



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 12-15 ans

Validé par le Collège le 2 juin 2021

Table des figures

Figure 1 : Evolution de la part des cas confirmés rapportés au nombre de tests réalisés par tranche d'âge (source : SI-DEP GEODES)	23
Figure 2 : Distribution hebdomadaire des cas de PIMS et des cas de Covid-19 (tout âge) par semaine d'hospitalisation, France, données arrêtées au 25 mai 2021) d'après Santé publique France, 2021 (46)	26
Figure 3 : Nombre de structures fermées (collèges et lycées), par semaine, depuis septembre 2020 (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées)	27
Figure 4 : Nombre de classes fermées (tous niveaux : primaire et secondaire), par semaine, depuis septembre 2020 (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées)	27

Table des tableaux

Tableau 1 : Cumul, depuis mars 2020, du nombre de cas symptomatiques, asymptomatiques et non renseignés par tranche d'âge (source : Santé publique France, données non publiées)	24
Tableau 2 Cumul, depuis mars 2020, du nombre d'hospitalisations et d'admission en soins critiques par tranche d'âge (source : Santé publique France, données non publiées)	24
Tableau 3 : Répartition par classes d'âge des cas de « PIMS » répertoriés depuis mars 2020 (source : Santé publique France, données non publiées).....	25
Tableau 4 : Nombre de cas de PIMS par région en fonction de leur lien avec le SARS-CoV-2, du 02 mars 2020 au 16 mai 2021, France (source : Santé publique France, données non publiées)	26
Tableau 5 : Méthodologie de l'étude pivotale C4591001 /	52
Tableau 6. Comparaison du ratio des moyennes géométriques entre les sujets âgés de 12 à 15 ans et les sujets âgés de 16 à 25 ans (sous-population de référence pour l'immunogénicité).	56
Tableau 7 : Caractéristiques des 2 260 sujets inclus (population d'efficacité)	59
Tableau 8 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans l'analyse finale dans la population des sujets sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (<i>cut-off</i> au 13 mars 2021).....	60
Tableau 9 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans l'analyse finale dans la population des sujets avec ou sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (<i>cut-off</i> au 13/03/2021).....	61
Tableau 10 : Résultats de l'analyse finale (<i>cut-off</i> au 13/03/2021) en fonction du délai post-injection considéré	62
Tableau 11. Caractéristiques démographiques des sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (population d'étude pour la tolérance)	63
Tableau 12. Principales caractéristiques démographiques des sujets chez les sujets âgés de 16 à 55 ans (population de tolérance).....	65

Tableau 13 : Caractéristiques démographiques des sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (Population d'étude pour la tolérance sous-ensemble réactogénicité).....	66
Tableau 14 : Durée de suivi après la 2 nd e dose chez les adolescents.....	69
Tableau 15. Nombre (%) de sujets ayant signalé au moins un événement indésirable entre la 1 ^{ère} dose et le mois suivant la 2 nd e dose - sujets de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (sous-population d'étude sur la réactogénicité).....	70
Tableau 16. Nombre (%) de sujets ayant signalé au moins un événement indésirable entre la 1 ^{ère} dose et le mois suivant la 2 nd e dose, par SOC et par terme préférentiel - sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (sous-population d'étude sur la réactogénicité)	72
Tableau 17. Nombre (%) de sujets ayant signalé au moins un événement indésirable grave entre la 1 ^{ère} dose et le mois suivant la 2 nd e dose, par classe d'organe et par terme préférentiel - Sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (sous-population d'étude sur la réactogénicité)	76
Tableau 18 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus .	81
Tableau 19 : Etudes prévues et/ou en cours de développement par le laboratoire Pfizer (mai 2021)	84
Tableau 20 : Essais cliniques en cours, actifs, référencés sur clinicaltrials.gov (consulté le 28 mai 2021).....	85
Tableau 21 : Engagement pris par le laboratoire dans le cadre de l'obtention de son AMM conditionnelle chez les adolescents de 12-15 ans	85
Tableau 22 : Pyramide des âges au 1er janvier 2021 (Mis à jour : mars 2021 - France inclus Mayotte - Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires à fin février 2021))	89
Tableau 23 : Recommandations internationales	93

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin BNT162b2 des laboratoires Pfizer/BioNTech dans la stratégie de vaccination contre l'infection à SARS-CoV-2
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Karine PETITPREZ, Sophie TCHAKAMIAN
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Maud ANFOSSO, Karine PETITPREZ, Clément PIEL, Sophie TCHAKAMIAN, Dominic THORRINGTON
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . 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.
Validation	Version du 2 juin 2021
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – juin 2021 – ISBN : 978-2-11-162647-8

Sommaire

Synthèse	8
1.1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : place de la vaccination des adolescents	8
1.2. Place spécifique du vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 12-15 ans	12
Introduction	16
2. Demande de recommandation et contexte	17
2.1. Demandeur et demande de recommandation	17
2.2. Pathologie prévenue	17
2.2.1. Formes cliniques chez l'enfant et l'adolescent	17
2.2.1.1. Une symptomatologie et une mortalité moins sévères que chez les adultes	17
2.2.1.2. Les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou « <i>multisystem inflammatory syndrome in children</i> » (MIS-C) ou « <i>paediatric inflammatory multisystem syndrome</i> » (PIMS).	18
2.2.1.3. Des formes de Covid-19 persistantes pédiatriques (« Covid-long »)	19
2.3. Données épidémiologiques	21
2.3.1. Evolution de l'épidémie à SARS-CoV-2 en France et évolution de la couverture vaccinale	21
2.3.2. Données épidémiologiques françaises chez les enfants	22
2.3.2.1. Mortalité imputable à la Covid-19 chez les enfants	22
2.3.2.2. Analyse par classe d'âge	22
2.3.2.3. Variants d'intérêt (VOC)	25
2.3.2.4. Données épidémiologiques sur les « PIMS » (source : Santé publique France, données non publiées)	25
2.3.2.5. Données sur les cas en milieu scolaire et les fermetures d'école (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées)	27
2.4. Données sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les enfants et adolescents	28
2.5. Facteurs de risque de formes graves et d'exposition chez les enfants et adolescents	34
2.5.1. Facteurs de risque de formes graves	34
2.5.2. Inégalités socio-économiques	37
2.6. Santé mentale des adolescents pendant la pandémie	38
2.6.1. Etude CONFÉADO	39
2.6.2. Analyse des données du réseau OSCOUR SOS Médecins au 29/01/2021	40
2.6.3. Revues systématiques de la littérature/méta-analyse	41
2.6.3.1. Revue de la littérature et méta-analyse de Panda <i>et al.</i>	41
2.6.3.2. Revue narrative de la littérature de Guessoum <i>et al.</i>	42

2.7.	Acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 chez l'enfant	44
3.	Informations générales sur le vaccin Comirnaty	46
3.1.	Caractéristiques du vaccin	46
3.1.1.	Classification	46
3.1.2.	Présentation	46
3.1.3.	Conservation	46
3.2.	Indications	48
3.3.	Posologie et schéma vaccinal (cf. RCP)	48
3.4.	Autorisation de mise sur le marché	48
3.5.	Comparateurs	48
4.	Données cliniques du vaccin Comirnaty chez l'enfant de 12 à 15 ans	49
4.1.	Panorama des essais réalisés dans le cadre du développement de Comirnaty et méthodologie de l'essai pivot réalisé chez l'enfant de 12-15 ans	49
4.2.	Immunogénicité	56
4.3.	Efficacité Vaccinale (essai pivot de phase 2/3)	57
4.3.1.	Population incluse dans l'analyse finale du critère principal	58
4.3.1.1.	Résultats sur le critère de jugement principal	60
4.3.1.2.	Résultats sur les objectifs secondaires dans l'analyse finale (<i>cut-off</i> au 13/03/2021)	60
4.4.	Tolérance	63
4.4.1.	Caractéristiques démographiques	63
4.4.2.	Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection	65
4.4.3.	Evènements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection	68
4.4.4.	Tolérance globale : analyses, effectifs et période de suivi	69
4.4.5.	Résumé des événements indésirables	70
4.4.6.	Nature des événements indésirables	71
4.4.7.	Les évènements jugés en lien avec la vaccination par l'investigateur	73
4.4.8.	Les événements indésirables immédiats	73
4.4.9.	Les évènements indésirables sévères ou mettant en jeu le pronostic vital	74
4.4.10.	Focus sur les événements indésirables remarquables considérés comme d'intérêt particulier par la HAS	74
4.4.11.	Les événements indésirables graves	75
4.4.12.	Les événements indésirables ayant conduit à une sortie d'essai	76
4.4.13.	Les décès	77
4.4.14.	Les cas de Covid-19 sévères	77
4.4.15.	Les grossesses	77
4.4.16.	Données complémentaires sur la tolérance	77
4.4.16.1.	Données post-utilisation	77
4.4.16.2.	Résumé du profil de sécurité (cf. RCP)	79

5. Données manquantes	83
6. Etudes et développement en cours	84
6.1. Etudes en cours ou à venir	84
6.2. Développement en cours ou à venir	86
6.3. Autres études portant sur Comirnaty	86
7. Modélisation mathématique	87
7.1. Eléments de méthodologie	87
7.2. Principaux résultats	87
8. Population cible	89
9. Recommandations internationales	90
10. Recommandations vaccinales	97
10.1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : place de la vaccination des adolescents	97
10.2. Place spécifique du vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 12-15 ans	101
ANNEXES	104
Références bibliographiques	110
Abréviations et acronymes	121

Synthèse

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 actuelle, 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 (HAS, actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, mars 2021).

Le 15 décembre 2020, la DGS avait saisi à nouveau la HAS afin de « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'Etat d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins. »

Le vaccin COMIRNATY® (laboratoires BioNTech et Pfizer) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21/12/2020 (2, 3) « 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 », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 15 ans le 28/05/2021.

Ces recommandations s'inscrivent dans le cadre d'une extension de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY® développé par les firmes BioNTech et Pfizer et visent donc à préciser sa place au vu des données d'efficacité vaccinale et de tolérance chez les adolescents de 12 à 15 ans.

1.1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : place de la vaccination des adolescents

Pour rappel, dans ses recommandations préliminaires de priorisation des personnes à vacciner publiées le 30 novembre 2020, la HAS avait défini les objectifs initiaux du programme de vaccination contre le SARS-CoV-2, qui étaient de :

1. réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) ;
2. maintenir les activités essentielles du pays et particulièrement le système de santé en période d'épidémie.

Ces recommandations s'inscrivaient dans une approche populationnelle et de santé publique. Elles tenaient compte également d'un contexte d'approvisionnement progressif des doses de vaccins au fil de l'année 2021 et se fondaient sur les données scientifiques disponibles à date, notamment sur l'ensemble des études épidémiologiques publiées relatives :

- aux facteurs de risque avérés de développer une forme sévère de la maladie (mis à jour le 2 mars 2021) ;

- aux facteurs de risque d'exposition accrue à la Covid-19 (publication en cours).

La HAS avait donc recommandé de protéger en priorité les populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection et établi une stratégie de priorisation des personnes à vacciner, selon 5 phases.

Ainsi, depuis le début de l'année 2021, le déploiement de la vaccination contre la Covid-19 en France est progressivement monté en charge avec, au 30 mai 2021 25,4 millions de sujets ayant eu au moins une dose et 11,91 millions ayant reçu deux doses¹. La dernière phase de la stratégie de priorisation des personnes à vacciner a été mise en œuvre le 24 mai 2021, avec l'ouverture de la vaccination aux personnes majeures, sans comorbidités.

En outre, la HAS prend note de l'ouverture, dans certains territoires ultramarins et très prochainement en métropole de la campagne vaccinale aux 16-18 ans (champ de l'AMM initiale du vaccin COMIRNATY®).

Dans le cadre de la demande d'extension de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY® développé par les firmes BioNTech et Pfizer, la HAS a réalisé une analyse des données épidémiologiques et cliniques disponibles afin d'apprécier l'intérêt d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents de 12 à 15 ans et ainsi définir la stratégie de vaccination dans cette population.

Bénéfice individuel direct d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents atteints de comorbidités

L'infection par le SARS-CoV-2 épargne relativement les adolescents, rarement symptomatiques. Il existe un gradient de susceptibilité et d'infectivité croissant avec l'âge. Les adolescents développent peu de formes graves de la Covid-19. Par ailleurs, il semble que dans 45 à 75% des cas de formes sévères chez les enfants/adolescents, une comorbidité soit associée.

Une forme spécifique, les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou MIS-C ou PIMS, grave mais rarement mortelle, a été décrite chez l'enfant (parmi les 558 PIMS signalés, 486 avait un lien confirmé, probable ou possible avec la COVID-19). Elle touche toutefois des enfants jeunes (âge médian = 8 ans) et concerne donc dans une moindre mesure les adolescents.

En France, 4295 hospitalisations et 737 admissions en soins critiques ont été répertoriées depuis mars 2020 pour la population de moins de 18 ans (qui représentent 1,1% du total des hospitalisations et 0,9% du total des admissions en soins critiques). Chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans, la part des hospitalisations liées à la Covid-19 est de 0,44% et celle des admissions en soins critiques de 0,36%.

Comme chez l'adulte, des formes persistantes de Covid-19 ont également été rapportées dans des séries de cas, non comparatives. Des études spécifiques doivent toutefois être menées afin de mieux caractériser ce phénomène, au regard notamment des nouveaux variants émergents, pour lesquels la gravité de la symptomatologie n'est pas encore bien définie.

Les adolescents atteints de comorbidités (notamment obésité et immunodéficience et pathologies identifiées chez l'adulte comme facteurs de risque de formes graves de Covid-19) bénéficieraient donc en priorité d'une vaccination contre la Covid-19.

¹ <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination> - Données en France du 30/05/21 mises en ligne le 31/05/21 après 17h30

Bénéfice indirect d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents proches d'une personne immunodéprimée

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées, la HAS a recommandé le 29 avril 2021 de mettre en œuvre une **stratégie de « cocooning »** conduisant à vacciner l'entourage des personnes immunodéprimées ou celui des personnes vulnérables qui ne seraient pas vaccinées. Cette recommandation **doit être également appliquée aux adolescents âgés de 12 à 15 ans.**

Bénéfice individuel et collectif d'une vaccination généralisée contre la Covid-19 chez les adolescents en bonne santé

Sur le plan individuel

Bien qu'elles soient rares, des formes sévères de Covid-19 peuvent survenir chez les adolescents. La vaccination aurait donc un bénéfice individuel direct sur cette population.

En outre, la rupture des interactions sociales directes et de la scolarité en présentiel a eu des effets délétères sur la santé mentale et sociale des adolescents (augmentation des troubles anxieux et dépressifs notamment), psychologiquement plus vulnérables que les enfants plus jeunes. Dans certaines hypothèses de circulation du virus, l'absence de vaccination des adolescents les exposerait à ce que des mesures de fermeture ciblées des établissements les touchent à nouveau. **Dès lors, une vaccination des adolescents aurait un bénéfice individuel évident sur le plan psychologique et social.**

Sur le plan collectif

Les premières données d'efficacité en vie réelle obtenues lors des campagnes de vaccination en Israël², au Royaume-Uni^{3 4} et aux Etats-Unis⁵ sont encourageantes et suggèrent une efficacité des vaccins sur la transmission qui nécessite d'être confirmée mais semble notable avec les vaccins ARNm⁶. Les personnes vaccinées et infectées pourraient avoir des charges virales plus basses, facteur susceptible de limiter la transmission.

Par ailleurs, les données de la littérature sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents montrent que la transmission dans ce groupe d'âge n'est pas le facteur majeur de transmission dans la communauté. Toutefois, l'essentiel des articles considérés pour cette revue de littérature concernait la période pré-variants, dans un contexte de mise en place de mesures barrières, ce qui conduit à relativiser ces conclusions. En outre, l'étude ComCor de l'Institut Pasteur montre une augmentation du

² Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384(15):1412-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

³ 147. Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.11.21253275>

⁴ 148. Weekes M, Jones NK, Rivett L, Workman C, Ferris M, Shaw A. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Authorea* 2021. <http://dx.doi.org/10.22541/au.161420511.12987747/v1>

⁵ Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 vaccine on asymptomatic infection among patients undergoing pre-procedural COVID-19 molecular screening. *Clin Infect Dis* 2021:ciab229. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab229>

⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264090/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandation-relative-a-la-vaccination-contre-la-covid-19-de-l-entourage-de-certaines-populations-vulnerables-synthese-des-donnees-relatives-a-l-efficacite-des-vaccins-contre-la-covid-19-sur-la-transmission-du-sars-cov-2-au-1er-avril-2021

risque d'infection de 27% vers l'adulte⁷ si des adolescents sont présents dans le foyer (toutefois, cette étude ne mentionne pas précisément la source de contamination dans le foyer).

Enfin, les résultats du modèle mathématique réalisé par l'institut Pasteur ont permis de conclure qu'une couverture vaccinale élevée est nécessaire pour pouvoir relâcher complètement les mesures de contrôle cet automne. Sur un plan populationnel, la vaccination des adolescents pourrait donc avoir un impact important sur l'épidémie, lié à l'effet indirect de la vaccination. Elle contribuerait à limiter le risque de la circulation du virus dans cette tranche d'âge et pourrait permettre d'une part de réduire le pic d'hospitalisation et le nombre de décès, et d'autre part d'éviter la mise en place de mesures de contrôle contraignantes.

La vaccination des adolescents vient compléter celle des adultes dans l'objectif de diminuer la circulation du virus et de permettre, à terme, une baisse des mesures de protection additionnelles (distanciation physique, masque, voire au maximum mesures de confinement) : l'obtention d'une couverture vaccinale élevée parmi les élèves pourrait ainsi contribuer à « sanctuariser » l'institution éducative.

Acceptabilité de la vaccination

L'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 varie de façon importante en fonction des pays et au cours du temps. Le nombre d'études est encore limité à ce jour au niveau international.

En France, dans la dernière enquête CoviPrev réalisée en mai 2021, 47% des parents d'enfants de moins de 17 ans interrogés étaient favorables à la vaccination de leurs enfants. Cette proportion atteignait 55% chez les parents de 40 ans plus. En population générale, plus de la moitié des personnes interrogées n'ayant pas été vaccinées avaient l'intention de se faire vacciner contre la Covid-19 dès que cela serait possible pour elles. Les intentions de vaccination contre la Covid-19 étaient plus élevées chez les hommes ainsi que pour les catégories socio-professionnelles les plus favorisées et augmentaient avec l'âge. Au cours des dernières semaines, une forte augmentation des intentions de vaccination contre la Covid-19 a été constatée chez les plus jeunes, en particulier chez les 18-24 ans (55% en avril soit + 19 points par rapport à mars) et chez les 25-34 ans (43% soit + 4 points).

Modalités de mise en œuvre de la vaccination généralisée contre la Covid-19 chez les adolescents en bonne santé

La HAS souligne les éléments suivants :

- La vaccination des adolescents peut être réalisée en cabinet médical, pharmacie, centre de vaccination ou en milieu scolaire ;
- Les pédiatres, médecins généralistes, la médecine scolaire et universitaire, le service sanitaire des étudiants en santé notamment ont un rôle clé à jouer ; le recours à des équipes mobiles extérieures, intervenant en milieu scolaire serait également un levier important pour contribuer à garantir le succès d'une campagne vaccinale chez les adolescents ;
- Si une priorisation des adolescents était nécessaire en raison des doses disponibles, le critère d'âge est à retenir en vaccinant tout d'abord les étudiants, puis les lycéens et enfin les collégiens, toujours dans un souci de protection du système éducatif.

⁷ <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/comcor-etude-facteurs-sociodemographiques-comportements-pratiques-associes-infection-sars-cov-2>

Recommandations concernant la vaccination des adolescents âgés de 12 à 15 ans

Considérant les données disponibles à date indiquant l'existence d'un bénéfice individuel direct et indirect ainsi que d'un bénéfice collectif⁸ de la vaccination des adolescents contre la Covid-19, la HAS recommande la stratégie de vaccination suivante :

Ouvrir très rapidement la vaccination :

- aux adolescents souffrant de comorbidité(s) (notamment obésité et immunodéficience et pathologies identifiées chez l'adulte comme facteurs de risque de formes graves de Covid-19) ;
- aux adolescents vivant dans l'entourage des personnes immunodéprimées ou celui des personnes vulnérables qui ne seraient pas vaccinées conformément à la stratégie de « cocooning » préconisée par la HAS.

Dès lors que la campagne de vaccination de la population adulte sera considérée comme suffisamment avancée, afin de diminuer la circulation virale, et de permettre aux adolescents de normaliser leur vie sociale et de maintenir leur accès à l'éducation, la HAS recommande que la vaccination contre la Covid-19 puisse être proposée à tous les adolescents en bonne santé.

Leur vaccination vise en effet à obtenir un niveau de couverture vaccinale élevée dans l'ensemble des classes d'âge et à assurer une distribution homogène des vaccins dans la population. Dans le cas contraire, en cas de circulation virale active circonscrite à une classe d'âge, des mesures contraignantes (telles que des fermetures de classes et d'écoles) devraient probablement être prises.

En complément de la mobilisation des acteurs habituels de la vaccination, la HAS encourage la vaccination en milieu scolaire avec, dans un contexte contraint sur le plan des ressources humaines, un renfort par des équipes mobiles extérieures, comme le service sanitaire des étudiants en santé pour garantir le succès de la campagne vaccinale chez les adolescents.

1.2. 2. Place spécifique du vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 12-15 ans

Dans le contexte de la pandémie actuelle, au regard de la demande d'extension d'indication du vaccin Comirnaty des laboratoires Pfizer/BioNTech aux adolescents âgés de 12 à 15 ans, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'EMA⁹ a délivrée une extension d'indication à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle « immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les

⁸ Confirmé par les travaux de modélisation mathématique menés par l'institut Pasteur

⁹ L'Agence Européenne du médicament

personnes de 12 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalle réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats ;

- Les données d'*immunobridging*¹⁰ du vaccin Comirnaty qui, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 30 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^{de} injection, chez des sujets âgés de 12 à 15 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 12 à 15 ans était non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans ;
- L'efficacité vaccinale sur les cas de Covid-19 symptomatiques et confirmés par PCR de 100,0% (75,3-100,0) à partir du 7^{ème} jour après la fin de la vaccination ;
- L'absence de données disponibles à ce stade sur les formes graves (en l'absence de cas de forme sévère dans les deux groupes du fait de la rareté de ces événements dans la population étudiée, 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) ;
- L'absence d'exploration d'une efficacité sur l'infection ou la transmission virale dans cette population spécifique ;
- Les données de tolérance obtenues chez les 2 260 adolescents âgés de 12 à 15 ans, suivis sur une période médiane de 2 mois, montrant un profil de tolérance du vaccin Comirnaty globalement satisfaisant :
 - la plupart des EI rapportés chez les adolescents, tout comme chez les jeunes adultes, consistaient en des manifestations locales (douleur au point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalée, frissons, douleurs musculaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée ;
 - sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{de} dose, les proportions d'adolescents et de jeunes adultes ayant rapportés au moins 1 EI étaient similaires. Aucun sujet, quel que soit le groupe, n'a rapporté un EI jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur ;
 - parmi les EI présentant un intérêt particulier, 9 adolescents (0,8%) vaccinés par Comirnaty et 2 sujets (0,2%) dans le groupe placebo ont présenté une lymphadénopathie sur une période de suivi jusqu'à 1 mois après la 2^{de} dose. Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté chez les adolescents. Aucun cas de paralysie faciale ou de myocardite n'a été signalé.
- Les données de pharmacovigilance françaises à date relatives au vaccin Comirnaty. En particulier, le taux de notification rapporté par l'ANSM concernant les myocardites est de l'ordre de 0,8 pour 1 million sur la population totale, de 2,3 pour les 16-49 ans et de 0,6 pour les 50 ans et plus¹¹. Ce taux estimé étant toutefois extrêmement faible au regard du bénéfice individuel attendu (20 à 30 hospitalisations potentiellement évitées pour 100 000 adolescents de la tranche d'âge 11-17 ans)¹² ;
- Le signal en cours d'analyse par l'ACIP¹³ et par le PRAC¹⁴ sur les cas de myocardite signalés, survenus principalement chez des adolescents et de jeunes adultes, plus souvent chez les

¹⁰ 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.

¹¹ En France, 18 cas de myocardite ont été rapportés et validés par les centres régionaux de pharmacovigilance et l'ANSM au 19/05/2021 (source : Eudravigilance), dont 5 après la 2^{de} dose, avec 8 cas chez les 18-49 ans et 10 cas survenus chez les plus de 50 ans). Cette estimation est à considérer avec prudence, s'agissant de la déclaration d'événements indésirables dont l'imputabilité est à établir.

¹² Cumul, depuis mars 2020, du nombre d'hospitalisations par tranche d'âge Source Santé Publique France

¹³ Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

¹⁴ Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament

hommes que chez les femmes, plus souvent après la deuxième dose du vaccin Comirnaty, et généralement dans les 4 jours après la vaccination.

Place du vaccin Comirnaty dans la stratégie de vaccination des 12-15 ans

La HAS conclut à une efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans la population des adolescents âgés de 12 à 15 ans contre les cas de Covid-19 symptomatiques, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères (notamment les PIMS) et à démontrer pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre la transmission virale.

Du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, **la HAS estime que le vaccin Comirnaty peut être utilisé à partir de l'âge de 12 ans**, comme le prévoit son AMM conditionnelle, conformément à la stratégie de vaccination recommandée précédemment (voir 1.) :

- **en priorité chez les adolescents présentant une comorbidité ou chez les adolescents appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée ou vulnérable ;**
- **chez les adolescents sans comorbidité, dès lors que la campagne de vaccination de la population adulte sera considérée comme suffisamment avancée.**

En outre, pour cette classe d'âge, en complément de la mobilisation des acteurs habituels de la vaccination, la HAS encourage la vaccination en milieu scolaire pour garantir le succès de la campagne vaccinale chez les adolescents (avec possibilité, pour renforcer les effectifs très limités de la médecine scolaire, de mobiliser des équipes mobiles extérieures).

La HAS rappelle que :

- L'utilisation de Comirnaty est contre-indiquée uniquement en cas d'antécédents d'allergie immédiate à l'un des composants du vaccin, ou en cas d'antécédent de réaction immédiate grave survenant dans les 6 heures après une première injection (manifestations évoquant une réaction anaphylactique sévère : respiratoire, cutanée, digestive ou hémodynamique).
- La survenue d'une manifestation cutanée modérée n'est pas une contre-indication. Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, quelle que soit leur sévérité, ne sont pas une contre-indication à la vaccination contre la Covid-19. Au cas par cas la surveillance individuelle pourra être prolongée après l'injection ;
- La HAS souligne qu'un délai minimal de 21 jours entre les deux doses vaccinales doit être respecté. En cas de délai supérieur aux 6 semaines recommandées après l'injection de la première dose, la vaccination peut reprendre quel que soit le retard (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).

Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS regrette :

- que l'AMM débute à 12 ans, excluant de ce fait les enfants en première année de collège, ce qui rendra difficilement compréhensible sur le terrain une vaccination incomplète de l'ensemble des collégiens

- que l'efficacité du vaccin Comirnaty pour les 12-15 ans sur la transmission virale n'ait pas pu être évaluée
- que l'efficacité du vaccin Comirnaty pour les 12-15 ans sur les différents variants circulants actuellement n'ait pas pu être évaluée
- l'absence d'étude d'acceptabilité chez les parents et les adolescents concernés

La HAS encourage la mise en place :

D'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase (enfants/adolescents atteints de comorbidités ou dans l'entourage d'une personne immunodéprimée)

D'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination.

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 (américaines et canadiennes notamment), des résultats complets des essais de phase 3 chez l'adulte et chez les adolescents, ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.

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 actuelle, 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 actualisé le 2 mars 2021 (2).

Le 15 décembre 2020, la DGS avait saisi à nouveau la HAS afin de « *procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'Etat d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins.* »

Le vaccin COMIRNATY® (laboratoires BioNTech et Pfizer) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21/12/2020 (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* », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 15 ans le 28/05/2021 (5).

Ces recommandations s'inscrivent dans le cadre d'une extension de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY® développé par les firmes BioNTech et Pfizer et visent donc à préciser sa place au vu des données d'efficacité vaccinale et de tolérance chez les adolescents de 12 à 15 ans.

2. Demande de recommandation et contexte

2.1. Demandeur et demande de recommandation

Le vaccin Comirnaty de BioNTech et Pfizer, COMIRNATY, est un vaccin ARN messenger (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 demande d'extension d'indication **chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans** a été soumise à l'EMA le 30 avril 2021 et a obtenu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché le 28 mai 2021 (5).

Dans ce contexte, le laboratoire Pfizer a sollicité une modification de la stratégie vaccinale de COMIRNATY, afin d'inclure les adolescents âgés de 12 à 15 ans dans les populations recommandées pour la vaccination contre la COVID-19.

2.2. 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, et des formes graves, principalement marquées par une pneumopathie, conduisant à des hospitalisations et 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.

2.2.1. Formes cliniques chez l'enfant et l'adolescent

La recherche de la littérature a porté sur toute la population pédiatrique (<18 ans).

2.2.1.1. Une symptomatologie et une mortalité moins sévères que chez les adultes

La majorité des publications suggère que les enfants infectés par le SARS-CoV-2 présentent une symptomatologie clinique significativement moins sévère que les adultes et n'ont pas besoin de soins hospitaliers dans la grande majorité des cas : une fois l'infection déclarée, le risque de développer une forme grave chez l'enfant serait près de 25 fois inférieur à celui des adultes (6).

Les premières données épidémiologiques chinoises puis italiennes portant sur des milliers de cas n'ont également rapporté que très peu d'admissions aux soins intensifs et aucun décès (7-18) ; les patients de moins de 20 ans ne représentaient que 1 à 2% des cas documentés.

Une étude prospective publiée dans le BMJ (19), menée dans 260 hôpitaux en Grande Bretagne, rapporte que sur 69 500 malades hospitalisés entre janvier et juillet 2020, seulement 650 avaient moins de 19 ans et parmi eux, 6 décès ont été recensés, toujours chez des patients présentant de lourdes comorbidités.

