphalée). Ce constat avait été observé chez les participants des tranches d'âge supérieures inclus dans l'étude C4591001 de Phase 2/3.

Les fréquences des EI non sollicités dans les SOC de réactogénicité (BNT162b2 vs placebo) étaient les suivantes :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 1.6 % vs 1.7 % ;
- Affections gastro-intestinales : 1.8 % vs 1.7 % ;
- Affections du système nerveux : 0.7 % vs 0.5%.

En dehors des SOC cités ci-dessus qui reflètent des EI compatibles avec la réactogénicité, d'autres catégories d'EI présentées par SOC et PT dans le **Tableau 26** correspondaient à des événements attendus dans une population générale d'enfants en bonne santé de ce groupe d'âge sans présenter un déséquilibre entre le groupe vacciné et le groupe placebo à l'exception des **lymphadénopathies** (0.9% vs 0.1%, respectivement). Il convient de noter que ce taux de lymphadénopathie chez les enfants de 5 à 11 ans est légèrement supérieure à celle rapportée chez les adolescents ayant reçu deux doses de BNT162b2 30µg dans l'étude C4591001.

Les **sous-groupes** de participants pédiatriques de la phase 2/3 âgés de 5 à 11 ans présentaient une réactogénicité similaire, en ce qui concerne les différentes catégories d'EI non sollicités, dans le groupe BNT162b2 selon le sexe et le statut de base du SRAS-CoV-2. Cependant, l'effectif des sous-groupes de statut de base du SARS-CoV-2 positif étant limité, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. (Tableau 28).

**Tableau 28** :Fréquence des EI non sollicités, selon le sexe et le statut de base SARS-CoV-2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans le mois suivant l'injection de BNT162b2 10µg, toute dose confondue (Essai C4591001 de Phase 2/3)

	EI toute gravité confondue		EI non graves liés au traitement		EIG		EIG liés au traitement	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
SEXE								
<b>Garçon</b>	89/799	<b>11.1</b>	89/799	<b>11.1</b>	0/799	<b>0.0</b>	0/799	<b>0.0</b>
<b>Fille</b>	77/719	<b>10.7</b>	77/719	<b>10.7</b>	0/799	<b>0.0</b>	0/799	<b>0.0</b>
STATUT DE BASE SARS-CoV-2								
<b>Positif</b>	11/133	<b>8.3</b>	11/133	<b>8.3</b>	0/133	<b>0.0</b>	0/133	<b>0.0</b>
<b>Négatif</b>	155/1385	<b>11.2</b>	155/1385	<b>11.2</b>	0/1385	<b>0.0</b>	0/1385	<b>0.0</b>
N : Taille de l'effectif initial, n : nombre de participant ayant manifesté au moins 1 EI non sollicité								

### ***El immédiats***

Les EI immédiats (signalés dans les 30 minutes après chaque dose) collectés au sein de la cohorte 1 étaient de faible fréquence ( $\leq 0,4$  %) dans les 2 groupes d'étude. Il s'agissait majoritairement de douleurs au site d'injection quel que soit le rang vaccinal considéré. D'autres types d'EI immédiats avaient été rapportés post-Dose 2 dans le groupe BNT162b2 : un érythème local, un érythème et des nausées.

Quant à la cohorte 2, les EI immédiats rapportés étaient de faible fréquence ( $\leq 0,2$  %) dans les 2 groupes d'étude. Il s'agissait majoritairement de douleurs au site d'injection quel que soit le rang vaccinal considéré. Un pytiriasis versicolor avait été rapporté le jour même de l'administration de la seconde dose dans le groupe BNT162b2.

Aucune réaction allergique au BNT162b2 n'a été signalée comme événement immédiat après l'une ou l'autre des doses.

### ***El non graves liés à la vaccination***

Au 6 septembre 2021, les EI non graves non sollicités considérés comme liés à la vaccination par l'investigateur ont été signalés à une fréquence légèrement supérieure dans le groupe BNT162b2 (3,0 %) que dans le groupe placebo (2,1 %). La majorité d'entre eux correspondaient à des événements de réactogénicité appartenant au SOC des troubles généraux et anomalies au site d'administration (1.1 % des participants du groupe BNT162b2 vs 2.1% de ceux du groupe placebo).

Dans le mois post-Dose 2, les autres EI non graves liés à la vaccination ont concerné :

- Des **lymphadénopathies** ont été rapportés chez 0,7 % des participants du groupe **BNT162b2** par rapport à 0,9 % des participants du groupe placebo. Tous les cas étaient d'intensité légère ;

- Des troubles de la peau et du tissu sous-cutané (rash, urticaire, dermatite, ...) ont été signalés chez 0,4 % des participants du groupe **BNT162b2** et 0,5 % des participants du groupe placebo ;
- Une **douleur thoracique non cardiaque** signalé par un participant du groupe **BNT162b2**. Cet événement, apparu 2 jours post-Dose 2, a duré 1 minute s'est résolu sans séquelle, ni examen complémentaire jugé nécessaire par l'investigateur ;
- Un **tic de grade 3** rapporté chez un participant du groupe BNT162b2 ;
- Un œdème périorbitaire d'intensité légère signalé chez un participant du groupe placebo. Ce même sujet a signalé d'autres EI non graves de grade 1 à savoir d'hypersensibilité, d'érythème et d'urticaire, considérés également par l'investigateur comme liés à la vaccination. Ces événements d'évolution favorable sont tous survenus le jour où le participant a reçu la première dose de placebo. La seconde dose de placebo a été administrée sans qu'aucun EI n'ait été rapporté.

Pour la cohorte 2, des EI non sollicités liés à la vaccination ont été signalés dans 3,5% du groupe BNT162b2 et 1,8% du groupe placebo.

### ***El d'intensité sévère (Grade 3)***

Au 6 septembre 2021 dans le mois post-dose 2, les EI non graves de **grade 3** ont été peu fréquents (0,1 %) dans les deux groupes d'étude. Les événements signalés comprenaient :

- Des événements de grade 3 à type de douleurs abdominales et d'une pancréatite (notée comme « post-traumatique »), toutes deux signalées chez 1 participant dans le groupe placebo, qui ont été signalés comme des EIG non liés à la vaccination ;
- Un **EI de grade 3 non grave de tic** signalé chez un participant du groupe **BNT162b2** et considéré par l'investigateur comme lié à la vaccination (qui s'est avéré par la suite sans rapport avec le traitement lors d'une consultation en neurologie) ;
- Une **éruption cutanée de grade 3** (éruption lumineuse polymorphe bilatérale sur les bras) signalée par un participant du groupe **BNT162b2**. L'investigateur a considéré que cette éruption n'était pas liée à la vaccination mais plutôt due à une réaction à la crème solaire.
- Une **folliculite** de la jambe (flanc, hanche, cuisse) signalée par un participant du groupe **BNT162b2** considérée comme non liée à la vaccination mais plutôt due à une « exposition dans un bain chaud ». Cet événement, survenu dans les 24 jours post-Dose 2, s'est résolu 7 jours après son apparition.

Il convient de noter que durant la période de suivi de sécurité considérée, **aucun EI de grade 4 (mise en jeu du pronostic vital) n'a été rapporté.**

### ***El graves (Cohortes 1 et 2)***

Au 8 octobre 2021, date limite de recueil des données de sécurité, des EIG ont été rapportés dans les deux groupes d'étude, mais **aucun** d'entre eux n'a été **considéré** par l'investigateur ou la FDA **comme étant lié au vaccin candidat** ou au placebo.

### **Décès**

**Aucun décès** n'est survenu au cours de l'étude, que ce soit dans la cohorte 1 ou 2.

### **Autres EIG**

Pour la Cohorte 1, les EIG rapportés sont survenus à une fréquence de 0,1 % dans les deux groupes d'étude. Chez les participants ayant reçu BNT162b2, un seul EIG a été rapporté : il s'agissait d'une



fracture du membre supérieur. Un seul participant du groupe placebo a manifesté 2 EIG (pancréatite et douleurs abdominales) considérés par l'investigateur comme n'étant pas liés à la vaccination.

Pour la **Cohorte 2**, 4 participants du groupe **BNT162b2** ont signalé un EIG, tous jugés non liés à la vaccination. Il s'agissait de : **1 fièvre à 40.1°C** survenue 2 jours après la 1<sup>ère</sup> dose associée à l'aggravation d'une **neutropénie** transitoire bénigne sous-jacente ayant conduit au retrait de l'étude, **1 allergie alimentaire**, **1 arthrite infectieuse du genou**, **1 ingestion d'une pièce de monnaie**. Dans le groupe placebo, **1 fracture épiphysaire**.

Le cas d'arthrite infectieuse du genou est survenu chez une fille de 11 ans dans les 15 jours suivant l'administration de la première dose de BNT162b2 et résolue 21 jours après son apparition. Cette participante n'a pas eu d'autres EI signalés. Aucune autre information n'était disponible au moment de la mise à disposition des données de sécurité.

### **AESIs (Cohortes 1 et 2)**

La FDA a procédé à des interrogations standardisées de la base de données MedDRA (ou *SMQ Standardized MedDRA Query*) afin d'évaluer les EI non sollicités rapportés dans la cohorte 1 des enfants vaccinés âgés de 5 à 11 ans jusqu'au 6 septembre 2021. Ces SMQ ont été réalisés sur des termes préférés (PT) d'EI suivant : œdème de Quincke, arthrite, cardiomyopathie, cardiopathie ischémique, arythmie cardiaque, insuffisance cardiaque, troubles vasculaires du système nerveux central (SNC), convulsions, démyélinisation, événements emboliques et thrombotiques, troubles auditifs et vestibulaires, cytopénies hématopoïétiques, hypersensibilité, neuropathie périphérique, thrombophlébite et vascularite. A titre d'exemple, le SMQ cardiomyopathie comprend des PT qui peuvent être liés à une myocardite et à une péricardite, comme des douleurs thoraciques, des palpitations, une dyspnée, une syncope, une élévation de la troponine, un ECG avec élévation de ST ou dépression PR, un frottement péricardique ou des résultats échocardiographiques.

Pour la **Cohorte 1**, les analyses SMQ ont permis d'identifier 19 participants présentant des EI d'intérêt dans les SMQ dans le groupe BNT162b2 et 6 dans le groupe placebo. Ces analyses SMQ ont révélé **un déséquilibre en termes de réactions allergiques**, soit 14 participants du groupe **BNT162b2 (0,9 % ; 14/1 518)** ayant signalé des EI liés à l'hypersensibilité (principalement des troubles cutanés et sous-cutanés, y compris des rashes et des dermatites) contre 4 participants du groupe **placebo (0,6 % ; 4/750)**.

Les analyses SMQ réalisées pour la **Cohorte 2** ont également mises en évidence un **moindre déséquilibre** dans les deux groupes d'étude concernant l'**hypersensibilité non médicamenteuse** avec 9 participants dans le groupe **vaccin (0.6 % ; 9/1 591)** vs 4 dans le groupe **placebo (0.5 % ; 4/778)**. Dans le groupe BNT162b2, il s'agit : 1 conjonctivite allergique, 1 dermatite de contact, 1 réaction d'hypersensibilité de type IV (éruption cutanée en plaques, érythémateuse au niveau du front, du lobe de l'oreille et de l'avant-bras) et 6 rashes.

Par ailleurs, il convient de noter qu'au 8 octobre 2021, un angioedème a été signalé chez 3 (0,2 %) des participants du groupe vacciné contre 1 (0,1 %) dans le groupe placebo.

Enfin, dans le groupe BNT162b2, une fille âgée de 6 ans sans antécédents médicaux a présenté un purpura de type Henoch-Schlein considéré comme non grave dans les 21 jours après la 1<sup>ère</sup> dose. Cet événement a été précédé d'une céphalée et d'un léger gonflement de la cheville droite survenues dans les 10 et 16 jours après la 1<sup>ère</sup> dose. Il convient de noter que la patiente s'est cognée le genou environ 3 semaines après avoir reçu la première dose vaccinale. Néanmoins, la localisation du purpura n'est pas renseignée. Une corticothérapie associée à la prise d'antalgique a été instaurée. Au 8 octobre 2021, la seconde dose a été signalée comme non administrée.

Au 8 octobre 2021, aucun EI nouveau ou inattendu incluant les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, les myocardites/péricardites ou syndrome inflammatoire multi systémique (PIMS) n'a été identifié sur la base de ces résultats SMQ.

### **Retrait d'étude d'un participant lié à la survenue d'un EI**

Au 8 octobre 2021, un seul cas de retrait d'étude lié à la survenue d'un EI chez une fille de 5 ans du groupe BNT162b2 de la cohorte 2. L'EI concernait une fièvre de 40.1°C survenue 2 jours post-Dose 1 associée à l'aggravation d'une neutropénie transitoire bénigne sous-jacente. Cette participante, rétablie sans aucune séquelle, n'a pas reçu sa seconde dose.

### **Données de sécurité complémentaire recueillies au sein de la cohorte 1 entre le 6 septembre et le 8 octobre 2021 (3 mois de suivi)**

Entre le 06 septembre 2021 et le 08 octobre 2021, de nouveaux EI ont été signalés par 23 participants (1,5 %) dans le groupe BNT162b2 et 10 participants (1,3 %) dans le groupe placebo de la cohorte 1.

Tous ces nouveaux effets indésirables signalés entre 2 mois et 3 mois après la 2<sup>ème</sup> dose étaient sans gravité, sans lien avec la vaccination, et tous d'intensité légère à modérée.

Ces EI nouvellement signalés comprenaient principalement des événements correspondant à des infections courantes rapportées dans la population pédiatrique générale (maux de gorge, toux, rhinite, entérovirus, pyrexie, fatigue) et des fractures de membres. Aucun nouvel EI n'a été signalé correspondant à des AESIs.

### **Conclusions à l'issue de l'analyse des données cliniques de sécurité disponibles**

L'évaluation du profil de tolérance du BNT162b2 10µg administré chez l'enfant âgé de 5 à 11 ans s'est basée principalement sur l'analyse des données de sécurité recueillies jusqu'au 8 octobre 2021 au sein de la Cohorte 1 de l'essai C4591007 de Phase 2/3 en cours comportant 1 518 enfants dans le groupe BNT162b2 et 750 dans le groupe placebo (solution saline). Parmi la totalité des participants de la Cohorte 1 exposés au vaccin, 95,9 % d'entre eux ont bénéficié d'un suivi ≥ 3 mois post-Dose. Les données de sécurité supplémentaires recueillies jusqu'au 8 octobre 2021 au sein d'une seconde Cohorte composée de 1 591 enfants dans le groupe BNT162b2 et 788 dans le groupe placebo ont été analysées pour l'évaluation des EIG et autres EI d'intérêt particulier tels que les réactions allergiques ou les myocardites/péricardites. La durée médiane du suivi de sécurité des enfants de la cohorte 2 était de 2,4 semaines après la 2<sup>ème</sup> dose.

Les EI sollicités les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (84,3 %), la fatigue (51,7 %) et les céphalées (38,2 %). Les EI systémiques sollicités sont généralement survenus plus fréquemment après la 2<sup>ème</sup> dose. La plupart des EI de réactogénicité étaient d'une gravité légère à modérée, avec une médiane d'apparition de 2 jours après la vaccination et se sont résolues en 1 à 2 jours après leur apparition. Dans l'ensemble, le profil des réactions locales et systémiques rapportées chez les enfants âgés de 5 à 11 ans après chaque dose était généralement comparable à celui observé dans les analyses précédentes menées chez des participants de tranches d'âge supérieure (12-15 ans et 18-55 ans) inclus dans l'étude C4591001 de Phase 2/3.

Le taux d'EI non sollicité est similaire dans les deux groupes d'étude (11.6 % des participants ayant reçu BNT162b2 vs 9.6 % des participants ayant reçu le placebo). Un déséquilibre important entre les deux groupes d'étude a été mis en évidence pour les 2 types d'EI non sollicités suivants :

**lymphadénopathie** (0.9 % vs 0.1 %, respectivement) et réactions **d'hypersensibilité** à type de rash et de dermatites (0.9 % vs 0.5 %, respectivement).

L'analyse de l'ensemble des données de sécurité recueillies au sein des deux cohortes, soit un total de 3 109 participants dans les groupes BNT162b2 parmi lesquels seulement 4 d'entre eux ont signalé un EIG, mais tous considérés comme non liés à la vaccination par l'investigateur.

Un seul retrait d'étude d'un participant du groupe BNT162b2 a été rapporté en raison d'une fièvre (40,1°C) survenue 2 jours post-Dose 1 associée à l'aggravation d'une neutropénie sous-jacente liée à une affection préexistante.

Au 8 octobre 2021, aucun cas de décès, de myocardite/péricardite, d'anaphylaxie et/ou de PIMS n'a été rapporté.

Les sous-groupes de participants pédiatriques de la phase 2/3 âgés de 5 à 11 ans présentaient un profil de tolérance similaire, en ce qui concerne les EI de réactogénicité et les EI non sollicités, dans le groupe BNT162b2, selon le sexe, la race, l'origine ethnique et le statut de base du SRAS-CoV-2.

Compte-tenu de ces données cliniques de sécurité disponibles au 8 octobre 2021, la tolérance du BNT162b2 10µg administré chez l'enfant d'âge compris entre 5 et 11 ans apparaît satisfaisante.

En revanche, il convient de noter que l'analyse des données de sécurité fournies par le laboratoire ne permet pas de préciser un profil de tolérance spécifique pour le faible nombre d'enfants à risque dont les 11.5% de participants obèses inclus dans l'étude C4591007 de phase 2/3.

**Par ailleurs, il apparaît important de souligner que la taille insuffisante de l'effectif d'enfants exposés au vaccin candidat associée la courte durée de suivi des EI à 2 mois post-Dose 2 ne permettent pas de détecter des réactions indésirables de fréquence de survenue rare (1/1 000 à 1/ 10 000) à très rare (< 1/ 10 000).**

### 3.4.2. Données de pharmacovigilance

A ce jour, les données de pharmacovigilance collectées dans le monde suite à l'administration du Comirnaty aux enfants âgés de 5 à 11 ans demeurent limitées. Néanmoins, une interrogation de la base de données de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (AEM) « Eudravigilance » par l'ANSM fait état des EI rapportées dans cette population dans le monde au décours de l'administration du vaccin COMIRNATY. Depuis la commercialisation des vaccins COVID-19 à ARNm, deux potentiels EI qualifiés « d'intérêt particulier » font l'objet d'une étroite surveillance à l'échelon international. Il s'agit : des myocardites/péricardites et du syndrome inflammatoire multi systémique chez l'enfant (PIMS) mais également l'adulte (MIS). Il convient de noter que ces affections cardiaques et ce syndrome inflammatoire multi systémique représentent des complications de l'infection Covid-19.

#### 3.4.2.1. Bilan international de Pharmacovigilance<sup>30</sup> chez les 5-11 ans

A ce jour, au total, plus de 5 millions d'enfants dans le monde auraient reçu au moins une dose de COMIRNATY®. Cette estimation, fournie par le laboratoire Pfizer le 14 décembre 2021, est basée sur les données obtenues à l'aide des renseignements fournis par le CDC, l'ECDC et OurWorldInData, selon les pays. Le site Web de l'ECDC fournit principalement des mises à jour quotidiennes sans

<sup>30</sup> [Base de données européennes des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments](#)

accès facile aux données historiques, tandis que OurWorldinData permet de sélectionner les données selon des dates précises. Les données provenaient donc de OurWorldinData avec les pourcentages appliqués aux groupes d'âge de l'ECDC.

Tableau 29 Nombre de doses COMIRNATY® administrées chez les enfants de moins de 12 ans

Pays	date	< 5 ans	5-9 ans	10- 14 ans	< 12 ans	TOTAL
<b>Autriche</b>	03/12/2021		32 030	181 505		213 536
<b>Canada*</b>	28/11/2021				167 095	
<b>Chypre</b>	03/12/2021			12 162		12 162
<b>Croatie</b>	03/12/2021			6 123		6 123
<b>Danemark</b>	03/12/2021			231 446		231 446
<b>Espagne</b>	03/12/2021			1 422 140		1 422 140
<b>Etats Unis</b>	05/12/2021	9 621			5 101 387	5 111 008
<b>Finlande</b>	03/12/2021			200 339		200 339
<b>Grèce</b>	01/12/2021			150 536		150 536
<b>Irlande</b>	03/12/2021			186 324		186 324
<b>Islande</b>	03/12/2021			11 751		11 751
<b>Lettonie</b>	05/12/2021			32 345		32 345
<b>Lituanie</b>	03/12/2021			33 191		33 191
<b>Luxembourg</b>	03/12/2021			18 511		18 511
<b>Pologne</b>	03/12/2021			580 540		580 540
<b>Portugal</b>	03/12/2021			312 027		312 027
<b>Slovaquie</b>	03/12/2021			38 036		38 036
<b>Tchéquie</b>	05/12/2021			206 193		206 193
<b>TOTAL</b>		9 621	32 030	3 623 170	5 268 482	8 933 304

\*38 529 auraient reçu les 2 doses.

A noter que les États-Unis et l'UE utilisent différentes tranches d'âge. Les États-Unis ont 2 catégories : moins de 5 ans et moins de 12 ans, tandis que l'UE stratifie par 5-9 ans et 10-14 ans.

**Entre le 16 novembre et le 12 décembre 2021, une trentaine de cas de pharmacovigilance peu documentés, tous graves, survenus dans les suites d'une vaccination avec COMIRNATY ont été saisis dans la Base de données Eudravigilance.**

La majorité d'entre eux proviennent **des États-Unis (début de vaccination, le 3 nov 2021), soit 36 observations d'effets indésirables (EI) pour plus de 7 millions d'enfants ayant bénéficié d'une première dose et plus de 2 millions d'enfants ayant reçu un schéma de primovaccination**

**complet avec deux doses (09/12/2021)**<sup>31</sup>. L'imputabilité des événements indésirables à la vaccination n'a pas pu être établie.