En Grèce, l'étude rétrospective de Maltezou *et al.* (20), réalisée entre février et juin 2020 pour étudier la transmission virale, a retrouvé que sur les 203 enfants identifiés à travers le registre national des infections par le SARS-CoV-2 sur cette période et infectés par le SARS-CoV-2 (âge médian : 11 ans (6 jours ; 18,4 ans), dont 23 (11,3 %) étaient âgés de moins de 1 an), 111 (54,7 %) étaient asymptomatiques. Parmi les 92 enfants symptomatiques (45,3 %), 24 ont été hospitalisés (26,1 % des cas

symptomatiques soit 11,8 % des 203 enfants inclus), dont la moitié avait moins de 1 an et 6 (25 %) présentaient des comorbidités. Un enfant a été pris en charge en soins intensifs et aucun décès n'est survenu. Dans cette étude, les nourrissons de moins d'un an étaient plus susceptibles de développer la maladie que les autres enfants ($p = 0,001$).

Aux Etats-Unis, dans une cohorte de 102 enfants hospitalisés entre le 24 mars et le 20 août 2020 (21), 44 % (45/102) des enfants inclus étaient asymptomatiques et 11,7 % (12/102) ont présenté une forme modérée à sévère de Covid-19. Il n'a pas été observé d'association entre la charge virale de SARS-CoV-2 au niveau du tractus respiratoire et la sévérité de la Covid-19. Selon les données des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), les taux d'hospitalisation ont atteint seulement 8 cas sur 100 000 enfants aux Etats-Unis (où la prévalence de la maladie a été beaucoup plus élevée qu'en France), la tranche d'âge la plus à risque étant celle des enfants de moins de deux ans (25,4 cas/100 000) (22). Aussi, même si les nourrissons et les jeunes enfants infectés par le SARS-CoV-2 présentent généralement des symptômes légers, ils semblent présenter plus fréquemment une maladie grave que les autres groupes d'âge pédiatriques (17), qui eux présentent une plus grande sensibilité à l'infection (23, 24). Les auteurs indiquent qu'il faut probablement distinguer les moins de 10 ou 11 ans des préadolescents et des adolescents, qui développent des formes cliniques qui se rapprochent progressivement de celles des adultes.

Au Canada (25), moins de 0,0001 % des enfants atteints d'une Covid-19 connue sont décédés (seulement quatre décès pédiatriques liés à cette infection ont été signalés au 1^{er} février 2021) et seulement 1,8 % des enfants présentant une Covid-19 ont été hospitalisés, dont 37 % pour d'autres raisons que la COVID-19.

Ce phénomène a déjà été décrit pour les infections par le SARS-CoV-1 (26), le MERS-CoV (27) et les autres coronavirus humains (HCoV), lors desquelles les enfants ont présenté une symptomatologie clinique moins sévère que les adultes, avec notamment une fréquence moindre des pneumopathies (26-28). Il n'y a eu, par exemple, que 31 enfants identifiés positifs au MERS-CoV entre 2012 et 2016 et également pour les HCoV circulant dans la communauté, tels que HCoV-229E, -NL63, -OC43 and -HKU1 (28).

En termes de symptomatologie, dans l'étude rétrospective chinoise de Qiu *et al.* (14), sur 661 cas reportés entre le 17 janvier et le 1^{er} mars 2020 dans la province de Zhejiang, 36 (5,4 %) étaient des enfants, âgés en moyenne de 8,3 ans (+/-3,5 ans). Parmi eux, 17 (47 %) ont présenté une forme légère, avec 10 (28 %) enfants asymptomatiques et 7 (19 %) présentant des symptômes d'atteinte aigue des voies respiratoires supérieures. Les 19 patients pédiatriques restants (53 %) ont présenté une forme clinique modérée. Aucun cas grave n'a été reporté. Les 36 enfants ont présenté significativement moins de fièvre (36 vs 86 %), de toux (19 vs 62 %) et de pneumopathie (53 vs 95 %) comparés à 175 adultes originaires de la même ville et 10 enfants (28 %) étaient asymptomatiques versus moins de <5 % de cette population d'adultes. Aucun cas n'a été classé « sévère » parmi les enfants versus 39 (23 %) parmi les adultes. Sur le plan biologique, les enfants âgés de 5 à 16 ans, présentaient une leucopénie et une lymphopénie plus importantes que ceux de moins de 5 ans, et un taux de procalcitonine moins élevé ; leur temps de négativation de la PCR étant plus long (11 versus 9 jours).

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

Cependant, malgré une symptomatologie moins bruyante et moins sévère, des formes pédiatriques spécifiques potentiellement graves ont été décrites.

Dans les premiers temps de la pandémie, le 25 avril 2020, une alerte a été lancée par le *National Health Service* (NHS) au Royaume-Uni (29) à propos de cas d'enfants sévèrement malades, présentant une myocardite avec défaillance circulatoire, tableau fébrile, inflammatoire, accompagnés de douleurs abdominales et de symptômes proches de ceux de la maladie de Kawasaki. Certains de ces enfants (30 à 50 %) ont été testés positifs au SARS-CoV-2. Des cas similaires ont également été rapportés notamment en Espagne, en Italie, en Belgique, en Suisse et aux États-Unis.

En Italie et au Royaume-Uni, le nombre d'admissions dues à ce syndrome aurait été multiplié par 30 par rapport aux années précédentes au cours de la même saison (30, 31). Ce syndrome concernait des enfants avec un âge médian de 8 ans, alors que le syndrome de Kawasaki classique affecte des enfants plus jeunes.

En France, la Société française de pédiatrie a également émis une alerte à propos d'un nombre anormalement élevé de cas similaires. Une étude prospective observationnelle a été menée entre le 27 avril et le 15 mai 2020 par l'équipe du service de pédiatrie générale et maladies infectieuses de l'hôpital Necker-Enfants malades, de l'Institut Pasteur et de l'Inserm (32) pour décrire les caractéristiques d'enfants et adolescents hospitalisés pour un syndrome inflammatoire multisystémique apparenté à la maladie de Kawasaki en contexte épidémique Covid-19. Au total, 21 patients (âge médian de 7,9 ans, intervalle entre 3,7 et 16,6 ans) ont été admis dans ce service hospitalier avec des signes de maladie de Kawasaki. Douze enfants (57 %) ont développé un syndrome inflammatoire multisystémique apparenté à la maladie de Kawasaki et 16 (76 %) ont fait une myocardite et des dilatations coronaires ont été détectées chez 5 (24 %) patients au cours de l'hospitalisation. Une prise en charge en soins intensifs ou réanimation pédiatrique a été nécessaire pour 17 (81 %) enfants et tous ont présenté une symptomatologie digestive bruyante au début de la maladie et avaient des marqueurs inflammatoires élevés. L'évolution clinique a été favorable dans tous les cas.

En France, fin avril 2020, ce signalement de cas de myocardite avec état de choc cardiogénique chez des enfants avec une infection récente par le SARS-CoV-2, a conduit Santé publique France et les sociétés savantes de pédiatrie à mettre en place une surveillance active de ces tableaux cliniques atypiques. Ces syndromes sont maintenant recensés sous l'appellation de « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou MIS-C ou PIMS.

L'analyse des cas répertoriés en France par Santé publique France depuis le début de l'épidémie est abordée au paragraphe « données épidémiologiques sur les PIMS ».

2.2.1.3. Des formes de Covid-19 persistantes pédiatriques (« Covid-long »)

Les références retrouvées par la revue de la littérature sur les formes persistantes pédiatriques de Covid-19 correspondent à des études épidémiologiques monocentriques portant sur des séries de cas et la définition retenue pour qualifier les formes persistantes est hétérogène d'une étude à l'autre. Leurs résultats, notamment sur les estimations de la prévalence de ces « Covid-long » et dont la transposabilité à la France est questionnable, sont donc à interpréter avec la plus grande prudence.

Dès la fin de la première vague épidémique en mai 2020, la persistance de symptômes plusieurs semaines ou mois après les premières manifestations de la Covid-19, a été décrite chez plus de 20 % des patients après 5 semaines et plus, et chez plus de 10 % des patients après 3 mois (33), chez les adultes d'abord mais également chez les enfants (<18 ans) (34-40). L'expression « Covid-long »¹⁵ est

¹⁵ Sont plus particulièrement concernés, les patients qui répondent aux 3 critères suivants :

utilisée. Chez les enfants, la plupart des symptômes décrits sont similaires à ceux rapportés par les adultes : fatigue, essoufflement, douleurs articulaires, éruptions cutanées et maux de tête. Il n'existe pas de définition spécifique pour les cas pédiatriques de « Covid-long » (41).

Au Royaume-Uni, les données actuelles estiment la prévalence de cette forme (avec persistance des symptômes plus de cinq semaines suivant une covid-19) à environ 12,9 % (en école primaire) et à 15 % (au niveau secondaire). Cette forme toucherait environ 79 000 personnes de moins de 19 ans (42).

En Italie, une étude transversale monocentrique (43) a inclus tous les enfants de moins de 18 ans infectés par le SARS-CoV-2 (confirmés par PCR), 30 jours avant l'évaluation de mars 2020 à octobre 2020, dans un centre hospitalier à Rome. Seuls les enfants atteints d'une infection par le SARS-CoV-2 (avec un test PCR sur prélèvement rhinopharyngé positif) ont été inclus. Les soignants du centre hospitalier ont été interrogés entre le 1^{er} septembre 2020 et le 1^{er} janvier 2021 sur la santé des enfants à l'aide d'un questionnaire développé par le groupe d'étude « Long COVID ISARIC » (44). Sur les 109 enfants inclus, pendant la phase aiguë de leur COVID-19, 33 (25,6 %) étaient asymptomatiques et 96 (74,4 %) présentaient des symptômes. Au total, 6 (4,7 %) enfants ont été hospitalisés, 3 (2,3 %) ont dû être admis en unité de soins intensifs, 3 ont développé un syndrome inflammatoire multisystémique (2,3 %) et deux myocardites (1,6 %) ont été déclarées. Les patients ont été évalués en moyenne $162,5 \pm 113,7$ jours après le diagnostic : 33 (27,1 %) des 68 enfants pour lesquels une évaluation était disponible 120 jours ou plus après le diagnostic ne présentaient plus de symptôme, 21 (30,9 %) en présentaient un ou deux et 14 (20,6 %) en présentaient trois ou plus. Il n'y a pas d'analyse des résultats par tranche d'âge.

Enfin, en Russie, l'étude d'Osmanov *et al.* (45), cohorte prospective monocentrique d'enfants (≤ 18 ans) admis avec une Covid-19 confirmée par PCR à l'hôpital pour enfants Bashlyaeva de Moscou, entre le 2 avril 2020 et le 26 août 2020, a été menée à l'aide de l'enquête de suivi pédiatrique Covid-19 *Health and Wellbeing* de l'*International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium* (ISARIC). Les symptômes persistants (> 5 mois) ont ensuite été classés par système (s) impliqué (s). Une analyse multivariée a été effectuée pour étudier les facteurs liés à la persistance des symptômes. Au total, 518 enfants éligibles ont été inclus dans l'étude. Leur âge médian était de 10,4 ans (IQR, 3-15,2) et 270 (52,1 %) étaient des filles. Le suivi médian depuis la sortie de l'hôpital était de 256 (223-271) jours. Au moment de l'entrevue de suivi, 126 participants (24,3 %) ont signalé des symptômes persistants parmi lesquels la fatigue (53 participants, 10,7 %), les troubles du sommeil (36 participants, 6,9 %) et les problèmes sensoriels (29 participants, 5,6 %) étaient les plus courants. Des symptômes multiples ont été ressentis par 44 participants (8,4 %). L'âge était le facteur de risque le plus important de présenter des symptômes persistants plus de 5 mois après l'infection : par rapport aux enfants de moins de deux ans, ceux âgés de 6 à 11 ans présentaient un OR de 2,74 (IC95 % = 1,37 à 5,75) de symptômes persistants et ceux âgés de 12 à 18 ans un OR de 2,68 (IC95 % = 1,41 à 5,4).

Conclusion :

– **Épisode initial symptomatique** de la Covid-19 :

- **soit confirmé** par au moins un critère parmi : PCR SARS-CoV-2 +, test antigénique SARS-CoV-2 +, Sérologie SARS-CoV-2 +, anosmie/agueusie prolongée de survenue brutale, scanner thoracique typique (pneumonie bilatérale en verre dépoli...),
- **soit probable** par l'association d'au moins trois critères, de survenue brutale, dans un contexte épidémique, parmi : fièvre, céphalée, fatigue, myalgie, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, diarrhée, odynophagie. Une sérologie SARS-CoV-2 positive peut aider à ce diagnostic.

– Présence d'au moins un des symptômes initiaux, **au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie.**

– Symptômes initiaux et prolongés **non expliqués par un autre diagnostic** sans lien connu avec la Covid-19.

Lorsqu'ils sont infectés, les enfants développent le plus souvent des formes légères ou asymptomatiques de la maladie.

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).

Bien qu'elles soient rares, des formes sévères de Covid-19 peuvent survenir, surtout chez des enfants souffrant de comorbidités. Les données parcellaires ne permettent pas d'en mesurer l'incidence.

Comme chez l'adulte, des formes persistantes de Covid-19 ont également été rapportées ; des études spécifiques doivent être menées afin de mieux caractériser ce phénomène, au regard notamment des nouveaux variants émergents, pour lesquels la gravité de la symptomatologie n'est pas encore bien définie.

2.3. Données épidémiologiques

2.3.1. Evolution de l'épidémie à SARS-CoV-2 en France et évolution de la couverture vaccinale

Selon le point de situation en semaine 20 (du 17 au 23 mai 2021) de Santé publique France (46), l'amélioration de l'ensemble des indicateurs épidémiologiques s'est poursuivie. Alors que les nouvelles admissions à l'hôpital et en soins critiques étaient toujours en diminution, la pression hospitalière restait importante, notamment en soins critiques.

Au niveau national, 83 125 nouveaux cas ont été confirmés en semaine 20, soit près de 12 000 cas en moyenne chaque jour. Le taux d'incidence était de 124/100 000 habitants, taux corrigé pour l'effet des jours fériés), en diminution dans toutes les classes d'âge. Le taux de dépistage était de 3 511/100 000 habitants,) et le taux de positivité de 3,5 %).

En semaine 20, la diminution du nombre de cas et de personnes-contacts enregistrés dans ContactCovid marque le pas. Cependant, la survenue de plusieurs jours fériés simultanément à la réouverture de nombreuses activités sociales rend difficile l'interprétation des indicateurs.

La diminution du nombre de nouvelles hospitalisations de patients COVID-19 et de nouvelles admissions en services de soins critiques, observée depuis la semaine 16, s'est poursuivie en semaine 20. Toutefois, l'impact de cette réduction des nouvelles admissions sur le nombre de personnes en cours d'hospitalisation reste encore limité : le 25 mai, 19 491 personnes étaient hospitalisées, dont 3 462 en soins critiques.

L'analyse des résultats de criblage des tests RT-PCR positifs indiquait toujours une prédominance de suspicions de variant préoccupant 20I/501Y.V1 (77,6 %) parmi les tests criblés en S19. La proportion de suspicions de variants 20H/501Y.V2 ou 20J/501Y.V3 était de 5,9 % au niveau national avec des hétérogénéités départementales. Les données de surveillance génomique disponibles confirment cette prépondérance du variant préoccupant 20I/501Y.V1, mais soulignent l'augmentation régulière des variants arborant la mutation E484K (12,3 % lors de l'enquête Flash #8). Dans certaines régions, une transmission communautaire des variants 20I/484K et 20I/484Q a été identifiée ; ces situations sont suivies avec attention. Concernant le variant du lignage B.1.617, la majorité des épisodes rapportés à ce jour est en lien avec des personnes ayant séjourné en Inde ou dans un pays limitrophe de l'Inde, mais une transmission communautaire localisée a été rapportée dans certaines régions.

Au 26 mai 2021, 23 752 184 personnes avaient reçu au moins une dose de vaccin et 10 883 436 avaient été vaccinées avec un schéma complet, soit respectivement 35,4 % et 16,2 % de la population totale.

L'estimation de la couverture vaccinale au sein de la population adulte (âgée de 18 ans ou plus) était de 45,1 % pour au moins une dose et de 20,7 % pour une vaccination complète.

2.3.2. Données épidémiologiques françaises chez les enfants

2.3.2.1. Mortalité imputable à la Covid-19 chez les enfants

Depuis mars 2020, à travers la surveillance des cas de COVID-19 hospitalisés, Santé publique France a identifié, à ce jour, 10 décès d'enfants considérés comme imputables à la COVID-19 et 3 dont l'imputabilité a été considérée comme possible par le clinicien (sur 11,855 millions de cas confirmés répertoriés chez les enfants depuis mars 2020 – cf. tableau 1 / données non publiées).

Parmi les 10 décès imputables à la Covid-19, un cas correspond à un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) et parmi les 9 autres, 8 sont survenus chez des enfants présentant des facteurs de risque médicaux. La répartition des décès selon la classe d'âge des enfants était la suivante : 2 décès sont survenus chez des enfants de moins de 3 ans, 2 décès chez des enfants âgés de 3 à 5 ans, 2 décès chez des enfants âgés de 6 à 10 ans, 2 décès parmi les 11-14 ans et 5 décès dans la classe d'âge des 15-17 ans.

Parmi l'ensemble des décès, 6 étaient des garçons et 7 des filles.

2.3.2.2. Analyse par classe d'âge

Taux d'incidence, de dépistage et de positivité

En semaine 20 (du 17 au 23 mai 2021), au niveau national, **le taux d'incidence (pour 100 000 habitants) des cas confirmés** était de **127 chez les 0-14 ans**, 179 chez les 15-44 ans, 106 chez les 45-64 ans, 53 chez les 65-74 ans et 42 chez les 75 ans et plus (46).

Pour la population de moins de 18 ans, le taux d'incidence des cas confirmés au niveau national était de 190/100 000 habitants chez les 15-17 ans, 176 chez les 11-14 ans, 156 chez les 6-10 ans, 87 chez les 3-5 ans et 39 chez les 0-2 ans.

Par ailleurs, en semaine 20, 707 041 personnes de moins de 18 ans ont été testées pour le SARS-CoV-2. Un total de 19 895 nouveaux cas a été rapporté. **Les moins de 18 ans représentaient 24 % de l'ensemble des nouveaux cas observés dans la population générale.** Si l'on considère des classes d'âge plus fines, correspondant aux niveaux scolaires, les 0-2 ans représentaient 4 % des nouveaux cas parmi les moins de 18 ans, les 3-5 ans 10 %, les 6-10 ans 32 %, les 11-14 ans 30 % et les 15-17 ans 24 %.

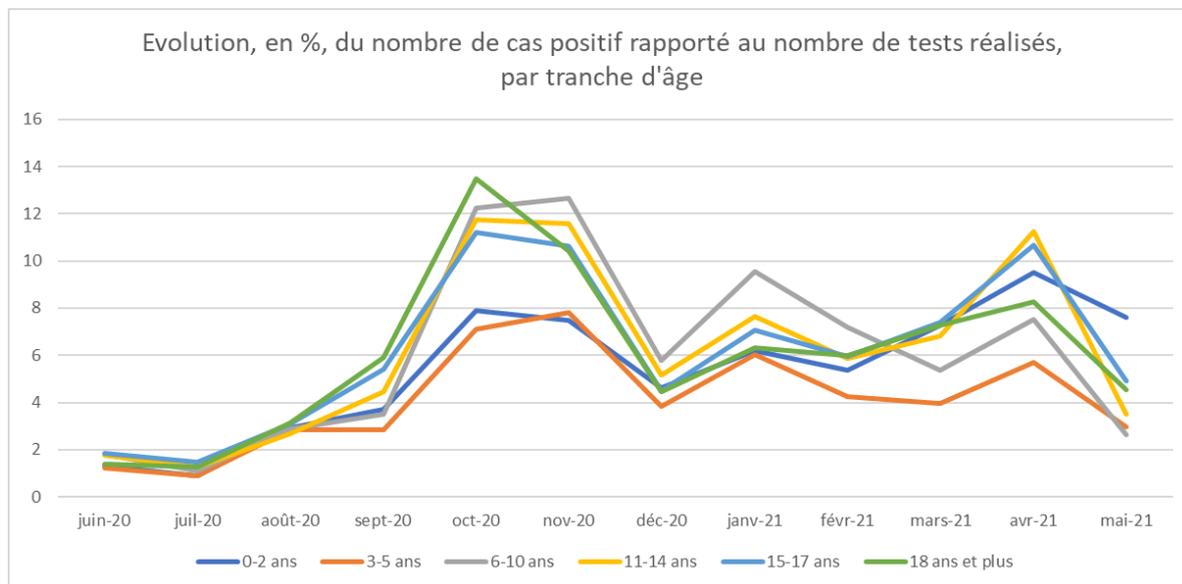
Evolution du nombre de cas confirmés rapporté au nombre de tests réalisés

Sur la période de juin 2020 à mai 2021, on distingue 3 pics de contamination dans la population générale, touchant toutes les tranches d'âge, le premier entre septembre 2020 et novembre 2020 (ce qui correspond à la 2^{ème} vague), le 2^{ème} en janvier 2021, juste après les fêtes de fin d'année et le 3^{ème} en mars-avril 2021 (46).

Chez les enfants, toutes les catégories d'âge sont touchées. On distingue cependant une prédominance de tests positifs chez 3 tranches d'âge : les 6-10 ans, les 11-14 ans et les 15-17ans (et les 0-2 ans lors du dernier pic).

Pendant les 2^{ème} et 3^{ème} pics, le pourcentage du nombre de cas positifs rapporté au nombre de tests réalisés est plus élevé chez les 6-10 ans, les 11-14 ans et les 15-17 ans que chez les adultes.

Figure 1 : Evolution de la part des cas confirmés rapportés au nombre de tests réalisés par tranche d'âge (source : SI-DEP GEODES)



Proportion de cas asymptomatiques et symptomatiques chez les enfants et les adultes, par classes d'âge

Le pourcentage de formes asymptomatiques est similaire chez les enfants de 6-10 ans, 11-14 ans, 15-17 ans et chez les adultes.

Les cas non renseignés, plus fréquents chez les enfants âgés de 0-2 ans, ne permettent pas d'interpréter les résultats pour cette tranche d'âge.

Tableau 1 : Cumul, depuis mars 2020, du nombre de cas symptomatiques, asymptomatiques et non renseignés par tranche d'âge (source : Santé publique France, données non publiées)

Cumul des données depuis mars 2020						
Tranche d'âge	0 – 2 ans N= 495 487 N/Nt=0,63% n (%)	3 – 5 ans N=1 167 829 N/Nt=1,49% n (%)	6 – 10 ans N=3 460 903 N/Nt=4,43% n (%)	11 – 14 ans N=3 508 814 N/Nt=4,43% n (%)	15 – 17 ans N= 3 222 255 N/Nt=4,12% n (%)	18 ans et plus N=66 304 078 N/Nt=84,8% n (%)
Asymptomatiques	191 526 (38,65)	675 281 (57,82)	2 358 806 (68,16)	2 422 527 (69,04)	2 194 382 (68,10)	44 355 897 (66,90)
Symptomatiques	193 204 (38,99)	330 707 (28,32)	659 275 (19,05)	762 923 (21,74)	724 094 (22,47)	12 278 520 (18,52)
Non renseignés	110 757 (22,35)	161 841 (13,86)	442 822 (12,79)	323 364 (9,22)	303 779 (9,43)	9 669 661 (14,58)
Total	495 487	1 167 829	3 460 903	3 508 814	3 222 255	Nt=78 159 366

La proportion des cas symptomatiques, asymptomatiques et non renseignés chez les enfants est relativement constante avec une prédominance des cas asymptomatiques, dans les deux classes d'âge considérées : sur l'ensemble de la période, 40 % des cas sont symptomatiques et 50 % sont asymptomatiques.

Hospitalisations classiques et en soins critiques : effectifs cumulés par tranches d'âge

Depuis mars 2020, le nombre d'enfants qui ont été hospitalisés ou admis en soins critiques est très faible comparativement à celui des adultes. En effet, les enfants représentent moins de 2% du total des hospitalisations classiques et moins de 1% des hospitalisations en soins critiques.

Tableau 2 Cumul, depuis mars 2020, du nombre d'hospitalisations et d'admission en soins critiques par tranche d'âge (source : Santé publique France, données non publiées)

Cumul des données depuis mars 2020		
Tranche d'âge	Hospitalisations (N ^a =389 683) n (%)	Admissions en soins critiques (N ^a =81 829) n (%)
0 – 2 ans	1 692 (0,43)	236 (0,29)
3 – 5 ans	358 (0,09)	84 (0,10)
6 – 10 ans	548 (0,14)	125 (0,15)
11 – 14 ans	709 (0,18)	134 (0,16)
15 – 17 ans	988 (0,25)	158 (0,19)
18 ans et plus	388 (98,89)	81 092 (99,09)

a. N = nombre de sujets dans le groupe spécifié. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage.

2.3.2.3. Variants d'intérêt (VOC)

En semaine 20 (du 17 au 23 mai 2021), la proportion de suspicion de variant « anglais » est de 75,9 % chez les 0-9 ans et de 79,1 % chez les 10-19 ans (pour un pourcentage global, toutes tranches d'âge confondues de 77,6 %) (46).

Pour les variants « sud-africain » ou « brésilien », la proportion est de 4,1 % chez les 0-9 ans et de 4,7 % chez les 10-19 ans (pour un pourcentage global, toutes tranches d'âge confondues, de 5,9 %).

2.3.2.4. Données épidémiologiques sur les « PIMS » (source : Santé publique France, données non publiées)

Depuis le début de l'épidémie, 558 cas de « PIMS » ont été répertoriés, dont 486 en lien avec la COVID-19 (pour 437 cas, le lien est confirmé, pour 19 le lien est probable, et pour 30 cas, le lien est possible) et pour 72 cas, aucun lien n'a été retrouvé¹⁶.

En France, **l'incidence cumulée des PIMS en lien avec la COVID-19 (486 cas) a été estimée à 3,35 cas pour 100 000 personnes dans la population des moins de 18 ans** (soit : 14 511 544 habitants, données Insee 2019).

Le sex-ratio M/F est de 1,3 (313/245) et l'âge médian des sujets est de 7 ans (IQ: 4-11). Lorsqu'un lien est établi avec la Covid-19, l'âge médian est de 8 ans (IQ: 4-11) et si aucun lien n'a été établi, l'âge médian est de 3 ans (IQ: 1-6), ce qui laisse supposer, dans ce dernier cas, qu'il s'agirait plutôt de cas de maladie de Kawasaki.

La classe d'âge la plus touchée est celle des 5-9 ans qui regroupe 36 % des cas répertoriés.

Tableau 3 : Répartition par classes d'âge des cas de « PIMS » répertoriés depuis mars 2020 (source : Santé publique France, données non publiées)

Groupe d'âge	<1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	≥15 ans
Nombre de cas	22	153	199	146	38
%	4	27	36	26	7
Incidence pour 100 000	3,18	5,20	4,89	3,42	1,51
N (données INSEE)*	N=691 754	N=2 940 914	N=4 069 407	N=4 260 811	N=2 513 338

* Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires à fin février 2021)

Un séjour en réanimation a été nécessaire pour 230 enfants (41 %) et en unité de soins critiques pour 141 (25 %). Les autres enfants ont été hospitalisés en service de pédiatrie. Parmi les 486 patients pour lesquels le lien avec la COVID-19 était possible, probable ou confirmé, les PIMS étaient associés à une myocardite pour 348 cas (72 %) ; un enfant âgé de 9 ans est décédé dans un tableau d'inflammation systémique avec myocardite. Parmi les 72 patients sans lien établi avec la COVID-19, une myocardite n'a été retrouvée que pour 5 d'entre eux.

La distribution hebdomadaire des cas de PIMS et de Covid-19 (figure 2) montre un pic des cas de PIMS environ 5 semaines après les pics de cas Covid-19.

¹⁶ Le lien d'un cas de « PIMS » avec la Covid19 est soit confirmé (avec une PCR et/ou sérologie positive), soit probable (lien avec un cas positif vis à vis du Covid19 et/ou image de TDM en faveur, quelle que soit la biologie), soit possible sur une symptomatologie multi-systémique évocatrice sans les caractéristiques des cas confirmés ou probables. Le lien est « non établi » si n'existe aucune des caractéristiques précitées).

La répartition géographique montre une concentration des cas en Ile de France (230/558, soit 41,2 %), en Auvergne-Rhône Alpes et Provence-Alpes-Côte d'Azur (72 cas, soit 12,9 % pour chacune de ces régions) et en région Grand Est (42 cas, 7,5 %).