Les données communiquées par les CDC sont, à ce jour, rassurantes<sup>32</sup>.

La typologie des EI concerne **principalement des EI de réactogénicité** (fièvre de grade 3, troubles gastro-intestinaux) et des réaction d'hypersensibilité chez des enfants présentant des antécédents d'allergie. Ont été signalés parmi les cas graves marquants :

- **3 affections neurologiques** de type central évoquant un trouble vasculaire cérébral très peu documentées : 1 ataxie associée à des troubles du langage, 1 hémiparésie et 1 hémiparésie associée à une hyposthésie et à une paresthésie faciale.
- **2 myocardites** survenue chez un garçon de 8 ans dans les 2 jours suivant l'administration de la première dose vaccinale et chez une fille de 6 ans, sans autre information.
- **1 réaction anaphylactique survenue chez une fille de 8 ans suivant l'administration de la première dose vaccinale.**
- **1 arrêt respiratoire avec perte de conscience chez une fille de 6 ans 7 jours après l'administration de la première dose vaccinale. L'évaluation clinique est favorable.**
- **1 décès d'un garçon de 6 ans, sans autre information.**

Les données issues des autres pays sont limitées. Seuls **deux autres cas peu documentés de myocardite et de myopéricardite post-Dose 2 ont été rapportés au Vietnam et au Royaume-Uni** chez des garçons de 6 et 8 ans vaccinés avec Comirnaty. Les informations au sujet du délai d'apparition postvaccination et de l'évolution clinique ne sont pas renseignées

**Ces cas sont survenus avant l'AMM du vaccin (alors que la formulation pédiatrique n'était pas disponible).**

**Les données communiquées par Israël**<sup>33</sup>, **au 13 décembre 2021**, montrent que sur 107 500 vaccinations chez les enfants de 5 à 11 ans, 6 EI ont été déclarés :

- éruption locale 23 h après la vaccination
- douleur local 10h après la vaccination
- maux de tête 10h après la vaccination
- douleur d'estomac et vomissements le lendemain de la vaccination
- Crises convulsives 4h après la vaccination
- Tachycardie supraventriculaire paroxystique 13 jours après la dose 2

**Les données communiquées par le laboratoire Pfizer, issues de l'extraction de la base de données globale de pharmacovigilance du laboratoire et décrivant les déclarations cumulées au 5 Décembre 2021, notifiées chez les enfants entre 5 et 11 ans après l'injection de Comirnaty**, rapportent, pour l'ensemble des doses administrées chez les enfants de 5 à 11 ans un total de **769 cas** rapportant 1 952 effets indésirables (EI) signalés au 5 décembre 2021 (toutes présentations et formulations) chez des enfants âgés de 5 à 11 ans. La majorité des cas ont été rapportés aux États-

<sup>31</sup> <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccination-demographics-trends>

<sup>32</sup> <https://abcnews-go-com.cdn.ampproject.org/c/s/abcnews.go.com/amp/Health/cdc-director-rochelle-walensky-concerns-myocarditis-million-children/story?id=81659883>

<sup>33</sup> Division of Epidemiology Ministry of Health, Israel



Unis (603 ; 78,4 %), suivis du Canada (39 ; 5,1 %), du Royaume-Uni (31 ; 4 %) et de l'Allemagne (28 ; 3,6 %).

A noter que la formulation pédiatrique (10 µg, schéma en 2 doses) n'est pas encore largement disponible de par le monde, ce rapport inclut donc des déclarations survenant après l'injection de tout type de formulations (pédiatrique et adulte), il est impossible d'identifier quel lot / dosage a été injecté dans ces déclarations.

Sur les 769 cas, **485 (63%) étaient liés à une erreur d'administration (41 étaient rapportées comme des évènements indésirables graves mais aucune n'a conduit au décès).**

**Les autres évènements indésirables rapportés les plus fréquemment étaient la fièvre : 32, la douleur au site d'injection : 25, la douleur des extrémités : 24, les céphalées : 19 et la fatigue : 17.**

Au total, **84 signalements (10,9 %) ont concerné des évènements indésirables graves** (cf. Figure 21), dont **1 décès**<sup>34</sup>.

**1 cas d'anaphylaxie a été rapporté** (avec transfert hospitalier pour observation, sans information concernant la dose administrée ni aucun autre détail concernant l'état clinique à l'admission ne permet de confirmer la réaction anaphylactique avec certitude ni l'association avec le vaccin).

**12 cas de myocardites ont été rapportés (1 chez une fille et 9 chez des garçons) :**

- 8 cas au Canada
- 2 cas aux Etats Unis
- 1 cas au Royaume-Uni
- 1 cas au Vietnam

**Pour 10 des 12 cas la formulation utilisée n'était pas une formulation pédiatrique** (cas survenus avant octobre 2021 ou dans une zone géographique ne bénéficiant pas encore de formulation pédiatrique à 10 microgrammes<sup>35</sup>).

Chez deux des enfants concernés, un antécédant médical a été retrouvé (prolapsus de valve mitrale, dyspnée paroxystique nocturne) ; un autre enfant présentait une hypokaliémie associée (pouvant être associée à une pathologie préexistante sous jacente).

Dans 4 des cas rapportés, le délai d'apparition des symptômes n'a pas été rapporté. En revanche, pour 2 d'entre eux, un délai de 0 à 1 jour a été précisé, ce qui rend peu probable l'association avec la vaccination (ce délai étant très court).

7 des cas ont été rapportés après deux doses ; 3 ayant été rapportés après une dose (l'information est inconnue pour les 2 cas restant).

**Enfin, les données publiées communiquées par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) nord-américain** (108), ont rapporté jusqu'au 10 décembre 2021 **3 233 évènements indésirables sur 7 141 428 doses administrées (dont 2 millions de deuxièmes doses), au 9 décembre 2021.** Les évènements indésirables les plus fréquents figurent dans le tableau 13. **La majorité d'entre eux (97%) n'était pas grave.**

<sup>34</sup> Le déclarant, aux Etats Unis, n'a pas pu être contacté (non-HCP). Il a rapporté le cas d'un enfant de 6 ans décédé avec la mention « le vaccin ne fonctionne pas (Médicament inefficace) ». Aucune autre information n'a été fournie et, par conséquent, l'évaluation de l'association entre BNT162b2 et les circonstances menant à l'issue fatale signalée est impossible.

<sup>35</sup> Royaume Uni ou Vietnam



**2 décès sont survenus chez des enfants qui présentaient de lourds antécédents médicaux** (syndrome de transfusion foeto-fetale avec hydrocéphalie et dérivation ventriculo-péritonéale, infirmité motrice cérébrale spastique et trouble épileptique pour l'un ; encéphalopathie hypoxique, infirmité motrice cérébrale spastique, dysautonomie pour l'autre).

**14 cas de myocardite ont été rapportés dont 8 cas confirmés** seulement : 2 survenues après la dose 1 et 6 après la dose 2 ; chez 4 filles et 4 garçons. Pour les 5 cas où des informations étaient disponibles, les myocardites ont été résolutes et les enfants ont complètement guéri.

Tableau 30 : Evènements indésirables les plus fréquents survenus à la suite de la vaccination au 10 décembre 2021 (enfants de 5 à 11 ans), source VAERS (108)

Rank	Adverse event (not mutually exclusive)*	n (%)
1	Incorrect dose administered	462 (21)
2	No adverse event	298 (13)
3	Product preparation issue	202 (9)
4	Vomiting	188 (8)
5	Syncope	178 (8)
6	Fever	158 (7)
7	Dizziness	157 (7)
8	Headache	138 (6)
9	Fatigue	131 (6)
10	Nausea	118 (5)

Tableau 31 : Cas de myocardites rapportés par le VAERS au 10 décembre 2021 (108)

Patient	Age, years	Sex	Time to symptom onset, days	Dose number	Clinical course
1	6	Male	3	2	Chest pain; elevated troponins (277 ng/L)
2	9	Male	3	2	Chest pain; elevated troponins (280 ng/L); normal echocardiogram and EKG. Symptoms resolved; discharged home.
3	10	Female	4	1	Chest pain and shortness of breath; elevated troponins (2.6 ng/mL), normal echocardiogram and EKG. Symptoms resolved; discharged.
4	11	Female	12*	1	Pleuritic chest pain and difficulty breathing; elevated troponins (5.3 ng/mL), EKG with nonspecific ST and T wave changes, normal echocardiogram. Symptoms resolved; discharged home.

### 3.4.2.2. El d'intérêt particulier

#### Myocardites/Péricardites

Pour rappel, la myocardite et la péricardite sont des affections inflammatoires du cœur. Les symptômes peuvent varier, mais comprennent souvent un essoufflement, un rythme cardiaque fort qui peut être irrégulier (palpitations) et des douleurs thoraciques. L'incidence annuelle de ces affections cardiaques chez l'enfant est de l'ordre de 1/100 000 (109).

**Il apparait intéressant de noter que les données émergentes de surveillance de l'innocuité au Canada suggèrent qu'un intervalle prolongé entre la première et la deuxième dose pourrait réduire le risque de myocardite/péricardite associé à la deuxième dose d'un vaccin contre la**

**COVID-19 à ARNm (données en cours de préparation à des fins de publication) (95). Le Canada a ainsi recommandé un espacement de 8 semaines entre la première et la seconde dose chez les 5-11 ans (110).**

Il en est de même au Royaume-Uni pour la vaccination des 18-29 ans, **certaines données ont montré qu'un intervalle plus long (plus de 8 semaines) entre la première et la seconde dose était associé à un taux de déclaration de myocardite plus faible après la 2<sup>ème</sup> dose du vaccin que lorsque l'intervalle est plus court (21/million de dose après la 1<sup>ère</sup> dose vs 20/million de doses après la 2<sup>ème</sup> dose) (111).**

### **Syndrome inflammatoire multi systémique (PIMS)**

On estime que le PIMS touche de 0,5 % à 3,1 % de tous les enfants atteints d'une infection diagnostiquée, et de 0,9 % à 7,6 % des patients pédiatriques hospitalisés à cause de la COVID-19 (112).

En raison de signalements de PIMS rapportés dans les suites d'une vaccination contre la Covid -19, le PRAC de l'EMA a récemment entrepris une évaluation de l'ensemble des notifications spontanées colligées, à ce jour, au sein de l'EEE. A l'issue de cette analyse, le PRAC a conclu qu'il n'y avait actuellement pas suffisamment de preuves d'un lien possible entre les vaccins contre la COVID-19 (Vaxzevria, vaccin COVID-19 Janssen, Comirnaty, Spikevax) et les très rares cas de syndrome inflammatoire multi systémique. Par conséquent, à l'heure actuelle, une mise à jour du RCP de Comirnaty et de Spikevax n'apparaît pas justifiée (109, 113, 114).

En revanche, l'EMA poursuit la surveillance étroite de tout nouveau signalement de MIS afin de prendre des mesures appropriées de minimisation de ce risque, si nécessaire.

#### **Conclusion**

**Les données de pharmacovigilance portant sur plus de 7 millions de vaccinations aux Etats Unis chez les enfants de moins de 12 ans (plus de 2 millions de schémas vaccinaux complets à deux doses) et 107 500 environ réalisées en Israël, où la vaccination des enfants a débuté le 3 et le 24 novembre 2021 respectivement ; et sur plus de 10 millions d'enfants de 0 à 14 ans dans le monde , sont encore limitées mais rassurantes :**

**- une trentaine d'évènements indésirables, tous graves, ont été rapportés dans les suites d'une vaccination avec COMIRNATY dans la Base Eudravigilance entre le 16 novembre et le 12 décembre 2021 dont 3 effets neurologiques, 2 myocardites, 1 réaction anaphylactique, 1 arrêt respiratoire et 1 décès<sup>36</sup>.**

**- 769 signalements soit 1 952 effets indésirables (EI) ont été rapportés par le laboratoire Pfizer depuis le début de l'administration de dose aux enfants, avant l'AMM.** Ces données sont issues de l'extraction de la base de données globale de pharmacovigilance du laboratoire et décrivant les déclarations cumulées au 5 décembre 2021 (toutes présentations et formulations) chez des enfants âgés de 5 à 11 ans. La majorité des cas ont été rapportés aux États-Unis (603 ; 78,4 %), suivis du Canada (39 ; 5,1 %), du Royaume-Uni (31 ; 4 %) et de l'Allemagne (28 ; 3,6 %).

<sup>36</sup> Le déclarant, aux Etats Unis, n'a pas pu être contacté (non-HCP). Il a rapporté le cas d'un enfant de 6 ans décédé avec la mention « le vaccin ne fonctionne pas (Médicament inefficace) ». Aucune autre information n'a été fournie et, par conséquent, l'évaluation de l'association entre BNT162b2 et les circonstances menant à l'issue fatale signalée est impossible. A noter que le seul décès rapporté par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) américain concernait un enfant qui présentait des lourds antécédents médicaux<sup>36</sup> (syndrome de transfusion fœtale avec hydrocéphalie avec dérivation ventriculo-péritonéale, infirmité motrice cérébrale spastique, trouble épileptique).

A noter que la formulation pédiatrique (10 µg, schéma en 2 doses) n'est pas encore largement disponible de par le monde, ce rapport inclut donc des déclarations survenant après l'injection de tout type de formulations (pédiatrique et adulte), il est impossible d'identifier quel lot / dosage a été injecté dans ces déclarations.

**1 cas d'anaphylaxie** a été rapporté (avec transfert hospitalier pour observation, sans information concernant la dose administrée ni aucun autre détail concernant l'état clinique à l'admission ne permet de confirmer la réaction anaphylactique avec certitude ni l'association avec le vaccin).

### **12 cas de myocardites ont été rapportés (1 chez une fille et 9 chez des garçons)**

- 8 cas au Canada
- 2 cas aux Etats Unis
- 1 cas au Royaume-Uni
- 1 cas au Vietnam

Pour **10 des 12 cas la formulation utilisée n'était pas une formulation pédiatrique** (cas survenus avant octobre 2021 ou dans une zone géographique ne bénéficiant pas encore de formulation pédiatrique à 10 microgrammes ).

**- Enfin, les données publiées communiquées par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) nord-américain**, ont rapporté, **3 233 événements indésirables, sur plus de 7 millions de doses administrées, au 9 décembre 2021**. Les événements indésirables les plus fréquents figurent dans le tableau 13 ci-dessus. **La majorité d'entre eux (97%) n'était pas grave.**

**- 2 décès sont survenus chez des enfants qui présentaient de lourds antécédents médicaux**  
**- 14 cas de myocardite ont été rapportés** (Tableau 14 ci-dessus) **dont 8 cas ont été confirmés (2 post dose 1 et 6 post dose 2)**. Pour les 5 cas où des informations étaient disponibles, les myocardites ont été résolutive et les enfant ont complètement guéri.

## **3.5. Modélisations**

### **3.5.1. Modélisation du rapport bénéfices/risques individuel de la vaccination**

Dans le cadre de l'examen en vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, la *Food and Drug Administration* (FDA) a réalisé une modélisation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation d'une primo-vaccination de 2 doses du vaccin COVID-19 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Les principaux bénéfices pris en compte comprennent les cas évitables de COVID-19, les hospitalisations, les admissions en soins intensifs (USI) et les décès dus au COVID-19.

Les principaux risques comprennent l'excès de cas de myocardite/péricardite, ainsi que les hospitalisations, les admissions en unité de soins intensifs et les décès attribuables à la myocardite/péricardite. Les bénéfices et les risques sont évalués par million d'individus entièrement vaccinés, et portent sur une période de 6 mois après la fin de la primo-vaccination.

Les principales hypothèses du modèle sont les suivantes :

- Efficacité vaccinale de 70 % contre les cas de Covid-19 et de 80% contre les hospitalisations attribuables à la Covid-19 selon les données d'efficacité en vie réelle observée chez les personnes de plus de 20 ans durant la période de circulation du variant delta ;
- Les taux d'incidence des cas de Covid-19 sont celles observées durant la semaine du 11 septembre 2021 via le réseau de surveillance COVID-NET, couvrant environ 10% de la population américaine ;
- Les taux d'incidence moyens des hospitalisations sont celles observées durant 4 semaines (du 21 août 2021 au 11 septembre 2021 ;
- le pourcentage d'hospitalisations conduisant à une admission en soins intensifs et le pourcentage de patients hospitalisés et décédés sont ceux issus des taux cumulés d'hospitalisations, d'admissions en soins critiques et de décès par âge/sexes rapportés dans le réseau COVID-NET depuis mars 2020 ;
- Ces taux restent constants durant l'horizon temporel ;
- L'estimation de l'excès de myocardites/péricardites parmi les individus complètement vaccinés âgés de 12-15 ans et de 16-17 ans sont basés sur les données de la base Optum health claim pour la période du 10/12/2020 – 10/07/2021. Pour cette analyse, l'excès de risque estimé chez les 12-15 ans est appliqué aux enfants de 5-11 ans en l'absence de données dans ce groupe d'âge.
- La proportion des hospitalisations et admissions en soins critiques pour myocardites/péricardites attribuables au vaccin est obtenue à partir du Vaccine Safety Datalink chez les adolescents 12-17 ans. La dose utilisée chez les enfants de 5-11 ans (10 µg), étant plus faible que celle utilisée chez les adolescents de 12-15 ans (30 µg), cette hypothèse est jugée conservatrice et sur-estime les risques associés à la vaccination selon la FDA.

Les résultats du modèle indiquent que les bénéfices de la vaccination sont très dépendants de l'incidence de la Covid-19. Les bénéfices et risques ont été évalués selon 6 scénarios :

- scénario 1 avec une incidence du Covid-19 telle qu'observée le 11 septembre 2021,
- scénario 2 avec une incidence du Covid-19 proche de celle observée durant le pic de circulation du delta à la fin du mois d'août 2021,
- scénario 3 avec une incidence du Covid-19 proche de la plus faible incidence enregistrée en juin 2021,
- scénario 4 avec l'incidence du Covid-19 selon le scénario 1 et une hypothèse d'efficacité plus importante de la vaccination (90% sur les cas et 100% sur les hospitalisations basées sur les données préliminaires de l'essai C4591007,
- scénario 5 avec un taux de décès augmenté d'un facteur 3 proche du taux de décès cumulé observé chez les 5-11 ans à partir du CDC Data Tracker,
- scénario 6 avec l'incidence du Covid-19 et l'efficacité vaccinale selon le scénario 1 mais avec la moitié des cas de myocardites considérée dans le scénario 1.

Tableau 32 : Prédications du modèle bénéfice-risque selon les scénarios 1 à 6 par million d'individus vaccinés chez les enfants de 5-11 ans

	Bénéfices				Risques			
Sexe	Cas de COVID-19 évités	Hospitalisations dues au COVID-19 évitées	Admissions en soins intensifs pour Covid-19 évitées	Décès dus au COVID-19 évités	Excès de cas de myocardite	Excès d'hospitalisation associées au myocardite	Excès d'admissions en USI associées au myocardite	Excès de décès associés au myocardite
<b>Tout sexe confondu</b>								
Scénario 1	45,773	192	62	1	106	58	34	0
Scénario 2	54,345	250	80	1	106	58	34	0
Scénario 3	2,639	21	7	0	106	58	34	0
Scénario 4	58,851	241	77	1	106	58	34	0
Scénario 5	45,773	192	62	3	106	58	34	0
Scénario 6	45,773	192	62	1	53	29	17	0
<b>Sexe masculin</b>								
Scénario 1	44,790	203	67	1	179	98	57	0
Scénario 2	54,345	250	82	1	179	98	57	0
Scénario 3	2,639	21	7	0	179	98	57	0
Scénario 4	57,857	254	83	1	179	98	57	0
Scénario 5	44,790	203	67	3	179	98	57	0
Scénario 6	44,790	203	67	1	89	49	29	0
<b>Sexe féminin</b>								
Scénario 1	45,063	172	54	1	32	18	10	0
Scénario 2	54,345	250	78	2	32	18	10	0
Scénario 3	2,639	21	7	0	32	18	10	0
Scénario 4	57,938	215	67	2	32	18	10	0
Scénario 5	45,063	172	54	4	32	18	10	0
Scénario 6	45,063	172	54	1	16	9	5	0

- Les résultats du modèle prédisent que dans les scénarios 1 (incidence du 11 septembre 2021), 2 (pic d'incidence du Delta ), 4 (efficacité élevée) et 5 (taux de mortalité plus élevé lié au COVID-19, selon le CDC COVID-19 Data Tracker), les avantages de la vaccination à 2 doses du vaccin Pfizer-BioNTech l'emportent sur les risques pour les 5-11 ans. Dans le cadre du scénario 3 (incidence la plus faible), le modèle prévoit un excès d'hospitalisations dues à une myocardite/péricardite associée au vaccin par rapport aux hospitalisations pour COVID-19 évitées à la fois chez les garçons et quel que soit le sexe. Cependant, les hospitalisations pour COVID-19 et les hospitalisations pour

une myocardite/péricardite associée au vaccin ne sont pas équivalentes en termes de gravité et durée. Par ailleurs, si le risque de myocardite/péricardite dans ce groupe d'âge est inférieur à l'hypothèse utilisée dans le modèle (excès de risque estimé chez les 12-15 ans appliqué aux enfants de 5-11 ans en l'absence de données dans ce groupe d'âge), la balance bénéfices/risques serait alors plus favorable.