Figure 2 : Distribution hebdomadaire des cas de PIMS et des cas de Covid-19 (tout âge) par semaine d'hospitalisation, France, données arrêtées au 25 mai 2021) d'après Santé publique France, 2021 (46)

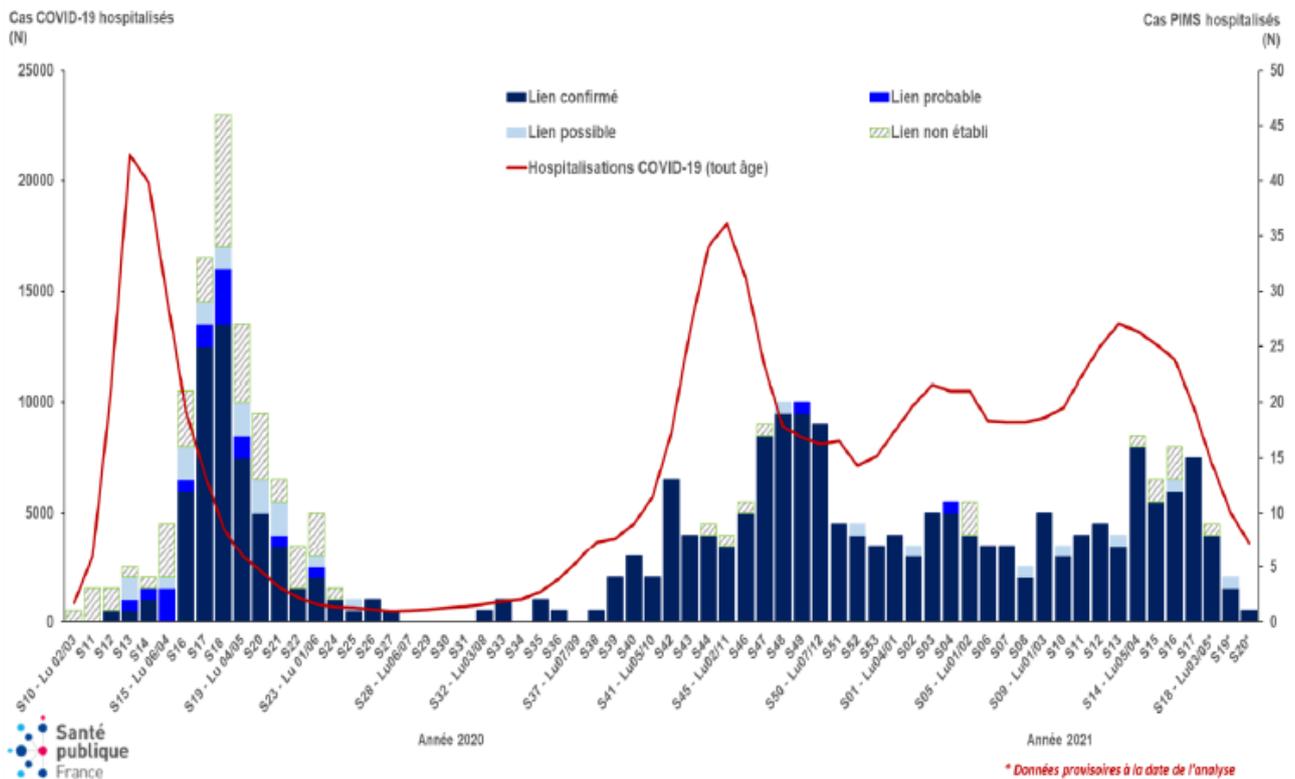


Tableau 4 : Nombre de cas de PIMS par région en fonction de leur lien avec le SARS-CoV-2, du 02 mars 2020 au 16 mai 2021, France (source : Santé publique France, données non publiées)

Régions métropolitaines	Lien confirmé	Lien probable	Lien possible	Lien non établi	Total
Auvergne-Rhône-Alpes	56	3	2	11	72
Bourgogne-Franche-Comté	9	1	0	2	12
Bretagne	8	0	1	1	10
Centre-Val de Loire	3	0	2	0	5
Corse	0	0	0	0	0
Grand Est	36	2	2	3	43
Hauts-de-France	6	0	2	0	8
Île-de-France	181	8	10	31	230
Normandie	12	1	2	5	20
Nouvelle-Aquitaine	22	1	1	4	28
Occitanie	13	0	0	1	14
Pays de la Loire	11	1	2	6	20
Provence-Alpes-Côte d'Azur	60	1	5	6	72
Régions ultramarines					
Guadeloupe	6	1	1	2	10
Guyane	1	0	0	0	1
Martinique	1	0	0	0	1
La Réunion	0	0	0	0	0
Mayotte	12	0	0	0	12
Total	437	19	30	72	558

2.3.2.5. Données sur les cas en milieu scolaire et les fermetures d'école (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées)

Les données du ministère français de l'Education nationale confirment la très faible contamination des enseignants (0,09 à 0,18 % de l'ensemble des personnels) et le très faible nombre de classes ou écoles fermées depuis la rentrée scolaire de septembre 2020 (respectivement 0,06-0,2 % et 0,14-0,04 % de l'ensemble des classes et écoles). A noter qu'en février 2021, un renforcement des mesures de fermeture de classe a été mis en place spécifiquement pour les variants dits «sud-africain» et «brésilien», dont la circulation est minoritaire mais qui présente des risques concernant la protection immunitaire et l'efficacité vaccinale.

Figure 3 : Nombre de structures fermées (collèges et lycées), par semaine, depuis septembre 2020 (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées)

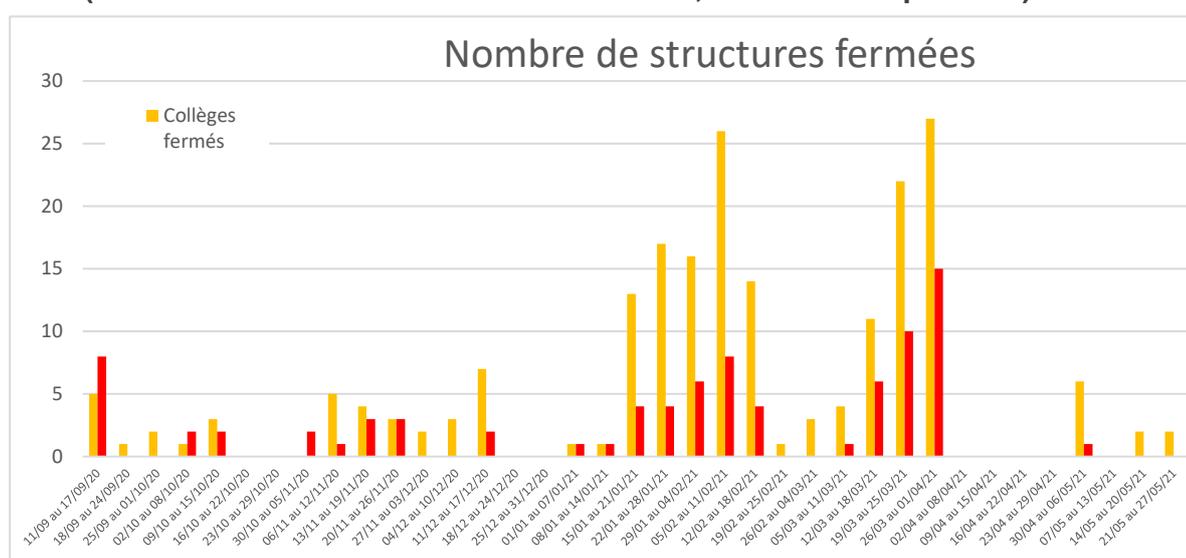
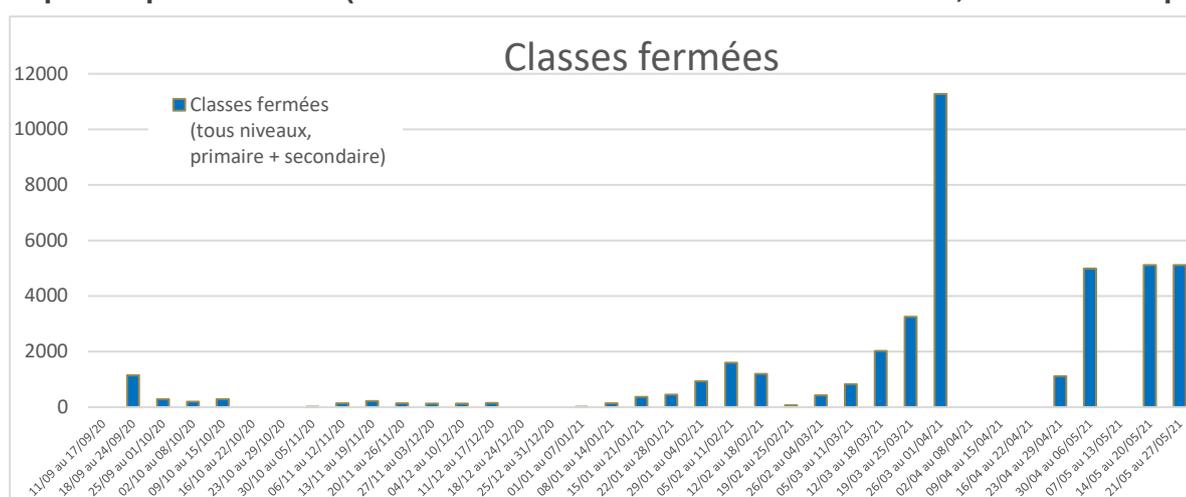


Figure 4 : Nombre de classes fermées (tous niveaux : primaire et secondaire), par semaine, depuis septembre 2020 (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées)



Conclusion :

Les données épidémiologiques montrent que :

- D'un point de vue général, les indicateurs épidémiologiques chez les enfants sont parallèles à l'évolution de l'épidémie chez les adultes.
- Actuellement ces indicateurs s'améliorent dans toutes les classes d'âge et le taux d'incidence des cas confirmés est en diminution avec, en parallèle, une couverture vaccinale en progression, même si la pression hospitalière reste importante.
- Depuis le début de l'épidémie, le fardeau de la Covid-19 (en termes d'hospitalisation classique, en soins intensifs et de décès) est faible chez les enfants comparativement à celui des adultes (les enfants représentent moins de 2 % du total des hospitalisations classiques et moins de 1 % des hospitalisations en soins critiques et seulement 10 décès comme imputables à la COVID-19 ont été répertoriés chez les enfants depuis le début de l'épidémie dont 8 sont survenus chez des enfants présentant des facteurs de risque médicaux).
- Concernant les « PIMS », 558 cas ont été répertoriés, la classe d'âge la plus touchée étant celle des 5-9 ans (regroupant 36 % des cas) et 33 % l'ont été chez des enfants de plus de 10 ans. La mortalité liée à ce syndrome est faible et la guérison complète intervient dans la plupart des cas.

2.4. Données sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les enfants et adolescents

La dynamique de transmission du virus chez les enfants et adolescents entre eux ou aux adultes n'est pas encore totalement comprise, pas plus que son impact sur le fardeau de la maladie dans la communauté. De nombreuses études et plusieurs revues de la littérature ont tenté d'évaluer l'impact de la transmission du virus par les enfants ou les adolescents dans leur établissement scolaire ou dans leur communauté, mais les résultats sont variables d'une étude à l'autre. En outre, il existe une hétérogénéité importante dans les méthodes de ces différentes études, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Cette revue met en avant la littérature récemment publiée en essayant d'inclure autant d'études que possible. Au début de la pandémie, on a supposé que la transmission pédiatrique du SARS-CoV-2 pouvait être aussi importante pour la transmission communautaire que d'autres virus respiratoires tels que la grippe saisonnière (47), et par la suite, de nombreux commentaires ont évoqué cette possibilité, envisageant les ramifications potentielles pour l'atténuation et le contrôle des épidémies. Toutefois, des publications plus récentes ont permis d'analyser de nombreux rapports de cas, des études transversales et d'autres données afin de mieux comprendre le potentiel de transmission pédiatrique du SARS-CoV-2.

Une récente revue de la littérature publiée sur la transmission chez les enfants et les adolescents souligne la rareté des données dans ce domaine (48). Elle a pris en compte toutes les études en langue anglaise publiées dans PubMed et les prépublications publiées dans medRxiv antérieures au 11 août 2020, où l'infection ou la transmission a été confirmée par PCR ou sérologie du SARS-CoV-2. Au total, 67 publications ont été retenues dans une analyse qualitative, dont 21 ont également été incluses dans une analyse quantitative.

Sept études ont abordé la traque des contacts où un enfant ou un adolescent était vraisemblablement le cas index dans un groupe de ménages. Les évaluateurs ont fait remarquer que cela n'avait pas pu être confirmé en raison des symptômes légers ou même absents des enfants ou des adolescents

infectés, ce qui a empêché l'enquête définitive sur le cas index pour chaque groupe, mais dans ces sept études, il était plausible de considérer un enfant ou un adolescent comme le cas index. Ces études ont été utilisées dans une méta-analyse des taux d'attaque secondaire (*Secondary attack rates-SAR*) pour les cas index adultes et pédiatriques. L'analyse rapporte un SAR global de 12,32 % [IC 95 % : 8,29 ; 16,35] pour les cas index adultes, avec un I2 de 97,7 % indiquant une grande hétérogénéité entre les études considérées. Ce SAR est similaire au SAR pour les cas index pédiatriques, 13,40 % [IC 95 % : 5,69 ; 21,11], avec un I2 de 97,7 %, ne démontrant pas de différence de SAR entre les clusters des cas index adultes et pédiatriques. Les SAR pour les cas index pédiatriques variaient de 0,40 % [IC 95 % : 0,09 ; 0,72] chez les enfants âgés de 18 ans et moins en Corée du Sud à 43,55 % [39,57 ; 47,53] chez les enfants âgés de 6 à 17 ans aux États-Unis. Aucune des études n'a rapporté un SAR pour les adolescents uniquement. Un facteur limitant pour cette méta-analyse est que toutes les études avaient des échantillons de petite taille.

L'analyse a également porté sur des études menées en Allemagne (49) et en Suisse (50), qui ont évaluées les charges virales nasopharyngées chez des enfants et des adultes infectés par le SARS-CoV-2 (en tant que corrélat de la contagiosité), montrant que celles-ci étaient comparables.

Plusieurs études de séroprévalence ont fait état d'un taux plus faible des anticorps chez les enfants âgés de moins de 10 ans par rapport aux enfants âgés de 10 à 20 ans (51-54). A noter que les écoles étaient fermées sur la période pendant laquelle ont été menées ces études, ce qui a pu réduire l'exposition au virus dans cette population. Aucune étude n'a pu déterminer à quel âge la susceptibilité des enfants correspondrait à celle des adultes.

L'analyse a signalé l'absence de foyers épidémiques dans les écoles maternelles et les jardins d'enfants, et les taux de positivité étaient plus faibles chez les enfants par rapport aux adultes au cours de la deuxième vague d'infections dans les pays européens. Ceci suggère que les jeunes enfants ne peuvent pas être considérés comme des vecteurs majeurs du virus. La contribution des adolescents à la transmission virale n'est cependant pas claire.

Une autre revue de la littérature menée par les CDC (55) a conclu que les mécanismes biologiques qui sous-tendent la moindre sensibilité des enfants à l'infection par le SARS-CoV-2 ne sont pas clairs ; les mécanismes proposés comprennent une moindre expression des récepteurs ACE2 dans les voies respiratoires, et des différences liées à l'âge dans la réponse immunitaire au SARS-CoV-2. Cependant, il semblerait aussi que les enfants présentent généralement un risque plus faible d'expositions cumulées et une probabilité plus faible de subir des tests par rapport aux adultes. Ces facteurs contribuent à la difficulté d'évaluer l'impact potentiel de la transmission pédiatrique sur la dynamique des épidémies locales.

Il a été démontré que la séroprévalence chez les enfants sont similaires à ceux des adultes (56) et que les différences apparentes de sensibilité entre les enfants et les adultes dans la communauté ne sont pas dues à des différences dans l'accès aux tests sérologiques, mais au fait que les enfants présentent des symptômes relativement légers ou qu'ils sont plus susceptibles d'être asymptomatiques que les adultes (57). Les jeunes enfants de moins de 10 ans seraient peut-être moins susceptibles d'être infectés que les adolescents (58-60), selon les données de positivité des tests comparant les enfants, les adolescents et les adultes (58, 61, 62) et selon les études de recherche de cas contacts. Ceci est également confirmé par certaines données de séroprévalence dans la population (58, 61). La susceptibilité d'un individu à l'infection et la proportion de personnes infectées présentant des symptômes augmentent généralement avec l'âge (57).

Si l'on considère la transmission du SARS-CoV-2 dans les écoles, peu de données ont été publiées démontrant une association entre la fréquentation des écoles et la transmission dans la communauté. Les augmentations observées de l'incidence chez les enfants d'âge scolaire et la réouverture des

écoles ont tendance à précéder les augmentations observées de la transmission du SARS-CoV-2 dans la communauté (63). Des foyers épidémiques ont été rapportés en milieu scolaire (64, 65) et, en effet, une transmission secondaire peut se produire dans les écoles lorsque les gestes barrière ne sont pas correctement mis en œuvre ou suivis (66), mais la transmission en milieu scolaire est généralement plus faible que celle observée dans la communauté lorsque les gestes barrière sont en place (67). Les données montrent que la transmission entre adultes dans les écoles est plus fréquente qu'entre élèves, d'élèves à adultes ou d'adultes à élèves (67-70) et que la transmission entre élèves est rare (68, 71). L'expérience de la réouverture des écoles en Israël à l'été 2020 ne peut être ignorée (deux élèves infectés dans des lycées ont conduit à une épidémie de 153 cas chez des adolescents et 25 cas chez des adultes), mais il est important de noter que cette épidémie est survenue alors que les gestes barrière étaient également levés dans la communauté, et que le port du masque facial n'était pas obligatoire à l'époque en raison d'une canicule (66).

L'analyse effectuée par les CDC (55) conclut que la transmission du SARS-CoV-2 dans les écoles est associée à la transmission communautaire, et que lorsque l'incidence est élevée dans la communauté, la transmission peut se produire dans les écoles. La transmission entre adolescents dans les écoles est moins fréquente que la transmission entre adultes dans les écoles, mais la capacité d'un individu à être infecté et à transmettre le SARS-CoV-2 augmente avec l'âge.

Une troisième revue récente s'est concentrée sur les publications de 2020 concernant la transmission, la présentation clinique, les complications et les facteurs de risque de la Covid-19 dans les populations pédiatriques (72). Une revue des publications sur la transmission au sein des foyers a rapporté que la principale source d'infection au sein des foyers est constituée par les adultes, et que le risque de contagion aux enfants est plus faible que celui des adultes vivant dans le même foyer (73, 74). Cette analyse est en contradiction avec une analyse de 59 000 contacts de 5 700 cas index qui a montré que le SAR était de 11,8 % pour tous les contacts familiaux, mais qu'il variait selon l'âge du cas index, augmentant à 18,6 % pour les enfants et adolescents de 10 à 19 ans et diminuant à 5,3 % pour les enfants de moins de 10 ans (75).

En ce qui concerne la transmission en milieu scolaire, l'étude de Siebach *et al.* (72) aboutit à une conclusion similaire concernant les données relatives à la source primaire de transmission en milieu scolaire, à savoir les adultes de l'école plutôt que les élèves. Des données provenant de la Corée du Sud (76), de l'Angleterre (67), de l'Irlande (77) et de l'Allemagne (78) font état soit d'une incidence plus élevée du SARS-CoV-2 chez le personnel plutôt que chez les élèves lors d'épidémies en milieu scolaire, soit d'une absence de transmission secondaire dans les études de recherche des cas contacts entre les élèves exposés.

L'analyse conclut que les enfants ne semblent pas être les principaux responsables de la transmission du SARS-CoV-2 à la maison ou à l'école. Des foyers épidémiques peuvent survenir dans les écoles, sous l'impulsion de cas index pédiatriques, comme en Israël en mai 2020 (66) mais, comme mentionné précédemment, cela s'est également produit à une époque où les gestes barrière étaient fortement relâchés.

Une analyse de Santé publique France publiée en avril 2021, discute du rôle des enfants et des écoles dans la dynamique de la transmission du SARS-CoV-2 (79). En semaine 42, alors que les écoles étaient encore ouvertes, le risque relatif d'avoir un test PCR positif (avec les adultes comme référence) était de 0,46 [IC 95 % : 0,44 ; 0,49] pour les enfants jusqu'à 5 ans et de 0,69 [IC 95 % : 0,68 ; 0,70] pour les enfants âgés de 6 à 17 ans (80). Ces données montrent à la fois que les enfants de tous âges sont moins susceptibles d'avoir un test PCR positif, mais aussi que les enfants âgés de 6 à 17 ans sont plus susceptibles d'avoir un test PCR positif que les enfants plus jeunes. En outre, les rapports des taux d'incidence (rapportés aux adultes) étaient de 0,09 [IC 95 % : 0,08 ; 0,09] pour les enfants

âgés de 5 ans et moins, de 0,31 [IC 95 % : 0,30 ; 0,32] pour les enfants âgés de 6 à 10 ans, de 0,64 [IC 95 % : 0,63 ; 0,66] pour les enfants âgés de 11 à 14 ans et de 1,07 [IC 95 % : 1,05 ; 1,10] pour les adolescents âgés de 15 à 17 ans. Ces données montrent que les taux d'incidence augmentent avec l'âge. Selon les auteurs de cette étude, ces données confirment l'hypothèse selon laquelle la transmission chez les enfants et les adolescents reste faible par rapport aux adultes, et que l'augmentation de l'incidence du SARS-CoV-2 chez les adultes n'a eu qu'un impact différé sur la population pédiatrique, ce qui confirme également l'idée que cette population transmet moins bien la maladie.

La revue a également mis en évidence une étude prospective de Catalogne qui a rapporté des taux d'attaque secondaire dans des groupes de foyers avec des cas chez des enfants âgés de moins de 16 ans (81). Parmi 1 040 patients atteints de Covid-19 âgés de moins de 16 ans, plus de 70 % étaient secondaires à un cas adulte tandis que 7,7 % des cas pédiatriques étaient le cas index du foyer. Les auteurs de cette étude ont conclu que les enfants étaient rarement à l'origine des cas groupés dans les foyers et qu'ils étaient plus susceptibles d'avoir contracté l'infection auprès des adultes de leur foyer que de transmettre l'infection à leur foyer, ce qui suggère que les interventions visant les enfants pourraient avoir un faible impact sur la réduction de la transmission du SARS-CoV-2 dans la communauté.

Une contribution importante à la littérature est le rapport intermédiaire de l'étude ComCor publié par l'Institut Pasteur en mars 2021 (82) qui analyse à la fois le lieu et la circonstance de contamination pour 8 702 cas de Covid-19 en France, ainsi que plus de 10 000 contacts uniques de ces cas. L'analyse intermédiaire multivariée montre que le fait d'avoir un enfant scolarisé représente un risque accru d'infection pour les adultes du foyer, plus précisément une augmentation de 39 % si l'enfant est gardé par un(e)assistant(e) maternel(le), une augmentation de 27 % si l'enfant est scolarisé au collège et une augmentation de 29 % si l'enfant est scolarisé au lycée. Il n'y a pas d'augmentation du risque d'infection pour les adultes du foyer si l'enfant fréquente l'école primaire. Cependant, il est important de noter que l'enfant scolarisé n'est pas identifié comme source de la contamination dans le foyer.

La proportion d'adultes ayant contracté l'infection par le SARS-CoV-2 au domicile d'un enfant est passée de 24 % en octobre 2020 à 33 % en janvier 2021. Cependant, la grande majorité (entre 65,4 % et 73,6 %, selon la période de l'étude) des contaminations avec une source connue est attribuable à des contacts âgés de 25 ans et plus. Pour les contacts âgés de 12 à 14 ans, la proportion de contaminations est comprise entre 3,6 % et 5,7 %, et pour les contacts âgés de 15 à 18 ans, la proportion de contaminations est comprise entre 5,9 % et 6,9 %, selon la période de l'étude.

Une enquête sur les symptômes de la maladie COVID-19 menée aux Etats-Unis a donné des résultats similaires à ceux de l'étude ComCor en France concernant une association entre le fait de vivre dans un foyer avec un enfant scolarisé à temps plein et un risque accru de déclarer une maladie de type COVID-19 (définie comme une fièvre d'au moins 100 degrés Fahrenheit, accompagnée d'une toux, d'un essoufflement ou d'une difficulté à respirer), avec un odds ratio ajusté de 1,38 [IC 95 % : 1,30 ; 1,47] (83). Lorsque les résultats ont été stratifiés par niveau de classe, la force des associations a augmenté avec le niveau de classe, ce qui indique que le risque qu'un membre du foyer déclare une maladie comme le COVID-19 augmente avec le fait de vivre avec des enfants de groupes d'âge plus élevés dans un enseignement à temps plein. Ces résultats ne démontrent pas une relation de cause à effet entre l'infection par le SARS-CoV-2 et le fait de vivre avec des adolescents, mais l'enquête a ensuite fait état de résultats supplémentaires concernant une diminution de cette association lorsque différents gestes barrières dans les écoles et la communauté étaient en place, comme le dépistage quotidien des symptômes et le port obligatoire de masques par les enseignants dans les écoles. Le risque disparaissait lorsque sept gestes barrières ou plus étaient mis en place à l'école.

Un rapport du *Department for Education* britannique (84) indique que la transmission peut se produire dans les écoles et autres établissements d'enseignement, conformément à d'autres rapports publiés

en France (52), en Israël (66) et au Royaume-Uni (67), mais il n'y a pas de preuve solide quant au fait que la transmission en milieu scolaire entraîne la transmission dans la communauté locale. Le taux de transmission dans les écoles et autres établissements d'enseignement reflète plutôt le taux de transmission dans la communauté locale. Le rapport traite de la réduction de la transmission chez les enfants en Angleterre après la fermeture des écoles pour les vacances de mi-terme, puis de l'augmentation de la transmission chez les enfants après la réouverture de ces écoles, ce qui est cohérent avec l'idée que l'ouverture des écoles augmente la transmission chez les enfants. Le rapport ne tente pas de quantifier l'impact de la fermeture des écoles sur la transmission dans les écoles ou dans la communauté.

Conclusion :

La littérature publiée sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents montre jusqu'à présent que la transmission dans ce groupe d'âge n'est pas un facteur majeur de transmission dans la communauté, mais il est néanmoins important de ne pas ignorer le fait qu'en l'absence de gestes barrière comme la distanciation sociale et les masques faciaux, la transmission dans ce groupe d'âge peut se produire et a conduit à des épidémies localisées dans certaines circonstances. L'expérience d'Israël, en particulier, souligne la nécessité de maintenir les gestes de barrière dans les écoles et d'éviter la fréquentation scolaire à tout signe de maladie.

Plusieurs revues systématiques de la littérature ont été publiées depuis que l'OMS a déclaré la pandémie et toutes les analyses portant sur la transmission au sein du foyer indiquent 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. Cette analyse est rassurante, mais sans comprendre pleinement pourquoi les adolescents semblent moins impliqués dans la transmission au sein du foyer, il convient d'être prudent et de ne pas écarter la possibilité d'une transmission au moins limitée qui serait passée inaperçue dans les foyers en raison de l'absence de tests ou de l'incapacité à identifier un cas index adolescent, en raison de la probabilité accrue d'infection asymétrique par rapport aux membres plus âgés du foyer. Il est important de noter aussi que certaines preuves du contraire sont apparues, notamment l'étude ComCor en France et l'étude de Lessler *et al.* aux États-Unis qui ont toutes deux fait état d'un risque accru en cas de déclaration de symptômes conformes au COVID-19 et de vie avec un enfant scolarisé en personne.

La transmission en milieu scolaire a été étudiée dans plusieurs revues systématiques : la source de transmission tend à se porter sur les adultes plutôt que sur les jeunes élèves. De plus, les études qui ont estimé l'incidence de la maladie dans les écoles, ont signalé une incidence plus élevée chez les adultes que chez les élèves. La transmission en milieu scolaire ne semble pas être à l'origine de la transmission dans la communauté, contrairement à d'autres maladies respiratoires infectieuses comme la grippe saisonnière. Il semble plutôt que l'inverse soit vrai, c'est-à-dire que des niveaux élevés de transmission dans la communauté peuvent entraîner une transmission en milieu scolaire par l'intermédiaire des adultes qui travaillent dans les écoles. L'expérience israélienne nous incite toutefois à la prudence, en démontrant l'importance de maintenir, autant que possible, les gestes barrière jusqu'à ce que la transmission dans la communauté ait été minimisée.

Il est important de noter que de nombreuses études citées dans les examens systématiques pris en compte dans cette revue ont été publiées avant l'émergence des variants du SARS-CoV-2, ce qui peut modifier la dynamique de la transmission dans les différents groupes d'âge. En utilisant les données publiées à ce jour sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents, on peut dire

que les adolescents peuvent jouer un rôle dans la transmission communautaire ou à l'école mais que les données sont très hétérogènes.

C'est aussi possible que le rôle des adolescents dans la transmission va évoluer avec l'augmentation de la couverture vaccinale des adultes, mais peu d'études dans la littérature ont abordé cette question.

2.5. Facteurs de risque de formes graves et d'exposition chez les enfants et adolescents

La HAS a analysé les données disponibles sur les facteurs de risque de formes graves à partir des données de surveillance françaises (cf. § 1.3) et d'une revue (quasi systématique) de la littérature. Les données identifiées concernant les facteurs de risque de forme grave de Covid-19 chez l'enfant et l'adolescent sont très parcellaires et de faible qualité (échantillons de faible effectif, données manquantes).

2.5.1. Facteurs de risque de formes graves

Données françaises

L'étude rétrospective de l'équipe française de Necker (85) avait pour objectif de décrire les formes graves de Covid-19 survenues entre le 10 février et le 20 avril 2020 à partir des dossiers médicaux. Sur les 27 enfants analysés (âge médian de 6 ans [0,2-17,8], 19 (70%) présentaient des comorbidités d'ordre neurologiques (n=7), respiratoires (n=4), ou présentaient une drépanocytose (n=4). Les maladies neurologiques comprenaient des encéphalopathies épileptiques (n=4) ; il y avait 1 cas de maladie génétique et 1 de maladie métabolique ; les maladies respiratoires étaient une maladie broncho-pulmonaire chronique obstructive (n=1), un asthme (n=1), et une maladie pulmonaire chronique (n=2).

L'étude prospective réalisée par la même équipe (32) décrite précédemment (cf. § 1.2.1.2) avait pour objectif de caractériser les enfants et les adolescents atteints par un syndrome inflammatoire multisystémique de type Kawasaki, et d'évaluer une éventuelle association avec une infection aiguë par le SARS-CoV-2. Au total, 21 enfants et adolescents ont été hospitalisés entre le 27 avril et le 11 mai 2020. D'âge médian de 7,9 ans [3,7-16,6], ils ont été admis en soins intensifs et présentaient un syndrome de Kawasaki (n=12) ou une myocardite (n=16). Les auteurs ont conclu que ces patients présentaient des caractéristiques différentes du syndrome classique de Kawasaki, et que ce syndrome inflammatoire multisystémique (associé à des symptômes gastrointestinaux aigus, une instabilité hémodynamique et des myocardites) semblait plus fréquent chez les enfants d'origine africaine (57 %).