### Conclusion

Ce modèle d'évaluation du bénéfices/risques est le seul qui a été conduit à ce jour. Aucun modèle n'a été adapté à la situation européenne ou française permettant de comparer les bénéfices et les risques attendus chez les enfants de 5-11 ans à partir des données épidémiologiques en particulier française. Ainsi la portée du modèle de la FDA doit s'évaluer au regard des données d'incidence américaines des infections de Covid-19 et des hospitalisations dues à la covid-19 qui sont bien plus élevées que celles constatées en Europe ou en France chez les 5-11 ans.

**Les bénéfices y compris chez les garçons l'emportent sur les risques dès lors que l'incidence des cas est importante. En cas d'incidence plus faible, les bénéfices de la vaccination s'amoindrissent et les risques associés aux myo/péricardites deviennent supérieurs aux bénéfices attendus de la vaccination. Il est toutefois important de noter que les hospitalisations pour COVID-19 et les hospitalisations pour une myocardite/péricardite associée au vaccin ne sont pas équivalentes en termes de gravité ni de durée. Par ailleurs, si le risque de myocardite/péricardite dans ce groupe d'âge se révélait inférieur à l'hypothèse utilisée dans le modèle, la balance bénéfices/risques serait alors plus favorable.**

### 3.5.2. Modélisation de l'impact en santé publique de la vaccination chez l'enfant de 5-11 ans d'après l'ECDC

Il est généralement affirmé que l'impact direct de l'infection par COVID-19 sur la santé physique des enfants est faible, mais que cette infection contribue à la charge globale de COVID-19 dans l'ensemble de la population (transmission des enfants aux adultes). Afin d'estimer l'impact de la vaccination des enfants âgés de 5 à 11 ans sur le  $R_t$  dans l'ensemble de la population, l'ECDC a conduit une modélisation mathématique (en contexte delta).

L'impact de la vaccination des enfants sur la transmission virale dans la communauté dépend de divers paramètres, y compris le taux de contacts (le nombre de contacts quotidiens) entre les différents groupes d'âge ; la couverture vaccinale et le type de vaccins administrés chez l'adulte (18 ans et plus) et les adolescents (12-17 ans) ; l'efficacité du vaccin contre la transmission et sa durée ; la répartition par âge de la population et la sensibilité et l'infectiosité des individus selon l'âge. Un grand nombre de ces paramètres sont source d'incertitude et certains paramètres sont spécifiques à chaque pays. Afin de tenir compte de ces incertitudes, le modèle considère que chaque paramètre se situe dans une plage donnée. Par exemple, la fraction d'individus qui ont eu une infection par le SRAS-CoV-2 est probablement comprise entre 10 et 50 %. Le modèle peut prédire une « plage » des estimations de la diminution possible du  $R_t$  dans l'ensemble de la population attribuable à la vaccination des enfants.

Pour le modèle, quatre scénarios différents ont été considérés, afin de tenir compte des différents contextes nationaux (les scénarios probables pour la France étant les deux premiers listés ci-dessous)

:

- une couverture vaccinale élevée à la fois chez les adultes (85 %) et les enfants (50-70 %),



- une forte couverture vaccinale chez les adultes (85 %) mais une faible couverture vaccinale chez les enfants (30-50 %),
- une faible couverture vaccinale chez les adultes (55 %) mais une forte couverture vaccinale chez les enfants (50-70 %),
- et une faible taux de vaccination chez les adultes (55%) et les enfants (30-50%).

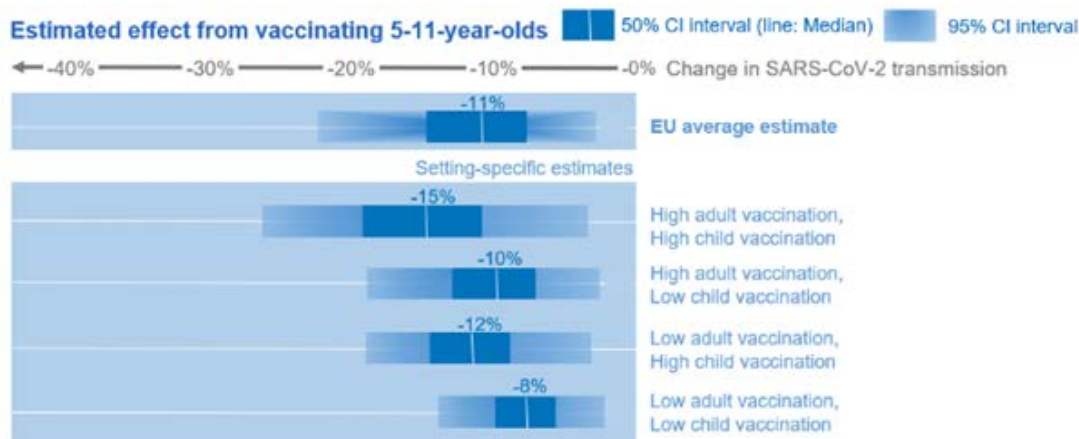


Figure 21 : Impact estimé de la vaccination des enfants sur la propagation du SRAS-CoV-2 (15). Les barres bleues montrent la plage estimée de la diminution relative du  $R_t$  due à la vaccination des enfants âgés de 5 à 11 ans pour cinq paramètres : la moyenne de vaccination de l'UE et quatre pays hypothétiques avec différents taux de couvertures vaccinales pour les adultes et les enfants (âgés de 5 à 11 ans). La largeur de ces barres représente l'intervalle de confiance à 95 %, intervalle (IC), qui est dû aux incertitudes dans les paramètres tels que l'efficacité du vaccin et la diminution de l'immunité.

Dans le modèle développé par l'ECDC, la vaccination des enfants de 5 à 11 ans début 2022 aurait un impact de l'ordre de 10 % (10,9% IC 95% 2,8- 22,4%) sur le taux de reproduction effectif selon différentes hypothèses de couverture vaccinales variant de 30-70% (15).

**Ainsi, les résultats montrent que la diminution du  $R_t$  se produit lorsque la couverture vaccinale des enfants a atteint au moins 30%.** La réduction du  $R_t$  ainsi qu'une diminution des hospitalisations et des décès dus à la vaccinations des enfants ne se verront que progressivement, à moyen et long terme, en fonction de la vitesse du déploiement de la vaccination des enfants. La couverture vaccinale atteinte chez les adultes influence les résultats, ainsi la diminution du  $R_t$  est plus importante dans les pays avec un taux élevé de couverture vaccinale.

**Le modèle suggère, dans le contexte de circulation du variant delta, que, pour un pays comme la France, en cas de couverture vaccinale élevée chez les adultes (85%) et les enfants (50-70%), un impact de l'ordre de 15% (14,7% IC 95% : 3,4 – 26,3%) sur le taux de reproduction effectif est observé tandis qu'en cas de couverture vaccinale élevée chez les adultes (85%) mais une faible couverture chez les enfants (30-50%), l'impact est limité à 10% (9.9% IC 95% : 2,4-18,9%) sur le taux de reproduction.**

### 3.5.3. Modélisation de l'impact en santé publique de la vaccination chez l'enfant de 5-11 ans

Une modélisation de l'impact en santé publique de la vaccination des enfants a été réalisée par l'Institut Pasteur à partir d'un modèle épidémiologique décrit dans Bosetti *et al.* (115) et complexifié pour tenir compte de l'effet du refroidissement des températures, de la décroissance de la protection conférée par la vaccination et l'infection dans le temps et des changements de comportements des individus face à la recrudescence épidémique. Ce modèle a dernièrement été utilisé pour évaluer l'impact d'une dose de rappel chez les adultes sur l'épidémie COVID-19 et son contrôle en France métropolitaine durant l'automne-hiver. La méthodologie et les premiers résultats ont été publiés sur le site de l'Institut Pasteur (115).

A partir de ce même modèle, l'impact d'une vaccination des enfants de 5 à 11 ans sur la dynamique et le contrôle de l'épidémie de Covid-19 en France métropolitaine durant l'automne-hiver a été évalué (115).

Les hypothèses associées au taux de transmission, à l'efficacité vaccinale, la perte de protection avec le temps, l'efficacité de la dose de rappel chez les adultes, la couverture des adultes sont décrits dans la publication pré-citée (115).

Concernant les hypothèses spécifiques du modèle pour la population des moins de 18 ans, il est considéré que les enfants de 0 à 9 ans sont 50 % moins susceptibles d'être infectés que les plus de 18 ans et que ceux âgés de 10 à 17 ans sont 25 % moins susceptibles d'être infectés que les adultes.

L'efficacité vaccinale chez les enfants est identique à celle constatée chez les adultes soit : 80% contre les infections et 95 % contre l'hospitalisation durant les 6 premiers mois en moyenne ; et au-delà de 6 mois de 50 % contre les infections et 85 % contre l'hospitalisation. Elle est acquise 2 semaines après la 1<sup>ère</sup> dose.

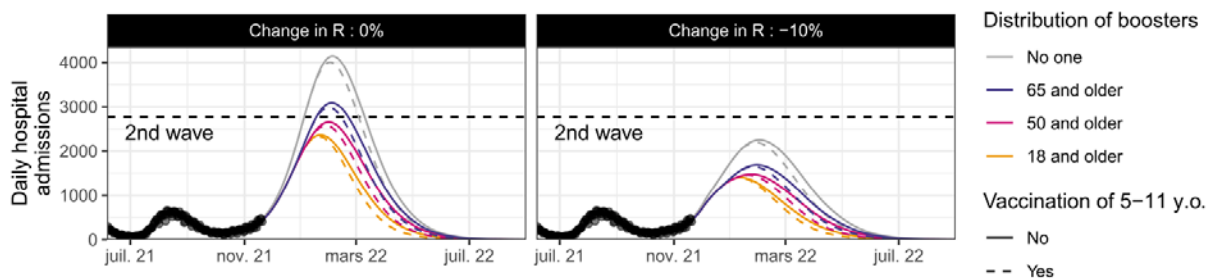
Les enfants préalablement infectés sont également vaccinés.

Le scénario de référence est caractérisé par : i) une vaccination des enfants qui débute le 15 décembre 2021 en complément de la campagne de rappel en cours chez les adultes ii) avec un rythme d'administration de 50 000 doses administrées par jour (indépendante de la distribution du rappel), iii) et une adhésion à la vaccination des enfants de 5-11 ans de 70 %.

Selon les premiers résultats en cours de publication (115), la vaccination des enfants débutant à partir du 15 décembre permettrait de réduire :

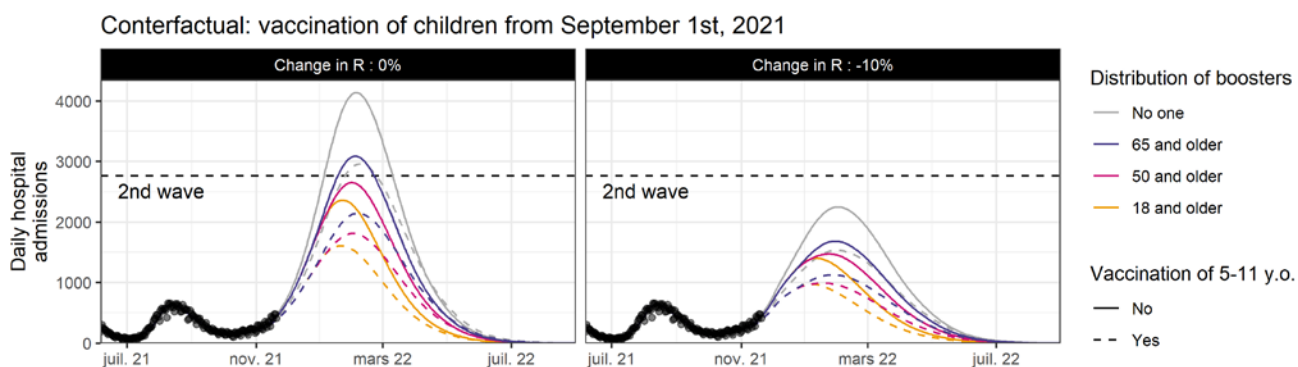
- le pic total d'hospitalisations de 1% et le nombre cumulé d'hospitalisations chez les 0-9 ans de 20% entre le 1<sup>er</sup> novembre 2021 et le 1<sup>er</sup> mai 2022 ;
- le nombre cumulé d'infections chez les 0-9 ans entre le 1<sup>er</sup> novembre 2021 et le 1<sup>er</sup> mai 2022 de 19%.

**Ainsi, selon les estimations de ce modèle, la vaccination des enfants de 5-11 ans ne devrait pas avoir un impact important sur la vague actuelle en raison de la vaccination tardive par rapport à la cinquième vague de Covid-19.**



**Figure 22 Impact de la mise en œuvre de la vaccination des enfants de 5-11 ans à compter du 15 décembre 2021.** Cependant, si l'impact de cette vaccination apparaît limité dans ce contexte, il ne permet pas de conclure que la vaccination des enfants n'est pas utile. En effet, si une telle vaccination avait démarré le 1<sup>er</sup> Septembre avant le début de la cinquième vague en France et la campagne de rappel chez les adultes, la vaccination des 5-11 ans aurait d'après le modèle permis de réduire :

- le pic d'hospitalisations de 32 % et le nombre cumulé d'hospitalisations chez les 0-9 ans de 61% entre le 1<sup>er</sup> novembre 2021 et le 1<sup>er</sup> mai 2022 ;,
- le nombre cumulé d'infections chez les 0-9 ans entre le 1<sup>er</sup> novembre 2021 et le 1<sup>er</sup> mai 2022 de 56 %.



**Figure 23 Impact de la mise en œuvre de la vaccination des enfants de 5-11 ans à compter du 1er septembre 2021**

**Ces éléments suggèrent que la vaccination des enfants pourrait permettre de diminuer l'impact d'un pic ultérieur dû à des variants ayant des caractéristiques similaires au variant Delta.**

Le nombre de cas Omicron croit actuellement très rapidement dans plusieurs pays, y compris des pays ayant des couvertures vaccinales élevées. Par exemple, le nombre de cas Omicron double actuellement tous les 2-3 jours en Angleterre. Si une tendance similaire devait être observée en France, une vague importante d'hospitalisations associées à Omicron pourrait survenir pendant ou peu après la vague Delta, augmentant d'autant la pression sur le système hospitalier. Par exemple, si le nombre de cas Omicron double tous les 3 jours, on pourrait atteindre le seuil de 50 000 cas Omicron par jour mi-janvier dans le scénario où la première introduction en France a eu lieu le 20 novembre :

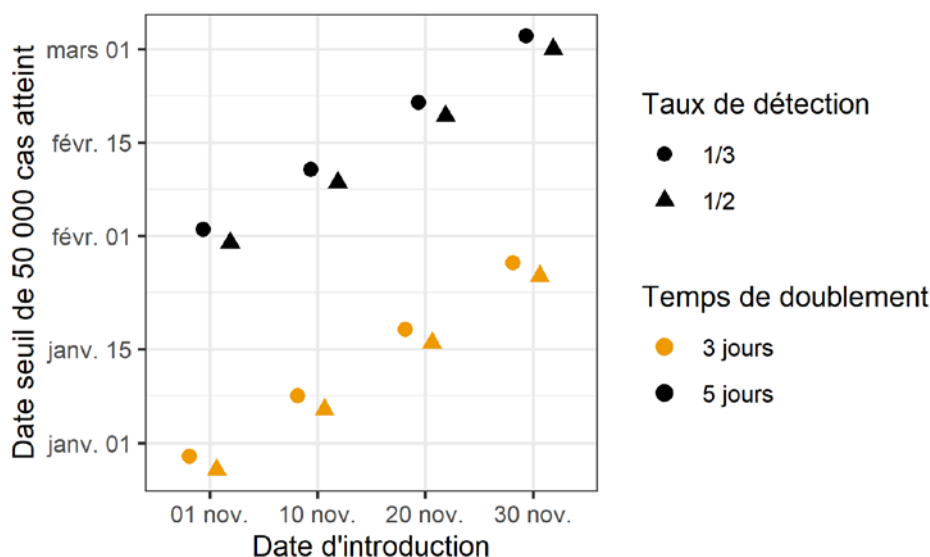


Figure 24 Modélisation du pic en fonction de la vaccination des enfants

Un scénario de ce type conduirait à une forte augmentation de l'incidence et de la pression sur le système de santé. Pour y faire face, des mesures non-pharmaceutiques supplémentaires pourraient être nécessaires, avec le risque d'augmenter l'impact de la pandémie sur la santé mentale des enfants et leur accès à l'éducation (fermetures de classes, isolements d'enfants infectés).

**Il n'est pas encore possible d'évaluer de façon précise l'impact de la vaccination des enfants dans ce contexte car cet impact dépendra des caractéristiques du variant Omicron**, qui restent à estimer, notamment sa capacité de transmission, l'ampleur de l'échappement immunitaire, la protection conférée par le vaccin contre l'infection Omicron et la survenue de formes graves, les conséquences cliniques, la susceptibilité des enfants au variant.

**Si la vaccination reste partiellement efficace contre les formes sévères, la vaccination des enfants devrait permettre de réduire la survenue de formes graves chez les enfants.**

En outre, si les vaccins restent partiellement efficaces contre l'infection Omicron, ce qui semble être le cas d'après les premières données issues d'une étude en *preprint* (11), la vaccination des enfants pourrait :

- diminuer la circulation du virus dans les écoles (et donc le risque de fermeture de classe/isolements d'enfants infectés)
- diminuer la circulation du virus dans la population, ce qui protégerait indirectement les plus fragiles.

### 3.5.4. Modélisation de l'impact de la vaccination des enfants de 5-11 ans sur la survenue des infections en milieu scolaire

Un modèle français développé par l'INSERM a évalué l'impact de la vaccination des enfants de 5-11 ans sur la survenue des infections en milieu scolaire (116).

Dans ce modèle, outre l'évaluation de différents protocoles sanitaires, les premiers résultats indiquent, dans le cadre d'une circulation du variant delta, que la vaccination des enfants en école primaire implémentée en début de vague permet de :

- réduire de 38% le nombre de cas confirmés déclarés en milieu scolaire pour une couverture vaccinale des enfants de 25% sur 90 jours et

- réduire de 75% le nombre de cas déclarés sur 90 jours pour une couverture vaccinale des enfants de 50% dans le contexte d'un protocole sanitaire consistant en la détection des cas symptomatiques et à leur isolement.

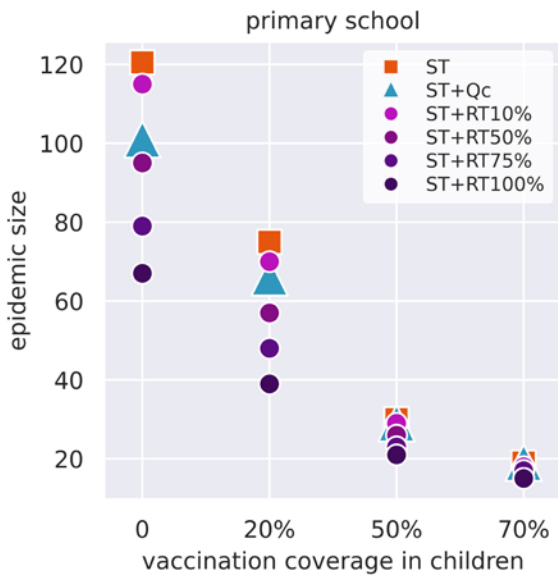


Figure 25 Modélisation de l'épidémie en fonction de la couverture vaccinale des enfants

ST= Détection & isolement

ST + Qc = Détection + quarantaine de la classe

ST + RT = Dépistage itératif avec adhésion croissante (10%, 50%, 75%, 100%)

Ce modèle indique également que les protocoles de dépistage itératif ont un impact important sur la réduction des cas en milieu scolaire et qu'un relâchement des protocoles sanitaires pourrait n'être envisagé qu'en cas d'atteinte d'une couverture vaccinale élevée (minimale de 50%).

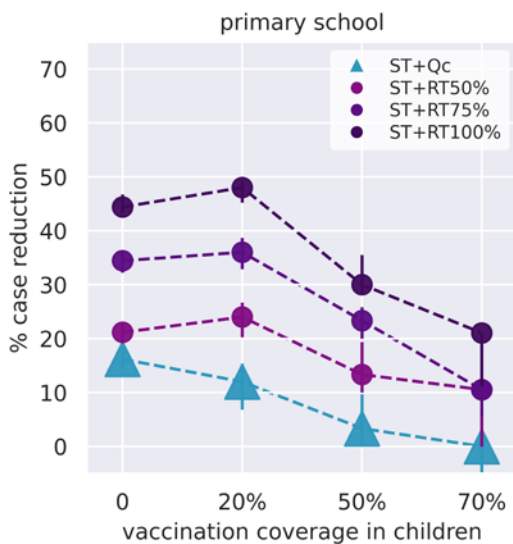


Figure 26 Modélisation de la réduction des cas en milieu scolaire en fonction de la couverture vaccinale des enfants

### 3.5.5. Autres modèles mathématiques

Deux autres modèles étudiant spécifiquement l'impact de la vaccination des 5-11 ans ont été identifiés de la littérature.

Dans le modèle de Shiri *et al.* développé au Royaume-Uni (117), les auteurs ont évalué l'impact de la suppression des mesures de restrictions à partir du 19 juillet au Royaume selon que la campagne de vaccination soit limitée aux adultes et aux adolescents de 12-17 ans à risque (soit 370 000 enfants), ou étendue à tous les adolescents (4,5 millions), ou aux adolescents et aux enfants de 5-11 ans (+ 4,1 millions d'enfants). Il est estimé que le retour des contacts sociaux selon les conditions pré-épidémiques conduirait à 129 000 hospitalisations supplémentaires et 13 000 décès entre le 19 juillet et le 31 décembre.

Le modèle prédit que l'impact de la vaccination des adolescents pourrait, dans le scénario de référence, réduire de 21 % les hospitalisations dues à la Covid-19, de 18 % des décès associés à la Covid-19 et de 27 % la réduction de la prévalence des Covid- longs. Si la vaccination est également étendue aux enfants de plus de 5 ans, le bénéfice attendu est une réduction de 60 % des hospitalisations, de 57 % de la mortalité et de 75 % des cas de symptômes prolongés de la Covid. L'impact est majoritairement obtenu dans les autres classes d'âge, notamment chez les sujets âgés.

Dans le modèle d'Ainslie *et al.* développé au Pays-Bas (118), la relaxation des mesures de protection individuelle au 1<sup>er</sup> novembre 2021 conduit à une nouvelle vague importante quelle que soit la stratégie vaccinale. Quand la vaccination est proposée également au plus de 12 ans à compter du 22 juin 2021 avec une couverture vaccinale de 75 % au 23 août 2021, la réduction globale des hospitalisations est de 2,0% (IC 95% : 0.7%, 3.2 %), de 1,7% (IC 95% : 0.6 %- 2.8 %) des admissions en soins critiques sur la période du 22 juin 2021 au 31 mars 2022 comparés à la vaccination des adultes uniquement. Quand la vaccination est également proposée aux enfants de plus de 5 ans commençant le 24 octobre 2021 pour atteindre un taux de couverture finale de 75 %, les réductions observées étaient de 3,2% (IC 95% : 2.0% - 4.5%) des hospitalisations et de 2,4 % (IC 95 % : 1.2 %- 3.5 %) des admissions en soins critiques en comparaison à la vaccination des adultes uniquement sur la période étudiée du 22 juin 2021 au 31 mars 2022. La réduction des hospitalisations chez les 0-9 ans, est de 29.7% (IC 95% : 8.8% - 30.5%) comparé au scénario de vaccinations des adultes seulement.

Dans un modèle développé pour l'Australie, Milne *et al.* ont évalué les inter-relations entre les mesures de restriction mises en place et les couvertures vaccinales ainsi que l'intérêt d'adjoindre les enfants et adolescents au programme de vaccination (119). Selon ce modèle, avec une couverture de 80 %, la vaccination des enfants de 12 ans et plus sans autres mesures non pharmaceutiques devrait conduire à 1 162 hospitalisations tandis que l'ajout des enfants de 5 ans et plus conduirait à 1 073 hospitalisations par million d'habitants. En l'absence de mesures de distanciation physique, la vaccination des enfants de 12 ans et plus réduirait le pic du nombre de cas quotidiens d'environ 2000 pour 1 million d'habitants, pour des niveaux de couverture de 70% et 80%. Avec un taux de couverture de 80%, un pic de ~2300 cas avec la vaccination des 12 ans et plus est réduit à ~900 maximum par jour, si l'on vaccine également les 5 ans et plus. À un taux de couverture de 90 %, l'avantage d'inclure les enfants plus jeunes est plus prononcé, réduisant le pic de cas de plus de la moitié, de ~3800 à ~1500.



## Conclusion

**Les modèles développés par l'Institut Pasteur** suggèrent que la vaccination des enfants démarquant mi-décembre **devrait avoir un impact très limité sur la vague actuelle d'hospitalisations associées au variant Delta**, car cette vaccination survient tardivement par rapport au pic attendu de la vague. Ces modèles suggèrent également que la vaccination des enfants pourrait potentiellement réduire l'impact (circulation du virus dans les écoles et en population général ; hospitalisations chez les enfants et en population générale) de vagues ultérieures de variants ayant des caractéristiques similaires au variant Delta.

La croissance rapide du variant Omicron dans des pays ayant des couvertures vaccinales élevées fait craindre **qu'une vague importante due au variant Omicron puisse survenir pendant ou peu après la vague Delta**. Le contrôle de cette vague pourrait nécessiter l'instauration de mesures non-pharmaceutiques pouvant affecter la santé mentale des enfants. Il n'est pas encore possible d'évaluer de façon précise l'impact de la vaccination des enfants dans ce contexte car cet impact dépendra des caractéristiques d'Omicron, notamment ses capacités de transmission et d'échappement immunitaire. Si la vaccination reste partiellement efficace contre les formes sévères, la vaccination des enfants devrait permettre de réduire la survenue de formes graves chez les enfants. En outre, **si les vaccins restent partiellement efficaces contre l'infection Omicron, ce qui semble être le cas d'après les premières données en vie réelle disponibles, la vaccination des enfants pourrait :**

- **diminuer la circulation du virus dans les écoles (et donc le risque de fermeture de classe/isolements d'enfants infectés)**
- **diminuer la circulation du virus dans la population, ce qui protégerait indirectement les plus fragiles.**

Par ailleurs, le modèle conduit par l'ECDC, dans le contexte de prédominance du variant delta, suggère que, pour un pays comme la France, où la couverture vaccinale est élevée chez les adultes, si couverture vaccinale également élevée chez les enfants, il y aurait une réduction du Rt de 14,7 % (IC 95 % : 3,4-26,3 %).

Enfin, le modèle conduit par l'INSERM montre que la vaccination des enfants en école primaire implémentée en début de vague permettrait, dans le cadre d'une circulation du variant delta, de :

- réduire de 38 % le nombre de cas confirmés déclarés en milieu scolaire pour une couverture vaccinale des enfants de 25 % sur 90 jours et
- **réduire de 75 % le nombre de cas déclarés dans cette tranche d'âge sur 90 jours pour une couverture vaccinale des enfants de 50 % dans le contexte d'un protocole sanitaire consistant en la détection des cas symptomatiques et à leur isolement.**

## 3.6. Auditions de parties prenantes et avis du CCNE

La consultation des parties prenantes a été conduite le mardi 7 décembre 2021. Une synthèse des points de vue émis par les parties prenantes ayant participé aux auditions est présentée ci-dessous.

### UNAF (validé)

- Considère ne pas avoir les compétences particulières pour donner un avis d'ordre sanitaire sur les bénéfices attendues au plan individuel ou collectif ou sur les risques y associés .

- Le débat actuel autour des questions de la vaccination n'est pas toujours compréhensible par la population
- Certaines familles pensent que le bénéfice individuelle est modeste, mais d'autres souhaitent protéger leurs enfants car ils sont convaincus des bénéfices apportés par la vaccination
- Pour les parents qui considèrent que la vaccination serait favorable, le bénéfice attendue de la vaccination des enfants est en lien à la non-fermeture des écoles et l'arrêt du port de masques dans la récréation et à la protection individuelle
- Globalement, les familles sont favorables à la vaccination pour les enfants à risque et qui habitent avec des personnes vulnérables (immunodéprimés, à risque de formes graves).
- Les familles sont inquiètes quant au risque de myocardite, mais aussi quant au besoin d'une seconde dose, dose de rappel (souvenir des scandales sanitaires), le questionnement se posait moins pour les adolescents car ils voulaient se vacciner pour avoir une vie normale, tandis que pour les moins de 12 ans, ce sont les parents qui décident pour eux.
- Si les familles sont contraintes de vacciner leurs enfants, probablement les parents qui ont accepté de se vacciner eux-mêmes, accepteront aussi de vacciner leurs enfants pour ne pas les priver de vie culturelle, ils s'adapteront comme pour eux. Cependant, cela ne changera pas le positionnement des réfractaires.
- Les réticences et interrogations ne sont pas de même intensité dans toute la tranche d'âge de 5 à 11 ans en fonction du degré de maturité, ce n'est pas pareil pour des enfants qui sont en fin de maternelle, en primaire ou au début du collège. Pour ce dernier groupe, la parole des enfants s'apparente à la parole des adolescents (leur parole est prise en compte à l'intérieur des familles).
- Le rôle des professionnels de santé est primordial dans le cas où elle serait mise en place, en première ligne les médecins généralistes ou les pédiatres, il faudra faire preuve de pédagogie, fournir l'information à l'aide d'outils de communication (adaptés aux contextes socioculturels) pour viser parents et enfants pour que les parents puissent comprendre l'importance de la vaccination
- Il faudra garantir une pharmacovigilance (PV) sans faille et être transparent sur les données de PV en vie réelle d'autres pays qui ont déjà commencé la vaccination, même si les profils sont différents, il est important de connaître ces données.
- Il faudra mettre en place une stratégie d'aller-vers, comme par exemple en envisageant que les centres de PMI (qui assurent déjà les liens de confiance avec les familles) vaccinent les enfants au-delà de 6 ans.
- Le discours de professionnels de santé doit être informatif, pédagogique et transparent, sans ambiguïté en présentant une analyse de la balance bénéfice risque (favorable) et les données par tranches d'âge en termes d'hospitalisations et décès. Ils doivent communiquer sur le fait que les enfants reçoivent une dose inférieure que celle des adultes, cela sera rassurant pour les parents, les rassurer sur la dose tout à fait adapté à l'âge des enfants.
- Des questions pragmatiques sont à résoudre : le recueil du consentement libre et éclairé (important car la responsabilité des parents est engagée), il faut que les parents sentent qu'ils ont tous les éléments qui leur permettent de prendre une décision. L'accord dans les cas des parents séparés devra probablement être demandé, peut être que ce ne sera pas possible d'avoir le consentement d'un seul parent comme c'est le cas pour les adolescents
- Il faudra trouver un équilibre entre autorité parentale et parole de l'enfant. La parole de l'enfant doit être entendue, mais c'est difficile pour les tout petits. Les petits recherchent du contact avec leurs proches, la mise à distance des enfants peut avoir un impact, à la période de Noël la

question va se reposer, le respect de gestes barrières est difficile à mettre en place avec les enfants. Les adolescents, comprennent les gestes barrière alors que pour les petits la mise à distance et le respect des gestes barrières est difficile à accepter et maintenit (câlins, visite de grands parents).

## Associations de parents d'élèves auditionnées ensemble

### UNAAPE (validé)

- Sujet très sensible, car il touche aux enfants, la vaccination est un acte médical, et les parents pensent que cet acte relève de la discussion avec leur médecin de famille parce qu'à différence des vaccins obligatoires, le vaccin contre la Covid-19, les parents décident en tant qu'adultes et ils assument le risque, mais pour les petits il y a beaucoup d'interrogations.
- Il faut qu'il y ait un sentiment de confiance et ne pas faire courir de risque aux enfants.
- Les parents préfèrent la fermeture de classe et non la vaccination car le risque lié à la vaccination n'est pas mesurable ni à court, ni à moyen ni à long terme.
- Pour les adolescents, on a mis dans la balance leur liberté de mouvements, et eux ont pu prendre eux-mêmes leur décision.
- La vaccination doit se faire sur la base du volontariat, il faut informer, c'est un acte médical qui touche la santé des enfants, c'est une décision qui doit être prise par les autorités compétentes mais il faut qu'il y ait un discours clair.
- L'UNAAPE n'est ni pour ni contre la vaccination, ils considèrent que c'est un acte médical qui relève de la compétence de la HAS mais il faut un discours clair, que les parents puissent choisir de vacciner ou non leurs enfants et qu'ils ne soient pas obligés car il y a actuellement trop d'incertitude.
- La vaccination des enfants à partir du collège, semble cependant acceptable et certains enfants ont envie de décider par eux-mêmes.

### PEEP (validé)

- Plusieurs positionnements de parents concernant la vaccination de leurs enfants : ceux qui sont pour, ceux qui sont contre, et enfin une majorité qui doute, mais plutôt contre.
- Les parents redoutent les effets secondaires à moyen ou long terme d'un vaccin encore mal connu, pour lequel on n'a pas de recul. Bénéfices/risques pas évident...
- Ils trouvent normal de vacciner les enfants fragiles et vulnérables mais ont des doutes sur le bénéfice individuel pour leur enfant qui risque très peu de formes graves, par rapport au bénéfice collectif pour rechercher une immunité collective plus qu'incertaine, et tenter de réduire la circulation du virus.
- Doit-on faire porter par les enfants la prévention des risques encourus par une population adulte qui refuse de se faire vacciner ?
- Ils insistent sur la nécessité de renforcer les dépistages, les tests salivaires, l'aération des locaux et la présence de détecteurs dans les classes.
- Ils redoutent la mise en place d'un pass sanitaire pour les petits.
- Si toutefois la vaccination des petits enfants était décidée, les parents demandent à être présents et que ce soit effectué par leur médecin de famille sur la base du volontariat.

### FCPE

- Le sujet prend de l'ampleur auprès des parents, avec des inquiétudes.

- Les parents considèrent qu'il faudrait vacciner les adultes qui gravitent autour des élèves, les parents, les enseignants, l'entourage des enfants dans les établissements scolaires.
- Les parents ont le sentiment que les choses vont trop vite. La situation pour les adolescents a été différente car avec le besoin du passe-sanitaire ils n'ont finalement pas eu le choix.
- La FCPE a auditionné l'académie de médecine et des épidémiologistes.
- La FCPE regrette le manque de communication depuis le début de la pandémie à différents niveaux, au niveau de l'épidémie (cela n'aide pas au dialogue), la question de tests (méfiance), et au niveau de vaccins. Ainsi, il est soulevé un manque de communication à destination de parents à tous les niveaux et notamment sur la vaccination.
- Pour avancer, il faut resituer la vaccination aussi au niveau de la médecine scolaire (médecin et infirmières scolaires) pour pouvoir faire de la communication autour de la vaccination et envers les familles, en plus des médecins traitants.
- Actuellement les familles sont très méfiantes, parce que la plupart de scientifiques disent que le bénéfice risque par rapport à l'aggravation de la maladie chez les enfants n'est pas assez fort pour pouvoir légitimer une vacc des enfants. Donc les questions sont sur ce bénéfice risque par rapport au fait que les enfants ne font pas souvent de formes graves. Il ne faudrait pas plutôt obliger la vaccination des adultes encadrants à l'école ? Plutôt que de vacciner les élèves en priorité ?
- Les parents se sont sentis dans l'obligation de vacciner leurs enfants adolescents, car dans la plupart de lieux où les enfants étaient amenés il fallait avoir le passe sanitaire juste avant l'été.
- La FCPE a demandé un débat parlementaire autour de la vaccination, qui n'a pas été accepté.
- En conclusion, les parents sont méfiants (surtout à cause de la méconnaissance du vaccin, du fait que le vaccin est récent, dans l'esprit des parents il n'a pas fait la preuve d'efficacité, n'a pas de recul sur les effets secondaires à moyen et long terme), mais ils ne sont pas contre la vaccination. Il faut leur donner une information claire qui puisse leur permettre de prendre une décision claire.

### **Education Nationale (DGESCO)**

- Le public cible sont les adultes, et pas les enfants. Ils ne devraient pas être vaccinés pour protéger les adultes. Même s'ils sont devenus réservoir du virus, les formes graves sont rares. La flambée épidémique est très nette.
- En ce moment, suite au changement du niveau du protocole scolaire, même si les enfants sont testés avant de revenir à l'école, ils notent moins de répercussions scolaires et psychologiques, moins de fermeture de classes/écoles. Cependant, il y a d'autres effets possibles car les enfants sont des éponges émotionnelles des adultes donc l'anxiété de la population retentit sur eux, et pas que sur la crise COVID-19 mais aussi sur des sujets plus larges comme l'avenir de la planète.
- La vaccination ne pourrait pas se faire à l'école en raison de l'absence du personnel d'appui (incapacité d'organiser la vaccination à l'école et capacité limitée à recueillir le consentement de parents).
- La vaccination doit se faire en dehors de l'école et selon la volonté de parents (centres de vaccination).
- L'éducation nationale propose de développer des outils de communication pour expliquer aux élèves et aux parents les enjeux de la vaccination. Ils souhaitent accompagner la campagne.
- D'accord sur le principe de vacciner les élèves de 6<sup>ème</sup>.

## CMG (validé)

- Le nombre de formes graves chez les enfants reste faible chez les enfants sans comorbidité et *a priori* pas de séquelles, donc la perception du risque individuel est extrêmement faible
- Le CMGF soutient la recommandation de vacciner les enfants qui présentent de comorbidités plus la stratégie de cocooning
- Le bénéfice de la vaccination serait en termes individuel d'éviter les tests répétitifs, mais aussi pouvoir éviter la fermeture de classes, de pouvoir garder de contacts sociaux surtout avec les grands-parents
- Sur le plan collectif : il y aurait un impact sur la diminution de la transmission du virus, le document de l'ecdc en ce sens est cité, si la couverture vaccinale n'est pas trop basse. La vaccination des enfants, pourrait permettre les contacts sociaux, diminuer le problème des gardes d'enfants (fermeture des classes, conséquences d'absentéisme, difficultés de se retrouver en télétravail avec les enfants à la maison).
- Vu qu'en France la plupart des adultes à risque auront bénéficié d'un rappel d'ici janvier, et que beaucoup d'adultes sont déjà vaccinés avec deux doses, l'intérêt de vacciner les enfants, n'est pas certain. L'incertitude vient peut-être du fait que les données disponibles sont issues d'études avec des faibles effectifs. Comme pour les adultes, des données en vie réelle sont nécessaires.
- Des données de pharmacovigilance sont nécessaires sur un plus grand nombre de vaccinés que dans les études (USA et Israël) pour pouvoir expliquer aux parents et soignants le risque d'éventuels effets secondaires.
- L'acceptabilité des parents et des soignants pose souci, il faut argumenter en cas d'hésitation vaccinale, ce qui suppose que les professionnels de santé soient capables de répondre aux appréhensions, inquiétudes et questions de parents.
- Se pose la question de la vaccination des enfants dont un des parents ne serait pas d'accord. Comment faire pour les couples séparés, surtout si avis divergents. Nécessité du recueil de consentement ?
- Questions sur le rattrapage d'autres vaccins, quelle associations et délai des vaccins ?
- Il est difficile pour les parents d'entendre que l'on vaccine les enfants pour protéger les adultes à risque, alors qu'un grand nombre d'entre eux n'est toujours pas vacciné. Il faudrait alors peut-être plus coercitif avec les adultes à risque pas vaccinés.
- Moyens d'action : pédagogie adaptée, expliquer sur l'efficacité, sur la transmission, sur les événements indésirables.
- Il faudra bien disposer des doses, des seringues et des aiguilles adaptées, attention aux gestions des stocks. Il faudra la présence des parents donc pas à l'école. Il faudra l'accompagnement des parents.
- TRODs, pour-quoi pas ? avec exigence sur la nature des TRODs (débat sur la fiabilité). Peut-être qu'il faudra juste proposer mais pas généraliser.
- Pas beaucoup de réflexion sur la tranche d'âge. Chez les médecins qui sont sceptiques, la crainte est concentrée sur la sécurité chez les enfants à long-terme. Est-ce que l'on ne prend pas un très gros risque par rapport au bénéfice individuel.
- Questionnements autour de l'immunité naturelle.
- La CMGF n'est pas défavorable à la vaccination des enfants, mais estime que le bénéfice n'est pas à ce jour totalement évident en faveur de la vaccination de tous les enfants de 5 à 11 ans.

## CNPP

- Selon les chiffres de SPF, même si le nombre de décès est faible, séjours d'hospitalisation et PIMS : poids pour les familles et stress post-traumatique ce n'est pas négligeable
- Plusieurs pays (USA, Québec, Grèce, Italie, Allemagne, Autriche, Israël) vaccinent pour des maladies comme le rotavirus, les méningites ACYW, les hépatite A et la grippe, alors que la France ne vaccine pas.
- Bénéfice sur le plan collectif : diminuer le R effectif.
- Les seuls risques envisageables sont liés à une réponse immunitaire excessive inadaptée et particulière : myocardites, péricardites aiguës, purpura thrombopénique. Mais il y a des effets que l'on ne peut pas prévoir : attention aux phénomènes de hyper immunisation, ATTENTION à la place de TESTS TRODs, pas envisageable 2 DOSES si déjà infectés
- Sur le plan juridique : aucun avis
- Sur l'acceptabilité de parents : gros effort sur la communication à prévoir
- Il faut que le rôle des pédiatres et MG soit clair.
- Le poids de la maladie et surtout les conséquences indirectes chez les enfants sont différentes de celle des adolescents (sociabilisation différente, etc.), les adolescents étaient contents de se vacciner et consentants alors que pour les enfants ce ne sera pas possible

### EN CONCLUSION :

- Les pédiatres ne sont pas défavorables à la vaccination des enfants de cette tranche d'âge à condition que les données de pharmacovigilance (en particulier américaines, canadiennes, et israéliennes) après la deuxième dose ne réservent pas de surprise.
- Avant de vacciner les enfants il faut une sérologie comme proposé pour les adolescents mais peu réalisé en pratique sur le terrain. Il faut des professionnels qui aient l'habitude de vacciner les enfants, attention à la crainte de piqûres, vrai problème d'adhésion.
- Si on vaccine pour une maladie (Covid-19) qui entraîne assez peu de décès et hospitalisations, il faudra discuter toute une série de vaccinations qui ont été refusés : rotavirus, ACYW, varicelle, grippe nasale, et coqueluche de la femme enceinte.
- Beaucoup de débats autour de l'empreinte immunologique, beaucoup de professionnels pensent que la maladie naturelle est un très bon premier contact pour les enfants.
- Le CNPP est favorable à la vaccination des enfants du collège dès la 6<sup>ème</sup>.