Données internationales

Revue de la littérature

L'équipe canadienne de Tsankov (86) a réalisé une méta-analyse sur la base d'une revue systématique de la littérature (PRISMA) réalisé de janvier à octobre 2020, afin d'évaluer l'effet des comorbidités sur la sévérité de la Covid-19 chez l'enfant et l'adolescent. Au total, 42 études portant sur 275 661 enfants sans comorbidité et 9 353 enfants avec comorbidités ont été incluses. Une Covid-19 sévère (avec ou sans admission en unité de soins intensifs) était survenue chez 5,1 % des enfants atteints de comorbidités et 0,2 % des enfants sans comorbidité. L'analyse des effets aléatoires a révélé un risque plus élevé de Covid-19 sévère chez les enfants atteints de comorbidités que chez les enfants en bonne santé avec un RR=1,79 [IC à 95 % 1,27-2,51] (I² = 94 %). Les enfants atteints de comorbidités avaient également un risque plus élevé de mortalité associée à la Covid-19 avec un RR=2,81 [IC à 95 % 1,31-6,02] (I² = 82 %). Les enfants obèses avaient un RR=2,87 [IC à 95 % 1,16-7,07] (I² = 36 %).

La revue systématique de Hoang *et al.* (87), réalisée entre décembre 2019 et mai 2020 (PRISMA), a permis de retenir 131 études (essentiellement de petites séries de cas ou des études de cas) concernant 7 780 patients pédiatriques (moyenne d'âge de 8,9 ans) présentant une PCR positive au SARS-CoV-2. Seules 20 études ont rapporté une comorbidité chez ces patients (n=655), il s'agissait : majoritairement d'une immunosuppression (71/655, soit pour 30,5 % des cas), d'une pathologie respiratoire

(49/655, soit pour 21 % des cas) ou cardiovasculaire (32/655, soit pour 13,7 % des cas), d'une malformation congénitale (25/655, soit pour 10,7 % des cas), d'une pathologie hématologique (8/655, soit pour 3,8 % des cas) ou neurologique (8/655, soit pour 3,4 % des cas), d'une obésité (8/655, soit pour 3,4 % des cas), ou encore plus rarement d'antécédents de prématurité, de pathologie métabolique, rénale ou gastrointestinale (non spécifiée dans 17 cas). Parmi les 11 cas de patients remplissant les critères diagnostiques d'un PIMS (les auteurs soulignent que les données étaient souvent manquantes), 3 présentaient une comorbidité (non précisée).

La revue systématique de Williams *et al.* (88) a retenu 28 études incluant 5 686 sujets présentant une infection avérée au SARS-CoV-2. Elle s'est focalisée sur les 108 patients ayant présenté une forme grave ou ayant nécessité une ventilation mécanique, or les antécédents médicaux n'étaient disponibles que pour seulement 48 d'entre eux. Les comorbidités identifiées dans 75 % des cas, comprenaient notamment : une pathologie cardiaque (la plus fréquente avec 11/48, soit pour 23 % d'entre eux), une obésité (7/48, soit 15 % d'entre eux), une pathologie neurologique (5/48, soit 10 % d'entre eux), un asthme (5/48, soit 10 % d'entre eux), une immunodéficiência (3/48, soit 6 % d'entre eux), une trisomie 21 (2/48, soit 4 % d'entre eux), une prématurité (2/48, soit 4 % d'entre eux). Sur les 17 sujets décédés, les antécédents médicaux ont été rapportés dans 12 cas, et 8/12 (75 %) avaient des comorbidités (non précisées) et 4/12 (25 %) n'en avaient pas.

Etudes de cohorte

Une cohorte rétrospective nord-américaine a inclus 451 enfants et adolescents (âge médian de 11 ans [0-23]) positifs au SARS-CoV-2, entre le 15 mars et le 8 juillet 2020 au *Children's Hospital Colorado* (89), dont 70 % étaient symptomatiques, 21 % ont été hospitalisés et 3,5 % admis en soins intensifs. Au total, 45 % des enfants et adolescents présentaient au moins une comorbidité (la plus fréquente était une pathologie pulmonaire pour 16,7 %, gastrointestinale pour 10,8 %, ou neurologique pour 10,6 %). Parmi les 211 enfants pour lesquels l'IMC a été calculée, 45 % présentaient un surpoids (poids compris entre le 85^e et le 95^e percentile), 30 % une obésité (\geq au 95^e percentile), alors qu'elle est de 10,7 % chez les 10-17 ans dans le Colorado, et 11 % une obésité sévère (\geq 120 % du 95^e percentile). Parmi les 66 enfants et adolescents symptomatiques pour la Covid-19 hospitalisés, 55 % ont nécessité un recours à une assistance ventilatoire et 17 % ont été admis en soins intensifs. Des analyses multivariées ont montré que les facteurs prédictifs d'une hospitalisation étaient les âges extrêmes (de 0 à 3 mois ou $>$ 20 ans) avec respectivement un *odds ratio* ajusté (aOR) de 7,86 avec IC95 % [3,0–20,4] ($p < 0,0001$) et de 5,1 avec IC95 % [1,2–20,7] ($p = 0,03$) ; des antécédents de prématurité (aOR de 3,48 avec IC95 % [1,1–11,4] ; $p = 0,04$) ; la présence de comorbidités dont l'immunodéficiência (aOR de 3,47 avec IC95 % [1,5–8,1] ; $p = 0,004$), une pathologie gastrointestinale (aOR=2,71 IC95 % [1,3–5,7] avec $p = 0,009$), un diabète (aOR de 6,6 avec IC95 % [1,1–39,8] ; $p = 0,04$), un asthme (aOR de 2,17 avec IC95 % [1,1–4,5] ; $p = 0,04$) ; ou des symptômes spécifiques à l'admission (pas d'analyse multivariée réalisée pour l'obésité). Les âges extrêmes, l'asthme, la pathologie gastrointestinale et des symptômes spécifiques à l'admission étaient également prédictifs d'un recours à une assistance ventilatoire. Des taux élevés de CRP étaient associés au recours aux soins intensifs (OR de 1,2 avec $p = 0,02$).

Dans une cohorte de 102 enfants hospitalisés entre le 24 mars et le 20 août 2020 aux Etats-Unis précédemment décrite (cf. § 1.2.1.2), Pinninti *et al.* (21) ont évalué la corrélation entre la charge virale et l'âge des enfants, la sévérité de la Covid-19 et le nombre de comorbidités. Parmi les 53 % d'enfants présentant des comorbidités, 35,3 % en rapportaient une seule et 17,6 % avaient plus d'une comorbidité ; l'affection la plus fréquente était l'obésité (avec 20/102, soit 19,6 %) ; des comorbidités notables étaient le diabète de type 1 ou 2 (13,7 %), une maladie chronique ou un asthme (11,7 %) ou encore

une immunodéficience (11,7 %). Cependant les enfants présentant des comorbidités n'étaient pas plus à risque de développer une forme modérée à sévère comparativement aux enfants sans comorbidités ($p=0,14$). Il n'a pas été observé d'association entre la charge virale de SARS-CoV-2 au niveau du tractus respiratoire et la sévérité de la Covid-19.

Enfin, dans la cohorte prospective monocentrique décrite précédemment (cf. § 1.2.1.3) (45), constituée d'enfants (≤ 18 ans) admis avec une Covid-19 confirmée, des symptômes persistants ont été signalés chez 126/518 participants (24,3 %) parmi lesquels une fatigue (53 participants, 10,7 %), des troubles du sommeil (36 participants, 6,9 %) et des problèmes sensoriels (29 participants, 5,6 %). Des symptômes multiples ont été ressentis par 44 participants (8,4 %). Les facteurs de risque de symptômes persistants étaient : l'âge « 6-11 ans » (OR=2,74 (IC95 % : 1,37 à 5,75)) et « 12 à 18 ans » (OR=2,68 (IC95 % : 1,41 à 5,4)) et des antécédents de maladies allergiques (OR=1,67 (IC95 % : 1,04 à 2,67)).

A partir d'un registre de données portant sur des adolescents mexicains ($n=21\ 161$) âgés de moins de 18 ans, positifs pour le SARS-CoV-2 (90), les facteurs de risque associés à une hospitalisation ou une admission en soins intensifs ont été étudiés. Les comorbidités les plus fréquemment rencontrées étaient l'immunodéficience (3,8 %), l'asthme (3,8 %) et l'obésité (3,1 %). L'immunodéficience, dont le ratio de prévalence ajusté (aPRs) était de 0,773 avec un IC à 95 % (0,66-0,88) était associée à 23 % des infections, alors que l'obésité augmentait cette probabilité de 39 % (aPR: 1,390 avec IC à 95 % (1,25-1,53)). L'immunodéficience était 4 fois plus associée (aPR: 3,9 avec IC à 95 % (1,14-6,69)) aux taux de pneumonie liés à la Covid-19 et 8 fois plus à une admission pour PIMS (aPR: 8,774 avec IC à 95 % (6,01-11,49)). De plus, le risque d'être hospitalisé en cas de positivité pour le SARS-CoV-2 était 7 fois plus élevé (aPR: 7,746 avec IC à 95 % (4,12-11,36)) chez des enfants atteints d'hypertension et 5 fois plus élevé chez des enfants atteints de maladies chroniques rénales (aPR: 5,8 avec IC à 95 % (2,4-9,3)). D'autres maladies chroniques étaient moins associées à l'aggravation de la Covid-19, comme les maladies cardiovasculaires (1,7 %), l'asthme, et le diabète de type 1 (0,6 %).

Population particulière

Dans une étude observationnelle (91), réalisée à partir des données d'un registre de la Société italienne d'endocrinologie et de diabète pédiatrique (ISPED) constitué d'enfants et d'adolescents diabétiques suivis ($n= 15\ 500$), et celles de trois autres centres en Espagne ($n=734$), en Chine ($n=121$) et aux Etats-Unis ($n=755$), seuls 11 enfants, âgés de 8 à 17 ans, ont été répertoriés atteints de Covid-19 avec une PCR positive au SARS-CoV-2, sur une période de mars à août 2020. Au total, 6 enfants étaient asymptomatiques, et les autres ont présenté des symptômes modérés. Trois hospitalisations ont été rapportées parmi ces 11 cas, dont 2 étaient liées au diabète et non à une complication due à la covid-19.

Une étude observationnelle internationale (92) a permis de collecter les cas d'infection par le SARS-CoV-2 chez des enfants atteints de mucoviscidose à partir d'un registre du *Global Harmonization Group* constitué dans 13 pays (comprenant environ 40 000 enfants), entre février et août 2020. L'analyse a porté sur 105 enfants symptomatiques (d'âge médian de 10 ans) qui ont été pris en charge en majorité (71 %) durant leur Covid-19. Parmi les 24 cas hospitalisés, 6 ont nécessité une supplémentation en oxygène et 2 une ventilation non invasive. Les enfants hospitalisés avaient une fonction pulmonaire diminuée et un faible IMC (scores Z). Un enfant est décédé 6 semaines après avoir été testé positif au SARS-CoV-2 suite à une dégradation de son état, mais jugé sans lien avec la Covid-19. Ces résultats observationnels suggèrent que l'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants atteints de

mucoviscidose est habituellement associée à une maladie bénigne chez ceux qui n'ont pas de maladie pulmonaire grave préexistante.

2.5.2. Inégalités socio-économiques

La revue de la littérature permet, en l'état actuel des données disponibles, de considérer que les facteurs socio-économiques et la précarité influencent le risque d'infection par le SARS-CoV-2 et potentiellement aussi le risque de forme grave de Covid-19 chez l'adulte.

L'étude cas-témoin nord-américaine de Javalkar *et al.* (93), a permis de caractériser les inégalités socio-économiques, raciales et/ou ethniques impactant le diagnostic et la survenue de PIMS. Au total, entre janvier et septembre 2020, 43 patients (d'âge médian de 9,7 ans) ont été diagnostiqués pour un PIMS dans 3 centres différents, parmi lesquels 19 (44 %) présentaient une comorbidité préexistante dont les plus fréquentes étaient une obésité (n=17) et un asthme (n=6). Ils étaient pour 19 d'entre eux (44 %) d'origine hispanique, afro-américaine (n=11) (26 %) et blanc (n=12) (28 %) ; 22 (51 %) relevaient du plus faible quartile relatif au statut socio-économique (SSE) et 23 (53 %) du plus haut quartile de l'index de vulnérabilité sociale (IVS). Une analyse multivariée a montré un sur-risque de PIMS associé au plus faible quartile relatif au SSE (OR =2,2 [IC95 % 1,1-4,4]), et au plus haut quartile relatif à l'IVS (OR= 2,8 [IC95 % 1,5-5,1]) (traduisant très certainement une plus forte exposition à la Covid-19), tout comme l'appartenance à une minorité ethnique (hispanique et afro-américaine).

Une étude rétrospective italienne (94) a analysé les données médicales d'enfants de moins de 16 ans atteints de Covid-19 confirmée au regard de différentes caractéristiques démographiques : parmi les 111 enfants hospitalisés âgés de moins de 16 ans (moyenne d'âge de 5,2 ans [1 jour-15 ans]) retenus, 80 étaient de nationalité italienne et 31 était d'origine étrangère (14 d'origine africaine, 10 européenne, 4 asiatique et 3 américaine). Les enfants les plus jeunes présentaient un sur-risque significatif d'être hospitalisé (OR=10,10 IC95 % : 6,84–14,92). Les patients d'origine africaine étaient les plus affectés : hospitalisés pour 0,49 % d'entre eux comparativement à 0,47 % pour ceux d'origine américaine, 0,22 % pour ceux d'origine européenne (autre que l'origine italienne à 0,17 %) et à 0,19 % pour ceux d'origine asiatique. Un sur-risque d'être hospitalisé a été observé pour la population d'origine africaine avec un OR=2,76 (IC95 % : 1,56–4,87), comparativement à la population italienne (p=0,0002), alors qu'aucune différence n'a été retrouvée pour les autres ethnies. La comparaison de l'incidence moyenne des comorbidités (facteur de confusion pour l'hospitalisation liée au SARS-CoV-2) n'a pas révélé de différence majeure entre les différents groupes ethniques.

Dans une cohorte rétrospective anglaise, Broad *et al.* (95) ont décrit l'association entre l'ethnie, le statut socio-économique et le statut de travailleur « clé » avec l'incidence et la sévérité de 70 cas d'enfants atteints de PIMS, admis entre le 14 février et le 2 juin 2020. L'incidence était significativement plus élevée chez les enfants des groupes ethniques d'origine africaine (25 / 100 000 habitants), asiatiques (6,4 / 100 000) et autres (17,8 / 100 000), contre 1,6 / 100 000 dans les groupes ethniques caucasiens (OR=15,7 [4,0-11,2]) respectivement. L'incidence était plus élevée dans les trois quintiles les plus défavorisés par rapport au quintile le moins défavorisé. Neuf enfants sur 10 ayant nécessité une ventilation appartenaient à des groupes non caucasiens. Ainsi, les enfants appartenant à des groupes ethniques minoritaires, vivant dans des zones plus défavorisées et dans des familles de travailleurs clés étaient surreprésentés. A noter que la différence de risque entre les enfants des groupes ethniques d'origine africaine et caucasienne est plus grande dans le PIMS que dans la maladie de Kawasaki.

Conclusion sur les facteurs de risque de formes graves de Covid-19

Les données identifiées concernant les formes graves de Covid-19 chez l'enfant et l'adolescent sont très parcellaires et de faible qualité (échantillons de faible effectif, données manquantes). **Il semble cependant que dans 45 à 75 % des cas de formes sévères chez les enfants/adolescents, une comorbidité soit associée.** Bien que les décès surviennent très rarement, les enfants/adolescents atteints de comorbidités présenteraient un risque plus élevé de mortalité associée à la Covid-19. L'obésité, l'immunodéficience, un très jeune âge (0 à 3 mois) seraient des facteurs de risque de formes graves, et d'autres sont également retrouvés fréquemment telle qu'une pathologie pulmonaire, cardiaque, neurologique, ou plus rarement un diabète.

Les données de la littérature identifiées sur les facteurs de risque de Covid-19 chez l'enfant et l'adolescent ne permettent pas une définition aussi fine que ceux retrouvés chez l'adulte même s'ils semblent globalement être assez similaires.

2.6. Santé mentale des adolescents pendant la pandémie

Une revue de la littérature non exhaustive a été menée afin de synthétiser les principales publications françaises sur la santé mentale des enfants pendant la pandémie de Covid-19. Celles-ci portent essentiellement sur la période du premier confinement, mis en place en France le 17 mars 2020.

Le Haut conseil de la santé publique, dans ses avis du 17 avril 2020 (96) et du 18 juin 2020 (97) relatifs à la santé des enfants, à l'épidémie de Covid-19 et ses suites, ainsi qu'à la gestion de l'épidémie de Covid-19 et aux inégalités sociales de santé des enfants a recensé les principales conséquences négatives de ce confinement :

- des troubles psychologiques et troubles de santé mentale, comme le stress prolongé occasionné par la peur de l'infection, de sa transmission (98), l'ennui, l'absence de relations avec les amis, les professeurs et les éducateurs, le manque d'intimité et d'espace à la maison, et parfois les tensions familiales, peuvent être à l'origine de dépression, d'anxiété, de mal-être, éventuellement exprimé par la violence, voire de stress post-traumatique. Cette conséquence a été observée par des mesures effectuées chez des enfants en quarantaine, avec une élévation nette de ces symptômes (99-102).
- des phénomènes de maltraitance intrafamiliale, sur l'enfant lui-même ou comme témoin, ou encore, dans certaines situations, où l'adolescent peut être agressif envers sa famille. Le Conseil économique social et environnemental (Cese) (103) souligne également un risque accru de violences homophobes à l'encontre de jeunes LGBTQI+ confinés avec leur famille, ces personnes étant, hors crise, particulièrement exposées aux violences intrafamiliales (104). Des dynamiques similaires ont été observées pour les violences contre les enfants, avec une hausse de 50 % des admissions dans les hôpitaux français et de la gravité des cas¹⁷.
- Une recrudescence d'accidents domestiques du fait de la surexposition à l'environnement du domicile et de l'ennui induit par cet enfermement.
- Les effets délétères de la sédentarité avec prise de poids et perte de la condition physique cardio-respiratoire (99, 105).

¹⁷ Solène Cordier. Maltraitance des enfants : une étude démontre l'effet du confinement sur les violences physiques. Le Monde, 22 décembre 2020.

- Une exposition accrue aux écrans, qui même si elle répond à la nécessité de la continuité éducative et représente une rare occupation, pourrait conduire à une surexposition qui entraîne des perturbations des liens sociaux, du sommeil et de l'alimentation (106) et qui pourrait perdurer.
- Des troubles du sommeil, liés aux décalages des horaires et des difficultés d'endormissement.
- Une rupture des interactions sociales directes et de la scolarité avec rupture des réseaux sociaux habituels avec risque accru de décrochage scolaire (dépendant des compétences parentales, leurs niveaux d'études, les conditions de logement et l'équipement numérique du ménage) et donc avec un risque majoré d'inégalités sociales.
- Une rupture de la continuité de prise en charge de maladies chroniques et/ou handicapantes, item souligné notamment, par la Commission d'enquête de l'Assemblée nationale pour mesurer et prévenir les effets de la crise du covid-19 sur les enfants et la jeunesse (107).

Le HSCP et l'Observatoire national de l'action sociale (ODAS) (108) plus spécifiquement, soulignent également la plus grande vulnérabilité des enfants pris en charge par la protection de l'enfance.

Concernant les données françaises, la recherche bibliographique a permis d'identifier les études suivantes dont les résultats ont été publiés :

- L'étude CONFÉADO sur le vécu du confinement lié à l'épidémie de COVID-19 (109)
- L'analyse des données du réseau OSCOUR SOS Médecins au 29/01/2021 sur les passages aux urgences (110).

2.6.1. Etude CONFÉADO

Cette étude (109) a été menée, entre le 9 juin 2020 et le 14 septembre 2020, lors du premier confinement, auprès de 3 898 enfants et adolescents, âgés de 9 à 16 ans, parmi lesquels 81 jeunes pris en charge par la protection de l'enfance, par internet *via* un questionnaire parent et un questionnaire enfant, comprenant des données sociodémographiques, sur les conditions de vie et sur l'impact du confinement. Elle visait à évaluer notamment l'état émotionnel et la détresse psychologique des enfants de 9 à 18 ans durant et au décours du confinement en fonction de leur environnement et de leurs conditions de vie et d'habitat, à l'aide de plusieurs outils psychométriques d'auto-évaluation : la *Children's Psychological Distress Scale*, pour évaluer la détresse psychologique, la *Children's Revised Impact of Event Scale* (à partir de 8 ans) pour le dépistage d'un trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez l'enfant de 9 à 18 ans, la *Child and Youth Resilience Measure* (CYRM-R) (à partir de 9 ans), pour étudier la résilience de l'enfant et le *State Trait Anxiety Inventory for Children* (STAIC) pour la mesure de l'anxiété-trait.

L'échantillon était composé de 69,1 % de filles et 30,9 % de garçons, et 20,9 % des participants étaient âgés de 9 à 12 ans (n=813) et 79,1 % étaient âgés de 13 à 18 ans (n=3 085).

Les adolescents semblaient avoir une santé mentale plus affectée par rapport aux plus jeunes, en déclarant plus souvent avoir plus de difficultés pour s'endormir que d'habitude (30 % vs 27,2 % pour les enfants, p=0,035), faire plus de cauchemars (12,5 % vs 9,5 %, p=0,004), avoir plus de réveils nocturnes (18,3 % vs 11,4 %, p<0,001) et déclaraient plus souvent trop manger (25,1 % vs 12,5 % pour les enfants, p<0,001). D'autres signes de souffrance psychologiques se retrouvaient plus souvent chez les adolescents que chez les enfants : se sentaient le matin plus tristes (7 % vs 2,2 %, p<0,001), pré-occupés (10,8 % vs 4,5 %, p<0,001), nerveux (13,1 % vs 5,2 %, p<0,001), fatigués (27 % vs 10,5 %, p<0,001).

Ils déclaraient aussi avoir très peur (5,2 % vs 4,6 %, $p < 0,001$), s'ennuyaient beaucoup (34,9 % vs 22,7 %, $p < 0,001$) et ne se sentaient pas tranquilles (26,5 % vs 19,7 %, $p < 0,001$). De plus, ils se sentaient beaucoup moins détendus (22,6 % vs 29,1 %, $p < 0,001$) et joyeux (15,2 % vs 26,4 %, $p < 0,001$).

Les adolescents avaient également une résilience significativement plus faible que les plus jeunes, leur score moyen étant de 56,8 (écart-type=10,5) contre 58,5 (écart-type=10,0) ($p < 0,001$).

Les facteurs associés à la détresse psychologique étaient : les conditions de logement (être confiné en zone urbaine, dans un appartement ou une maison sans jardin, ne pas avoir accès à un extérieur dans le logement, occuper un logement sur-occupé et ne pas pouvoir s'isoler), les conditions économiques (difficultés financières et alimentaires, diminution des revenus suite à l'épidémie ou au confinement, période de chômage des parents, absence de connexion à Internet), les caractéristiques des parents (famille monoparentale, niveau d'étude inférieur ou égal au baccalauréat, parents ouvriers ou employés, nés à l'étranger, absence de soutien social). Un manque d'activités, une augmentation du temps passé sur les réseaux sociaux et les écrans, un sentiment d'être dépassé par rapport au travail scolaire, l'infection par le SARS-CoV-2 d'un proche et l'hospitalisation suite à la Covid-19 étaient également liés à la détresse. A contrario, de meilleures conditions de vie, une composition familiale biparentale, un niveau de diplôme élevé des parents, un soutien social et l'exercice d'activités pendant le confinement étaient au contraire associés à un score plus élevé de résilience.

2.6.2. Analyse des données du réseau OSCOUR SOS Médecins au 29/01/2021

Les données du réseau OSCOUR (représentant 93 % des passages aux urgences au niveau national) et de SOS Médecins ont été analysées/arrêtées au 29/01/2021 au niveau national, par classes d'âges (moins de 15 ans, 15-44 ans, 45-64 ans et 65 ans et plus), sur les années 2019 à 2021 (110).

Les analyses ont porté sur :

- les passages et hospitalisations après passages pour geste suicidaire et différents groupes de diagnostics en santé mentale : troubles anxieux, troubles de l'humeur (notamment troubles dépressifs et bipolaires),
- les actes médicaux SOS Médecins pour angoisse et état dépressifs,
- les décès évoquant un suicide à partir de la certification électronique des décès.

Un complément d'analyse a été réalisé sur un regroupement de tableaux cliniques ciblés, défini en lien avec la Société française de pédiatrie, regroupant les passages aux urgences pour idées noires, idées suicidaires, anxiété et dépression pour 3 classes d'âges : les 0-11 ans, les 12-17 ans (enfants du secondaire) et les 18-24 ans (étudiants).

L'analyse des passages aux urgences ne montre pas d'augmentation inhabituelle du nombre de passages pour geste suicidaire quelle que soit la classe d'âge. Une légère augmentation des hospitalisations après passage pour geste suicidaire était toutefois observée chez les enfants de moins de 15 ans. En revanche, on observe une forte augmentation des passages et hospitalisation après passage pour troubles de l'humeur (comprenant les états dépressifs) chez les enfants de moins de 15 ans depuis mi-septembre (S38-2020) atteignant +80 % de passages en S03 de 2021 par rapport à 2020 et 2019.

Les analyses complémentaires réalisées par classe d'âge, et regroupant les passages aux urgences pour idées noires, idées suicidaires, anxiété et dépression montre, chez les enfants de 12-17 ans, une augmentation concomitante à celle des troubles de l'humeur chez les enfants de moins de 15 ans.

2.6.3. Revues systématiques de la littérature/méta-analyse

Pour compléter les données françaises, une recherche documentaire a été effectuée et a permis d'identifier les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses suivantes :

- La revue de la littérature avec méta-analyse de Panda *et al.*, décrivant les complications psychologiques et comportementales chez les enfants et les adolescents (111)
- La revue narrative (et non exhaustive) de la littérature de Guessoum *et al.* (112), retenue car ciblant spécifiquement la population des adolescents et ses problématiques en lien avec la pandémie de Covid-19 et le confinement.

2.6.3.1. Revue de la littérature et méta-analyse de Panda *et al.*

Cette revue systématique de la littérature avec méta-analyse (111) a recherché, à partir de différentes bases de données électroniques (MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, medRxiv et bioRxiv), les articles décrivant des complications psychologiques/comportementales chez les enfants/adolescents avec/sans anomalies comportementales préexistantes et leurs aidants, en lien avec la pandémie de COVID-19. Seuls les articles originaux avec / sans bras de comparaison et une taille d'échantillon minimale de 50 sujets ont été inclus dans l'analyse. L'estimation groupée de divers problèmes psychologiques / comportementaux a été calculée à l'aide d'une méta-analyse à effet aléatoire.

Sur ces 15 études, 11 études décrivaient les problèmes comportementaux, émotionnels et psychologiques des enfants et des adolescents à la suite de mesures de pandémie et/ou de confinement/isolément, incluant 21 689 participants. Deux études ont inclus 1 060 enfants présentant des anomalies comportementales (une étude a inclus 533 enfants atteints de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) et une autre étude a inclus 527 enfants atteints de troubles du spectre autistique). Trois études ont exploré l'effet des mesures de pandémie/quarantaine sur les parents (une étude a également décrit l'anxiété chez les enfants concomitamment) lorsqu'ils ont été contraints de rester à l'hôpital/de mesures de quarantaine pendant la pandémie. Ces trois études ont recruté un total de 257 soignants. Bien que la plupart des études portant sur des enfants sans anomalies comportementales utilisaient des mesures d'auto-évaluation par les enfants eux-mêmes, les études explorant les enfants atteints de TDAH/autisme reposaient principalement sur les déclarations des parents concernant l'enfant.

Dans l'ensemble, 34,5 %, 41,7 %, 42,3 % et 30,8 % des enfants souffraient respectivement d'anxiété, de dépression, d'irritabilité et d'inattention. Bien que le comportement / l'état psychologique de 79,4 % des enfants aient été affectés négativement par la pandémie et le confinement, au moins 22,5 % des enfants avaient une peur significative du COVID-19, et 35,2 % et 21,3 % des enfants présentaient de l'ennui et des troubles du sommeil. De même, 52,3 % et 27,4 % des aidants ont développé respectivement des troubles anxieux et dépressifs, alors qu'ils étaient isolés avec des enfants. Il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes dans la prévalence de ces problèmes psychiatriques, bien que seules quelques études aient exploré l'influence du sexe des sujets. Dans l'ensemble, le besoin de soutien professionnel tel que perçu par les parents était plus important pour les enfants présentant des comorbidités comportementales (autisme ou TDAH) que pour les enfants auparavant en bonne santé ($p = 0,01$). En conclusion, l'anxiété, la dépression, l'irritabilité, l'ennui, l'inattention et la peur du COVID-19 sont des problèmes psychologiques nouveaux prédominants chez les enfants pendant la pandémie de COVID-19. Les enfants ayant des problèmes de comportement préexistants comme l'autisme et le TDAH ont une forte probabilité d'aggravation de leurs symptômes comportementaux.

2.6.3.2. Revue narrative de la littérature de Guessoum *et al.*

Cette revue de la littérature narrative mais non exhaustive (112), porte sur les troubles psychiatriques chez les adolescents en lien avec la pandémie de COVID-19 et le confinement.

En période de pandémie, comme en cas de catastrophe, il existe un risque accru de symptômes de stress post-traumatique (SSPT), de dépression et d'anxiété. Deux études en Chine portant sur 2 091 et 285 individus adultes dans les semaines qui ont suivi l'épidémie de COVID-19 à Wuhan ont signalé une prévalence du SSPT de 4,6 % et 7 % respectivement, plus communément associée au sexe féminin et à une mauvaise qualité de sommeil. Les SSPT, la dépression et l'anxiété sont des effets potentiels d'une catastrophe sur la santé mentale des adolescents et il a été estimé que les filles sont deux fois plus susceptibles de souffrir de SSPT que les garçons.

Le fait d'avoir un parent ou une connaissance infectée par la COVID-19 était un facteur de risque d'anxiété, dans une population de 7 143 étudiants chinois de premier cycle et la vie en milieu urbain, la stabilité du revenu familial et la vie avec les parents étaient des facteurs de protection contre l'anxiété.

Dans une enquête menée auprès de 8 079 adolescents chinois âgés de 12 à 18 ans, une prévalence élevée de symptômes de dépression (43 %), d'anxiété (37 %) et de dépression et d'anxiété combinées (31 %) pendant l'épidémie de COVID-19 a été signalée. Le sexe féminin était le facteur de risque le plus élevé pour ces symptômes. Dans un échantillon universitaire espagnol, un grand nombre d'étudiants ont connu des scores modérés à extrêmement sévères d'anxiété (21 %) et de dépression (34 %) au cours des premières semaines de confinement.