**En outre, la HAS prend note de l'avis du Comité consultatif national d'éthique<sup>37</sup> du 16 décembre 2021** (102) qui indique : « La nécessité de vacciner les enfants porteurs de pathologies chroniques est déjà recommandée par la Haute autorité de santé (avis n° 2021 du 25 novembre 2021) et n'est pas à remettre en question. Pour la population pédiatrique générale, à partir du moment où les données recueillies sur les enfants de 5 à 11 ans sont indicatrices d'une circulation très active du virus dans cette tranche d'âge, d'un risque, même faible, de formes sévères, d'une menace sur leur santé mentale, il paraît éthiquement concevable pour le CCNE de rendre accessible la vaccination aux enfants, sous réserve de disposer prochainement des données de pharmacovigilance des pays qui ont déjà vacciné un grand nombre d'enfants de 5 à 11 ans avec deux doses. »

<sup>37</sup> Le CCNE n'a pas été auditionné lors de la séance du 7 décembre 2021 de la CTV.



### 3.7. Acceptabilité des parents pour la vaccination de leurs enfants âgés de 5 à 11 ans

L'acceptabilité des parents pour la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants et/ou adolescents a fait l'objet d'un nombre encore limité d'études à ce jour.

Pour rappel, ces études ont déjà en partie été présentées en juin 2021 dans la recommandation de la HAS relative à la place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans (7). En résumé, la plupart des études avaient été conduites en 2020, avant la mise sur le marché des vaccins contre la Covid-19, et l'acceptabilité des parents pour la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants et/ou adolescents variait considérablement entre les pays et dans le temps. Les facteurs les plus fortement associés à une faible adhésion des parents à la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants et/ou adolescents étaient l'âge et le genre des parents, les jeunes mères étant particulièrement concernées par l'hésitation vaccinale, que ce soit pour elles-mêmes ou pour leurs enfants et/ou adolescents. D'autres facteurs tels les faibles niveaux de diplôme et les catégories socio-professionnelles les moins favorisées influençaient négativement les intentions de vaccination contre la Covid-19 des enfants et/ou adolescents. En outre, plusieurs études, notamment une étude représentative de la population américaine, avaient montré que les intentions de vaccination des parents pour eux-mêmes et pour leurs enfants et/ou adolescents étaient très similaires.

La suite de ce chapitre est consacrée aux études conduites à partir de juin 2021 et portant spécifiquement sur les intentions des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans concernant la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants.

#### En France :

L'enquête SLAVACO a évalué spécifiquement les intentions des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans pour la vaccination de leurs enfants en France. La vague 2 s'est déroulée entre le 22 septembre et le 1<sup>er</sup> octobre 2021, auprès d'un échantillon de 2015 personnes, représentatif de la population adulte résidant en France selon l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, la taille de l'agglomération et la région de résidence (120).

À propos de la vaccination des enfants, les résultats de la vague 2 montrent que les attitudes à l'égard de la vaccination des mineurs ne semblent pas avoir beaucoup évolué par rapport au mois de juillet (121). Le Tableau ci-dessous montre que 44 % des répondants (qu'ils soient parents ou non) se disent aujourd'hui défavorables à la vaccination des enfants âgés de 6 à 12 ans (41 % y sont favorables, 15 % n'ont pas d'avis ou ne souhaitent pas s'exprimer sur ce sujet). De façon cohérente avec les précédentes enquêtes, cette réticence est encore plus forte chez les parents dont les enfants seront concernés par cette vaccination. Ainsi, 62 % des parents d'enfants âgés de 6 à 12 ans se disent aujourd'hui défavorables à la vaccination de leurs enfants.

**Tableau 33 : Opinion à l'égard de la vaccination des enfants et adolescents contre la Covid-19 dans la population des 18 ans et plus résidant en France métropolitaine d'après Ward, 2021 (120)**

	Adolescents			Enfants de 6-12 ans		Enfants de moins de 6 ans	
	Favo- rables	Défavo- rables		Favo- rables	Défavo- rables	Favo- rables	Défavo- rables
<b>Echantillon total (n=2015)</b>	62 %	27 %		41 %	44 %	26 %	57 %
<b>Parents d'adolescents (n=211)</b>	58 %	35 %					
<b>Parents d'enfants âgés de 6 à 12 ans (n=222)</b>				31 %	62 %		
<b>Parents d'enfants âgés de moins de 6 ans (n=238)</b>						15 %	79 %

En parallèle, les intentions de vaccination contre la Covid-19 en population générale sont suivies régulièrement par Santé publique France dans le cadre de l'étude CoviPrev (122). Lors de la vague 30 de l'enquête (30 novembre au 7 décembre 2021), parmi les 429 parents déclarant avoir un enfant âgé entre 5 et 11 ans et non vacciné au moment de l'enquête (résultats en cours de publication), seuls 42,9 % avaient l'intention de le faire vacciner en cas de recommandation (20,8% certainement et 22,1% probablement) et 31,8% ont indiqué qu'ils ne feraient certainement pas vacciner leur enfant en cas de recommandation. Les proportions de parents ayant l'intention de vacciner leur enfant de 5 à 11 ans en cas de recommandation étaient plus élevées chez les parents de 40 ans et plus (50,9%) et chez ceux ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la Covid-19 (49,2%).

### **Aux États-Unis :**

Une enquête téléphonique a été conduite aux États-Unis du 14 au 24 octobre 2021 auprès d'un échantillon aléatoire représentatif au niveau national de 1 519 adultes âgés de 18 ans et plus. Parmi les personnes interrogées, 219 étaient parents ou tuteurs d'enfants âgés de 5 à 11 ans (123).

Lorsque les parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans ont été interrogés sur leur intention de vacciner ou non leur enfant une fois que le vaccin contre la Covid-19 sera autorisé, 27% ont déclaré qu'ils le feront vacciner immédiatement, 33% ont déclaré qu'ils attendront un peu et 30% ont déclaré qu'ils ne le feront certainement pas vacciner. En comparaison avec la précédente vague de cette enquête en juillet 2021, ces proportions étaient globalement similaires (respectivement, de 26%, 40% et 25%).

Les parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans ont également été interrogés sur leur niveau d'inquiétude concernant différentes questions relatives à la vaccination contre la Covid-19 de leur enfant. La majorité des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans étaient inquiets de la survenue d'effets indésirables graves (64%), du fait que le vaccin puisse avoir un impact négatif sur la fertilité de leur enfant dans le futur (60%) et du fait qu'on n'en sait pas assez sur les effets à long terme du vaccin chez les enfants

(69%). Environ la moitié des parents interrogés étaient inquiets du fait que leur enfant pourrait être obligé de recevoir le vaccin même s'ils ne le veulent pas (48%). A l'inverse, la majorité des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans n'étaient pas inquiets du fait de devoir s'absenter du travail pour emmener leur enfant se faire vacciner, pour s'occuper de lui s'il présente des effets indésirables (68%) ou de devoir payer pour obtenir le vaccin (68%).

### Conclusion

En France, l'enquête SLAVACO réalisée en septembre-octobre 2021 montre que **44 % des personnes interrogées se disent défavorables à la vaccination des enfants âgés de 6 à 12 ans, cette proportion atteignant 62 % chez les parents dont les enfants seront concernés par cette vaccination**. Des résultats similaires ont été constatés dans la vague 30 de l'enquête CoviPrev conduite en novembre-décembre 2021, avec 57 % des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans qui n'avaient pas l'intention de vacciner leur enfant contre la Covid-19 si cette dernière était recommandée, cette proportion étant plus faible chez les parents âgés de 40 ans et plus et chez ceux eux-mêmes vaccinés contre la Covid-19.

Au niveau international, une enquête téléphonique conduite en octobre 2021 aux États-Unis montre que le principal sujet de préoccupation des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans à propos de la vaccination de leurs enfants concerne la **survenue d'effets indésirables graves (64 %) et le manque de recul sur les effets à long terme chez les enfants (69 %)**.

## 3.8. Données manquantes

Au regard des données disponibles, à ce jour, il est important de noter que certaines données sont manquantes, soit parce que les essais sont toujours en cours, soit parce que les évaluations n'ont pas été prévues aux protocoles

L'administration concomitante de Comirnaty avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

Concernant l'immunogénicité :

- Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les enfants vaccinés présentant une comorbidité, ou une obésité.
- La durée de l'immunogénicité à plus long terme n'est pas connue chez les enfants de 5 à 11 ans.
- L'exploration de la réponse cellulaire n'a pas été réalisée.

Concernant l'efficacité vaccinale :

- Du fait de l'absence de formes graves survenues au cours de l'essai à ce jour, **aucune donnée d'efficacité sur les formes graves, les hospitalisations et les décès n'est disponible**.
- Aucune donnée n'est également disponible sur l'efficacité de ce vaccin sur les formes asymptomatiques.
- La durée de la protection chez les enfants reste à évaluer grâce aux données de suivi de l'essai.

Concernant la sécurité :

- Les données de sécurité supplémentaires à collecter comprennent un **suivi de l'innocuité à plus long terme**.
- Malgré l'inclusion d'enfants atteints de comorbidités à risque élevé d'infection Covid-19 sévère (dont 11.5% d'enfants obèses exposés au vaccin candidat), les données de sécurité issues de

l'étude C4591007 de Phase 2/3 ont fait l'objet d'une analyse **globale**. Par conséquent, **le profil de sécurité d'emploi du BNT162b2 10µg n'a pu être défini dans cette population d'étude. Chez l'enfant à risque élevé de Covid sévère.**

Concernant l'évaluation du bénéfices/risques individuel, il n'a pas été réalisé par les autorités d'enregistrement de modèle évaluant le bénéfices/risques individuel de la vaccination adapté à la situation française.

## 4. Recommandations vaccinales

### 4.1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les enfants de 5 à 11 ans

Plusieurs recommandations spécifiques sur la vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans issues de différents pays ont été identifiées, à savoir, des Etats-Unis, du Canada, d'Israël, du Danemark et de l'Australie. En Europe, la vaccination des enfants a été autorisée, en plus du Danemark, dans de nombreux pays comme l'Autriche, l'Espagne, le Portugal, la Grèce, l'Italie et l'Allemagne. En outre, d'autres pays dans le monde vaccinent aussi les moins de 12 ans mais avec des vaccins non validés par l'EMA (liste non exhaustive : Argentine, Chili, Colombie, Costa-Rica, Cuba, Equateur, Emirats Arabes Unis, Colombie, Cambodge, Le Salvador, Panama, Uruguay). A noter que les données émergentes de surveillance de l'innocuité au Canada suggèrent qu'un intervalle prolongé entre la première et la deuxième dose pourrait réduire le risque de myocardite/péricardite associé à la deuxième dose d'un vaccin contre la COVID-19 à ARNm (données en cours de préparation à des fins de publication). Le Canada a ainsi recommandé un espacement de 8 semaines entre la première et la seconde dose chez les 5-11 ans.

Dans un contexte de cinquième vague en France due au variant Delta et d'une incertitude relative aux caractéristiques du nouveau variant préoccupant Omicron, séquencé pour la première fois en Afrique du Sud le 11 novembre 2021, la HAS a pris en compte l'ensemble des données disponibles à date, à savoir

#### 4.1.1. Un rapport bénéfices/risques favorable à une vaccination des enfants en bonne santé sur le plan individuel mais moins important que chez les adultes et dépendant de l'incidence de la maladie

##### Risque de formes sévères, de symptômes prolongés de la Covid-19 et de décès chez l'enfant

- En France, depuis le début de l'épidémie chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, sur les 5,77 millions d'enfants de cette classe d'âge, 1 399 hospitalisations ont été rapportées dans la base SI-VIC (correspondant à un taux d'hospitalisation annuel de 8,9 pour 100 000 enfants de 5 à 11 ans) dont 238 concernaient des admissions en soins critiques ; trois décès d'enfants de 5 à 11 ans ont également été recensés depuis mars 2020.
- Des formes rares mais graves sont décrites chez les enfants, notamment du **PIMS (syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique)**, même lorsqu'ils ne souffrent pas de comorbidités. On estime que le PIMS touche de 0,5 % à 3,1 % de tous les enfants atteints d'une infection diagnostiquée, et de 0,9 % à 7,6 % des patients pédiatriques hospitalisés à cause de la Covid-19<sup>38</sup>. L'impact à long terme du PIMS n'est pas encore connu. **Le traitement optimal du syndrome n'a pas encore été établi**, la plupart des patients sont traités par immunoglobulines polyvalentes et corticostéroïdes bien que d'autres options soient explorées pour les patients qui ne répondent pas à ces traitements.

<sup>38</sup> Société canadienne de pédiatrie. Le vaccin contre la COVID-19 chez les enfants de cinq à 11 ans, 25 novembre 2021. Ottawa: SCP; 2021. <https://cps.ca/fr/documents/position/le-vaccin-chez-les-enfants-de-5-a-11>

- **Des symptômes prolongés de Covid-19 ont également été rapportés.** Les données sont encore limitées mais une morbidité potentielle post COVID-19 dans la population pédiatrique<sup>39</sup> est suggérée.

### **Analyse de la balance bénéfices/risques individuelle conduite par la FDA, évaluation du rapport bénéfices/risques individuel par l'EMA et incertitudes dans le contexte de l'arrivée du variant Omicron**

- Dans le cadre de l'examen en vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, la *Food and Drug Administration* (FDA) a réalisé une **modélisation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation d'une primo-vaccination à 2 doses du vaccin Covid-19 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.** Cette analyse montre que le rapport bénéfices/risques au niveau individuel est fortement **dépendant de l'incidence de la Covid-19.** Aussi, dans le contexte actuel, marqué par une prédominance du variant delta, avec un taux d'incidence de 988 cas pour 100 000 habitants chez les enfants de 6 à 10 ans en semaine 48, dépassant celui des pics des 3ème et 4ème vagues, le rapport bénéfices/risques au niveau individuel peut être qualifié d'**élevé.** Si l'EMA a évalué positivement le rapport bénéfices/risques individuel du vaccin COMIRNATY, seul disponible à ce jour pour les enfants âgés de 5 à 11 ans, elle n'a pas conduit d'analyse de bénéfices/risques en fonction du niveau de circulation du virus à l'instar de celle réalisée par la FDA. Cependant, la prévalence de formes graves chez l'enfant aux Etats-Unis n'est pas comparable à celle de la France (les hypothèses pour expliquer cette différence seraient un taux de comorbidités plus important chez les enfants aux Etats-Unis, notamment le taux d'obésité, et un système de santé différent).
- D'après les essais cliniques conduits par le laboratoire, **l'efficacité vaccinale chez les enfants âgés de 5 à 11 ans du vaccin COMIRNATY est de l'ordre de 90 % contre les formes symptomatiques de la maladie** mais, des **incertitudes demeurent sur le maintien de l'efficacité vaccinale face aux nouveaux variants détectés, en particulier le variant Omicron.** Ainsi, les données préliminaires suggèrent que, en population générale, l'efficacité de deux doses du vaccin COMIRNATY contre les formes symptomatiques de la maladie pourraient être réduite de moitié comparativement à son efficacité contre les autres variants. L'efficacité contre les formes sévères pourrait toutefois être maintenue à un niveau élevé mais cela doit être confirmé. En outre, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques semble être maintenue à un niveau élevé (de l'ordre de 70-75 %) après une dose de rappel<sup>40</sup>.
- En outre, **les données de pharmacovigilance portant sur plus de 10 millions d'enfants de 0 à 14 ans vaccinés dans le monde, dont plus de 7 millions de vaccinations aux Etats Unis chez les enfants de moins de 12 ans (plus de 2 millions de schémas vaccinaux complets à deux doses) et 107 500 environ réalisées en Israël, où la vaccination des enfants a débuté le 3 et le 24 novembre 2021 respectivement, sont encore limitées mais rassurantes à court terme :**
  - une trentaine d'événements indésirables graves, ont été rapportés dans les suites d'une vaccination avec COMIRNATY dans la Base Eudravigilance entre le 16 novembre et le 12**

<sup>39</sup> Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, *et al.* Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19 [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.21.21265133>

<sup>40</sup> D'après Andrews *et al.*, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques est de l'ordre de 80% après 2 mois post dose 2 mais chute rapidement avec un taux d'efficacité vaccinale de l'ordre de 35% à 4 mois. L'efficacité est rétablie à 75% environ post dose de rappel. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>



décembre 2021 dont 3 accidents neurologiques à type d'AVC, 2 myocardites, 1 réaction anaphylactique, 1 arrêt cardiorespiratoire et 1 décès<sup>41</sup>.

**769 signalements soit 1 952 effets indésirables (EI) ont été rapportés par le laboratoire Pfizer depuis le début de l'administration de dose aux enfants, avant l'AMM.** Ces données sont issues de l'extraction de la base de données globale de pharmacovigilance du laboratoire et décrivent les déclarations cumulées au 5 décembre 2021 (toutes présentations et formulations) chez des enfants âgés de 5 à 11 ans. La majorité des cas ont été rapportés aux États-Unis (603 ; 78,4 %), suivis du Canada (39 ; 5,1 %), du Royaume-Uni (31 ; 4 %) et de l'Allemagne (28 ; 3,6 %). A noter que la formulation pédiatrique (10 µg, schéma en 2 doses) n'est pas encore largement disponible de par le monde, ce rapport inclut donc des déclarations survenant après l'injection de tout type de formulations (pédiatrique et adulte), il est impossible d'identifier quel lot / dosage a été injecté dans ces déclarations.

- **1 cas d'anaphylaxie** a été rapporté (avec transfert hospitalier pour observation, sans information concernant la dose administrée, ni aucun autre détail concernant l'état clinique à l'admission, ne permettant de confirmer la réaction anaphylactique avec certitude ni l'association avec le vaccin).

- **12 cas de myocardite ont été rapportés (1 chez une fille et 9 chez des garçons)** : 8 cas au Canada, 2 cas aux États-Unis, 1 cas au Royaume-Uni, 1 cas au Vietnam.

Pour **10 des 12 cas, la formulation utilisée n'était pas une formulation pédiatrique** (cas survenus avant octobre 2021 ou dans une zone géographique ne bénéficiant pas encore de formulation pédiatrique à 10 microgrammes).

**Enfin, les données publiées communiquées par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) nord-américain<sup>42</sup>, ont rapporté, jusqu'au 10 décembre 2021, 3 233 événements indésirables, sur plus de 7 millions de doses administrées, au 9 décembre 2021. La majorité d'entre eux (97 %) n'était pas grave.**

- **2 décès sont survenus chez des enfants qui présentaient de lourds antécédents médicaux** (syndrome de transfusion foeto-foetale avec hydrocéphalie et dérivation ventriculo-péritonéale, infirmité motrice cérébrale spastique et trouble épileptique pour l'un ; encéphalopathie hypoxique, infirmité motrice cérébrale spastique, dysautonomie pour l'autre).

- **14 cas de myocardite ont été rapportés dont 8 ont été confirmés (2 post dose 1 et 6 post dose 2).** Pour les 5 cas où des informations étaient disponibles, les myocardites ont été résolutes et les enfants ont complètement guéri.

Au Canada, un intervalle plus long (plus de 8 semaines), entre la première et la seconde dose chez les 18-29 ans, était associé à un taux de déclaration de myocardite plus faible après la seconde dose du vaccin (21/million de dose post-Dose 1 vs 20/million de doses post-Dose 2), ce qui a conduit les autorités canadiennes à décider d'élargir l'intervalle entre deux doses à 8 semaines chez les enfants de 5 à 11 ans<sup>43</sup>. Toutefois, ces données sont encore limitées et au vu des premières données indiquant une perte d'efficacité vaccinale contre le variant omicron

<sup>41</sup> Le déclarant, aux États Unis, n'a pas pu être contacté (non-HCP). Il a rapporté le cas d'un enfant de 6 ans décédé avec la mention « le vaccin ne fonctionne pas (Médicament inefficace) ». Aucune autre information n'a été fournie et, par conséquent, l'évaluation de l'association entre BNT162b2 et les circonstances menant à l'issue fatale signalée est impossible. A noter que le seul décès rapporté par le VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) nord-américain concernait un enfant qui présentait des lourds antécédents médicaux (syndrome de transfusion foeto foetale avec hydrocéphalie avec dérivation ventriculo-péritonéale, infirmité motrice cérébrale spastique, trouble épileptique).

<sup>42</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Su JR. Adverse events among children ages 5–11 years after COVID-19 vaccination: updates from v-safe and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), dec 13, 2021. Atlanta: CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/05-COVID-Su-508.pdf>

<sup>43</sup> Santé Canada. Vaccination des enfants : COVID-19, 14 décembre 2021. Ottawa: Santé Canada; 2021. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/vaccinations-pour-enfants/covid-19.html>

(Andrews *et al.*<sup>44</sup>), la HAS préconise de respecter l'intervalle de 21 jours tel que prévu par l'AMM.

**Les formes sévères de Covid-19 affectent rarement les enfants mais près de 80 % des formes sévères sont retrouvées chez des enfants sans comorbidités. Dans un contexte où l'incidence chez les enfants âgés de 5 à 11 ans est en très forte croissance, et avec une possible amplification de ce phénomène du fait de l'arrivée du variant Omicron, plus contagieux que le variant Delta, on pourrait s'attendre à une augmentation des cas.**

- **Les données récentes issues de 10 pays de l'UE<sup>45</sup> (Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Suède)<sup>46</sup> montrent que l'augmentation de la circulation globale du SRAS-CoV-2 chez les enfants (dans un contexte de prédominance du variant delta et avec une couverture vaccinale en progression chez les plus de 12 ans), a récemment induit une forte augmentation de l'incidence des formes symptomatiques (multiplication par un facteur 11) et des hospitalisations (multiplication par un facteur 9) chez les 5-11 ans depuis le mois de juillet (creux de la vague).**
- **Ces données montraient également que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité.** Ces données sont en adéquation avec les données françaises issues de l'étude PANDOR<sup>47</sup> montrant que 79 % des enfants hospitalisés pour Covid-19 et inclus dans l'étude n'avaient pas de comorbidités (données non publiées). Ainsi, avec l'augmentation de l'incidence chez les enfants en situation de circulation majoritaire du variant Delta, selon les données de SPF en semaine 48<sup>48</sup>, avec i) des taux d'incidence par 100 000 habitants les plus élevés observés chez les 6-10 ans (988 en semaine 48, plus de +48 % en une semaine) et les 11-14 ans (609, +55 %) et ii) des taux de dépistage particulièrement hauts parmi les élèves de maternelle (11 500 chez les 3-5 ans, +46 %) et de classe élémentaire (18 977 chez les 6-10 ans, +44%), le **nombre de formes sévères et d'hospitalisation touchant des enfants sans comorbidités pourrait donc augmenter. Ce phénomène pourrait être encore amplifié dans les semaines qui viennent, dans le contexte d'une nouvelle vague due au variant Omicron** qui pourrait également survenir juste après la fin de la 5e vague, dont le pic est estimé aux alentours de fin janvier/février 2022. Le variant Omicron, plus contagieux que Delta, pourrait en effet conduire à une augmentation de l'incidence de cas chez les enfants. Cependant, les données relatives à l'impact du variant Omicron étant encore limitées, il n'est pas encore possible de se prononcer sur une survenue majorée de formes sévères chez les enfants.
- **Dans ce contexte, et sous l'hypothèse où l'efficacité du vaccin COMIRNATY® serait effectivement maintenue à un niveau élevé contre les formes sévères dues au variant Omicron, la**

<sup>44</sup> Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

<sup>45</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of children aged 5-11 years, 1 december 2021. Stockholm: ECDC; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-children-aged-5-11>

<sup>46</sup> Les données récentes issues de 10 pays de l'UE (Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Suède) ont montré que le taux de notification hebdomadaire des cas symptomatiques de COVID-19 a fortement augmenté entre le 5 juillet et le 3 octobre 2021 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, (multiplication par 11), avec une sur-représentation de cette tranche d'âge. L'hospitalisation des enfants diagnostiqués avec COVID-19 a également augmenté (multiplication par neuf). Il est à noter que parmi les cas hospitalisés, 78 % d'enfants n'avaient aucune comorbidité. Les décès étaient extrêmement rares (deux signalés).

<sup>47</sup> L'étude PANDOR (Observatoire national des enfants Covid-19+ hospitalisés au cours de la pandémie) est pilotée par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et l'Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV). Environ 30% de l'ensemble des services de pédiatrie (métropole & Ile de la Réunion) y participent. Les analyses suivantes sont donc à utiliser avec précaution.

<sup>48</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 9 décembre 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-decembre-2021>

**vaccination des enfants visant à les protéger contre le risque de forme sévère présente un intérêt, y compris en cas de baisse d'efficacité du vaccin contre les formes symptomatiques de la maladie.**

### **La vaccination des enfants pourrait diminuer la circulation du virus dans les écoles (et donc le risque de fermetures de classes/isolements d'enfants infectés)**

- Eviter les fermetures de classes et d'établissements scolaires est un des bénéfices individuels directs de la vaccination.
- Le poids des fermetures de classes et d'établissements scolaires sur la vie éducative et sociale et sur la santé psychique des enfants a été largement signalé dans la littérature. Les avis sont convergents sur le fait que ces fermetures accroîtraient les inégalités sociales et ont en plus des conséquences économiques du fait de l'organisation nécessaire pour la garde que les parents doivent assurer. **Le modèle conduit par l'INSERM<sup>49</sup> montre que la vaccination des enfants en école primaire, dans le contexte d'une prédominance du variant Delta, permettrait, dans le cadre d'une circulation de ce variant, de réduire de 75 % le nombre de cas déclarés sur 90 jours pour une couverture vaccinale des enfants de 50 %.** Ainsi, ce modèle estime que **si les vaccins restent partiellement efficaces contre l'infection Omicron, la vaccination des enfants pourrait contribuer à diminuer la circulation du virus dans les écoles. Le risque de fermetures de classes/isolements d'enfants infectés pourrait donc être diminué.**
- Dans un contexte où la croissance rapide du variant Omicron dans des pays ayant des couvertures vaccinales élevées fait craindre **qu'une vague importante due au variant Omicron puisse survenir pendant ou peu après la vague Delta, il est important de noter que le contrôle de cette vague pourrait nécessiter l'instauration de mesures non-pharmaceutiques pouvant affecter la santé mentale des enfants.** Il n'est pas encore possible d'évaluer de façon précise l'impact de la vaccination des enfants dans ce contexte car cet impact dépendra des caractéristiques d'Omicron, notamment ses capacités de transmission, de sévérité et d'échappement immunitaire.
- **Si la vaccination reste partiellement efficace contre les formes sévères, la vaccination des enfants devrait permettre de réduire la survenue de formes graves chez les enfants.**
- **Si les vaccins restent partiellement efficaces contre l'infection due au variant Omicron, ce qui pourrait être le cas, au moins à court terme, au vu des premières données en vie réelle disponibles (Andrews *et al.*<sup>50</sup>), la vaccination des enfants pourrait diminuer la circulation du virus dans les écoles (et donc le risque de fermetures de classes/isolements d'enfants infectés).**

<sup>49</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale, Sorbonne Université, Colizza V, Colosi E, Bassignana G, Contreras DA, *et al.* Vaccination des enfants - impact sur les écoles, 07 décembre 2021 [preprint]. Paris: INSERM; 2021.

<sup>50</sup> Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

#### 4.1.2. Discussion concernant l'intérêt sur le plan collectif d'une vaccination contre la Covid-19 chez les enfants en bonne santé

**Les modèles développés par l'Institut Pasteur<sup>51</sup> suggèrent que la vaccination des enfants dans l'hypothèse où elle démarrerait mi-décembre n'aurait qu'un impact mineur sur la vague actuelle d'hospitalisations associées au variant Delta (toutes classes d'âges confondues). Cette vaccination surviendrait en effet tardivement par rapport au pic attendu de la vague. Les différents modèles mathématiques suggèrent également que la vaccination des enfants pourrait potentiellement réduire l'impact (circulation du virus dans les écoles et en population générale ; hospitalisations chez les enfants et en population générale) de vagues ultérieures dues à des variants ayant des caractéristiques similaires au variant Delta.**

**Cependant, l'impact de la vaccination des enfants sur la diminution de la circulation du virus dans la population générale serait variable en fonction des hypothèses de maintien de l'efficacité vaccinale contre l'infection vis-à-vis des différents variants circulants (élevée vis-à-vis du variant Delta, probablement diminuée vis-à-vis du variant Omicron).. De plus, il dépend de la couverture vaccinale chez les enfants, donc de l'adhésion des parents et des professionnels à la vaccination de cette classe d'âge. Il n'est donc pas possible de conclure formellement à ce jour sur l'impact de la vaccination des enfants sur la circulation du virus dans la population générale.**

#### 4.1.3. Une acceptabilité limitée, à ce jour, de la vaccination chez les parents des enfants de 5 à 11 ans

En France, l'enquête SLAVACO réalisée en septembre-octobre 2021<sup>52</sup> montre que **44 % des personnes interrogées se disent défavorables à la vaccination des enfants âgés de 6 à 12 ans, cette proportion atteignant 62% chez les parents dont les enfants seront concernés par cette vaccination.**

L'enquête menée par Santé publique France dans le cadre de l'étude CoviPrev réalisée entre le 30 novembre et le 7 décembre 2021, montre que 42,9 % des parents déclarant avoir un enfant âgé entre 5 et 11 ans et non vaccinés eux-mêmes au moment de l'enquête avaient l'intention de le faire vacciner en cas de recommandation (résultats en cours de publication). La proportion de parents ayant l'**intention de vacciner leur enfant de 5 à 11 ans en cas de recommandation était plus élevée chez les parents ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la Covid-19 (49,2 %).**

Au niveau international, une enquête téléphonique conduite en octobre 2021 aux États-Unis<sup>53</sup> montre que le principal sujet de préoccupation des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans à propos de la

<sup>51</sup> Bosetti P, Tran Kiem C, Andronico A, Paireau J, Levy Bruhl D, Alter L, *et al.* Impact of booster vaccination on the control of COVID-19 in the context of waning immunity: application to France in the autumn-winter 2021-2022 [preprint]. Paris: Institut Pasteur; 2021. <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03482686/document>

<sup>52</sup> Ward J, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur. Enquête SLAVACO Vague 2 : passe sanitaire, obligation vaccinale et rappels. Marseille: ORS PACA; 2021. <http://www.ors-paca.org/sites/default/files/Note-SLAVACO-Vague2.pdf>

<sup>53</sup> Kaiser Family Foundation. KFF COVID-19 vaccine monitor. San Francisco: KFF; 2021. <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/dashboard/kff-covid-19-vaccine-monitor-dashboard/>

vaccination de leurs enfants concerne la **survenue d'effets indésirables graves (64 %)** et le **manque de recul sur les effets à long terme chez les enfants (69 %)**.

#### 4.1.4. Position des parties prenantes auditionnées et avis du CCNE

L'ensemble des parties prenantes auditionnées ne sont pas défavorables à la vaccination à condition qu'elle ne soit pas rendue obligatoire.

Les représentants de parents d'élèves considèrent qu'il y a trois positions qui se démarquent parmi les parents d'élèves i) ceux demandeurs d'une vaccination pour protéger leurs enfants, ii) ceux opposés à la vaccination des enfants, et iii) ceux qui n'ont pas encore pris une décision ferme.

Les représentants des professionnels de santé ont souligné l'importance de leur rôle pour l'adhésion des parents et des enfants à la vaccination. Ils ont demandé la mise en place d'un TROD sérologique préalable à la vaccination (si pas d'antécédent connu de Covid-19) pour éviter la réalisation d'une deuxième dose en cas de TROD positif, permettant de proposer un schéma vaccinal de primovaccination à une dose.

Beaucoup considèrent que la vaccination des enfants ne doit pas être réalisée dans le but premier de protéger les adultes.

Les parents sont globalement **méfiant** par rapport à la vaccination en particulier par crainte des effets secondaires à long terme. De plus, il est soulevé un manque de communication à destination des parents à tous les niveaux et notamment sur la vaccination.

La vaccination des enfants devrait s'accompagner d'outils pédagogiques adaptés, permettant d'expliquer l'efficacité, l'impact sur la transmission et sur les événements indésirables.

Les parties prenantes considèrent que **les professionnels de santé ont un rôle majeur dans la vaccination des enfants**, notamment les pédiatres, les médecins traitants et les infirmiers et médecins scolaires, pour expliquer aux parents l'importance de la vaccination en ayant un discours cohérent, transparent, pédagogique sur la balance bénéfices/risques individuelle et collective de celle-ci.

**En outre, la HAS prend note de l'avis du CCNE du 16 décembre 2021<sup>54</sup>** qui indique : « La nécessité de vacciner les enfants porteurs de pathologies chroniques est déjà recommandée par la Haute autorité de santé (avis n° 2021 du 25 novembre 2021) et n'est pas à remettre en question. Pour la population pédiatrique générale, à partir du moment où les données recueillies sur les enfants de 5 à 11 ans sont indicatrices d'une circulation très active du virus dans cette tranche d'âge, d'un risque, même faible, de formes sévères, d'une menace sur leur santé mentale, il paraît éthiquement concevable pour le CCNE de rendre accessible la vaccination aux enfants, sous réserve de disposer prochainement des données de pharmacovigilance des pays qui ont déjà vacciné un grand nombre d'enfants de 5 à 11 ans avec deux doses. »

<sup>54</sup> Comité consultatif national d'éthique. Proposer la vaccination contre la Covid-19 aux enfants de 5-11 ans est-il éthiquement acceptable ? Réponse du CCNE à la saisine du ministère des solidarités et de la santé, 16 décembre 2021. Paris: CCNE; 2021. [https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne\\_-\\_vaccination\\_des\\_enfants\\_-\\_15.12.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne_-_vaccination_des_enfants_-_15.12.pdf)



## Stratégie vaccinale proposée pour les enfants de 5-11 ans et discussion concernant les modalités de mise en œuvre

Les formes sévères de Covid-19 affectent rarement les enfants mais lorsque c'est le cas près de 80 % d'entre elles sont retrouvées chez des enfants sans comorbidités. Par ailleurs, dans le contexte de l'arrivée du variant Omicron, plus contagieux que le variant Delta, on peut donc s'attendre à une augmentation des cas de formes sévères chez les enfants.

Dans sa formulation pédiatrique adaptée, le vaccin présente une très bonne efficacité contre les variants majoritaires circulant actuellement et sa capacité à prévenir les formes sévères est excellente. Ainsi, bien que moins important que chez les adultes, le rapport bénéfices/risques de la vaccination des enfants en bonne santé sur le plan individuel (établi par l'EMA et la FDA et confirmé par les données en vie réelle, portant sur plus de 10 millions d'enfants vaccinés) est-il favorable, en particulier dans le contexte actuel d'augmentation de l'incidence de la maladie en France.

En outre, au vu des différentes modélisations conduites, même si l'impact de la vaccination des enfants sur la vague actuelle ne serait que très limité, elle pourrait potentiellement réduire l'impact de vagues ultérieures en réduisant la circulation du virus dans la population générale. Cette possibilité est toutefois dépendante des hypothèses sur le maintien de l'efficacité vaccinale (probablement diminuée vis-à-vis du variant Omicron) et de la couverture vaccinale chez les enfants, donc de l'adhésion des parents (aujourd'hui limitée) et des professionnels à la vaccination de cette classe d'âge.

**La HAS propose que les parents qui le souhaitent puissent faire vacciner leur(s) enfant(s) âgés de 5 à 11 ans à compter de la mise à disposition des doses en formulation pédiatrique.**

**La HAS propose donc de prioriser la vaccination des collégiens (de moins de 12 ans, dont les caractéristiques sont proches de celle des autres collégiens) afin de compléter rapidement la campagne de vaccination des enfants âgés de 12 ans et plus.**

La HAS préconise que la vaccination des enfants âgés de 5 à 11 ans puisse se faire dans le cadre **d'une décision médicale partagée, sans la rendre exigible ni obligatoire**; après avoir apporté, aux familles ainsi qu'aux enfants une information claire et adaptée à leur âge, sur la connaissance des bénéfices et des risques liés à l'administration de ce vaccin.

La vaccination des enfants doit être précédée par la **réalisation d'un TROD sérologique (en l'absence d'antécédent connu et documenté de Covid-19)** afin de limiter l'administration du vaccin à une seule dose en cas de test positif.

Au vu des premières données indiquant une perte d'efficacité vaccinale contre le variant omicron et les données limitées en faveur d'un espacement de l'intervalle entre les deux doses, la HAS recommande que le délai entre les deux doses de vaccin soit **espacé de 21 jours, conformément au schéma vaccinal de l'AMM.**

Aussi la HAS tient à souligner **l'importance de la place des pédiatres et des médecins traitants dans la démarche vaccinale pour ce public particulier.** En effet, au vu du faible niveau d'acceptabilité des parents pour cette tranche d'âge, il est particulièrement important que les informations nécessaires puissent leur être apportées et qu'ils aient la possibilité d'obtenir des réponses adaptées à leurs questions. La vaccination doit être présentée non comme une obligation mais comme une **possibilité qui leur est offerte pour leurs enfants.**



Des outils pédagogiques devraient ainsi pouvoir être élaborés pour les professionnels et les parents.

En outre, **des informations relatives à la vaccination devraient également être relayées dès début janvier 2022 par l'Education nationale, et notamment avec l'aide des professionnels de santé scolaire**, dont le rôle est majeur pour un public de cet âge, comme cela a été souligné par les parties prenantes auditionnées.

Dans un contexte encore imprévisible où la circulation du variant Omicron est source de nombreuses incertitudes quant au maintien de l'efficacité des vaccins à ARNm<sup>55</sup>, la HAS souligne que ces recommandations seront revues prochainement à la lumière des nouvelles données disponibles.

## 4.2. Place spécifique du vaccin COMIRNATY® de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 5-11 ans

Dans le contexte de la pandémie actuelle, caractérisée par une prédominance du variant delta, au regard de la demande d'extension d'indication du vaccin COMIRNATY®, des laboratoires Pfizer/BioNTech aux enfants âgés de 5 à 11 ans, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'EMA a délivré une extension d'indication à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle chez les enfants âgés de 5 à 11 ans le 25/11/2021 ;
- Le vaccin COMIRNATY®, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 10 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale robuste, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 à 7 jours après la seconde injection, chez des sujets âgés de 5 à 11 ans avec ou sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ;
- La réponse immunitaire chez les sujets sans antécédent de SARS-CoV-2 et âgés de 5 à 11 ans vaccinés par 2 doses de 10 µg à un intervalle de 21 jours est non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans vaccinés par 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours que ce soit en termes de ratio des MGT ou de taux de séroconversion ;
- L'efficacité vaccinale sur les cas de Covid-19 symptomatiques et confirmés par PCR est de 90,7% [IC 95 % : 67,7 – 98,3] à partir du 7ème jour après la fin de la vaccination ;
- Les données disponibles à ce stade ne permettent pas de statuer sur l'efficacité pour éviter les formes graves ;
- L'absence de données d'efficacité sur l'infection ou la transmission virale ;
- Les données de tolérance obtenues chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, suivis sur une période médiane de 2,4 mois post deuxième dose, montrent un profil de tolérance du vaccin COMIRNATY globalement satisfaisant ;
- La taille de l'effectif d'enfants exposés au vaccin candidat et la courte durée de suivi des EI à 2 mois post-Dose 2 ne permettent pas de détecter des réactions indésirables de fréquence de survenue rare (1/1 000 à 1/ 10 000) à très rare (< 1/ 10 000) ;
- Les données de pharmacovigilance disponibles à date au niveau international (Etats-Unis essentiellement où près de 7 millions d'enfants ont reçu une dose et plus de 2 millions un schéma vaccinal complet à deux doses) sont rassurantes, quant à la survenue d'évènements indésirables rares mais graves (myocardites notamment) mais encore limitées.

<sup>55</sup> <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk>

## Place du vaccin COMIRNATY® dans la stratégie de vaccination des enfants âgés de 5 à 11 ans

Du fait de son efficacité vaccinale contre les variants majoritaires circulant actuellement et de son profil de tolérance satisfaisant, la HAS estime que le vaccin COMIRNATY®, peut être utilisé à partir de l'âge de 5 ans, comme le prévoit son AMM conditionnelle, conformément à la stratégie de vaccination recommandée et définie précédemment.

La HAS souligne :

- que l'efficacité du vaccin COMIRNATY® pour les enfants âgés de 5 à 11 ans sur la transmission virale n'a pas pu être évaluée ;
- que l'efficacité du vaccin COMIRNATY® pour les enfants âgés de 5 à 11 ans sur la transmission du variant Omicron n'a pas pu être évaluée ;
- que l'AMM est valable à partir de l'âge de 5 ans, excluant de ce fait les enfants en premières années de classes de maternelle, ce qui rendra difficilement compréhensible sur le terrain une vaccination limitée à une partie des enfants à l'école maternelle ;

La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase (enfants atteints de comorbidités ou dans l'entourage d'une personne immunodéprimée) ;
- d'études en vie réelle permettant de collecter des données de sécurité à plus long terme ;
- d'études permettant de déterminer précisément le niveau d'efficacité du vaccin COMIRNATY® contre le variant Omicron (formes sévères, formes symptomatiques et asymptomatiques).

**Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation** (nord-américaines et israéliennes notamment), ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance au niveau international, en particulier dans le contexte de l'arrivée du variant Omicron.