Les adolescents vivent une nouvelle période d'insécurité : inquiétude pour la santé et le travail de leurs proches, la question omniprésente de la mort, la séparation soudaine de leurs amis et les perturbations scolaires. Le confinement a des effets négatifs et potentiellement prolongés sur la santé psychologique des individus, y compris les SSPT, la confusion et la colère.

Par ailleurs, chez les enfants et les adolescents, les périodes sans école sont associées à une diminution de l'activité physique, plus de temps d'écran, des habitudes de sommeil irrégulières et des régimes alimentaires moins appropriés et l'isolement peut avoir une influence sur l'apparition de troubles psychiatriques pendant l'adolescence.

Le confinement, pour certains adolescents, est vécu comme insupportable. Parfois, *a contrario*, les manifestations de souffrance psychologique peuvent être plus discrètes : troubles du sommeil, problèmes avec les pairs, isolement et dépression. De plus, des écoles ont fermé dans le monde entier, mais les routines scolaires sont des mécanismes d'adaptation importants pour les jeunes ayant des problèmes de santé mentale.

Les épidémies peuvent être liées à une augmentation des taux de suicide, mais les auteurs n'ont trouvé aucune donnée sur la « suicidalité » des adolescents pendant les épidémies, mêmes si des événements stressants de la vie sont un facteur de risque de « suicidalité » chez les adolescents. Selon les résultats préliminaires d'une étude nord-américaine, il existe un lien potentiel entre plusieurs expériences liées au COVID-19 (telles que la peur des dommages physiques et l'effet des politiques de distanciation sociale) et les idées et tentatives suicidaires du mois dernier chez les adultes.

La pandémie COVID-19 se déroule dans un nouveau contexte social et technologique : les réseaux sociaux, Internet et l'accès à l'information n'ont jamais été aussi développés, faciles et immédiats.

L'utilisation des médias sociaux pourrait être un facteur positif car ils permettent la socialisation et la communication et sont des opportunités d'apprentissage, notamment pour l'accès des adolescents aux informations sur leur santé. Ils aident donc les adolescents à maintenir une interaction sociale

pendant le confinement. Cependant, leur utilisation est également associée à des effets délétères : le temps passé et l'investissement que les adolescents y consacrent sont corrélés avec les niveaux de dépression, d'anxiété et de détresse psychologique et ils peuvent être associés à des problèmes de sommeil.

De plus, le confinement prolongé, la peur de l'infection et ses conséquences pourraient augmenter les symptômes de certains patients souffrant de troubles psychiatriques antérieurs à l'épidémie. Les adolescents ayant des problèmes de santé mentale peuvent être moins susceptibles de tolérer le confinement. Par ailleurs, la prise en charge continue des patients souffrant de troubles psychiatriques suscite des inquiétudes et la perturbation des soins psychologiques et/ou institutionnels pourrait être un facteur défavorable important : une enquête portant sur 2 111 adolescents ayant des antécédents de santé mentale au Royaume-Uni a révélé que 83 % d'entre eux étaient d'avis que la pandémie avait aggravé leur santé mentale et 26 % ont déclaré qu'ils n'étaient plus en mesure d'accéder à un soutien en santé mentale (tranche d'âge : 13 à 25 ans ; moyenne : 16-17 ; dont 61 % avec des problèmes de santé mentale persistants). Certains troubles préexistants majorent la vulnérabilité des adolescents, par exemple :

- Les antécédents de dépression avec risque accru de souffrance psychologique prolongée en lien avec la perte soudaine d'un parent.
- Les adolescents atteints de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) peuvent avoir plus de difficulté à s'adapter au confinement et présenter plus de problèmes de comportement.
- Pour les patients atteints de troubles du spectre autistique, la pandémie, la perturbation des soins et le confinement ont des effets négatifs potentiels. Les habitudes de vie sont perturbées chez les patients pour qui un comportement, des habitudes et des rituels inflexibles sont souvent des soutiens importants.

La pandémie de COVID-19 entraîne également une crise économique. Et certains auteurs ont suggéré que pendant la crise économique en Grèce, les adolescents ont signalé plus de tensions et de disputes au sein de la famille et moins de satisfaction dans la vie. Le soutien émotionnel des parents et le temps passé avec les parents peuvent préserver les adolescents des effets négatifs possibles d'une crise économique.

Conclusion :

Les données françaises sont encore limitées mais elles confirment les données retrouvées dans la littérature : la pandémie de COVID-19 et le confinement ont pour conséquence, chez les adolescents, une augmentation des troubles psychiatriques tels que le stress post-traumatique, les troubles dépressifs et anxieux.

Les événements de vie stressants, le confinement prolongé à domicile, la violence intrafamiliale, la surutilisation d'Internet et des médias sociaux sont des facteurs qui influencent négativement la santé mentale des adolescents.

La vulnérabilité individuelle, familiale et sociale des adolescents, ainsi que les capacités d'adaptation individuelles et familiales, sont des facteurs liés à la santé mentale des adolescents en période de crise.

2.7. Acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 chez l'enfant

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

La plupart des études ont 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 variait considérablement entre les pays et dans le temps. Elle a été estimée à 89 % en avril-mai en Angleterre (113), à 58 % en mai en Allemagne (114), à 76 % en juin en Australie (115) et à 73 % en Chine en septembre (116). Dans une étude conduite dans 16 pays en octobre-novembre 2020 auprès de 17 871 femmes enceintes et/ou mères de jeunes enfants, les intentions de vaccination des femmes interrogées concernant la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants étaient supérieures à 85 % en Inde, au Mexique, au Brésil et en Colombie et inférieures à 52 % en Australie, aux Etats-Unis et en Russie (117). Dans cette étude, les facteurs les plus fortement associés à l'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 des femmes pour leurs enfants étaient leur niveau de confiance dans la sécurité ou l'efficacité du vaccin, leur niveau d'inquiétude par rapport à la Covid-19, leur perception de l'importance des vaccins dans leur pays, leur niveau d'adhésion aux règles relatives au port du masque, leur confiance dans les agences de santé publique et dans la science ainsi que leur acceptabilité de la vaccination en général.

Au moment de l'arrivée des vaccins, une enquête en ligne a été réalisée entre décembre 2020 et janvier 2021 auprès de 5 054 parents ou tuteurs résidant dans la région de Bologne en Italie pour connaître leur point de vue à l'égard de la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants et adolescents (118). La majorité des personnes interrogées (60 %) étaient favorables à cette vaccination pour leurs enfants et la proportion de personnes hésitantes (30 %) était plus élevée que pour les autres vaccins recommandés en routine. Les parents hésitants étaient plus souvent des femmes que des hommes et plus souvent des personnes jeunes. Les autres facteurs associés à l'hésitation vaccinale étaient un âge plus jeune des enfants (moins de 14 ans), un faible niveau de diplôme des parents, une confiance des parents dans informations trouvées sur le web/les réseaux sociaux, et une opposition des parents aux politiques de vaccination obligatoire.

Dans une enquête de grande ampleur réalisée en février-mars 2021 auprès de 19 789 personnes aux États-Unis, les résultats des analyses montrent que les parents ont une acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 plus faible que les non-parents et que les principaux facteurs associés à l'hésitation vaccinale sont le genre et l'âge des parents (119). Les intentions des parents concernant la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants étaient de 44 % pour les mères, de 64 % pour les pères. En outre, les intentions des parents de vacciner leurs enfants étaient superposables à leur intention de se faire vacciner eux-mêmes (45 % pour les mères et 62 % pour les pères). Par conséquent, la population des jeunes mères est la plus réticente à la vaccination contre la Covid-19, que ce soit pour elles-mêmes ou pour leurs enfants (119). De façon intéressante, les mêmes tendances ont été observées dans plusieurs études conduites en 2020, dans lesquelles les intentions de vaccination contre la Covid-19 des parents pour eux-mêmes et pour leurs enfants étaient très similaires, en particulier en Angleterre (respectivement 90 % et 89 %) (113) et en Allemagne (58 % et 51 %) (114).

Dans l'étude représentative de la population nord-américaine abordée ci-dessus (119), outre l'âge et le genre des parents, les autres facteurs associés à une plus faible intention de vaccination contre la Covid-19 des parents pour leurs enfants étaient un niveau de diplôme peu élevé, un plus faible niveau de revenus et les opinions politiques (les électeurs républicains étant plus concernés par l'hésitation vaccinale que les démocrates). Le même type d'enquête a été répété début mai 2021 auprès de 21 733 nord-américains et les résultats montrent que l'écart entre les mères et les pères s'est creusé depuis

février-mars aux États-Unis, avec plus d'un quart des mères qui déclaraient être toujours extrêmement peu susceptibles de vacciner leurs enfants, contre 11 % des pères (120).

En France, les intentions de vaccination contre la Covid-19 en population générale sont également suivies régulièrement par Santé publique France dans le cadre de l'étude CoviPrev, enquête menée chaque mois auprès de 2 000 personnes de 18 ans et plus, représentative de la population générale (méthode des quotas) (121). Dans la dernière vague de l'enquête CoviPrev conduite du 17 au 19 mai 2021 dont les résultats seront publiés très prochainement, 47 % des parents de moins de 17 ans se sont déclarés favorables à la vaccination de leurs enfants si un vaccin contre la Covid-19 était disponible. Cette proportion atteignait 55 % chez les parents de 40 ans plus, qui sont plus souvent les parents d'adolescents. En population générale, après avoir diminué entre juillet 2020 (61 %) et décembre 2020 (40 %), les intentions de vaccination contre la Covid-19 ont fortement progressé en janvier 2021 (54 %) et sont restées stables depuis. Lors de l'enquête réalisée du 21 au 23 avril 2021, plus de la moitié (56 %) des personnes interrogées n'ayant pas encore été vaccinées (n=1 416) répondaient vouloir certainement ou probablement se faire vacciner contre la Covid-19, dès que cela serait possible pour elles. De façon similaire à ce qui est observé dans d'autres études, au cours des dernières enquêtes CoviPrev, les intentions de vaccination contre la Covid-19 augmentaient avec l'âge et étaient plus élevées chez les hommes que chez les femmes et pour les catégories socio-professionnelles les plus favorisées. Les intentions de vaccination contre la Covid-19 chez les personnes n'ayant pas encore été vaccinées en avril 2021 étaient de 55 % chez les 18-24 ans (+ 19 points par rapport à l'enquête de mars), 43 % chez les 25-34 ans (+4 points), 57 % chez les 35-49 ans (+2 points), 62 % chez les 50-64 ans (+4 points) et 63 % chez les 65 ans et plus (-16 points).

Conclusion :

L'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 varie de façon importante en fonction des pays et au cours du temps. Le nombre d'études est encore limité à ce jour au niveau international.

Les facteurs les plus fortement associés à une faible adhésion des parents à la vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants sont 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. D'autres facteurs tels les faibles niveaux de diplôme et les catégories socio-professionnelles les moins favorisées influencent négativement les intentions de vaccination contre la Covid-19 de leurs enfants. En outre, plusieurs études, et notamment une étude représentative de la population nord-américaine, ont montré que les intentions de vaccination des parents pour eux-mêmes et pour leurs enfants sont très similaires.

En France, dans la dernière enquête CoviPrev réalisée en mai 2021, 47 % des parents d'enfants de moins de 17 ans interrogés étaient favorables à la vaccination de leurs enfants. Cette proportion atteignait 55 % chez les parents de 40 ans plus. En population générale, plus de la moitié des personnes n'ayant pas été vaccinées avaient l'intention de se faire vacciner contre la Covid-19 dès que cela serait possible pour elles. Les intentions de vaccination contre la Covid-19 étaient plus élevées chez les hommes, ainsi que pour les catégories socio-professionnelles les plus favorisées et augmentaient avec l'âge. Au cours des dernières semaines, une forte augmentation des intentions de vaccination contre la Covid-19 a été constatée chez les plus jeunes, en particulier chez les 18-24 ans (55 % en avril soit + 19 points par rapport à mars) et chez les 25-34 ans (43 % soit + 4 points).

3. Informations générales sur le vaccin Comirnaty

3.1. Caractéristiques du vaccin

3.1.1. 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

3.1.2. Présentation

Une dose (0,3 ml) contient 30 microgrammes de vaccin à ARNm Covid-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques).

Le vaccin Comirnaty se présente sous deux conditionnements (5) :

- un conditionnement primaire : en flacon de 0,45 ml, multidose (contenant 6 doses de 30 microgrammes d'ARN BNT162b2 de 0,3mL chacune après dilution) qui doit être dilué avant utilisation ;
- un conditionnement secondaire : en carton contenant 195 flacons du conditionnement primaire

Le RCP (rubrique 6.1) précise la liste des excipients, en particulier (3) :

- ((4hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane6,1diyl)bis(2hexyldécanoate) (ALC0315) ;
- 2[(polyéthylène glycol)2000]N,Nditétradécylacétamide (ALC0159) ;
- 1,2Distéaroylsnglycéro3phosphocholine (DSPC).

3.1.3. Conservation

Une variation d'intérêt visant à modifier les conditions de conservation dans le cadre du déploiement de la politique vaccinale a été soumise le 4 mai 2021 : la durée de conservation d'un flacon décongelé conservé entre 2°C et 8°C passe de 5 jours à 1 mois (5).

Les flacons non ouverts et congelés peuvent se conserver 6 mois entre -90°C et -60°C.

Au cours des 6 mois de conservation, les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période unique d'un maximum de 2 semaines, puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C.

Lorsque le flacon est décongelé, il se conserve 1 mois entre 2°C et 8°C. Durant le mois de conservation entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 12 heures.

Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Gestion des écarts de température après la sortie du congélateur :

Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à :

- 24 heures lorsqu'il est conservé à des températures de -3 °C à 2 °C
- un total de 4 heures lorsqu'il est conservé à des températures de 8 °C à 30 °C ; ce délai inclut les 2 heures indiquées ci-dessus à une température allant jusqu'à 30 °C

Transfert des flacons congelés conservés à ultra-basse température (< -60 °C)

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 5 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Lorsque les plateaux porte-flacons sont remis au congélateur après avoir été exposés à une température allant jusqu'à 25 °C, ils doivent rester au congélateur pendant au moins 2 heures avant de pouvoir en être de nouveau sortis.

Transfert des flacons congelés conservés entre -25 °C et -15 °C

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 1 minute.

Une fois qu'un flacon est extrait du plateau porte-flacon, il doit être décongelé pour être utilisé.

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation, y compris durant le transport, a été démontrée **pendant 6 heures entre 2 °C et 30 °C**. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution exclut tout risque de contamination microbienne. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Ces conditions de stockage et de conservation rendent plus complexes les modalités logistiques de distribution jusqu'à sa délivrance aux sujets devant être vaccinés (stockage dans des congélateurs

installés dans des établissements de santé et des pharmacies, transmission par les établissements hébergeant des personnes âgées du nombre de personnes à vacciner, préparation des doses dans les pharmacies, puis vaccination des résidents dans un délai d'une semaine).

3.2. Indications

COMIRNATY est déjà indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus (5).

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

3.3. Posologie et schéma vaccinal (cf. RCP)

Comirnaty est administré par voie intramusculaire après dilution en 2 doses (0,3 ml chacune). Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 3 semaines après la première dose (5).

Le site d'injection préférentiel est le muscle deltoïde dans la partie supérieure du bras.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de Comirnaty avec les autres vaccins contre la COVID-19 afin de compléter le schéma de vaccination. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent recevoir une seconde dose de Comirnaty afin que le schéma de vaccination soit complet.

3.4. Autorisation de mise sur le marché

L'EMA a octroyé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle dans cette extension d'indication chez les adolescents de 12 à 15 ans, le 28 mai 2021 (5), par procédure centralisée (Suède, pays rapporteur et France, pays co-rapporteur).

L'extension d'indication aux adolescents âgés de 12 à 15 ans a déjà été approuvée le 05 mai 2021 au Canada et le 11 mai 2021 aux Etats-Unis.

Comirnaty a déjà une AMM chez les personnes de 16 ans et plus en Europe (en date du 21 décembre 2020) (3, 4), aux Etats-Unis (AMM pour utilisation d'urgence en date du 11 décembre 2020) (122), au Royaume-Uni (AMM temporaire pour une utilisation en urgence en date du 02 décembre 2020) (123), au Canada (AMM conditionnelle en date du 9 décembre 2020) (124) et en Suisse (19 décembre 2020) (125).

3.5. 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 12-15 ans

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

Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucun traitement à visée préventive ayant reçu une autorisation chez l'adulte, ni chez les enfants âgés de 12 à 15 ans. Si des ATU relatives à des différents anticorps monoclonaux ont été accordées par l'ANSM chez les adultes, aucune ne s'adresse à la population pédiatrique.

4. Données cliniques du vaccin Comirnaty chez l'enfant de 12 à 15 ans

4.1. Panorama des essais réalisés dans le cadre du développement de Comirnaty et méthodologie de l'essai pivot réalisé chez l'enfant de 12-15 ans

Les données transmises par le laboratoire Pfizer consistent en :

- Une synthèse de résultats d'efficacité et de tolérance de l'essai C4591001 mené chez les enfants âgés de 12 à 15 ans, comparativement aux 16-25 ans. La date arrêtée pour le recueil des données est le 13 mars 2021 pour l'ensemble des documents. Cette étude a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* le 27 mai 2021 (126).
- Des données complémentaires incluant les modules md1, md2 et md5 du dossier déposé à la FDA.
- Le dossier type demandé par la CTV.

Pour rappel, le développement du vaccin Comirnaty par BioNTech et Pfizer a reposé essentiellement sur :

- Une étude de phase I/II (BNT162-01 / [NCT04380701](#)), menée en Allemagne, sur 60 sujets, évaluant la tolérance et l'immunogénicité de deux candidats vaccins à différentes doses : le BNT162b1 codant pour le RBD et le BNT162b2 (Comirnaty) pour la protéine spike P2 S ;
- Une étude pivotale de phase I/II/III (C4591001 / [NCT04368728](#)), toujours en cours de réalisation, randomisée versus placebo, débutée aux Etats-Unis (Phase I/II), puis étendue à différents sites aux Etats-Unis, en Argentine, au Brésil, en Turquie, en Allemagne et en Afrique du sud) (Phase II/III) et incluant 43 448 participants afin d'évaluer dans différentes sous-populations la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale. Cette étude a inclus, à partir d'octobre 2020, des enfants âgés de 12 à 15 ans, recrutés uniquement aux Etats-Unis, au moment où le variant anglais commençait à être détecté sur le sol nord-américain.

Le développement du vaccin Comirnaty chez les enfants âgés de 12 à 15 ans s'est fait avec la même dose (30µg) et le même schéma vaccinal que chez l'adulte, à savoir avec 2 injections à 21 jours d'intervalle.

La date d'extraction des données du 14 novembre 2020 (précédente évaluation chez l'adulte) correspondait à la date à laquelle un nombre pré-spécifié minimal de 164 cas de COVID-19 confirmés avait été rapporté et le rapport correspondant déposé par la firme incluait les données d'efficacité disponibles à cette date de tous les sujets âgés de 12 ans et plus et les données de tolérance chez les sujets âgés de 16 ans et plus, les sujets âgés de 12 à 15 ans ayant été inclus plus tardivement dans l'étude.

A compter du 14 décembre 2020, la divulgation de l'appartenance au groupe de traitement a débuté auprès de tous les sujets de 16 ans ou plus. Pour chaque sujet, l'étude inclut donc une période en aveugle jusqu'à la divulgation de l'appartenance au groupe de traitement puis une période après cette levée d'aveugle. Les sujets ayant été initialement randomisés dans le groupe COMIRNATY ont continué d'être suivis pour analyser la tolérance. Dans le groupe placebo, il a été proposé aux

sujets une vaccination par COMIRNATY et par conséquent, les sujets ayant accepté d'être vaccinés ne peuvent donc plus, à compter de cette date, être comptabilisés pour comparer la tolérance dans le bras placebo.

Dans le nouveau rapport du 14 avril 2021 transmis par la firme, les données intermédiaires de suivi (date d'extraction des données le 13 mars 2021), des groupes d'âge suivants sont présentées et décrites ci-après :

- Adolescents (12-15 ans) : données d'immuno-bridging et de tolérance (médiane ≥ 2 mois de suivi) ; analyses descriptives de l'efficacité pendant la période de suivi en aveugle contre placebo menée sur tous les cas confirmés de COVID-19 recensés jusqu'à la date d'extraction des données du 13 mars 2021 ;
- Jeunes adultes (16-25 ans) : groupe de référence pour l'immunogénicité des sujets âgés de 12 à 15 ans (évaluation de l'immuno-bridging) et pour les comparaisons de l'analyse descriptive de la tolérance,
- Adultes (16-55 ans) : groupe d'âge stratifié par le protocole, pour fournir des données de tolérance de référence à partir d'analyses de participants ayant un suivi à plus long terme.

Cette étude est toujours en cours, afin d'évaluer la tolérance et la persistance de l'efficacité.

Essai C4591001 / NCT04368728

L'étude clinique C4591001 est une étude de phase 1/2/3, multicentrique, multinationale, randomisée, contrôlée contre placebo, en aveugle, avec recherche de dose, sélection de candidats vaccins et étude d'efficacité chez des personnes en bonne santé.

L'étude se compose de deux parties : une phase 1 pour identifier le candidat vaccin le plus approprié (BNT162b1: un ARNm codant pour le site de liaison au récepteur (RBD) de la protéine Spike et BNT162b2 (Comirnaty): un ARNm codant pour la protéine S entière (spike) mutée) et la dose optimale; puis une phase 2/3 avec le BNT162b2 (Comirnaty) :

- Sous forme de schéma vaccinal à 2 doses (séparées par 21 jours) ;
- A doses incrémentales dans la phase 1 ;
- **Dans 3 groupes d'âge** (Phase 1 : 18 à 55 ans, 65 à 85 ans ; Phase 2 : ≥ 18 ans [stratifiés en 18-55 et >55-85 ans] ; **Phase 3 : ≥ 12 ans [stratifiés en 12-15, 16-55, ou >55 ans]**).

Les données présentées ci-après correspondent aux données disponibles à la date du 13 mars 2021, avec un suivi médian de 2 mois après la seconde dose de vaccination. Cette étude est toujours en cours, afin d'évaluer la tolérance et la persistance de l'efficacité vaccinale de Comirnaty.

La majorité des adolescents a reçu les 2 doses de vaccins ou de placebo (respectivement 99,4 % et 98,9 %), ainsi que la majorité des jeunes adultes (respectivement 97,6 % et 95,2 %). Il est à noter que pour les 2/3 des adolescents ou des jeunes adultes, les injections ont été réalisées à un intervalle compris entre 21 et 27 jours, et pour 1/3 à un intervalle compris entre 14 et 20 jours.

Au total, 1 134 adolescents (12-15 ans) ont été randomisés dans le groupe vaccin et 1 130 dans le groupe placebo (Tableau 4). La quasi-totalité des participants randomisés dans les deux groupes ($\geq 98,8$ %) ont reçu la 1^{ère} dose et la 2^{nde} dose. Parmi les adolescents, 7 participants (0,6 %) dans le groupe vaccin et 17 participants (1,5 %) dans le groupe placebo ont interrompu la période de vaccination mais ont poursuivi l'étude pour le suivi de tolérance. Au total, 1 118 adolescents ayant reçu Comirnaty (98,6 %) et 1 102 adolescents du groupe placebo (97,5 %) ont complété un suivi de 1 mois après la 2^{nde} dose.

Au total, 2 260 adolescents étaient randomisés et vaccinés par au moins une dose (1 131 dans le groupe COMIRNATY et 1 129 dans le groupe placebo), 3 775 jeunes adultes étaient randomisés et vaccinés par au moins une dose (1 869 dans le groupe COMIRNATY et 1 906 dans le groupe placebo), ils étaient inclus dans les 26 173 adultes âgés de 16 à 55 ans randomisés et vaccinés par au moins une dose (13 073 dans le groupe COMIRNATY et 13 100 dans le groupe placebo).

La durée médiane de suivi chez les adolescents était supérieure à 2 mois après la 2nde dose. Presque tous les adolescents (98,3 %) avaient un suivi d'au moins un mois après la 2nde dose et 57,9 % avaient un suivi d'au moins deux mois après la 2nde dose.

Parmi les adolescents qui ont abandonné la période de vaccination, mais qui ont poursuivi l'étude jusqu'à la visite d'un mois après la seconde dose, 2 participants ont abandonné en raison d'EI, tous deux dans le groupe vaccin (1 épisode de pyrexie considérée par l'investigateur comme liée à l'intervention de l'étude, et 1 épisode d'anxiété dépression) et aucun dans le groupe placebo.

Au total, 49 adolescents se sont retirés de la période de vaccination lorsqu'ils ont atteint leurs 16 ans après avoir participé à l'étude et sont devenus éligibles à la levée de l'aveugle pour recevoir le vaccin ; parmi ceux-ci, 19/49 ont reçu la dose 3 et la dose 4 (c'est-à-dire les deux doses de Comirnaty). Les participants initialement randomisés pour recevoir un placebo qui ont reçu la dose 3 de vaccin ont poursuivi l'étude en ouvert dans l'étude, mais leurs données ont été censurées au moment de la levée de l'aveugle en ce qui concerne les analyses de ce rapport. Ces participants sont inclus dans l'analyse de tolérance, pour les EIG ou d'autres EI significatifs.

Tableau 5 : Méthodologie de l'étude pivotale C4591001 /

Référence	A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against Covid-19 in Healthy Individuals6 / NCT04368728 (phase 1/2/3)
Type d'étude	Essai de phase 1/2/3, randomisé, multicentrique, contrôlé contre placebo, avec observateur en aveugle.
Objectifs principaux de l'étude	Phase II/III : chez les sujets âgés de 12 à 15 ans inclus dans la phase 3 Evaluer l'efficacité vaccinale de COMIRNATY® contre la Covid-19 confirmée, 7 jours après l'administration de la seconde dose chez des sujets naïfs de la Covid-19 avant la vaccination Evaluer l'efficacité vaccinale de COMIRNATY® contre la Covid-19 confirmée, 7 jours après l'administration de la seconde dose chez des sujets naïfs ou non de la Covid-19 avant la vaccination Définir le profil de tolérance de COMIRNATY®
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er enfant inclus) : octobre 2020 (phase 3) Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 13 mars 2021. Etude de phase 3 conduite exclusivement aux Etats-Unis pour les 12-15 ans La durée de suivi de l'étude prévue est de 26 mois
Principaux critères d'inclusion	Sujets âgés 12 ans et plus (phase 2/3) au moment de la randomisation (les sujets < 18 ans ont été inclus à la suite d'un amendement au protocole et n'ont donc pas été inclus lors de la phase 2). Les sujets < 18 ans ne pouvaient pas être inclus dans l'étude dans l'UE. Les sujets en bonne santé présentant une maladie stable préexistante, définie comme une maladie ne nécessitant aucun changement significatif de traitement ou d'hospitalisation pour une aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant l'inclusion, pouvaient être inclus. Pour que l'étude de phase 3, l'inclusion de sujets avec une infection chronique stable par le VIH, le VHC ou le VHB était possible.
Principaux critères de non-inclusion	Antécédent de réaction indésirable grave liée à l'administration d'un vaccin et/ou réaction allergique grave (par exemple, anaphylaxie) à un des composant de l'étude Prise de médicaments destinés à prévenir la Covid-19, Femmes enceintes ou allaitant Immunodéficience connue ou suspectée ou traitement immunosuppresseur, Diathèse hémorragique ou état hémorragique qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire Maladie auto-immune, prise régulière de corticoïdes inhalés.