**La HAS rappelle par ailleurs l'importance de la vaccination prioritaire des enfants à risque.**

**Elle insiste également sur l'importance d'inciter à la vaccination de tous les adultes non vaccinés (primovaccination) et d'accélérer la campagne de rappel pour tous les adultes éligibles, en particulier ceux à risque de formes graves.**

**Enfin, au vu du contexte épidémiologique actuel caractérisé par une 5ème vague épidémique et par l'augmentation attendue de la prévalence du variant Omicron, la HAS rappelle l'importance du maintien des mesures barrière et de distanciation physique, et de l'amplification de la stratégie de tests itératifs (salivaires notamment) dans les écoles et dans la population générale afin de réduire au maximum la circulation du virus.**

## Table des figures

Figure 1 : Évolution des taux d'incidence (pour 100 000 habitants) par semaine et par classe d'âge, depuis la semaine 37, en France (données au 8 décembre 2021) d'après Santé publique France, 2021. 23

Figure 2 : Taux d'incidence par classe d'âge, semaines 35-2020 à 47-2021– France (Données SI-DEP). Les valeurs corrigées pour les jours fériés sont en pointillé (Données santé publique France non publiées) 23

Figure 3 : Taux de positivité par classe d'âge, semaines 35-2020 à 47-2021– France (Données SI-DEP) (Données santé publique France non publiées) 24

Figure 4 : Taux de positivité des dépistages de personnes symptomatiques par classe d'âge, semaines 33-2020 à 48-2021– France (Données SI-DEP) (Données santé publique France non publiées) 24

Figure 5 : Évolution du taux d'incidence des cas chez les 5-11 ans et les 12-17 ans (données du 11 mai 2020 au 28 novembre 2021, semaines glissantes, source : SIDEP), France entière 25

Figure 6 : Évolution du taux d'incidence des cas symptomatiques chez les 5-11 ans et les 12-17 ans (données du 11 mai 2020 au 28 novembre 2021, semaines glissantes, source : SIDEP), France entière 25

Figure 7 : Évolution du taux de nouvelles hospitalisations selon les classes d'âge scolaire ans (données du 02/03/2020 au 28/11/21, semaines glissantes, source : SI-VIC), France entière (Données Santé publique France non publiées) 27

Figure 8 : Évolution du taux de nouvelles hospitalisations chez les 5-11 ans et les 12-17 ans (données du 02 mars 2020 au 19 novembre 2021, semaines glissantes, source : SI-VIC), France entière 28

Figure 9 : Prévalence du SARS-CoV-2 par tranche d'âge en Angleterre en octobre 2021 (Étude REACT-1 rounds 14 et 15b, PCR sur prélèvements naso-pharyngés) d'après Chadeau-Hyam et al., 2021 30

Figure 10 : Évolution de la couverture vaccinale une dose en Angleterre, par tranches d'âge. (Round 14 de REACT-1=semaines 36 à 39, Round 15a = semaines 42 et 43) d'après Chadeau-Hyam et al., 2021 30

Figure 11 Évolution de la couverture vaccinale deux doses en Angleterre, par tranches d'âge. (Round 14 de REACT-1=semaines 36 à 39, Round 15a = semaines 42 et 43) d'après Chadeau-Hyam et al., 2021 31

Figure 12 : Taux hebdomadaire et répartition par âge des cas symptomatiques notifiés et hospitalisés signalés au TESSy pour 100 000 personnes du 3 août 2020 au 3 octobre 2021 32

Figure 13 : Taux hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés 1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques 2) pour 100 000 habitants, par classe d'âge, de S40 à S47 2021, France d'après Santé publique France, 2021 43

Figure 14 : Nombre hebdomadaire d'hospitalisations pour PIMS, en fonction de leur lien avec la COVID-19, et d'hospitalisations COVID-19 tout âge confondu, France, 02/03/2020 au 28/11/2021 49

Figure 15 : Nombre hebdomadaire d'hospitalisations pour PIMS en lien avec la COVID-19, en fonction du groupe d'âge des cas, France, 02/03/2020 au 28/11/2021 50

Figure 16 : Evolution journalière du nombre de structures fermées (écoles, collèges et lycées), depuis septembre 2021 (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées) 57

Figure 17 : Evolution journalière du nombre de classes fermées (selon le type d'établissement écoles, collèges et lycées), depuis septembre 2021 (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées) 57

Figure 18 : Evolution journalière du nombre de cas confirmés au sein des établissements depuis septembre 2021 (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées) 57

Figure 19 : Évolution de la couverture vaccinale `première dose` par classe d'âge jusqu'au 02/12/2021 (Données vaccin Covid, Cnam exploitation Sante publique France) 59

Figure 20 : Évolution de la couverture vaccinale `vaccination complète` par classe d'âge (Données vaccin Covid, Cnam exploitation Sante publique France) 60

Figure 21 : Impact estimé de la vaccination des enfants sur la propagation du SRAS-CoV-2 107

Figure 22 Impact de la mise en œuvre de la vaccination des enfants de 5-11 ans à compter du 15 décembre 2021. 109

Figure 23 Impact de la mise en œuvre de la vaccination des enfants de 5-11 ans à compter du 1er septembre 2021 109

Figure 24 Modélisation du pic en fonction de la vaccination des enfants 110

Figure 24 Modélisation de l'épidémie en fonction de la couverture vaccinale des enfants 111

Figure 24 Modélisation de la réduction des cas en milieu scolaire en fonction de la couverture vaccinale des enfants 111

## Table des tableaux

Tableau 1 : Taux hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés 1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques 2) pour 100 000 habitants, par classe d'âge, de S41 à S48 2021, en France d'après Santé publique France, 2021 21

Tableau 2 : Résultats de la méta-analyse de Ma et al. sur les caractéristiques des images tomographiques chez les enfants hospitalisés pour Covid-19 42

Tableau 3 : Caractéristiques de COVID-19 pédiatrique, de PIMS et de la maladie de Kawasaki d'après Vella et Rowley, 2021 45

Tableau 4 : Symptômes observés avec le PIMS d'après Wang et al., 2021 46

Tableau 5 : Nombre de cas et incidence cumulée des PIMS liés au COVID-19 par groupe d'âge France, 02/03/2020 au 28/11/2021 48

Tableau 6 : Répartition des cas de PIMS en lien avec la COVID-19, selon le groupe d'âge et la présence ou non d'une myocardite, France, 02/03/2020 au 28/11/2021 48

Tableau 7 : Répartition des cas de PIMS en lien avec la COVID-19, selon le groupe d'âge et la gravité (type de service d'admission), France, 02/03/2020 au 28/11/2021 48

Tableau 8 Pays ayant recommandé la vaccination des enfants (dernière mise à jour le 10 décembre 2021) 60

Tableau 9 : Méthodologie de l'étude pivotale C4591007 68

Tableau 10. Comparaison du ratio des moyennes géométriques entre les sujets âgés de 5 à 11 ans et les sujets âgés de 16 à 25 ans (sous-population de référence pour l'immunogénicité) 72

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques des 1968 enfants sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (population d'efficacité) 74

Tableau 12 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans la population d'analyse : enfants sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (cut-off au 08 octobre 2021) 75

Tableau 13 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans la population des sujets avec ou sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique 76

Tableau 14 : Résultats d'efficacité en fonction du délai post-injection considéré 76

Tableau 15 : Résultats d'efficacité selon les caractéristiques initiales des enfants de 5 à 11 ans sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2<sup>de</sup> dose) d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 77

Tableau 16 : Données d'exposition (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants âgés de 5 à 11 ans 80

Tableau 17 : Durées de suivi de sécurité post-Dose 2 (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants 5 à 11 ans 80

Tableau 18 : Caractéristiques démographiques (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants de 5 à 11 ans 81

Tableau 19 Comorbidités à risque d'infection sévère de Covid-19 (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 – Enfants âgés de 5 à 11 ans 81

Tableau 20 : Fréquence des EI locaux sollicités, en fonction de la dose, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant chaque dose administrée (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 85

Tableau 21 Comparaison des fréquences des EI locaux sollicités, en fonction de la dose de BNT162b2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant la dose de 10µg injectée (Cohorte 1, Essai C4591007 de Phase 2/3) à celles rapportées dans les tranches d'âge supérieures dans les 7 jours suivant la dose de 30µg injectée (Essai C4591001 de Phase 2/3) 86

Tableau 22 Fréquence des EI locaux sollicités, selon le sexe et le statut de base SARS-CoV-2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant l'injection de BNT162b2 10µg, toute dose confondue (Essai C4591001 de Phase 2/3) 86

Tableau 23: Fréquence des EI systémiques sollicités, en fonction de la dose, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant chaque dose administrée (Cohorte 1) – Etude de Phase 2/3 C4591007 87

Tableau 24 : Comparaison des fréquences des EI systémiques sollicités, en fonction de la dose de BNT162b2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant la dose de 10µg injectée (Cohorte 1, Essai C4591007 de Phase 2/3) à celles rapportées dans les tranches d'âge supérieures dans les 7 jours suivant la dose de 30µg injectée (Essai C4591001 de Phase 2/3) 89

Tableau 25 : Fréquence des EI systémiques sollicités, selon le sexe et le statut de base SARS-CoV-2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant l'injection de BNT162b2 10µg, toute dose confondue (Essai C4591001 de Phase 2/3) 90

Tableau 26 : Fréquence des EI non sollicités, en fonction de la durée de suivi de sécurité, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans – Etude C4591007 de Phase 2/3 91

Tableau 27 : Fréquence des EI non sollicités ( $\geq 0.3\%$  pour BNT162b 10µg), par Classes de Système d'Organes (SOC), signalés chez les enfants âgés de 5 à 11 ans uivis jusqu'à la date limite du 06/09/2021 (Cohorte 1) – Etude C4591007 de Phase 2/3 91

Tableau 28 :Fréquence des EI non sollicités, selon le sexe et le statut de base SARS-CoV-2, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans le mois suivant l'injection de BNT162b2 10µg, toute dose confondue (Essai C4591001 de Phase 2/3) 93

Tableau 29 Nombre de doses COMIRNATY® adminstrées chez les enfants de moins de 12 ans 98

Tableau 30 : Evènements indésirables les plus fréquents survenus à la suite de la vaccination au 10 décembre 2021 (enfants de 5 à 11 ans), source VAERS 101

Tableau 31 : Cas de myocardites rapportés par le VAERS au 10 décembre 2021 101

Tableau 32 : Prédications du modèle bénéfice-risque selon les scenarios 1 à 6 par million d'individus vaccinés chez les enfants de 5-11 ans 105

Tableau 33 : Opinion à l'égard de la vaccination des enfants et adolescents contre la Covid-19 dans la population des 18 ans et plus résidant en France métropolitaine d'après Ward, 2021 .....120



## Annexe 1. Tableaux liés aux données cliniques de sécurité issues de la Phase 1 de l'étude C4591007

Tableau 1 : Données d'exposition - Enfants âgés de 5 à 11 ans - Etude C4591007 de Phase 1

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 10µg		BNT162b2 10µg	
	N=16		N=17		N=16	
	n	%	n	%	n	%
Nb de sujets vaccinés	16	100.0	16	94.1	16	100.0
<i>Dose 1</i>	16	100.0	16	94.1	16	100.0
<i>Dose 2</i>	16	100.0	16	94.1	16	100.0
Nb sujets non vaccinés	0	0.0	1	5.9	0	0.0

N : Taille de l'effectif initial

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques – Enfants âgés de 5 à 11 ans - Etude C4591007 de Phase 1

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 20µg		BNT162b2 30µg/30µg*		BNT162b2 30µg/10µg**	
	N=16		N=16		N=4		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
SEXE								
<i>Garçon</i>	5	31.3	10	62.5	3	75.0	6	50.0
<i>Fille</i>	11	68.8	6	37.5	1	25.0	6	50.0
RACE								
<i>Caucasienne</i>	11	68.8	13	81.3	4	100.0	10	83.3
<i>Noire ou afro-Américaine</i>	3	18.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>Amérindien ou Natif d'Alaska</i>	0	0.0	1	6.3	0	0.0	0	0.0
<i>Asiatique</i>	2	12.5	2	12.5	0	0.0	1	8.3
<i>Autres</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3
ETHNICITE								
<i>Hispanique/Latine</i>	2	12.5	0	0.0	2	50.0	0	0.0
<i>Non hispanique/Non Latine</i>	14	87.5	16	100.0	2	50.0	12	100.0
AGE A LA VACCINATION (ans)								
<i>Moyenne (SD)</i>	7.9 (1.89)	-	8.0 (1.97)	-	6.8 (2.36)	-	8.3 (1.76)	-
<i>Médian</i>	8.5	-	8.5	-	6.0	-	8.5	-
<i>Extrêmes</i>	5, 11	-	5, 10	-	5, 10	-	5, 10	-

N : Taille de l'effectif initial, n : Nb de participants concernés excepté pour l'âge, SD : Ecart-type, \*Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 4 d'entre eux ont reçu 30µg post-Dose 2, \*\* Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 12 d'entre eux ont reçu 10µg post-Dose 2

**Tableau 3 : Fréquence des EI locaux sollicités, en fonction de la dose, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant chaque dose (au 16/07/2021) - Etude C4591007 de Phase 1**

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 20µg		BNT162b2 30µg/30µg*		BNT162b2 30µg/10µg**	
	N=16		N=16		N=4		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>DOULEUR</b>								
<i>Toute dose confon- due</i>	14	87.5	15	93.8	4	100.0	11	91.7
<i>Dose 1</i>	14	87.5	15	93.8	4	100.0	10	83.3
<i>Dose 2</i>	14	87.5	12	75.0	4	100.0	11	91.7
<b>ERYTHEME</b>								
<i>Toute dose confon- due</i>	8	50.0	3	18.8	4***	100.0	3	25.0
<i>Dose 1</i>	2	12.5	0	0.0	4	100.0	2	16.7
<i>Dose 2</i>	6	37.5	3	18.8	3	75.0	2	16.7
<b>GONFLEMENT</b>								
<i>Toute dose confon- due</i>	8	50.0	3	18.8	3	75.0	1	8.3
<i>Dose 1</i>	3	18.8	1	6.3	2	50.0	1	8.3
<i>Dose 2</i>	5	31.3	2	18.8	2	50.0	0	0.0
N : Taille de l'effectif initial, n : Nb de participants ayant manifesté au moins 1 EI local sollicité, *Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 4 d'entre eux ont reçu 30µg post-Dose 2, ** Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 12 d'entre eux ont reçu 10µg post-Dose 2, ***1 cas d'érythème local de Grade 3								

**Tableau 4 : Fréquence des EI systémiques sollicités, en fonction de la dose, survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les 7 jours suivant chaque dose (au 16/07/2021) - Etude C4591007 de Phase 1**

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 20µg		BNT162b2 30µg/30µg*		BNT162b2 30µg/10µg**	
	N=16		N=16		N=4		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>FIEVRE ≥38.0°C</b>								
<i>Toute dose confon- due</i>	3	18.8	4	25.0	4	100.0	4	33.3
<i>Dose 1</i>	1	6.3	1	6.3	0	0.0	4	33.3
<i>Dose 2</i>	2	12.5	3	18.8	4	100.0	0	0.0
<b>FATIGUE</b>								

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 20µg		BNT162b2 30µg/30µg*		BNT162b2 30µg/10µg**	
	N=16		N=16		N=4		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Toute dose confon- due</b>	14	<b>87.5</b>	13	<b>81.3</b>	<b>4</b>	<b>100.0</b>	10	<b>83.3</b>
<b>Dose 1</b>	8	<b>50.0</b>	11	<b>68.8</b>	4	<b>100.0</b>	6	<b>50.0</b>
<b>Dose 2</b>	11	<b>68.8</b>	10	<b>62.5</b>	4	<b>100.0</b>	9	<b>75.0</b>
CEPHALEE								
<b>Toute dose confon- due</b>	10	<b>62.5</b>	11	<b>68.8</b>	3	<b>75.0</b>	6	<b>50.0</b>
<b>Dose 1</b>	4	<b>25.0</b>	5	<b>31.3</b>	3	<b>75.0</b>	4	<b>33.3</b>
<b>Dose 2</b>	8	<b>50.0</b>	9	<b>56.3</b>	3	<b>75.0</b>	4	<b>33.3</b>
FRISSONS								
<b>Toute dose confon- due</b>	5	<b>31.3</b>	7	<b>43.8</b>	3	<b>75.0</b>	5	<b>41.7</b>
<b>Dose 1</b>	0	<b>0.0</b>	4	<b>25.0</b>	2	<b>50.0</b>	2	<b>16.7</b>
<b>Dose 2</b>	5	<b>31.3</b>	7	<b>43.8</b>	3	<b>75.0</b>	4	<b>33.3</b>
VOMISSEMENT								
<b>Toute dose confon- due</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>6.3</b>	1	<b>25.0</b>	2	<b>16.7</b>
<b>Dose 1</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>6.3</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>8.3</b>
<b>Dose 2</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>25.0</b>	1	<b>8.3</b>
DIARRHEE								
<b>Toute dose confon- due</b>	1	<b>6.3</b>	1	<b>6.3</b>	2	<b>50.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Dose 1</b>	1	<b>6.3</b>	1	<b>6.3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Dose 2</b>	1	<b>6.3</b>	0	<b>0.0</b>	2	<b>50.0</b>	0	<b>0.0</b>
MYALGIE								
<b>Toute dose confon- due</b>	2	<b>12.5</b>	5	<b>31.3</b>	4	<b>100.0</b>	1	<b>8.3</b>
<b>Dose 1</b>	2	<b>12.5</b>	4	<b>25.0</b>	4	<b>100.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Dose 2</b>	0	<b>0.0</b>	3	<b>18.8</b>	2	<b>50.0</b>	1	<b>8.3</b>
ARTHRALGIE								
<b>Toute dose confon- due</b>	1	<b>6.3</b>	1	<b>6.3</b>	1	<b>25.0</b>	1	<b>8.3</b>

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 20µg		BNT162b2 30µg/30µg*		BNT162b2 30µg/10µg**	
	N=16		N=16		N=4		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Dose 1</b>	1	<b>6.3</b>	1	<b>6.3</b>	1	<b>25.0</b>	1	<b>8.3</b>
<b>Dose 2</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>25.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>TRAITEMENT ANTIPYRETIQUE/ANTALGIQUE</b>								
<b>Toute dose confon- due</b>	9	<b>50.0</b>	10	<b>62.5</b>	4	<b>100.0</b>	9	<b>75.0</b>
<b>Dose 1</b>	6	<b>37.5</b>	5	<b>31.3</b>	4	<b>100.0</b>	9	<b>75.0</b>
<b>Dose 2</b>	7	<b>43.8</b>	10	<b>62.5</b>	4	<b>100.0</b>	4	<b>33.3</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nb de participants ayant manifesté au moins 1 EI systémique sollicité, \*Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 4 d'entre eux ont reçu 30µg post-Dose 2, \*\* Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 12 d'entre eux ont reçu 10µg post-Dose 2

**Tab.5 – Fréquence des EI non sollicités survenus chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (au 16/07/2021) - Etude C4591007 de Phase 1**

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 20µg		BNT162b2 30µg/30µg*		BNT162b2 30µg/10µg**	
	N=16		N=16		N=4		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
El toute gravité confondue	7	<b>43.8</b>	5	<b>31.3</b>	2	<b>50.0</b>	3	<b>25.0</b>
<b>El immédiat</b>								
<b>Dose 1</b>	2	<b>2.5</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	2	<b>16.7</b>
<b>Dose 2</b>	1	<b>6.3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
El non grave	7	<b>43.8</b>	5	<b>31.3</b>	2	<b>50.0</b>	3	<b>25.0</b>
<b>El non grave lié au traitement</b>	4	<b>25.0</b>	2	<b>12.5</b>	2	<b>50.0</b>	3	<b>25.0</b>
<b>El non grave sévère</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>6.3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
EIG	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>Décès</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b>EIG lié au traitement</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
El ayant conduit au retrait de l'étude	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nb de participants ayant manifesté au moins 1 EI non sollicité, \*Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 4 d'entre eux ont reçu 30µg post-Dose 2, \*\* Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 12 d'entre eux ont reçu 10µg post-Dose 2

**Tab.6 – Fréquence des EI non sollicités (≥10.0% pour BNT162b2 10µg), par Systèmes de Classe d'Organes (SOC), rapportés chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (au 16/07/2021) - Etude C4591007 de Phase 1**

	BNT162b2 10µg		BNT162b2 20µg		BNT162b2 30µg/30µg*		BNT162b2 30µg/10µg**	
	N=16		N=16		N=4		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
EI toute gravité confondue	7	<b>43.8</b>	5	<b>31.3</b>	2	<b>50.0</b>	3	<b>25.0</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	<b>18.8</b>	1	<b>6.3</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	3	<b>25.0</b>
<b><i>Douleur au site d'injection</i></b>	1	<b>6.3</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>	2	<b>16.7</b>
Infections et infestations	0	<b>0.0</b>	2	<b>12.5</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b><i>Enterobiase</i></b>	0	<b>0.0</b>	2	<b>12.5</b>	0	<b>0.0</b>	0	<b>0.0</b>
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	<b>6.3</b>	2	<b>12.5</b>	1	<b>25.0</b>	0	<b>0.0</b>
<b><i>Arthralgie</i></b>	1	<b>6.3</b>	0	<b>0.0</b>	1	<b>25.0</b>	0	<b>0.0</b>

N : Taille de l'effectif initial, n : Nb de participants ayant manifesté au moins 1 EI non sollicité, \*Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 4 d'entre eux ont reçu 30µg post-Dose 2, \*\* Parmi les 16 participants ayant reçu 30µg post-Dose 1, 12 d'entre eux ont reçu 10µg post-Dose 2

# Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)
2. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)
3. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf)
4. European Medicines Agency. Comirnaty. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). Amsterdam: EMA; 2020.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/comirnaty#opinion-section>
5. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)
6. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arm-comirnaty-bnt162b2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arm-comirnaty-bnt162b2)
7. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3269889/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arm-comirnaty-chez-les-12-15-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269889/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arm-comirnaty-chez-les-12-15-ans)
8. Agence européenne des médicaments. Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AME; 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf)
9. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0084/AC/SESPEV du 25 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des enfants de 5 à 11 ans à risque de formes sévères de Covid-19 ou appartenant à l'entourage des personnes immunodéprimées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3302381/fr/avis-n-2021-0084/ac/sespev-du-25-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-enfants-de-5-a-11-ans-a-risque-de-formes-severes-de-covid-19-ou-appartenant-a-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3302381/fr/avis-n-2021-0084/ac/sespev-du-25-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-enfants-de-5-a-11-ans-a-risque-de-formes-severes-de-covid-19-ou-appartenant-a-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees)
10. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 9 décembre 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-decembre-2021>
11. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>
12. Santé publique France. Evolution des indicateurs épidémiques chez les 5-11 ans et comparaison avec les 12-17 ans. Point au 31 octobre 2021 [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/evolution-des-indicateurs-epidemiologiques-chez-les-5-11-ans-et-comparaison-avec-les-12-17-ans.-point-au-31-octobre-2021>
13. Centers for Disease Control and Prevention, Jones J. Epidemiology of COVID-19 in children aged 5-11 years. ACIP meeting, november 2, 2021. Atlanta: CDC; 2021.  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-2-3/03-COVID-Jefferson-508.pdf>
14. Chadeau-Hyam M, Eales O, Bodinier B, Wang H, Haw D, Whitaker M, et al. REACT-1 round 15 interim report: high and rising prevalence of SARS-CoV-2 infection in England from end of september 2021 followed by a fall in late october 2021 [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.11.03.21265877>
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of children aged 5-11 years, 1 december 2021. Stockholm: ECDC; 2021.  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-children-aged-5-11>
16. Gaythorpe KA, Bhatia S, Mangal T, Unwin HJ, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, et al. Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility. Sci Rep 2021;11:13903.