Référence	A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against Covid-19 in Healthy Individuals⁶ / NCT04368728 (phase 1/2/3)
	Test sérologique détectant des IgG et/ou des IgM du SARS-CoV-2 lors de l'inclusion, RT-PCR positive au SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal dans les 24h précédant l'administration du vaccin, Antécédent de diagnostic clinique (basé sur les signes/ symptômes de COVID-19 uniquement, si un résultat de PCR-SARS-CoV-2 n'était pas disponible) ou virologique (basé sur les signes/ symptômes de COVID-19 et un résultat positif de PCR-SARS-CoV-2) de COVID-19.
Schéma de l'étude	La phase 2 incluait les 360 premiers sujets inclus pour analyser l'immunogénicité 1 mois après la 2 ^{ème} dose et la tolérance 7 jours après la 2 ^{ème} dose (ces sujets étaient également inclus dans les analyses de la phase 3). Stratification par âge (phase 2 : 18-55 et >55-85 ans, phase 3 : 12-15 ans, 16-55 ans, ou >55 ans). Un suivi jusqu'à 24 mois après la 2 ^e dose est prévu dans le protocole (visites de suivi à 1, 6, 12 et 24 mois après la dose2).
Traitements étudiés	Phase 1 : sujets divisés en deux groupes d'âge : 18 à 55 ans et 65 à 85 ans. Des doses de 10 µg, 20 µg, ou 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2/Comirnaty (ou placebo, randomisation 4:1) dans chaque groupe d'âge, avec un schéma vaccinal de deux doses espacées de 19 à 23 jours. Un groupe de sujets de 18 à 55 ans recevaient 100-µg de BNT162b1 ou de placebo. Le BNT162b2 (Comirnaty) à la dose de 30 µg a été sélectionné à la fin des essais de phase 1. Au cours de la phase 2/3, les sujets étaient randomisés (1 :1) et recevaient le candidat vaccin BNT162b2 à la dose de 30 µg, COMIRNATY® ou un placebo, avec un schéma vaccinal de deux doses espacées de 21 jours.
Critère de jugement principal	Phase 2/3 : Incidence de cas confirmé de la Covid-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 7 ^{ème} jour suivant l'administration de la 2 ^{ème} dose de vaccin, chez des sujets sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique, Incidence de cas confirmé de la Covid-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 7 ^{ème} jour suivant l'administration de la 2 ^{ème} dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique.
Critères de jugement secondaires	Incidence de cas confirmés de la COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 14 ^{ème} jour suivant l'administration de la 2 ^{ème} dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique, Incidence de cas confirmés graves de COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter des 7 ^{ème} et 14 ^{ème} jour suivant l'administration de la 2 ^{ème} dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique, Incidence de cas confirmés graves, selon les critères des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , de COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter des 7 ^{ème} et 14 ^{ème} jour suivant l'administration de la 2 nd e dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique, Montrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez des sujets de 12 à 15 ans comparativement aux sujets de 16 à 25 ans, d'après les titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2, chez des sujets sans test sérologique ou virologique au SARS-CoV-2 positif.
Définition des cas de COVID-19	Un cas de COVID-19 confirmé était défini par la présence d'au moins un des symptômes suivants de SARS-CoV-2 et une PCR positive dans les 4 jours précédents ou suivants, la période symptomatique : fièvre, survenue d'une nouvelle/augmentation d'une toux, nouvel essoufflement ou essoufflement accru, frissons, nouvelles douleurs musculaires ou augmentation des douleurs, perte soudaine de l'odorat ou du goût, mal de gorge, diarrhée, vomissement, (pour

Référence	A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against Covid-19 in Healthy Individuals6 / NCT04368728 (phase 1/2/3)
	<p>l'analyse d'un critère secondaire les symptômes suivants ont été ajoutés , conformément aux symptômes définis par le CDC : :fatigue, céphalée, congestion nasale/rhinorrhée ou nausée.)</p> <p>Un cas de COVID-19 confirmé grave 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"> - Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique grave (fréquence respiratoire ≥ 30 respirations par minute, fréquence cardiaque ≥ 125 battements par minute, SpO2 ≤ 93 % au niveau de la mer, ou PaO2/FiO2 < 300 mm Hg) - Insuffisance respiratoire (définie comme nécessitant un débit d'oxygène élevé, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique ou une technique de circulation extracorporelle) ; - Etat de choc (PAS < 90 mm Hg, PAD < 60 mm Hg, ou nécessitant des vasopresseurs) ; - Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ; - Admission dans une unité de soins intensifs ; - Décès. <p>Par ailleurs, les sujets asymptomatiques avec une séroconversion positive au SARS-CoV-2 sans symptômes comprenaient les sujets ayant une test sérologique positif alors qu'ils disposaient précédemment d'un test sérologique négatif.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Il a été estimé que 2 000 sujets âgés de 12 à 15 ans seraient inclus dans l'étude de phase 3. La non-infériorité de la réponse immunitaire des sujets âgés de 12 à 15 ans comparativement aux sujets âgés de 16 à 25 ans était basée sur le GMR (Ratio de Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2). Il a été estimé qu'un échantillon de 225 sujets évaluables par groupe d'âge, permettrait de déclarer une non-infériorité avec une puissance de 90,4 % (limite inférieure de l'IC95 % du GMR $> 0,67$).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Dans la phase 2/3, l'efficacité vaccinale était définie ainsi : $EV = 100 \times (1 - RTI)$. Le RTI est le ratio des taux d'incidence de premier cas COVID-19 confirmés dans le groupe COMIRNATY® et dans le groupe placebo.</p> <p>L'évaluation de l'EV est basée sur les probabilités postérieures d'$EV1 > 30$ % et $EV2 > 30$ %. EV1 représente l'EV prophylactique de COMIRNATY® contre les cas de COVID-19 confirmés chez les participants sans preuve d'infection avant la vaccination, et EV2 représente l'EV prophylactique de COMIRNATY® contre les cas de COVID-19 confirmés chez tous les sujets après la vaccination.</p> <p>Pour les sujets ayant plusieurs cas confirmés, seul le premier cas contribuait au calcul de l'EV pour chaque hypothèse. EV1 et EV2 sont évaluées de manière séquentielle pour limiter l'erreur globale de type 1 à 2,5 %. L'EV est démontrée s'il y a suffisamment de preuves (probabilité postérieure) que l'EV soit > 30 %, ou qu'EV1 et EV2 soient toutes deux > 30 %. L'évaluation pour l'analyse principale est basée sur une probabilité postérieure en utilisant un modèle bayésien.</p> <p>L'erreur de type 1 a été fixée à 2,5 %, pour l'analyse des critères principaux et secondaires. La non-infériorité de la réponse immunitaire chez les sujets âgés de 12 à 15 ans comparativement aux sujets âgés de 16 à 25 ans est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% des MGR (Moyennes géométriques des rapports des MGT) $> 0,67$.</p> <p>Population d'analyse</p>

Référence	A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against Covid-19 in Healthy Individuals6 / NCT04368728 (phase 1/2/3)
	<ul style="list-style-type: none"> • population d'immunogénicité évaluable dose 1 (ou 2) : sujets randomisés ayant reçu 1 dose de (ou 2) vaccin, et ayant au moins un résultat d'immunogénicité disponible après la dose 1 (ou dose 2), et sans déviation majeure au protocole. • population d'efficacité totale : 1- sujets randomisés, ayant reçu au moins une dose de vaccination. 2- sujets randomisés, ayant reçu les deux doses de vaccination. • population d'efficacité évaluable : sujets randomisés, ayant reçu toutes les doses prévues conformément au protocole en fonction de leur groupe de traitement, et sans violation majeure au protocole, utilisée pour évaluer l'ensemble des critères principaux de la phase 2/3 • population de tolérance : sujets ayant reçu au moins une administration de solution saline ou de candidat vaccin. <p>L'analyse des critères secondaires a été réalisée dans la population d'efficacité totale et la population d'efficacité évaluable.</p> <p>Les données des sujets atteints du VIH sont incluses dans les caractéristiques démographiques détaillées ci-après mais n'ont pas été incluses pour l'analyse d'efficacité et de tolérance.</p>

4.2. Immunogénicité

Les données d'immunogénicité du vaccin Comirnaty chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sont des données d'immuno-bridging¹⁸ obtenues par rapport à une population de référence constituées de jeunes adultes âgés de 16-25 ans.

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

Une analyse de non-infériorité, a été réalisée afin de comparer les titres d'anticorps neutralisants induits 1 mois après la 2nde dose entre des adolescents de 12 à 15 ans et celle de jeunes adultes de 16 à 25 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après la 2nde dose. Le ratio estimé des niveaux d'anticorps mesurés dans le groupe d'âge testé des 12 à 15 ans (n=190) par rapport au groupe d'âge de 16 à 25 ans (n=170) était de 1,76 avec un IC à 95 % [1,47 ; 2,10], ce qui répondait au critère préétabli de la limite de non-infériorité acceptable qui était un ratio fixé à 1,5 (cf. Tableau ci-après).

Tableau 6. Comparaison du ratio des moyennes géométriques entre les sujets âgés de 12 à 15 ans et les sujets âgés de 16 à 25 ans (sous-population de référence pour l'immunogénicité).

		12 à 15 ans n ^a =190	16 à 25 ans n ^a =170	12 à 15 ans / 16 à 25 ans	
Analyse	Moment de prélèvement ^b	MGT ^c (95% IC ^c)	MGT ^c (95% IC ^c)	RMG ^d (95% IC ^d)	Objectif de non-infériorité atteint ^e (Oui/Non)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)	1 mois après la 2 ^{ème} dose	1239,5 (1095,5 - 1402,5)	705,1 (621,4 - 800,2)	1,76 (1,47 - 2,10)	Oui

IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques ; MGT = moyenne géométrique des titres ; NT50 = titre de neutralisation à 50 % ;

a. n = Nombre de participants ayant obtenu des résultats valides au moment du prélèvement donné.

b. Moment de prélèvement des échantillons sanguins, spécifié dans le protocole.

c. Les GMT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par l'exponentielle du logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).

d. Les GMR et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par l'exponentielle de la différence moyenne des logarithmes des titres (Groupe 1 [12 à 15 ans] - Groupe 2 [16 à 25 ans]) et l'IC correspondant (basé sur la distribution t de Student).

e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le GMR est supérieure à 0,67.

Séroconversion

Parmi les sujets sans antécédent d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, une proportion très élevée de sujets (97,9 % des adolescents et 100 % des jeunes adultes) 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.

¹⁸ 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.

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

A 1 mois après la 2nde dose, la vaccination par Comirnaty induit une augmentation de la réponse immune pour tous les sujets, quel que soit leur statut, positif ou négatif au SARS-CoV-2 à l'inclusion (cf. Annexe 1).

Les adolescents âgés de 12-15 ans positifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion avaient des MGT en anticorps neutralisants après vaccination approximativement 1,89 fois supérieur à ceux qui étaient négatif à l'inclusion. Il en était de même chez les jeunes adultes (16-25 ans).

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. La réponse cellulaire n'a pas été explorée chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans.

Le protocole de l'étude C4591001 indique que des mesures exploratoires d'immunogénicité sont planifiées à 6 mois, 12 et 24 mois.

Aucune donnée immunologique n'est disponible chez les adolescents 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 30 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale robuste, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 à 1 mois après la 2nde injection, chez des sujets âgés de 12 à 15 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 12 à 15 ans était non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans.

4.3. Efficacité Vaccinale (essai pivot de phase 2/3)

L'efficacité vaccinale (EV) du vaccin Comirnaty a été étudiée dans l'essai clinique pivot de phase II/III, conduit dans 152 centres aux Etats-Unis, en Argentine, au Brésil, en Afrique du Sud, en Turquie et en Allemagne (127). Les sujets âgés de 12-15 ans ont été inclus uniquement aux Etats-Unis, à partir d'octobre 2020, de manière concomitante à l'émergence du variant B.1.1.7 sur le sol nord-américain. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'innocuité, la tolérance, l'immunogénicité et l'EV du vaccin Comirnaty à 30 µg en 2 doses séparées de 21 jours, sur **l'incidence de cas symptomatiques virologiquement confirmés (par culture ou PCR) de Covid-19 pour 1 000 personnes-années, à compter du 7^{ème} jour suivant l'administration de la 2nde dose de vaccin, chez des sujets sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2nde dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.**

Un co-critère principal portait sur l'incidence de cas confirmés de la Covid-19 pour 1 000 personnes-années, à compter du 7^{ème} jour suivant l'administration de la 2nde dose de vaccin, **chez des sujets avec et sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2nde dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.**

L'analyse finale d'efficacité prédéfinie par le protocole a été réalisée au 14 novembre 2020. À cette date, peu d'adolescents (âgés de 12 à 15 ans) étaient inclus dans l'étude, aussi une analyse a été réalisée pour cette population avec l'ensemble des cas accumulés pendant le suivi en aveugle jusqu'au 13 mars 2021.

Dans les analyses d'efficacité, les adolescents des populations d'efficacité comprenaient :

- Population d'efficacité sans preuve d'infection par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la dose 2 : N = 1 005 dans le groupe vaccin et N = 978 dans le groupe placebo
- Population d'efficacité avec ou sans preuve d'infection par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la dose 2 : N = 1 119 dans le groupe vaccin et N = 1 110 dans le groupe placebo
- Population Dose 1 : N = 1 131 dans le groupe vaccin et N = 1 129 dans le groupe placebo

La population de tolérance a été utilisée par le laboratoire pour décrire les caractéristiques démographiques des sujets.

Les critères d'efficacité analysés et rapportés pour les adolescents de 12 à 15 ans étaient les suivants :

- Incidence des COVID-19 pour 1 000 personnes-années de suivi, soit 1) sans ou 2) avec et sans sérologie ou preuve virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 avant et pendant le schéma de vaccination - cas confirmés \geq 7 jours après la dose 2
- Incidence des formes sévères de COVID-19 pour 1 000 personnes-années de suivi chez les participants soit 1) sans ou 2) avec et sans preuve d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 avant et pendant le schéma de vaccination - cas confirmés \geq 7 jours après la dose 2.

Les formes sévères de COVID-19 (selon les directives de la FDA) définies étaient les suivantes : cas confirmé de COVID-19 et présence d'au moins 1 des éléments suivants :

- Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique sévère (fréquence respiratoire \geq 30 respirations par minute, fréquence cardiaque \geq 125 battements par minute, SpO₂ \leq 93 % sur l'air ambiant au niveau de la mer, ou PaO₂ / FiO₂ < 300 mm Hg);
- Insuffisance respiratoire (définie comme nécessitant de l'oxygène à haut débit, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique ou une oxygénation extracorporelle de la membrane) ; preuve de choc (tension artérielle systolique < 90 mm Hg, tension artérielle diastolique < 60 mm Hg, ou nécessitant des vasopresseurs);
- Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ;
- Admission en unité de soins intensifs ;
- Décès.

4.3.1. Population incluse dans l'analyse finale du critère principal

Les caractéristiques démographiques des adolescents (12-15 ans) et des jeunes adultes (16-25 ans) étaient similaires dans les groupes vaccin et placebo (population de tolérance).

La plupart des adolescents du groupe vaccin étaient âgés de 14,0 ans (médiane) et 50,1 % étaient de sexe masculin. Les adolescents obèses (sur la base de l'indice de masse corporelle spécifique à l'âge et au sexe) représentaient 11,3 % (groupe placebo) à 12,6 % (groupe vaccin) de ce groupe d'âge dans la population de tolérance.

Tableau 7 : Caractéristiques des 2 260 sujets inclus (population d'efficacité)

	Vaccin Comirnaty N=1131 %	Placebo N=1129 %
Sexe		
Masculin	567 (50,1)	585 (51,8)
Féminin	564 (49,9)	544 (48,2)
Pays		
USA	1131 (100,0%)	1129 (100,0%)
Age à la vaccination		
Moyenne	13,6 (1,11)	13,6 (1,11)
Médiane	14,0	14,0
Min, Max	12 – 15	12 – 15
Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion		
Positif	46 (4,1)	47 (4,2)
Négatif	1028 (90,9)	1023 (90,6)
DM	57 (5,0)	59 (5,2)
Obésité		
Oui	143 (12,6)	128 (11,3)
Non	988 (87,4)	1001 (88,7)

* l'obésité est définie comme un IMC égal ou supérieur au 95^{ème} percentile (cf. CDC growth charts at https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.)

4.3.1.1. Résultats sur le critère de jugement principal

En date du 13 mars 2021, il n'y a eu aucun cas symptomatique confirmé de COVID-19 chez les adolescents (12-15 ans), sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2^{nde} dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 et avec un suivi d'au moins 7 jours après la seconde dose, dans le groupe vaccin *versus* 16 cas dans le groupe placebo. L'EV observée était de 100 % [IC95 % : 75,3 %, 100,0 %].

Tableau 8 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans l'analyse finale dans la population des sujets sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (*cut-off* au 13 mars 2021)

Critère d'EV retenu	Vaccin Comirnaty 30 µg N=1005		Placebo N= 978		Efficacité % (IC95%)***
	Nombre de cas	Temps de suivi* N sujets à risque**	Nombre de cas (%)	Temps de suivi* N sujets à risque**	
Premier épisode de Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2 ^{ème} dose	0	0,154 (1001)	16	0,147 (972)	100,0% (75,3-100,0)

*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

4.3.1.2. Résultats sur les objectifs secondaires dans l'analyse finale (*cut-off* au 13/03/2021)

Dans la population des adolescents, avec ou sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2^{nde} 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 de COVID-19 dans le groupe vaccin *versus* 18 cas dans le groupe placebo. L'EV observé était de 100,0 % [IC95 % : 78,1 %, 100,0 %].

Par rapport à l'analyse des cas chez les participants sans preuve préalable d'infection par le SRAS-CoV-2, les 2 cas supplémentaires rapportés dans le groupe placebo sont survenus chez des participants dont le statut sérologique était négatif à l'inclusion pour le SRAS-CoV-2 et qui avaient un test RT-PCR négatif à la visite 1 suivi d'un test RT-PCR positif (confirmé par le laboratoire central) à la visite 2 de suivi.

Tableau 9 : Efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans l'analyse finale dans la population des sujets avec ou sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (*cut-off* au 13/03/2021)

Critère d'EV retenu	Vaccin Comirnaty 30 µg N=1119		Placebo N= 1110		Efficacité % (IC95%)***
	Nombre de cas	Temps de suivi* N sujets à risque**	Nombre de cas (%)	Temps de suivi* N sujets à risque**	
Premier épisode de Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2ème dose	0	0,170 (1109)	18	0,163 (1094)	100,0% (78,1-100,0)

*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 13 mars 2021, les cas confirmés de COVID-19 dans la population ayant eu une première dose (population en intention de traiter modifiée) ont été de 3 cas dans le groupe vaccin et de 35 cas dans le groupe placebo, avec une EV de 91,6 % [IC95 % : 73,5 %, 98,4 %].

Les 3 cas dans le groupe vaccin sont survenus dans les 10 jours après la première dose et chez des participants qui avaient un statut SARS-CoV-2 négatif à l'inclusion.

A partir du 11^{ème} jour, l'EV observée pour le vaccin chez les adolescents est de 100,0 % (tous les cas de Covid-19 ont eu lieu dans le groupe placebo) pour tous les intervalles de temps allant de ≥11 jours après la dose 1 à avant la dose 2, jusqu'à ≥ 2 mois après la dose 2 et <4 mois après la seconde dose.

Il est à noter **qu'aucun cas de covid-19 sévère n'a été rapporté à la date du 13 mars 2021** chez les adolescents (quel que soit le bras de l'étude).

Tableau 10 : Résultats de l'analyse finale (cut-off au 13/03/2021) en fonction du délai post-injection considéré

Délai	Comirnaty 30 µg N=1131		Placebo N=1129		Efficacité % (IC95%)
	n	Temps de suivi(1) N sujets à risque	n	Temps de suivi(1) N sujets à risque	
Après la dose 1	3	0,257 (1120)	35	0,250 (1119)	91,6% (73,5-98,4)
- Après la dose 1 et avant la dose 2	3		12		75,0% (7,4-95,5)
- Après la dose 1 et avant J11 après dose 1	3		4		25,0% (-343,3-89,0)
- A partir de 11 jours après la dose 1 jusqu'à la dose 2	0		8		100,0% (41,4-100,0)
De la dose 2 à 7 jours après la dose 2	0		5		100,0% (-9,1-100,0)
7 jours et plus après la dose 2	0		18		100,0% (77,3-100,0)
7 jours et plus après la dose 2 jusqu'à 2 mois après la dose 2	0		16		100,0% (74,1-100,0)
2 mois après la dose 2 jusqu'à 4 mois après la dose 2	0		2		100,0% (-432,5-100,0)

Conclusion sur l'efficacité

Les résultats de cette étude clinique concluent à une **efficacité vaccinale de 100 % [IC95 % : 75,3-100,0]** sur les cas symptomatiques de Covid-19 confirmés et apparaissant au moins 7 jours après la 2^{nde} dose, chez des adolescents sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2^{nde} dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.

Dans le groupe vacciné, l'ensemble des infections est survenu dans les 10 jours après la première dose.

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 de cet essai ne permettent pas d'évaluer l'efficacité vaccinale sur la transmission.

4.4. Tolérance

Dans le nouveau rapport du 14 avril 2021, les données intermédiaires de suivi (date d'extraction des données le 13 mars 2021) relatives aux données de tolérance, les groupes d'âge suivants sont présentées et décrites ci-après :

- Adolescents (12-15 ans) : données de tolérance sur une durée médiane ≥ 2 mois de suivi ;
- Jeunes adultes (16-25 ans) : groupe de référence pour les comparaisons de l'analyse descriptive de la tolérance,
- Adultes (16-55 ans) : groupe d'âge stratifié par le protocole, permettant de fournir des données de tolérance chez des participants ayant un suivi à plus long terme.

L'étude C4591001 est toujours en cours, afin d'évaluer la tolérance à plus long terme et la persistance de l'efficacité.

4.4.1. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des adolescents et des jeunes adultes sont similaires pour les populations d'analyse des données de tolérance correspondant aux groupes Comirnaty ou placebo (cf. tableau ci-après).

Tableau 11. Caractéristiques démographiques des sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (population d'étude pour la tolérance)

	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	BNT162b2 (30 µg)		Placebo	
	12-15 ans (N ^a =1131) n (%)	16- 25 ans (N ^a =1867) n (%)	12-15 ans (N ^a =1129) n (%)	16- 25 ans (N ^a =1903) n (%)
Sexe				
– Homme	567 (50,1)	921 (49,3)	585 (51,8)	882 (46,3)
– Femme	564 (49,9)	946 (50,7)	544 (48,2)	1021 (53,7)
Race				
– Blanc	971 (85,9)	1443 (77,3)	962 (85,2)	1510 (79,3)
– Noir ou afro-américain	52 (4,6)	189 (10,1)	57 (5,0)	179 (9,4)
– Indien d'Amérique ou d'Alaska	4 (0,4)	32 (1,7)	3 (0,3)	18 (0,9)
– Asiatique	72 (6,4)	108 (5,8)	71 (6,3)	108 (5,7)
– Hawaïen d'origine ou autre insulaire du Pacifique	3 (0,3)	10 (0,5)	0	3 (0,2)
– Multiracial	23 (2,0)	76 (4,1)	29 (2,6)	74 (3,9)
– Non déclaré	6 (0,5)	9 (0,5)	7 (0,6)	11 (0,6)
Désignation raciale				
– Japonais	5 (0,4)	3 (0,2)	2 (0,2)	6 (0,3)
Ethnicité				
– Hispanique/Latino	132 (11,7)	604 (32,4)	130 (11,5)	575 (30,2)
– Non hispanique/non latino	997 (88,2)	1259 (67,4)	996 (88,2)	1322 (69,5)

	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	BNT162b2 (30 µg)		Placebo	
	12-15 ans (N ^a =1131)	16- 25 ans (N ^a =1867)	12-15 ans (N ^a =1129)	16- 25 ans (N ^a =1903)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
— Non déclaré	2 (0,2)	4 (0,2)	3 (0,3)	6 (0,3)
Pays				
— Argentine	0	282 (15,1)	0	287 (15,1)
— Brésil	0	160 (8,6)	0	142 (7,5)
— Allemagne	0	11 (0,6)	0	20 (1,1)
— Afrique du Sud	0	69 (3,7)	0	75 (3,9)
— Turquie	0	12 (0,6)	0	15 (0,8)
— USA	1131 (100,0)	1333 (71,4)	1129 (100,0)	1364 (71,7)
Âge au moment de la vaccination (années)				
— Moyenne (ET)	13,6 (1,11)	21,0 (2,99)	13,6 (1,11)	21,0 (2,98)
— Médiane	14,0	22,0	14,0	21,0
— Min, max	(12, 15)	(16, 25)	(12, 15)	(16, 25)
Statut de base du SARS-CoV-2				
— Positif ^b	46 (4,1)	100 (5,4)	47 (4,2)	104 (5,5)
— Négatif ^c	1028 (90,9)	1754 (93,9)	1023 (90,6)	1789 (94,0)
— Manquant	57 (5,0)	13 (0,7)	59 (5,2)	10 (0,5)
Indice de masse corporelle (IMC) Obésité^d				
— Oui	143 (12,6)	353 (18,9)	128 (11,3)	385 (20,2)
— Non	988 (87,4)	1514 (81,1)	1001 (88,7)	1518 (79,8)

Note : Les sujets séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont inclus dans ce résumé mais analysés et rapportés séparément.

a. N = nombre de sujets dans le groupe spécifié. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage.

b. Sérologie positive à la visite 1, résultat positif de la PCR à la visite 1, ou antécédents médicaux de COVID-19.

c. Sérologie négative à la visite 1, résultat négatif pour la PCR à la visite 1, et pas d'antécédents médicaux de COVID-19.

d. Pour le groupe d'âge de 12 à 15 ans, l'obésité est définie par un IMC égal ou supérieur au 95^{ème} percentile. Se référer aux courbes de croissance des CDC sur https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm. Pour le groupe d'âge de 16 à 25 ans, l'obésité est définie comme un IMC ≥ 30,0 kg/m².

Chez les adolescents, l'âge médian du groupe Comirnaty et du groupe placebo était de 14 ans à l'inclusion et 50,1 % des sujets étaient de sexe masculin (51,8 % dans le groupe placebo). Les adolescents obèses représentaient 12,6 % du groupe Comirnaty et 11,3 % des sujets du groupe placebo.

Chez les jeunes adultes, l'âge médian du groupe Comirnaty était de 22 ans à l'inclusion (*versus* 21 dans le groupe placebo), et 49,3 % des sujets étaient de sexe masculin (*versus* 46,3 % dans le groupe placebo). Les jeunes adultes obèses représentaient 18,9 % du groupe Comirnaty et 20,2 % des sujets du groupe placebo.

Chez les adultes, l'âge médian du groupe Comirnaty et du groupe placebo était de 40 ans et 49,9 % des sujets étaient de sexe masculin (cf. Tableau ci-après)

Il est à noter que 100 % des adolescents étaient originaires des Etats-Unis, comme 71 % des jeunes adultes.

Tableau 12. Principales caractéristiques démographiques des sujets chez les sujets âgés de 16 à 55 ans (population de tolérance)

Caractéristiques	COMIRNATY N= 13 069 N (%)	Placebo N= 13 095 N (%)	Total N= 26 164 N (%)
Homme	6640 (50.8)	6412 (49.0)	13052 (49.9)
Femme	6429 (49.2)	6683 (51.0)	13112 (50.1)
Age moyen en années au moment de la vaccination (ET)	39.0 (10.76)	38.7 (10.75)	38.9 (10.76)
Age médian au moment de la vaccination (années)	40.0	40.0	40.0
Age lors de la vaccination : Min, max (années)	(16,55)	(16,55)	(16,55)
Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion positif	517 (4.0)	541 (4.1)	1058 (4.0)
Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion négatif	12466 (95.4)	12485 (95.3)	24951 (95.4)
Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion inconnu	86 (0.7)	69 (0.5)	155 (0.6)
Obésité (IMC≥30.0 kg/m ²)	4401 (33.7)	4421 (33.8)	8822 (33.7)

Note : les sujets VIH sont inclus dans les caractéristiques démographiques mais ne sont pas inclus dans les analyses d'efficacité et de tolérance.

4.4.2. Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection

Les données de réactogénicité du vaccin Comirnaty ont été recueillies via un journal numérique durant les 7 jours après chaque injection.

Les événements indésirables (EI) locaux sollicités étaient la douleur, la rougeur et le gonflement au point d'injection.

La population d'adolescents âgés de 12-15 ans concernée comportait un effectif de N=1 131 dans le groupe vacciné versus N=1 129 dans le groupe placebo après la 1^{ère} dose (respectivement N=1 124 et N=1 117 après la 2^{nde} dose). La réactogénicité des 12-15 ans a été comparée d'une part à celle d'une population de jeunes adultes âgée de 16-25 ans, comportant un effectif de N=539 dans le groupe vacciné et de N=564 dans le groupe placebo après la 1^{ère} dose (respectivement de N=526 et N=537 après la 2^{nde} dose) ; et d'autre part à celle d'une population adulte âgée de 16 à 55 ans, comportant un effectif de N=5 807 après la 1^{ère} dose et de N=5 366 après la 2^{nde} dose.

Tableau 13 : Caractéristiques démographiques des sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (Population d'étude pour la tolérance sous-ensemble réactogénicité)

	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	BNT162b2 (30 µg)		Placebo	
	12-15 ans (N ^a =1131) n (%)	16- 25 ans (N ^a =537) n (%)	12-15 ans (N ^a =1129) n (%)	16- 25 ans (N ^a =561) n (%)
Sexe				
— Homme	567 (50,1)	255 (47,5)	585 (51,8)	269 (48,0)
— Femme	564 (49,9)	282 (52,5)	544 (48,2)	292 (52,0)
Race				
— Blanc	971 (85,9)	445 (82,9)	962 (85,2)	466 (83,1)
— Noir ou afro-américain	52 (4,6)	47 (8,8)	57 (5,0)	50 (8,9)
— Indien d'Amérique ou d'Alaska	4 (0,4)	7 (1,3)	3 (0,3)	1 (0,2)
— Asiatique	72 (6,4)	22 (4,1)	71 (6,3)	21 (3,7)
— Hawaïen d'origine ou autre insulaire du Pacifique	3 (0,3)	3 (0,6)	0	1 (0,2)
— Multiracial	23 (2,0)	12 (2,2)	29 (2,6)	19 (3,4)
— Non déclaré	6 (0,5)	1 (0,2)	7 (0,6)	3 (0,5)
Désignation raciale				
— Japonais	5 (0,4)	0	2 (0,2)	0
Ethnicité				
— Hispanique/Latino	132 (11,7)	119 (20,9)	130 (11,5)	105 (18,7)
— Non hispanique/non latino	997 (88,2)	423 (78,8)	996 (88,2)	456 (81,3)
— Non déclaré	2 (0,2)	2 (0,4)	3 (0,3)	0
Pays				
— Argentine	0	20 (3,7)	0	28 (5,0)
— Brésil	0	24 (4,5)	0	19 (3,4)
— Allemagne	0	11 (2,0)	0	20 (3,6)
— Afrique du Sud	0	34 (6,3)	0	45 (8,0)
— Turquie	0	12 (2,2)	0	15 (2,7)
— USA	1131 (100,0)	436 (81,2)	1129 (100,0)	434 (77,4)
Âge au moment de la vaccination (années)				
— Moyenne (ET)	13,6 (1,11)	19,4 (3,26)	13,6 (1,11)	19,6 (3,33)
— Médiane	14,0	18,0	14,0	19,0
— Min, max	(12, 15)	(16, 25)	(12, 15)	(16, 25)
Statut de base du SARS-CoV-2				
— Positif ^b	46 (4,1)	30 (5,6)	47 (4,2)	34 (6,1)
— Négatif ^c	1028 (90,9)	497 (92,6)	1023 (90,6)	522 (93,0)

	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	BNT162b2 (30 µg)		Placebo	
	12-15 ans (N ^a =1131) n (%)	16- 25 ans (N ^a =537) n (%)	12-15 ans (N ^a =1129) n (%)	16- 25 ans (N ^a =561) n (%)
– Manquant	57 (5,0)	10 (1,9)	59 (5,2)	5 (0,9)
Indice de masse corporelle (IMC) Obésité^d				
– Oui	143 (12,6)	80 (14,9)	128 (11,3)	101 (18,0)
– Non	988 (87,4)	457 (85,1)	1001 (88,7)	460 (82,0)

SARS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

Note : Les sujets séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont inclus dans ce résumé mais analysés et rapportés séparément.

a. N = nombre de sujets dans le groupe spécifié. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage.

b. Sérologie positive à la visite 1, résultat positif du TAAN à la visite 1, ou antécédents médicaux de COVID-19.

c. Sérologie négative à la visite 1, résultat négatif pour le TAAN à la visite 1, et pas d'antécédents médicaux de COVID-19.

d. Pour le groupe d'âge de 12 à 15 ans, l'obésité est définie par un IMC égal ou supérieur au 95ème percentile. Se référer aux courbes de croissance des CDC sur https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm. Pour le groupe d'âge de 16 à 25 ans, l'obésité est définie comme un IMC ≥ 30,0 kg/m².