<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-92500-9>

17. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020;396(10247):313-9.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31304-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31304-0)

18. Guilamo-Ramos V, Benzekri A, Thimm-Kaiser M, Hidalgo A, Perlman DC. Reconsidering assumptions of adolescent and young adult SARS-CoV-2 transmission dynamics. *Clin Infect Dis* 2021;73(Suppl 2):S146-S63.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1348>

19. Haut conseil de la santé publique. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19, 23 juillet 2020. Paris: HCSP; 2020.

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>

20. Meyer M, Ruebsteck E, Gruell H, Klein F, Lehmann C, Wendt S, et al. COVID-19 study found that 0.4% of 5730 asymptomatic children aged 0-18 years tested positive for virus before hospital procedures or admission. *Acta Paediatr* 2021;110(9):2584-5.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15884>

21. Etude Encore. Résultats de l'étude [En ligne] 2021.

<https://www.etudencore.ca/resultats>

22. Loenenbach A, Markus I, Lehfeld AS, an der Heiden M, Haas W, Kiegele M, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 susceptibility and infectiousness of children and adults deduced from investigations of childcare centre outbreaks, Germany, 2021. *Euro Surveill* 2021;26(21):2100433.

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.21.2100433>

23. Lam-Hine T, McCurdy SA, Santora L, Duncan L, Corbett-Detig R, Kapusinszky B, et al. Outbreak associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant in an elementary school - Marin County, California, may-june 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(35):1214-9.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7035e2>

24. Irfan O, Li J, Tang K, Wang Z, Bhutta ZA. Risk of infection and transmission of SARS-CoV-2 among children and adolescents in households, communities and educational settings: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2021;11:05013.

<http://dx.doi.org/10.7189/jogh.11.05013>

25. Chadeau-Hyam M, Wang H, Eales O, Haw D, Bodinier B, Whitaker M, et al. REACT-1 study round 14: high and increasing prevalence of SARS-CoV-2 infection among school-aged children during september 2021 and vaccine effectiveness against infection in England [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.14.21264965>

26. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission – second update, 8 July 2021. Stockholm: ECDC; 2021.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-children-and-the-role-of-school-settings-in-transmission-second-update.pdf>

27. Brinkmann F, Diebner HH, Matenar C, Schlegtendal A, Eitner L, Timmesfeld N, et al. Seroconversion rate and socioeconomic and ethnic risk factors for SARS-CoV-2 infection in children in a population-based cohort [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.21.21265322>

28. Barcellini L, Forlanini F, Sangiorgio A, Gambacorta G, Alberti L, Meta A, et al. Does school reopening affect SARS-CoV-2 seroprevalence among school-age children in Milan? *PLoS One* 2021;16(9):e0257046.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257046>

29. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, Sinclair JE, Tong ZW, Steele LE, et al. A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. *Clin Infect Dis* 2021;72(12):e1146-e53.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>

30. Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, Stanford JB, Duque J, Rolfes MA, et al. Incidence rates, household infection risk, and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection among children and adults in Utah and New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2021:e214217.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4217>

31. Wiens KE, Smith CP, Badillo-Goicoechea E, Grantz KH, Grabowski MK, Azman AS, et al. In-person schooling and associated COVID-19 risk in the United States over spring semester 2021 [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.20.21265293>

32. Neeland MR, Bannister S, Clifford V, Nguyen J, Dohle K, Overmars I, et al. Children and adults in a household cohort study have robust longitudinal immune responses following SARS-CoV-2 infection or exposure. *Front Immunol* 2021;12:741639.

<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.741639>

33. Neeland MR, Bannister S, Clifford V, Dohle K, Mulholland K, Sutton P, et al. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun* 2021;12:1084.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-21414-x>

34. Vono M, Huttner A, Lemeille S, Martinez-Murillo P, Meyer B, Baggio S, et al. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity. *Cell Rep* 2021;37(1):109773.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109773>

35. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med* 2020;12(564):eabd5487.

<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abd5487>

36. Curatola A, Chiaretti A, Ferretti S, Bersani G, Lucchetti D, Capossela L, et al. Cytokine response to SARS-CoV-2 infection in children. *Viruses* 2021;13(9):1868.

<http://dx.doi.org/10.3390/v13091868>

37. Cohen CA, Li AP, Hachim A, Hui DS, Kwan MY, Tsang OT, et al. SARS-CoV-2 specific T cell responses are lower in children and increase with age and time after infection. *Nat Commun* 2021;12:4678.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24938-4>

38. Hachim A, Gu H, Kavian O, Kwan MY, Chan WH, Yau YS, et al. The SARS-CoV-2 antibody landscape is lower in magnitude for structural proteins, diversified for accessory proteins and stable long-term in children [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.03.21249180>
39. Messiah SE, Brito F, Kohl HW, DeSantis S, Valerio-Shewmaker M, Ross J, et al. Durability of SARS-CoV-2 antibodies from natural infection in children and adolescents [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.11.21.21266484>
40. Toh ZQ, Higgins RA, Do LA, Rautenbacher K, Mordant FL, Subbarao K, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific IgG in children 6 months after infection, Australia. Emerg Infect Dis 2021;27(8):2233-5.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2708.210965>
41. Márquez-González H, López-Martínez B, Parra-Ortega I, de la Rosa-Zamboni D, Salazar-García M, Olivar-López V, et al. Analysis of the behaviour of immunoglobulin G antibodies in children and adults convalescing from severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 infection. Front Pediatr 2021;9:671831.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.671831>
42. Garrido C, Hurst JH, Lorang CG, Aquino JN, Rodriguez J, Pfeiffer TS, et al. Asymptomatic or mild symptomatic SARS-CoV-2 infection elicits durable neutralizing antibody responses in children and adolescents. JCI Insight 2021;6(17):e150909.  
<http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.150909>
43. Laub O, Leipold G, Toncheva AA, Peterhoff D, Einhauser S, Neckermann P, et al. Symptoms, SARS-CoV-2 antibodies, and neutralization capacity in a cross sectional-population of German children. Front Pediatr 2021;9:678937.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.678937>
44. Loske J, Röhm J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. Nat Biotechnol 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>
45. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. JCI Insight 2021;6(9):e148694.  
<http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.148694>
46. Mick E, Tsitsiklis A, Spottiswoode N, Caldera S, Serpa P, Detweiler A, et al. Upper airway gene expression reveals a more robust innate and adaptive immune response to SARS-CoV-2 in children compared with older adults [preprint]. Res Sq 2021.  
<http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-784784/v1>
47. Gilbert C, Lefevre C, Preisser L, Pivert A, Soletti R, Blanchard S, et al. Age-related expression of IFN- $\lambda$ 1 versus IFN- $\lambda$ 1 and beta-defensins in the nasopharynx of SARS-CoV-2-infected individuals. Front Immunol 2021;12:750279.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.750279>
48. Woudenberg T, Pelleau S, Anna F, Attia M, Donnadieu F, Gravet A, et al. Humoral immunity to SARS-CoV-2 and seasonal coronaviruses in children and adults in north-eastern France. EBioMedicine 2021;70:103495.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103495>
49. Lin CY, Wolf J, Brice DC, Sun Y, Locke M, Cherry S, et al. Pre-existing humoral immunity to human common cold coronaviruses negatively impacts the protective SARS-CoV-2 antibody response. Cell Host Microbe 2022.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2021.12.005>
50. Loyal L, Braun J, Henze L, Kruse B, Dingeldey M, Reimer U, et al. Cross-reactive CD4<sup>+</sup> T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. Science 2021;374(6564):eabh1823.  
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abh1823>
51. Selva KJ, van de Sandt CE, Lemke MM, Lee CY, Shoffner SK, Chua BY, et al. Systems serology detects functionally distinct coronavirus antibody features in children and elderly. Nat Commun 2021;12:2037.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22236-7>
52. Wheatley AK, Fox A, Tan HX, Juno JA, Davenport MP, Subbarao K, et al. Immune imprinting and SARS-CoV-2 vaccine design. Trends Immunol 2021;42(11):956-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2021.09.001>
53. Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis and systematic review. J Med Virol 2021;93(1):234-40.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26208>
54. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 2 décembre 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-2-decembre-2021>
55. Dionne A, Son MB, Randolph AG. An update on multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. Pediatr Infect Dis J 2022;41(1):e6-e9.  
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003393>
56. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 march to 17 may 2020. Euro Surveill 2020;25(22):2001010.  
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.22.2001010>
57. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis 2020;79(8):999-1006.  
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
58. Toubiana J, Levy C, Allali S, Jung C, Leruez-Ville M, Varon E, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome: a retrospective matched case-control study, Paris, France, april to may 2020. Euro Surveill 2020;25(48):2001813.  
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.48.2001813>

59. Organisation mondiale de la santé. Syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants et les adolescents atteints de COVID-19. Note scientifique, 15 mai 2020. Genève: OMS; 2020.  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332190/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief\\_Multisystem\\_Syndrome\\_Children-2020.1-fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332190/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief_Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-fre.pdf)
60. Parums DV. Editorial: COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Med Sci Monit* 2021;27:e933369.  
<http://dx.doi.org/10.12659/msm.933369>
61. Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;49:148-52.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.076>
62. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel de pédiatrie, Association française de pédiatrie ambulatoire, Santé publique France, Société française de pédiatrie, Collège de la médecine générale, et al. Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 – Repérage et prise en charge du syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) post-infectieux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 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](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)
63. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1771-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31103-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31103-x)
64. Vella LA, Rowley AH. Current insights into the pathophysiology of multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Pediatr Rep* 2021;9:83-92.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s40124-021-00257-6>
65. Wang JG, Zhong ZJ, Li M, Fu J, Su YH, Ping YM, et al. Coronavirus disease 2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Biochem Res Int* 2021;2021:5596727.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2021/5596727>
66. Chou J, Platt CD, Habiballah S, Nguyen AA, Elkins M, Weeks S, et al. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol* 2021;148(3):732-8.e1.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.024>
67. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(12):731-48.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>
68. Belhadjer Z, Auriou J, Méot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, et al. Addition of corticosteroids to immunoglobulins is associated with recovery of cardiac function in multi-inflammatory syndrome in children. *Circulation* 2020;142(23):2282-4.  
<http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.050147>
69. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA* 2021;325(9):855-64.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0694>
70. Arízaga-Ballesteros V, Gutierrez-Mendoza MA, Villanueva-Sugishima KR, Santos-Guzmán J. Pediatric inflammatory multisystem syndrome or multisystem inflammatory syndrome in children: a new thread in pandemic era. *Glob Pediatr Health* 2021;8.  
<http://dx.doi.org/10.1177/2333794x211050311>
71. Santé publique France. Surveillance nationale des cas de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS). Saint-Maurice: SPF; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims>
72. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5(7):473-82.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00138-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00138-3)
73. Merckx J, Cooke S, Tal TE, Laxer RM, Bitnun A, Morris SK, et al. Multicenter cohort study of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.14.21257058>
74. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and Covid-19 complications. Last updated: 16 december 2020. London: ONS; 2020.  
<https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/the-prevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>
75. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(12):e482-e7.  
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
76. Miller F, Nguyen V, Navaratnam AM, Shrotri M, Kovar J, Hayward AC, et al. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: evidence from a household cohort study in England and Wales [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.28.21257602>
77. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5(10):708-18.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00198-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00198-x)
78. Buonsenso D, Munblit D, de Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr* 2021;110(7):2208-11.  
<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15870>
79. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA* 2021;326(9):869-71.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.11880>



80. Sterky E, Olsson-Åkefeldt S, Hertting O, Herlenius E, Alfven T, Ryd Rinder M, et al. Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19 [letter]. *Acta Paediatr* 2021;110(9):2578-80.  
<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15999>
81. Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, et al. Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19 [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.21.21265133>
82. Munblit D, Sigfrid L, Warner JO. Setting priorities to address research gaps in long-term COVID-19 outcomes in children. *JAMA Pediatr* 2021;175(11):1095-6.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2281>
83. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175(11):1142-50.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2482>
84. United Nations Children's Fund. The state of the world's children 2021: on my mind – promoting, protecting and caring for children's mental health. New York: UNICEF; 2021.  
<https://www.unicef.org/media/108161/file/SOWC-2021-full-report-English.pdf>
85. Défenseur des droits. Santé mentale des enfants : le droit au bien-être. Rapport 2021. Paris: Défenseur des droits; 2021.  
[https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/rae21-num-28.10.21\\_01access.pdf](https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/rae21-num-28.10.21_01access.pdf)
86. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Hazo JB, Costemalle V, Warszawski J, Bajos N, de Lamballerie X, et al. Confinement du printemps 2020 : une hausse des syndromes dépressifs, surtout chez les 15-24 ans. *Etudes et Résultats* 2021;(1185).
87. Délégation ministérielle à la santé mentale et à la psychiatrie, Agence nationale d'appui à la performance, Direction générale de l'offre de soins. Rapport d'analyse des retours d'expériences de la crise Covid-19 dans le secteur de la santé mentale et de la psychiatrie. Paris: DMSMP; 2021.  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/sante-mentale-et-covid-19/Rapport-des-retours-d-experiences-de-la-crise-COVID-19-dans-le-secteur-de-la-sante-mentale>
88. Monnier M, Moulin F, Thierry X, Vandentorren S, Côté S, Barbosa S, et al. Children's mental and behavioral health, schooling, and socioeconomic characteristics during school closure in France due to COVID-19: the SAPRIS project. *Sci Rep* 2021;11(1):22373.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-01676-7>
89. Santé publique France. CONFEADO : une étude destinée aux enfants sur le vécu du confinement lié à l'épidémie de COVID-19. Saint-Maurice: SPF; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/confeado-une-etude-destinee-aux-enfants-sur-le-vecu-du-confinement-lie-a-l-epidemie-de-covid-19>
90. Viner R, Russell S, Saull R, Croker H, Stansfeld C, Packer J, et al. Impacts of school closures on physical and mental health of children and young people: a systematic review [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.10.21251526>
91. Ministère de l'Éducation nationale de la jeunesse et des sports. Évaluations nationales de septembre 2021 en CP, CE1 et 6e : des élèves qui ont des résultats en hausse sensible. Communiqué de presse, 16 novembre 2021. Paris: Ministère de l'Éducation nationale, de la jeunesse et des sports; 2021.  
<https://www.education.gouv.fr/evaluations-nationales-de-septembre-2021-en-cp-ce1-et-6e-des-eleves-qui-ont-des-resultats-en-hausse-326134>
92. Ministère de l'Éducation nationale de la jeunesse et des sports. Dédoublement des classes de CP en éducation prioritaire renforcée : première évaluation. Paris: Ministère de l'Éducation nationale, de la jeunesse et des sports; 2021.  
<https://www.education.gouv.fr/dedoublement-des-classes-de-cp-en-education-prioritaire-renforcee-premiere-evaluation-308357>
93. Advisory Committee on Immunization Practices, Woodworth KR, Moulia D, Collins JP, Hadler SC, Jones JM, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in children aged 5-11 years - United States, november 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(45):1579-83.  
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7045e1>
94. Ministry of Health. Ministry of health director general accepted the recommendation to vaccinate children 5 to 11, 15 november 2021. Jerusalem: MoH; 2021.  
<https://www.gov.il/en/departments/news/14112021-05>
95. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandation sur l'utilisation du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (10 mcg) chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, 19 novembre 2021. Ottawa: CCNI; 2021.  
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommandations-use-covid-19-vaccines/pfizer-biontech-10-mcg-children-5-11-years-age/pfizer-biontech-10-mcg-enfants-ages-5-11-ans.pdf>
96. Comité sur l'immunisation du Québec. Vaccination contre la COVID-19 chez les jeunes âgés de 5 à 11 ans au Québec, 18 novembre 2021. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2021.  
<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/31-81-vaccination-covid-19-jeunes-5-11-ans.pdf>
97. Sundhedsstyrelsen. COVID-19 vaccination af børn på 5-11 år, 06-12-2021 [En ligne]. København: Sundhedsstyrelsen; 2021.  
[https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Boern-5-11-aar/Notat-vedr-vaccination-af-boern-paa-5-til-11-aar\\_061221.ashx](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Boern-5-11-aar/Notat-vedr-vaccination-af-boern-paa-5-til-11-aar_061221.ashx)
98. Robert Koch Institut. Pressemitteilung der STIKO zur COVID-19-impfempfehlung für kinder im alter von 5 bis 11 jahren, 9 dezember 2021. Berlin: RKI; 2021.

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Em pfehlungen/PM\\_2021-12-09.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Em pfehlungen/PM_2021-12-09.html)

99. Department of Health. TGA provisionally approves Pfizer COVID-19 vaccine for 5 to 11-year-olds [En ligne]. Canberra: Department of Health; 2021.

<https://www.health.gov.au/news/tga-provisionally-approves-pfizer-covid-19-vaccine-for-5-to-11-year-olds>

100. Serviço Nacional de Saúde. DGS recomenda vacinação para crianças dos 5 aos 11 anos, 7 dezembro 2021. Lisboa: SNS; 2021.

<https://www.sns.gov.pt/noticias/2021/12/07/covid-19-vacinacao-para-criancas/>

101. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for emergency use in children 5 through 11 years of age, october 29, 2021. Silver Spring: FDA; 2021.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>

102. Comité consultatif national d'éthique. Proposer la vaccination contre la Covid-19 aux enfants de 5-11 ans est-il éthiquement acceptable ? Réponse du CCNE à la saisine du ministère des solidarités et de la santé, 16 décembre 2021. Paris: CCNE; 2021.

[https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne\\_-\\_vaccination\\_des\\_enfants\\_-\\_15.12.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/ccne_-_vaccination_des_enfants_-_15.12.pdf)

103. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. N Engl J Med 2021.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116298>

104. U.S. Food and Drug Administration. FDA briefing document. EUA amendment request for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for use in children 5 through 11 years of age. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting, october 26, 2021. Silver Spring: FDA; 2021.

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-26-2021-meeting-announcement>

105. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021;27:1205–11.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

106. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine 2021;39(32):4423-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063>

107. Centers for Disease Control and Prevention. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine reactions & adverse events, november 5, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>

108. Centers for Disease Control and Prevention, Su JR. Adverse events among children ages 5–11 years after COVID-19 vaccination: updates from v-safe and the

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), dec 13, 2021. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/05-COVID-Su-508.pdf>

109. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 october 2021. Amsterdam: EMA; 2021.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021>

110. Santé Canada. Vaccination des enfants : COVID-19, 14 décembre 2021. Ottawa: Santé Canada; 2021.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/vaccinations-pour-enfants/covid-19.html>

111. Department of Health and Social Care. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on COVID-19 vaccination in people aged 16 to 17 years: 15 november 2021. London: DHSC; 2021.

<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-in-children-and-young-people-aged-16-to-17-years-jcvi-statement-november-2021/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-covid-19-vaccination-in-people-aged-16-to-17-years-15-november-2021>

112. Société canadienne de pédiatrie. Le vaccin contre la COVID-19 chez les enfants de cinq à 11 ans, 25 novembre 2021. Ottawa: SCP; 2021.

<https://cps.ca/fr/documents/position/le-vaccin-chez-les-enfants-de-5-a-11>

113. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update. SPIKEVAX Moderna Biotech Spain, S.L., 11 november 2021. Amsterdam: EMA; 2021.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-11-november-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-11-november-2021_en.pdf)

114. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Retour d'information sur le PRAC de novembre 2021 (25-28 octobre) [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2021-25-28-octobre>

115. Bosetti P, Tran Kiem C, Andronico A, Paireau J, Levy Bruhl D, Alter L, et al. Impact of booster vaccination on the control of COVID-19 in the context of waning immunity: application to France in the autumn-winter 2021-2022 [preprint]. Paris: Institut Pasteur; 2021.

<https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03482686/document>

116. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Sorbonne Université, Colizza V, Colosi E, Bassignana G, Contreras DA, et al. Vaccination des enfants - impact sur les écoles, 07 décembre 2021 [preprint]. Paris: INSERM; 2021.

117. Shiri T, Evans M, Talarico CA, Morgan AR, Mussad M, Buck PO, et al. Vaccinating adolescents and children significantly reduces COVID-19 morbidity and mortality across all ages: a population-based modeling study using the UK as an example. Vaccines 2021;9(10):1180.

<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9101180>

118. Ainslie KE, Backer J, de Boer P, van Hoek AJ, Klinkenberg D, Altes HK, et al. The impact of vaccinating adolescents and children on COVID-19 disease outcomes [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.21.21265318>

119. Milne GJ, Carrivick J, Whyatt D. Non-pharmaceutical interventions and vaccinating school children required to contain SARS-CoV-2 Delta variant outbreaks in Australia: a modelling analysis [preprint]. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.03.21264492>

120. Ward J, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur. Enquête SLAVACO Vague 2 : passe sanitaire, obligation vaccinale et rappels. Marseille: ORS PACA; 2021.  
<http://www.orspaca.org/sites/default/files/Note-SLAVACO-Vague2.pdf>

121. Ward J, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Observatoire régional de la santé Provence-

Alpes-Côte d'Azur. Premiers résultats de l'enquête SLAVACO Vague 1 et approfondissement de l'analyse de l'enquête COVIREIVAC - les français et la vaccination. Marseille: ORS PACA; 2021.  
<http://www.orspaca.org/sites/default/files/Covireivac-note2-v3.pdf>

122. Santé publique France. CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>

123. Kaiser Family Foundation. KFF COVID-19 vaccine monitor. San Francisco: KFF; 2021.  
<https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/dashboard/kff-covid-19-vaccine-monitor-dashboard/>



---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