Adolescents âgés de 12-15 ans et jeunes adultes âgés de 16-25 ans

La douleur au point d'injection était la manifestation locale la plus fréquemment rapportée chez les adolescents et chez les jeunes adultes, avec une fréquence similaire lors de l'administration de la 1^{ère} dose vs la 2^{nde} dose de Comirnaty, que ce soit pour les adolescents (86,2 % vs 78,9 %), ou les jeunes adultes (83,4 % vs 77,5 %). Dans le groupe placebo, la douleur au point d'injection après la 1^{ère} dose vs la 2^{nde} dose était similaire chez les adolescents (23,3 % vs 17,9 %) et chez les jeunes adultes (15,9 % vs 12,1 %).

Dans le groupe Comirnaty, les fréquences des rougeurs et des gonflements au point d'injection étaient similaires après la 1^{ère} ou la 2^{nde} dose, dans les deux groupes d'âge (cf. Figure en annexe 1). La fréquence des rougeurs sont généralement faibles et identiques après la 1^{ère} et la 2^{nde} dose, chez les adolescents (5,8 % post-dose 1 vs 5 % post-dose 2) et chez les jeunes adultes (6,4 % vs 5,7 %). La fréquence des gonflements au point d'injection étaient faibles et légèrement réduites après la 1^{ère} dose comparativement à la 2^{nde} dose de Comirnaty chez les adolescents (6,9% post-dose 1 vs 4,9% post-dose 2) et chez les jeunes adultes (8,3% post-dose 1 vs 6,8% post-dose 2). Dans le groupe placebo, rougeur et gonflement étaient peu fréquentes (≤1,1%) dans les deux groupes d'âges après la 1^{ère} ou la 2^{nde} dose.

Dans les deux groupes d'âge, que ce soit après la 1^{ère} ou la 2^{nde} dose, la plupart des événements rapportés étaient d'intensité légère à modérée. Les événements sévères étaient moins fréquemment rapportés chez les adolescents (≤1,5%) comparativement aux jeunes adultes (≤3,4%) dans le groupe Comirnaty et dans le groupe placebo, quel que soit la dose. Aucune manifestation locale de grade 4 n'a été rapportée quel que soit le groupe.

Dans le groupe Comirnaty toutes les manifestations locales sont survenues dans un délai médian compris entre 1 et 3 jours quel que soit l'âge (J1 étant le jour de la vaccination), et elles se sont résolues en 1 à 3 jours.

Sujets adultes âgés de 16-55 ans

Les manifestations locales observées chez les 16-55 ans sont similaires à celles observées chez les adolescents et les jeunes adultes, avec une survenue dans un délai médian d'un jour seulement (J1 étant le jour de la vaccination), et une résolution relativement plus rapide en 1 à 2 jours (cf. Figure en annexe 3).

4.4.3. Evènements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection

Les EI systémiques sollicités étaient la fièvre, les céphalées, la fatigue, les frissons, les vomissements, la diarrhée, une nouvelle ou l'aggravation d'une douleur musculaire et une nouvelle ou l'aggravation d'une douleur articulaire.

Le recours à des antipyrétiques ou antalgiques ont également été sollicités et recueillis pendant les 7 jours suivant l'injection.

Adolescents âgés de 12-15 ans et jeunes adultes âgés de 16-25 ans

La plupart des EI systémiques sollicités étaient généralement rapportés avec une fréquence et une sévérité similaire chez les adolescents et les jeunes adultes. La fréquence et la sévérité augmentaient après l'administration de la 2^{de} dose (à l'exception des diarrhées et des vomissements rapportés à des incidences similaires lors de l'administration de chaque dose). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue et les céphalées (cf. Figure en annexe 4).

Les EI systémiques sollicités rapportés étaient les suivants (pour la 1^{ère} dose vs 2^{de} dose) :

- Fatigue : groupe des adolescents (60,1% vs 66,2%) par rapport au groupe des jeunes adultes (59,9% vs 65,6%),
- Céphalées : groupe des adolescents (55,3% vs 64,5%) par rapport au groupe des jeunes adultes (53,9% vs 60,9%),
- Frissons : groupe des adolescents (27,6% vs 41,5%) par rapport au groupe des jeunes adultes (25,0% vs 40,0%),
- Douleurs musculaires : groupe des adolescents (24,1% vs 32,4%) par rapport au groupe des jeunes adultes (26,9% vs 40,8%),
- Douleurs articulaires : groupe des adolescents (9,7% vs 15,8%) par rapport au groupe des jeunes adultes (13,2% vs 21,9%),
- Fièvre : groupe des adolescents (10,1% vs 19,6%) par rapport au groupe des jeunes adultes (7,3% vs 17,2%),
- Vomissements et diarrhées : peu fréquemment rapportés et similaires après chaque dose.

La plupart des événements rapportés étaient d'intensité légère à modérée. Les événements sévères étaient moins fréquemment rapportés chez les adolescents ($\leq 3,5\%$) comparativement aux jeunes adultes ($\leq 6\%$) dans le groupe Comirnaty. Un adolescent du groupe Comirnaty a présenté une fièvre de grade 4 ($40,4^{\circ}\text{C}$) au 2^e jour après la 1^{ère} injection ; cet évènement s'est résolu à J4 (cf.

paragraphe « EI sévères »). Les évènements systémiques étaient généralement moins fréquents dans les groupes placebo que dans les groupes Comirnaty.

Quel que soit le groupe d'âge, les évènements systémiques survenaient entre J1 et J4 (J1 étant le jour de la vaccination), et ils se sont résolus sur une durée médiane d'un jour après chaque dose, sauf pour la fatigue et les frissons résolus en 1 à 2 jours.

Que ce soit après la 1ère ou la 2nde dose, le recours à des antipyrétiques ou antalgiques augmentait dans les 2 groupes d'âge après la 2nde dose comparativement à la 1ère dose, de façon similaire chez les adolescents (36,6% vs 50,8%) et chez les jeunes adultes (31,5% vs 45,7%). Le recours à ces traitements était moins fréquent dans les groupes placebo des deux groupes d'âge, et de façon similaire après la 1ère ou la 2nde dose (entre 8,8% et 11,9%).

Sujets adultes âgés de 16-55 ans

Les EI systémiques sollicités observés chez les 16-55 ans sont similaires (en nature et fréquence) à ceux observés chez les adolescents et les jeunes adultes (sauf pour les douleurs articulaires plus fréquentes chez les plus âgés), avec une survenue entre J1 et J2 (J1 étant le jour de la vaccination), et une résolution sur une durée médiane d'un à 2 jours (cf. figure en annexe 5).

4.4.4. Tolérance globale : analyses, effectifs et période de suivi

Différentes analyses ont été réalisées pour appréhender les données de tolérance chez les adolescents. Elles varient notamment selon la tranche d'âge de la population considérée et selon la période de suivi prise en compte (en aveugle contrôlé contre placebo) :

- Une analyse sur la période entre la 1ère dose et 1 mois après la 2nde dose permettant de comparer les données de tolérance chez les adolescents (12-15 ans), les jeunes adultes (16-25 ans), et les adultes (16-55 ans),
- Une analyse sur la période entre la 1ère dose et la date d'extraction des résultats (13 mars 2021) chez les adolescents (12-15 ans),
- Une analyse sur la période entre la 1ère dose et la levée de la période d'évaluation en aveugle (supposant une vaccination par Comirnaty chez les sujets appartenant au groupe placebo) chez les adultes (16-55 ans).

La durée médiane de suivi chez les adolescents était >2 mois après la 2nde dose. La quasi-totalité des adolescents avaient un suivi d'au moins 1 mois après la 2nde dose (98%), et un suivi d'au moins 2 mois après la 2nde dose était disponible pour 58% d'entre eux.

Tableau 14 : Durée de suivi après la 2^{nde} dose chez les adolescents

	Vaccin (N=1131)	Placebo (N=1129)	Total
≤ 1 mois	13 (1,1)	25 (2,2)	38 (1,7)
≥ 1 mois à < 2 mois	458 (40,5)	456 (40,4)	914 (40,4)
≥2 mois à < 3 mois	612 (54,1)	599 (53,1)	1211 (53,6)
≥3 mois	48 (4,2)	49 (4,3)	97 (4,3)

Pour rappel, 2 260 adolescents (12-15 ans) étaient randomisés et vaccinés par au moins une dose (1 131 dans le groupe Comirnaty et 1 129 dans le groupe placebo). Par ailleurs, 3 775 jeunes adultes étaient randomisés et vaccinés par au moins une dose (1 869 dans le groupe Comirnaty et 1 906 dans le groupe placebo) qui étaient inclus dans les 26 173 adultes âgés de 16 à 55 ans randomisés et vaccinés par au moins une dose (13 073 dans le groupe Comirnaty et 13 100 dans le groupe placebo).

4.4.5. Résumé des événements indésirables

Le choix a été de présenter ci-après prioritairement les données de tolérance disponibles chez les adolescents du groupe Comirnaty comparativement d'une part au groupe placebo du même âge, et d'autre part au groupe Comirnaty chez les jeunes adultes, qui est la population d'analyse d'immuno-bridging, sur une même période à savoir entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{nde} dose.

Analyse sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{nde} dose

La proportion d'EI survenus chez les adolescents et chez les jeunes adultes est du même ordre de grandeur dans les groupes vaccinés par Comirnaty comparativement aux groupes placebo respectifs. Les EI d'intensité sévère, les événements indésirables graves (EIG) et les EI ayant conduit à une sortie d'essai sont respectivement $\leq 1,7\%$, $\leq 0,4\%$, et $\leq 0,4\%$, dans les deux groupes. Aucun EIG rapporté n'a été jugé en lien avec la vaccination. Des sorties d'essai pour EI jugé en lien avec la vaccination ont été rapporté chez un adolescent vacciné par Comirnaty (aucune dans le groupe placebo des 12-15 ans), et chez 3 jeunes adultes vaccinés par Comirnaty (deux dans le groupe placebo des 16-25 ans). Aucun décès n'a été notifié chez les adolescents.

Tableau 15. Nombre (%) de sujets ayant signalé au moins un événement indésirable entre la 1^{ère} dose et le mois suivant la 2^{nde} dose - sujets de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (sous-population d'étude sur la réactogénicité)

Événement indésirable	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	Comirnaty (30 µg)		Placebo	
	12-15 ans (Na=1131)	16- 25 ans (Na=536)	12-15 ans (Na=1129)	16- 25 ans (Na=561)
	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)
Tout événement	68 (6,0)	58 (10,8)	67 (5,9)	45 (8,0)
- Lié ^c	33 (2,9)	33 (6,2)	21 (1,9)	12 (2,1)
- Sévère	7 (0,6)	9 (1,7)	2 (0,2)	3 (0,5)
- Menace vitale	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0
Tout événement indésirable grave	4 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,4)
- Lié ^c	0	0	0	0
- Sévère	2 (0,2)	2 (0,4)	0	1 (0,2)
- Menace vitale	0	0	1 (0,1)	0

	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	Comirnaty (30 µg)		Placebo	
Tout événement indésirable entraînant une sortie d'essai	2 (0,2)	1 (0,2)	0	2 (0,4)
- Lié ^c	1 (0,1)	1 (0,2)	0	0
- Sévère	1 (0,1)	1 (0,2)	0	0
- Menace vitale	1 (0,1)	0	0	0
Décès	0	0	0	0

Remarque : Ce tableau comprend tous les sujets âgés de 12 à 15 ans (qui font tous partie de la sous-population d'étude sur la réactogénicité) et le sous-ensemble des sujets âgés de 16 à 25 ans qui ont reçu un journal électronique.

a. N = nombre de sujets dans le groupe spécifié. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage.

b. n = nombre de sujets ayant signalé au moins une occurrence de la catégorie d'événement spécifiée. Pour "tout événement", n = nombre de sujets ayant déclaré au moins une occurrence de n'importe quel événement.

c. Évalué par l'investigateur comme étant lié au produit expérimental.

Il est à noter :

- Que sur une période de suivi plus longue, entre la 1ère dose et la date d'extraction des résultats (13 mars 2021) chez les 12-15 ans, ces données de tolérance sont similaires.
- Que chez les adultes âgés de 16-55 considérés sur la même période entre 1ère dose et 1 mois après 2nde dose, on observe des proportions similaires avec, pour les EI d'intensité sévère, les événements indésirables graves (EIG) et les EI ayant conduit à une sortie d'essai, respectivement dans les deux groupes $\leq 1,2\%$, $\leq 0,4\%$, et $\leq 0,2\%$; certes les effectifs de sujets vaccinés par Comirnaty vs placebo sont bien plus importants, et dans cette population adulte des 16-55 sur cette période, ont été rapportés au moins 1 EI (4233 [32,6%] vs 1871 [14,4%]) et au moins un EI en lien avec vaccination selon l'investigateur (3480 [26,8%] vs 882 [6,8%]) ; ainsi que des arrêts d'essai dans le groupe Comirnaty et placebo ($\leq 0,1\%$), et 2 décès dans le groupe placebo.

4.4.6. Nature des événements indésirables

Analyse sur la période entre la 1ère dose et 1 mois après la 2nde dose

La nature détaillée (SOC) des EI relevés sur cette période chez les adolescents et les jeunes adultes est présentée dans le tableau ci-après. Les EI rapportés chez les adolescents sont en général similaires à ceux rapportés chez les jeunes adultes lorsque l'on considère les sujets vaccinés Comirnaty par rapport à ceux vaccinés avec du placebo.

Chez les adolescents, les fréquences de ces EI (Comirnaty vs placebo) étaient les suivantes selon le *System Organ Class* (SOC) :

- des troubles généraux et des manifestations au point d'injection (16 [1,4%] vs 11 [1%])
- des troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (9 [0,8%] vs 8 [0,7%])

- des troubles du système nerveux (12 [1,1%] vs 7 [0,6%])
- des troubles gastrointestinaux (14 [1,2%] vs 3 [0,3%])

Et les suivantes chez les jeunes adultes,

- des troubles généraux et des manifestations au point d'injection (21 [3,9%] vs 10 [1,8%])
- des troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (12 [2,2%] vs 8 [1,4%])
- des troubles du système nerveux (13 [2,4%] vs 7 [1,2%])
- des troubles gastrointestinaux (5 [0,9%] vs 6 [1,1%])

Au total, les EI rapportés chez les adolescents et les jeunes adultes étaient largement attribuable à des événements de réactogénicité.

Tableau 16. Nombre (%) de sujets ayant signalé au moins un événement indésirable entre la 1^{ère} dose et le mois suivant la 2^{nde} dose, par SOC et par terme préférentiel - sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (sous-population d'étude sur la réactogénicité)

Classe de système d'organe	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	Comirnaty (30 µg)		Placebo	
	12-15 ans (N ^a =1131) n ^b (%)	16- 25 ans (N ^a =536) n ^b (%)	12-15 ans (N ^a =1129) n ^b (%)	16- 25 ans (N ^a =561) n ^b (%)
Tout événement	68 (6,0)	58 (10,8)	67 (5,9)	45 (8,0)
Affections hématologiques et du système lymphatique (Lymphadénopathie)	9 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,2)	0
Affections cardiaques	0	1 (0,2)	0	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1 (0,1)	0	2 (0,2)	0
Affections oculaires	1 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	0
Affections gastro-intestinales	14 (1,2)	5 (0,9)	3 (0,3)	6 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	16 (1,4)	21 (3,9)	11 (1,0)	10 (1,8)
Affections du système immunitaire	0	0	1 (0,1)	0
Infections et infestations	7 (0,6)	5 (0,9)	7 (0,6)	12 (2,1)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	8 (0,7)	3 (0,6)	10 (0,9)	6 (1,1)
Investigations (ECG, QT allongé)	0	1 (0,2)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	2 (0,4)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	9 (0,8)	12 (2,2)	8 (0,7)	8 (1,4)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	0	0	2 (0,2)	0

	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	Comirnaty (30 µg)		Placebo	
Affections du système nerveux	12 (1,1)	13 (2,4)	7 (0,6)	7 (1,2)
Affections psychiatriques	7 (0,6)	5 (0,9)	5 (0,4)	1 (0,2)
Affections des organes de reproduction et du sein	0	1 (0,2)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,4)	4 (0,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6 (0,5)	5 (0,9)	13 (1,2)	2 (0,4)
Actes médicaux et chirurgicaux	0	2 (0,4)	0	1 (0,2)

Remarque : les événements indésirables survenus le jour même ou après la levée de l'insu des sujets sont exclus de ce résumé.

Remarque : Ce tableau comprend tous les sujets âgés de 12 à 15 ans (qui font tous partie de la sous-population d'étude sur la réactogénicité) et la sous-population des sujets âgés de 16 à 25 ans qui ont reçu un journal électronique.

a. N = nombre de sujets dans le groupe spécifié. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage.

b. n = nombre de sujets ayant signalé au moins une occurrence de l'événement spécifié. Pour "tout événement", n = nombre de sujets ayant signalé au moins une occurrence de tout événement.

4.4.7. Les événements jugés en lien avec la vaccination par l'investigateur

Analyse sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{nde} dose

Les EI jugés en lien avec la vaccination par l'investigateur sont similaires dans le groupe vacciné par Comirnaty et dans le groupe placebo chez les adolescents et chez les jeunes adultes. La plupart étaient des événements de réactogénicité, et selon le SOC, des troubles généraux et des manifestations au point d'injection, rapportés par 15 adolescents (1,3%) et 19 jeunes adultes (3,5%) dans le groupe Comirnaty comparativement aux 9 adolescents (0,8%) et 9 jeunes adultes (1,6%) dans le groupe placebo. Les lymphadénopathies jugées en lien avec la vaccination ont été rapportées chez 7 adolescents dans le groupe Comirnaty et chez 1 adolescent dans le groupe placebo, comparativement à un seul jeune adulte dans le groupe Comirnaty et aucun dans le groupe placebo correspondant.

4.4.8. Les événements indésirables immédiats

Après la 1^{ère} dose, les adolescents et les jeunes adultes ayant présenté un EI immédiat étaient peu nombreux ($\leq 0,4\%$) et uniquement rapportés dans les groupes placebo. Il s'agissait selon le SOC de troubles généraux et des manifestations au point d'injection (douleur /érythème au point d'injection, douleur au site de ponction du vaisseau) et des troubles du système nerveux (vertiges et céphalées).

Après la 2^{nde} dose, les adolescents et les jeunes adultes ayant présenté un EI immédiat étaient peu nombreux ($\leq 0,4\%$) et rapportés dans les groupes Comirnaty et placebo. La plupart des EI immédiats étaient selon le SOC de troubles généraux et des manifestations au point d'injection (douleur /contusion /hyperesthésie au point d'injection, fatigue, frissons ; avec 1 à 2 sujets pour chaque événement). D'autres EI immédiats rapportés après la 2^{nde} dose concernaient un adolescent

vacciné par Comirnaty (troubles du système nerveux : vertiges) ou un adolescent vacciné avec du placebo (troubles cutanés et du tissu conjonctif : éruption maculo-papuleuse).

Aucune réaction allergique n'a été rapportée dans les 30 min après les injections de Comirnaty.

4.4.9. Les événements indésirables sévères ou mettant en jeu le pronostic vital

Analyse sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{nde} dose

Les EI sévères rapportés chez les adolescents et chez les jeunes adultes étaient faibles en nombre et en fréquence :

- 7 (0,6%) sujets du groupe Comirnaty (2 fièvres, 1 arthralgie, 2 céphalées, 2 affections psychiatriques) vs 2 (0,2%) sujets dans le groupe placebo chez les adolescents,
- 9 (1,7%) sujets du groupe Comirnaty vs 3 (0,5%) dans le groupe placebo chez les jeunes adultes.

Un EI mettant en jeu le pronostic vital (Grade 4) a concerné un adolescent dans le groupe Comirnaty sur cette période :

- *une fièvre de grade 4 (40.4° C)* (survenue 2 jours après la 1^{ère} dose, résolue à J4, jugée en lien avec la vaccination selon l'investigateur), répertoriée comme non grave, mais le sujet a abandonné l'essai (cette fièvre a été répertoriée comme événement systémique dans le e-journal).

et un autre adolescent dans le groupe placebo :

- *une péritonite focale et une appendicite* (survenues 19 jours après la 2^{nde} dose, sur une durée de 2 jours), répertoriées comme EIG, mais résolues, le sujet a poursuivi l'essai ;

Aucun EI mettant en jeu le pronostic vital n'a été rapporté chez les jeunes adultes sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{nde} dose.

4.4.10. Focus sur les événements indésirables remarquables considérés comme d'intérêt particulier par la HAS

Anaphylaxie

Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté chez les adolescents et les jeunes adultes durant le suivi sur la période d'essai en aveugle, jusqu'à la date d'extraction des données (13 mars 2021).

Un jeune adulte, initialement randomisé dans le groupe placebo et après la levée d'aveugle ayant reçu Comirnaty a présenté une réaction de type anaphylactique (symptômes non spécifiés), jugée non liée à la vaccination, survenue 3 jours après la dose 3 (1^{ère} dose de Comirnaty) et a duré 1 jour ; cet événement a été répertorié comme EIG, résolu, mais le sujet a abandonné l'essai ; ce sujet avait des antécédents de réactions d'hypersensibilité à des médicaments, des allergies alimentaires et saisonnières.

Lymphadénopathie

Une lymphadénopathie est identifiée comme un EI associé au vaccin Comirnaty.

Chez les adolescents, 7 sujets (0,6%) vaccinés par Comirnaty et 1 sujet dans le groupe placebo ont présenté une lymphadénopathie jugée en lien avec la vaccination. La majorité de ces événements survenaient dans le bras et la région du cou, et étaient rapportées 2 à 10 jours après l'injection ; approximativement la moitié de ces événements était résolue entre 1 à 10 jours (l'autre moitié était toujours en cours au moment de l'extraction des données).

Chez les jeunes adultes, une lymphadénopathie jugée en lien avec la vaccination par l'investigateur a été rapportée sur la période jusqu'au 13 mars 2021 ; survenue au niveau axillaire 1 jour après l'injection de la 2^{de} dose, elle s'est résolue en 5 jours.

Paralysie de Bell / paralysie faciale/ parésie faciale

Aucun cas de paralysie faciale n'a été rapporté chez les adolescents à la date d'extraction des données (13 mars 2021).

4.4.11. Les événements indésirables graves

Analyse sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{de} dose

Sur cette période, les proportions d'adolescents et de jeunes adultes ayant rapportés au moins 1 EIG sont similaires. Au total, les adolescents et les jeunes adultes ayant rapporté un EIG après avoir été vaccinés par Comirnaty ou du placebo représentaient $\leq 0,4\%$ des sujets.

Aucun sujet, quel que soit le groupe, n'a rapporté un EIG jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur.

Chez les adolescents, les EIG rapportés jusqu'à 1 mois après la 2^{de} dose dans le groupe Comirnaty, concernaient un sujet présentant une dépression, avec des événements concomitants d'anxiété et de dépression, et un sujet présentant une névralgie. La névralgie avait été rapportée chez une jeune fille âgée de 12 ans, ayant consulté 3 fois aux urgences 1 jour après la 2^{de} dose. Elle présentait des EI concomitants non graves (abcès vulvaire, gastrite et dermatite de contact). Par la suite, elle a présenté d'autres EIG (douleur abdominale et constipation). Après un examen approfondi comprenant un examen clinique et des analyses biologiques de routine, une douleur abdominale fonctionnelle a été diagnostiquée ; elle a été orientée vers un suivi psychologique et une physiothérapie ; les symptômes se sont améliorés progressivement.

Chez les adolescents, 2 sujets du groupe placebo ont également présenté une appendicite et une péritonite focale, notifiée comme EIG, résolues et non considérée en lien avec la vaccination.

Chez les jeunes adultes, des EIG survenus jusqu'à 1 mois après la 2^{de} dose dans le groupe Comirnaty ont été rapportés dans 2 cas (1 sujet présentant une douleur abdominale et 1 sujet présentant une appendicite) ; et dans le groupe placebo également dans 2 cas (1 sujet présentant une hernie inguinale et un sujet présentant un volet costal associé à un accident de voiture). Tous les EIG rapportés chez les jeunes adultes se sont résolus.

Tableau 17. Nombre (%) de sujets ayant signalé au moins un événement indésirable grave entre la 1^{ère} dose et le mois suivant la 2^{nde} dose, par classe d'organe et par terme préférentiel - Sujets âgés de 12 à 15 ans et de 16 à 25 ans (sous-population d'étude sur la réactogénicité)

Classe de système d'organe	Groupe de vaccins (tels qu'administrés)			
	Comirnaty (30 µg)		Placebo	
	12-15 ans (Na=1131) nb (%)	16- 25 ans (Na=536) nb (%)	12-15 ans (Na=1129) nb (%)	16- 25 ans (Na=561) nb (%)
Tout événement	4 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,4)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	0	1 (0,2)	0	1 (0,2)
– Douleurs abdominales	0	1 (0,2)	0	0
– Hernie inguinale	0	0	0	1 (0,2)
INFECTIONS ET INFESTATIONS	0	1 (0,2)	1 (0,1)	0
– Appendicite	0	1 (0,2)	1 (0,1)	0
– Péritonite focale	0	0	1 (0,1)	0
LESIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS D'INTERVENTIONS	0	0	0	1 (0,2)
– Volet thoracique	0	0	0	1 (0,2)
TROUBLE DU SYSTÈME NERVEUX	1 (0,1)	0	0	0
– Névralgie	1 (0,1)	0	0	0
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	3 (0,3)	0	0	0
– Dépression	3 (0,3)	0	0	0
– Anxiété	1 (0,1)	0	0	0

Remarque : les événements indésirables survenus le jour même ou après la levée de l'insu des sujets sont exclus de ce résumé.

Remarque : Ce tableau comprend tous les sujets âgés de 12 à 15 ans (qui font tous partie du sous-ensemble sur la réactogénicité) et le sous-ensemble des sujets âgés de 16 à 25 ans qui ont reçu un journal électronique (e-diary).

a. N = nombre de sujets dans le groupe spécifié. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage.

b. n = nombre de sujets ayant signalé au moins une occurrence de l'événement spécifié. Pour "tout événement", n = nombre de sujets ayant signalé au moins une occurrence de tout événement.

4.4.12. Les événements indésirables ayant conduit à une sortie d'essai

Analyse sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{nde} dose

Quelques adolescents et jeunes adultes du groupe Comirnaty ($\leq 0,2\%$) et du groupe placebo ($\leq 0,4\%$) ont abandonné l'essai à cause d'un EI.

Chez les adolescents, 1 sujet du groupe Comirnaty a présenté un EI ayant conduit à la sortie d'essai, considérée en lien avec la vaccination par l'investigateur (fièvre) ; aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo.

Chez les jeunes adultes, 1 sujet du groupe Comirnaty a présenté un EI ayant conduit à la sortie d'essai, considérée en lien avec la vaccination par l'investigateur (douleur sévère au point d'injection, ayant débuté 2 jours après la 1ère dose et résolue en 1 jour) ; aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo.

4.4.13. Les décès

Aucun décès n'a été rapporté chez les adolescents.

4.4.14. Les cas de Covid-19 sévères

Le protocole a préétabli des règles d'arrêt incluant la surveillance des cas de Covid-19 sévères, mais ces critères d'arrêt n'ont pas été mis en œuvre. A la date d'extraction des données (13 mars 2021), aucun cas de Covid-19 sévère n'a été rapporté chez les adolescents, suggérant l'absence de risque d'aggravation de la maladie par la vaccination, dont l'aggravation de maladie respiratoire.

4.4.15. Les grossesses

A la date d'extraction des données (13 mars 2021), aucune grossesse n'a été rapportée chez les adolescents. Quatre grossesses ont été rapportées chez les jeunes adultes, conduisant à interrompre la vaccination, et un cas supplémentaire a quitté l'essai à cause d'un EI signalé au cours d'une grossesse. Aucune naissance n'a eu lieu à la date d'extraction des données

4.4.16. Données complémentaires sur la tolérance

4.4.16.1. Données post-utilisation

Données françaises de pharmacovigilance chez l'adulte

A partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM du 27 décembre 2020 au 20 mai 2021 et transmises aux deux CRPV rapporteurs (Bordeaux et Marseille), un total de 20 987 cas d'effets indésirables a été analysé (128).

Au total, plus de 23 890 000 injections ont été réalisées au 20 mai 2021. La majorité des effets indésirables sont attendus et non graves.

Les signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance sont les suivants :

- Zona
- Troubles du rythme cardiaque
- Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
- Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
- Echecs vaccinaux
- Syndromes de Guillain-Barré
- Syndrome d'activation des macrophages
- Myocardite/Myopéricardite
- Réactivation à Virus Epstein-Barr
- Méningoencéphalite zostérienne

- Aplasie médullaire idiopathique
- Hémophilie acquise

A ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques avec Comirnaty ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin.

Concernant les cas de décès déclarés, les données actuelles ne permettent pas de conclure qu'ils sont liés à la vaccination. Ces événements continueront de faire l'objet d'une surveillance spécifique.

Un signal confirmé concerne l'hypertension artérielle.

Les cas d'hypertension artérielle continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et sont partagés au niveau européen. Devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges...), un contrôle de la pression artérielle devra être envisagé pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire.

Signal relatif à la survenue de myocardites

Au cours des dernières semaines, des cas de myocardite ont été signalés après des vaccinations contre la Covid-19 avec les vaccins à ARNm (vaccins Moderna ou Pfizer).

Une myocardite est une inflammation du muscle cardiaque et la péricardite est une inflammation de la muqueuse qui entoure le cœur. Bien qu'elle puisse provoquer une maladie grave, elle est souvent bénigne et répond bien au traitement. Le groupe de travail sur les lésions cardiovasculaires du CEPI-Brighton élabore actuellement une définition de cas.

Le 17 mai, le groupe de travail technique sur la sécurité des vaccins (VaST) de l'*Advisory Committee for Immunization Practices* (ACIP) COVID-19 a analysé les cas rapportés de myocardite qui semblent survenir principalement chez les adolescents et les jeunes adultes, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2^{de} dose du vaccin, et généralement dans les 4 jours après la vaccination (129). La plupart des cas semblaient bénins et le suivi est en cours.

Les CDC et ses partenaires étudient ces rapports de myocardite et de péricardite après la vaccination à ARNm Covid-19. Les CDC continuent de recommander (130) la vaccination contre la covid-19 pour toutes les personnes âgées de 12 ans et plus étant donné le risque de maladie Covid-19 et de complications connexes, éventuellement graves, telles que des problèmes de santé à long terme, une hospitalisation et même un décès.

Le sous-comité COVID-19 du Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins (GACVS) examine les rapports d'un petit nombre de cas de myocardite signalés chez des personnes vaccinées avec les vaccins à ARNm COVID-19 (131). Le sous-comité a noté que dans la plupart des cas signalés, les individus se sont rétablis. Le sous-comité sollicite et surveille des informations supplémentaires afin d'évaluer toute relation avec la vaccination contre la Covid-19.

En France, 18 cas de myocardite ont été rapportés et validés par les centres régionaux de pharmacovigilance et l'ANSM au 19/05/2021 (source : Eudravigilance), dont 5 après la 2^{de} dose, avec 8 cas chez les 18-49 ans et 10 cas survenus chez les plus de 50 ans). Le taux de notification rapporté par l'ANSM est de l'ordre de 0,8 pour 1 million sur la population totale, de 2,3 pour les 16-49 ans et de 0,6 pour les 50 ans et plus.

L'évaluation du signal est en cours. En date du 7 mai (132), le PRAC¹⁹ mentionnait qu'il n'y avait pas d'élément pour considérer un lien avec le vaccin mais avait considéré que des données complémentaires plus détaillées étaient attendues pour l'évaluation.

Les premières conclusions du PRAC sur le signal des myocardites et péricardites pour Comirnaty et Moderna devraient être rendues le 11 juin 2021.

4.4.16.2. Résumé du profil de sécurité (cf. RCP)

La sécurité de Comirnaty a été évaluée chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant participé à 2 études cliniques qui ont inclus 22 875 participants (dont 21 744 participants âgés de 16 ans et plus et 1 131 adolescents âgés de 12 à 15 ans) ayant reçu au moins une dose de Comirnaty (5).

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus.

Participants âgés de 16 ans et plus

Durant l'étude 2, un total de 21 720 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty et un total de 21 728 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, l'évaluation de la sécurité sur une période d'au moins 2 mois après la seconde dose de Comirnaty a été réalisée chez un total de 19 067 participants (9 531 vaccinés par Comirnaty et 9 536 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus. Parmi ces derniers, un total de 10 727 participants (5 350 vaccinés par Comirnaty et 5 377 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 8 340 (4 181 vaccinés par Comirnaty et 4 159 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Adolescents âgés de 12 à 15 ans

Dans une analyse de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'à la date limite du 13 mars 2021, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 308 adolescents (660 vaccinés par Comirnaty et 648 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant au moins 2 mois après avoir reçu la seconde dose de Comirnaty. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 2 se poursuit.

¹⁹ Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 18 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^a , angio-œdème)		Anaphylaxie
Affections psychiatriques			Insomnies		
Affections du système nerveux	Céphalées			Paralysie faciale périphérique aiguë ^b	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^c	Nausées ; vomissements ^c			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies		Douleur dans les extrémités ^d		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^e ; gonflement au site d'injection	Rougeur au site d'injection	Malaise ; prurit au site d'injection		

a. La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».

b. Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.

c. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.

d. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.

e. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose.

Conclusions sur la tolérance

Au vu de l'ensemble des données de tolérance obtenues chez les 2 260 adolescents âgés de 12 à 15 ans, suivis sur une période médiane de 2 mois, le profil de tolérance du vaccin Comirnaty semble globalement satisfaisant. Cependant cet effectif limité ne permet d'identifier que les événements les plus fréquents.

Les EI systémiques et locaux sollicités dans les 7 jours suivant chaque injection, survenaient à une fréquence similaire à ceux rapportés chez les jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans.

La plupart des EI rapportés chez les adolescents, tout comme chez les jeunes adultes, consistaient en des manifestations locales (douleur au point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalée, frissons, douleurs musculaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les événements systémiques augmentaient généralement en fréquence et en sévérité lors de l'administration de la 2^{nde} dose.

Sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{nde} dose, les proportions d'adolescents et de jeunes adultes ayant rapportés au moins 1 EIG sont similaires. Au total, les adolescents et les jeunes adultes ayant rapporté un EIG après avoir été vaccinés par Comirnaty ou du placebo représentaient $\leq 0,4$ % des sujets. Aucun sujet, quel que soit le groupe, n'a rapporté un EIG jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur.

A la date d'extraction des données de l'étude (13 mars 2021), chez les adolescents, les EIG rapportés jusqu'à 1 mois après la 2^{nde} dose dans le groupe Comirnaty, concernaient 2 sujets (présentant respectivement une dépression et une névralgie). Aucun décès n'a été rapporté dans cette population. Les EI observés n'ont pas indiqué de préoccupation sérieuse en matière de sécurité pour les adolescents de 12 à 15 ans.

Parmi les EI présentant un intérêt particulier, 9 adolescents (0,8 %) vaccinés par Comirnaty et 2 sujets (0,2%) dans le groupe placebo ont présenté une lymphadénopathie sur une période de suivi jusqu'à 1 mois après la 2^{nde} dose. Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté chez les adolescents. Aucun cas de paralysie faciale ou de myocardite n'a été signalé.

Bien que la population des adolescents ait inclus des sujets obèses (définie par un IMC égal ou supérieur au 95^{ème} percentile), les données de tolérance ne sont pas analysées spécifiquement dans cette population, ni chez les sujets inclus ayant des antécédents de Covid-19.

5. 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 :

Concernant l'immunogénicité : Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les adolescents vaccinés présentant une comorbidité, ou une obésité. La durée de l'immunogénicité à plus long terme n'est pas connue chez les 12-15 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.

Concernant la tolérance : Aucune donnée de tolérance n'est disponible chez les adolescents vaccinés présentant une comorbidité, ou une obésité, ni chez les sujets inclus ayant des antécédents de Covid-19 ; absence de données de tolérance à plus long terme.

6. Etudes et développement en cours

6.1. Etudes en cours ou à venir

Le laboratoire indique dans son dossier que les études ci-dessous sont prévues ou en cours de développement.

Tableau 19 : Etudes prévues et/ou en cours de développement par le laboratoire Pfizer (mai 2021)

Etude	Objectif de l'étude
C4591001	Evaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de COMIRNATY, y compris avec l'administration d'une dose de booster. En cours.
C4591008	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY
C4591011	Evaluer la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez une cohorte de sujets vaccinés par COMIRNATY avec le Department of Defense Healthcare System. (USA)- (population étudiée : militaires et leur famille)
C4591012	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY. (population étudiée : Vétérans des Etats-Unis)
C4591010	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY. (population étudiée : population générale aux Etats-Unis)
C4591015	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY chez les femmes enceintes.
C4591014	Evaluer l'efficacité de COMIRNATY contre la COVID en cas d'admission nécessaire à l'hôpital ou dans un service d'urgence dans lesquels la présence de SARS-CoV2 est identifiée. (Adultes aux Etats-Unis et Europe admis à l'hôpital pour une infection respiratoire aigüe)
WI235284	Evaluer l'efficacité de COMIRNATY contre les hospitalisations pour pathologie respiratoire aigüe en raison d'une infection SARS-CoV-2. (USA)
WI255886	Evaluer l'efficacité de COMIRNATY contre les hospitalisations pour pathologie respiratoire aigüe en raison d'une infection SARS-CoV-2. (Royaume-Uni)
C4591018	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY pendant 12 mois.
Safety and immunogenicity in high risk adults	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY pendant 12 mois, chez des sujets âgés fragiles, des sujets immunodéprimés et des sujets atteints de maladie auto-immune. Description des cas COVID.
ACCESS/VAC4EU EU	Evaluer les événements indésirables d'intérêt particulier en vie réelle, incluant les cas graves et atypiques de COVID-19 lors de l'utilisation des vaccins ARNm.
Co-administration study with seasonal influenza vaccine	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY et d'un vaccin antigrippal tétravalent administrés de manière séparée ou concomitante.
BNT162-01 Cohort 13	Evaluer la réponse immunitaire chez des sujets adultes immunodéprimés.

Une recherche effectuée le 28 mai 2021 sur clinicaltrials.gov a retrouvé par ailleurs les essais suivants avec Comirnaty (actif et/ou en cours de recrutement) :

Tableau 20 : Essais cliniques en cours, actifs, référencés sur clinicaltrials.gov (consulté le 28 mai 2021)

Numéro	Titre de l'étude	Phase	Population	Lieu	Date de début	Date de fin
NCT04860739	Vaccination With COMIRNATY in Subjects With a VAXZEVRIA First Dose	Phase 2	18-60 ans	Espagne	Avril 2021	April 30, 2022
NCT04907331	Heterologous Vaccination With an Vaxzevria (ChAdOx1-S) Prime and a Comirnaty (BNT162b2) Boost Compared With Homolog Vaccination With Vaxzervria (Prime/Boost) or Comirnaty (Prime/Boost)	Phase 2	18-65 ans	Autriche	Mai 2021	Décembre 30, 2021
NCT04852861	COVID-19: Safety and Immunogenicity of a Reduced Dose of the BioNTech/Pfizer BNT162b2 Vaccine	Phase 4	18-55 ans	Belgique	Mai 2021	Septembre 2022
NCT04760132	National Cohort Study of Effectiveness and Safety of SARS-CoV-2/COVID-19 Vaccines (ENFORCE)	Phase 4	18 ans et plus	Danemark	Février 2021	Décembre 2024
NCT04760704	Covid-19 Vaccine Response in Elderly Subjects		40 ans et plus	France (Lille)	Février 2021	Mai 2023

Dans le cadre de l'obtention de son AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à effectuer les études suivantes :

Tableau 21 : Engagement pris par le laboratoire dans le cadre de l'obtention de son AMM conditionnelle chez les adolescents de 12-15 ans

Demande d'études cliniques complémentaires ou d'études de suivi	En vue de confirmer l'efficacité et la sécurité de COMIRNATY, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final d'étude clinique pour l'étude randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (étude C4591001).
Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR	<p>1) Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 – Envoi aux CRPV de Bordeaux et Marseille et à l'ANSM :</p> <p>Listing des cas graves France - hebdomadaire</p> <p>Fiches CIOMS des cas graves France- hebdomadaire</p> <p>Rapport mensuel demandé par l'EMA - mensuel</p> <p>Dernière version du PGR- ponctuelle</p> <p>Copie des fiches CIOMS des cas de décès français</p> <p>2) Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 – Données grossesses et allaitement : Envoi aux CRPV de Lyon et Toulouse et à l'ANSM :</p>

Listing des cas France d'exposition pendant la grossesse et l'allaitement hors cas ANSM- hebdomadaire
Fiches CIOMS des cas France graves hors cas ANSM - hebdomadaire
Tableau des données cumulatives des cas France d'exposition pendant la grossesse- hebdomadaire
Rapport mensuel demandé par l'EMA - mensuel
Dernière version du PGR- ponctuelle
Copie des fiches CIOMS des cas de décès français
3) PGR

6.2. Développement en cours ou à venir

D'autres études pédiatriques sont en cours : le plan d'investigation pédiatrique inclut 4 études cliniques chez l'enfant :

- Essai C4591001 (essai pivot en cours)
- Essai C4591007 en double aveugle, contrôlé, sur la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de Comirnaty chez les enfants et adolescents de 6 mois à moins de 12 ans
- Etude en ouvert, contrôlée, de recherche de dose, de tolérance et d'immunogénicité chez les enfants de moins de 6 mois
- Etude en ouvert, non contrôlée, de sécurité et d'immunogénicité chez des enfants immuno-déprimés de la naissance à moins de 18 ans

Par ailleurs, une formulation stable à 4°C, une forme prédilué et une forme lyophilisée sont à l'étude.

6.3. Autres études portant sur Comirnaty

Par ailleurs, dans le cadre du dispositif renforcé des vaccins contre la Covid-19, EPI-PHARE (133) (ANSM) a réalisé une large étude de pharmaco-épidémiologie sur plus de 4 millions de Français âgés de plus de 75 ans, afin de comparer l'incidence des hospitalisations pour Covid-19 chez les personnes vaccinées (par l'ensemble des vaccins disponibles) au cours des deux premiers mois de la campagne vaccinale en France par rapport aux personnes non vaccinées, en utilisant les données du système d'information Vaccin Covid chaînées au Système national des données de santé (SNDS), qui fournit des informations individuelles sur l'ensemble des consommations de soins et des hospitalisations de la quasi-totalité (99 %) de la population résidant en France. Les résultats obtenus seront actualisés par EPI-PHARE en lien avec l'ANSM, la Cnam et Santé publique France, au fur et à mesure de la mise à disposition d'informations actualisées avec un suivi élargi à d'autres populations, d'autres vaccins et sur des périodes de temps prolongées.

7. Modélisation mathématique

7.1. Eléments de méthodologie

L'unité Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur a réalisé des travaux de modélisation pour évaluer l'impact de la vaccination des adolescents de 12-17 ans sur la dynamique de l'épidémie de COVID-19 cet automne.

Ces analyses étant en cours de publication, elles ne seront que brièvement résumées ici.

Ces analyses s'appuient sur un modèle déterministe compartimental stratifié par âge décrivant la propagation du SARS-CoV-2 dans la population française et la trajectoire des patients COVID-19 hospitalisés (134). Ce modèle prend en compte le déploiement de la campagne vaccinale (135), ainsi que l'émergence du variant B.1.1.7 qui est plus transmissible et plus sévère que le virus historique (136). Le modèle est calibré aux données d'admissions journalières à l'hôpital et à la proportion de variants B.1.1.7 parmi les cas confirmés en France métropolitaine.

Les hypothèses sont similaires à celles faites dans Tran Kiem *et al.* (135), où ce modèle a été utilisé pour évaluer la taille du pic d'hospitalisations cet automne selon le niveau de couverture vaccinale atteint dans les différents groupes d'âge ; il est notamment supposé que les enfants âgés de 0 à 9 ans et ceux âgés de 10 à 17 ans sont respectivement 50% et 25% moins sensibles à l'infection que les adultes. Dans Tran Kiem *et al.* (135), l'impact de la vaccination des enfants de 0-17 ans était exploré ; dans ces nouvelles analyses, les chercheurs évaluent l'impact de la vaccination des 12-17 ans. Ces simulations explorent un scénario où les mesures de contrôle seraient entièrement relâchées, ce qui correspond à un nombre de reproduction de base $R_0=3$ pour le virus qui circulait en 2020 (virus historique). Pour prendre en compte l'augmentation de la transmissibilité du variant B.1.1.7 qui est actuellement dominant, un scénario où $R_0=4$ est également exploré. Le modèle fait l'hypothèse que la vaccination réduit le risque de développer une forme grave de 90% et qu'elle réduit le risque d'être infecté de 80%. Par rapport à Tran Kiem *et al.* (135), il est également fait l'hypothèse que le variant B.1.1.7 donne lieu à des formes 60% plus sévères que le virus historique (137). Les détails du modèle sont disponibles dans Tran Kiem *et al.* (135).

7.2. Principaux résultats

Etant donné la transmissibilité élevée du SARS-CoV-2, en cas de relâchement complet des mesures de contrôle, si la vaccination est restreinte aux plus de 18 ans, il faut une couverture vaccinale très élevée dans cette population pour éviter d'observer un pic d'hospitalisations COVID-19 élevé cet automne. Par exemple, si 90% des adultes de plus de 60 ans sont vaccinés et 50% des 18-60 ans, on pourrait observer un pic d'environ 2000 hospitalisations quotidiennes pour $R_0=3$. La taille du pic pourrait être substantiellement supérieure à celle des pics des 2 premières vagues (qui étaient de l'ordre de 3000-4000) pour $R_0=4$. Si 90% des adultes de plus de 18 ans étaient vaccinés, le nombre d'hospitalisations serait inférieur à celui des premières vagues mais pourrait rester important pour $R_0=4$.

Ces résultats s'expliquent notamment par le fait que pour pouvoir bénéficier de l'immunité collective, il faut que les vaccins soient distribués de façon relativement homogène dans la population. Si un groupe d'individus n'est pas vacciné, il pourra servir de réservoir d'infections à partir duquel le virus pourra se propager dans le reste de la communauté.

Dans ce contexte, le modèle anticipe que la vaccination des adolescents aurait deux effets :

- Pour un niveau de couverture vaccinale donné chez les adultes, la vaccination des adolescents permettrait de diminuer de façon substantielle le pic des hospitalisations.
- Étant donné l'hésitation vaccinale, il sera sans doute difficile de dépasser un certain niveau de vaccination chez les adultes. La vaccination des adolescents permettrait en partie de compenser l'effet de la couverture vaccinale imparfaite chez les adultes.

Ces résultats sont obtenus sous l'hypothèse que les mesures de contrôle seront entièrement relâchées cet automne. Le modèle est également utilisé pour évaluer la réduction du taux de transmission qu'il faudrait obtenir pour que le pic d'hospitalisations ne dépasse pas 1000 hospitalisations journalières. Dans tous les scénarios explorés, l'effort à réaliser pour atteindre cet objectif devrait être nettement inférieur à ce qui a été nécessaire durant les premières vagues de la pandémie. Une combinaison de mesures pourrait être considérées. Puisque les adultes seront vaccinés, on s'attend à ce que la proportion d'adolescents parmi les cas augmente. Dans ce contexte, on pourrait s'attendre à ce qu'en cas de rebond important de l'épidémie, la fermeture des classes en cas de cluster fasse partie des mesures de contrôle envisagées par les autorités si les adolescents ne sont pas vaccinés.

8. Population cible

Selon l'Insee (Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires à fin février 2021), mise à jour mars 2021), **la population des 12-15 ans est de 3 401 037 enfants.**

Tableau 22 : Pyramide des âges au 1er janvier 2021 (Mis à jour : mars 2021 - France inclus Mayotte - Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires à fin février 2021))

Année de naissance	Âge révolu	Nombre d'hommes	Nombre de femmes	Ensemble
2020	0	352 818	338 936	691 754
2019	1	363 956	350 629	714 585
2018	2	369 603	353 986	723 589
2017	3	377 277	363 828	741 105
2016	4	388 504	373 134	761 638
2015	5	399 454	382 943	782 397
2014	6	409 367	396 929	806 296
2013	7	415 669	398 058	813 727
2012	8	425 344	405 017	830 361
2011	9	426 310	410 316	836 626
2010	10	436 984	420 428	857 412
2009	11	432 418	413 661	846 079
2008	12	437 249	416 483	853 732
2007	13	431 859	412 585	844 444
2006	14	439 177	419 967	859 144
2005	15	432 730	410 987	843 717
2004	16	430 748	408 423	839 171
2003	17	425 876	404 574	830 450

9. Recommandations internationales

Le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech est le premier vaccin contre le SARS-CoV-2 ayant demandé une autorisation auprès des autorités de santé américaines et européennes chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans.

A ce jour, 2 pays ont donné un avis favorable à l'utilisation du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech chez les 12-15 ans : le Canada (le 5 mai 2021) (138) et les États-Unis (le 10 mai 2021) (139), pour lesquels les recommandations vaccinales sont publiées.

Aux États-Unis, l'ACIP a émis des recommandations intermédiaires, publiées le 14 mai 2021 (140) sur l'utilisation du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans : après évaluation du niveau de preuve (GRADE), les bénéfices de la vaccination avec le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans est de grade 1 (certitude élevée) pour la prévention de la Covid-19 symptomatique. En ce qui concerne les effets secondaires potentiels après la vaccination, le niveau de preuve est de grade 4 (certitude très faible) pour les événements indésirables graves et de grade 1 (certitude élevée) pour la réactogénicité. Aucune donnée n'était disponible pour évaluer les autres avantages et inconvénients, y compris la prévention de l'hospitalisation due à la Covid-19, la prévention du syndrome inflammatoire multisystémique (PIMS) chez l'enfant, ou encore la prévention des formes asymptomatiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Les données examinées soutiennent l'utilisation du vaccin chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans.

L'ACIP a déterminé que la Covid-19 chez les adolescents est un problème majeur de santé publique. Les adolescents représentent une proportion croissante des nouveaux cas de Covid-19 signalés au CDC²⁰. L'ACIP considère qu'il a été démontré qu'ils contribuent à la transmission domestique. Au 1er mai 2021, le taux d'hospitalisation cumulatif associé à la Covid-19 pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans était de 51,3 pour 100 000 habitants, ce qui est plus élevé que le taux d'hospitalisation associé à la grippe pour le même groupe d'âge au cours de la pandémie de grippe H1N1 de 2009 (23,9 pour 100 000 habitants)²¹. Au 3 mai 2021, le CDC avait reçu 3 742 cas de PIMS, un syndrome hyper inflammatoire sévère survenant plusieurs semaines après une infection aiguë par le SARS-CoV-2; 21,5% des cas de PIMS sont survenus chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans (141). L'ACIP a déterminé que l'utilisation du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 chez les adolescents est une allocation raisonnable et efficace des ressources. Alors qu'il pourrait y avoir une incertitude quant à l'intérêt du vaccin dans différentes populations, les résultats de plusieurs enquêtes suggèrent qu'environ la moitié des parents étaient disposés à faire vacciner leurs enfants adolescents (intervalle = 46% -60%) (142). Dans l'ensemble, l'ACIP a déterminé que les effets souhaitables l'emportaient clairement sur les effets indésirables dans la plupart des contextes.

L'ACIP ajoute qu'en élargissant l'accès au vaccin contre la Covid-19, des mesures supplémentaires devraient être prises en compte pour les groupes démographiques présentant une morbidité et une mortalité disproportionnées dues à la Covid-19, ainsi que ceux rencontrant des problèmes d'accessibilité aux soins de santé courants (par exemple, les adolescents de certains groupes raciaux / ethniques et ceux vivant dans une zone rurale ou frontalière, en situation d'itinérance, en situation de handicap ou en absence d'assurance maladie). Fournir un accès rapide et équitable au vaccin contre la Covid-19 pour les adolescents nécessitera une approche par étapes, y compris l'augmentation de l'infrastructure existante pour la vaccination, l'augmentation de l'inscription des prestataires de soins

²⁰ <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicovertime>

²¹ <https://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/FluHospRates.html>

aux adolescents dans le programme de vaccination Covid-19 et l'application de stratégies axées sur l'école pour garantir les opportunités de vaccination pour une population diversifiée. Certaines contraintes du vaccin Pfizer-BioNTech Covid-19 (par exemple, les exigences de stockage dans la chaîne du froid ou les commandes minimales importantes) pourraient limiter l'accès au vaccin au sein de certaines populations, ce qui pourrait nuire à l'équité en santé. La promotion de l'équité en santé, en particulier dans les populations qui connaissent une morbidité et une mortalité disproportionnées à la Covid-19, nécessite l'engagement des dirigeants communautaires, des prestataires de soins de santé des adolescents et des parents pour identifier et éliminer les obstacles à la vaccination contre la Covid-19, y compris ceux liés à l'accès aux vaccins et à la confiance en la matière.

Au Canada, des données de priorisation vaccinale seront publiées très prochainement. Les provinces auront à décider du déroulement des campagnes de vaccination chez les enfants et le Québec attend les recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) avant de rendre sa décision publique.

En Grande-Bretagne²², le *Department of Health and Social Care* (DHSC) attend les résultats de l'essai clinique de phase 3 sur la sécurité et l'efficacité des vaccins chez les enfants et les jeunes adultes. Le JCVI recommande actuellement de ne proposer la vaccination qu'aux enfants présentant un risque très élevé de Covid-19 sévère, et ce uniquement à la discrétion de leur consultant. Le vaccin Pfizer, qui serait envisagé pour les enfants de 12 ans et plus, n'est autorisé que pour les personnes âgées de 16 ans et plus. La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) devrait abaisser le seuil d'âge à 12 ans pour permettre un déploiement plus large.

En Israël²³, selon le ministère de la Santé, « les préparatifs sont en cours pour entamer la vaccination des jeunes adolescents après l'approbation de l'Agence américaine des médicaments (FDA) du vaccin Pfizer/BioNTech pour les enfants âgés de 12 à 15 ans » et une réflexion serait en cours pour une vaccination des enfants non obligatoire comme pour les femmes enceintes.

Le 27 mai 2021, les autorités allemandes ont déclaré, bien que le STIKO (commission vaccinale de l'Institut de santé publique Robert-Koch) n'ait pas encore publié d'avis officiel sur la vaccination des 12-15 ans, qu'il serait finalement possible de se faire vacciner dès l'âge de 12 ans à compter du 7 juin.

Le 1^{er} juin 2021, l'ECDC (143) a rendu public ses recommandations intermédiaires sur la vaccination des adolescents. Les messages clés étaient les suivants :

- La vaccination des adolescents contre le COVID-19 doit être envisagée dans le contexte plus large de la stratégie de vaccination contre le COVID-19 pour l'ensemble de la population, y compris ses objectifs primordiaux, l'état de la mise en œuvre et ses priorités.
- La vaccination des adolescents à haut risque de COVID-19 sévère doit être considérée comme une priorité, comme pour les autres groupes d'âge.
- Les avantages directs globaux de la vaccination des adolescents dépendront principalement de l'incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2 et de la prévalence des conditions sous-jacentes augmentant le risque de COVID-19 sévère dans ce groupe d'âge.
- Les bénéfices individuels directs de la vaccination COVID-19 chez les adolescents devraient être limités par rapport aux groupes plus âgés.
- Le bénéfice global pour la population générale des adolescents vaccinés sera proportionnel à la transmission du SRAS-CoV-2 à l'intérieur et à partir de ce groupe d'âge.

²² <https://www.theguardian.com/world/2021/may/02/nhs-england-draws-up-plan-to-give-covid-jabs-to-children-12-and-over>

²³ <https://www.i24news.tv/fr/actu/israel/1620727540-israel-s-apprete-a-vacciner-les-12-15-ans-apres-l-approbation-du-vaccin-pfizer-bi-ontech-par-la-fda>

- Étant donné le rapport bénéfice / risque individuel réduit attendu de la vaccination COVID-19 chez les adolescents par rapport aux groupes plus âgés, une considération attentive de la situation épidémiologique et de l'utilisation du vaccin dans les groupes plus âgés doit être menée avant de cibler ce groupe d'âge.
- Il est important de continuer à surveiller la propagation des variantes préoccupantes chez les individus plus jeunes et de continuer à évaluer le fardeau réel du COVID-19 dans les groupes d'âge plus jeunes, également en relation avec les séquelles du COVID-19 (par exemple, « long COVID »).

Les questions d'équité concernant la disponibilité et l'accès aux vaccins doivent être soigneusement examinées au moment de décider d'étendre la vaccination COVID-19 à des groupes présentant un risque individuel plus faible de maladie grave.

Tableau 23 : Recommandations internationales

Pays	Date d'auto-risation	Date de commercialisation	Cadre réglementaire	Recommandations vaccinales	Périmètre du programme de vaccination actuel	Stratégies de priorisation et d'allocation initiale des doses	Prise en charge et conditions
Etats-Unis	10 mai 2021	14 décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus Autorisation provisoire par la FDA pour l'utilisation chez les personnes âgées de ≥ 12 ans dans le cadre d'un EUA (<i>Emergency Use Authorization</i>) (139). Mise à jour au fur et à mesure selon les données supplémentaires disponibles. • Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Cadre réglementaire : - Autorisation d'utilisation en urgence 	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination sont :</p> <p>Phase 1a :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Personnels de santé — Résidents des établissements de soins de longue durée <p>Phase 1b :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Personnes âgées de ≥75 ans — Travailleurs essentiels de première ligne (non professionnels de la santé) <p>Phase 1c :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Personnes âgées de 65 à 74 ans — Personnes âgées de 16 à 64 ans présentant des conditions médicales à haut risque — Travailleurs essentiels dont la vaccination n'a pas été recommandée au cours de la 	<p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est recommandé selon une stratégie de priorisation établie par l'ACIP en fonction de la disponibilité du vaccin et en l'absence de d'autres spécialités disponibles.</p> <p>La recommandation de l'ACIP pour l'utilisation du vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech chez les personnes âgées de ≥12 ans sera mise à jour au fur et à mesure que des informations supplémentaires seront disponibles.</p>	<p>Oui</p> <p>Le vaccin est actuellement distribué gratuitement.</p> <p>Conditions : Des frais d'administration peuvent être facturés</p>

				<p>phase 1b se voient proposer le vaccin.</p> <p>Phase 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées de ≥16 ans dont la vaccination n'est pas déjà recommandée dans les phases 1a, 1b ou 1c. <p>Recommandation provisoire pour l'utilisation chez les personnes âgées de ≥12 ans (142).</p> <p>Mise à jour au fur et à mesure selon les données supplémentaires disponibles</p>			
Canada	5 mai 2021	14 décembre 2020	<p>• Indications :</p> <p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus</p> <p>Autorisation chez les adolescents de 12 à 15 ans via une ordonnance provisoire (138)</p> <p>• Contre-indication :</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <p>• Cadre réglementaire :</p> <p>• Autorisation de mise sur le marché conditionnelle avec :</p> <p>- Fournir les données d'innocuité pour tous les enfants âgés de 12 à 15 ans de l'étude C4591001, 6 mois après la dose 2, lorsque les données seront disponibles.</p>	OUI	<p>Le programme vaccinal sera étendu plus largement selon les périmètres de recommandations dès que possible.</p> <p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination :</p> <p>Etape 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Résidents des maisons de soin Adultes ≥ 70 ans, en commençant par ceux dont l'âge est ≥ 80 ans Personnels de santé et de soin travaillant dans des maisons de soins de longue durée Personnels de santé <p>Etape 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Résidents et personnel des autres lieux de vie collectifs 	<p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est recommandé selon une stratégie de priorisation établie par le NACI en fonction de la disponibilité du vaccin et en l'absence d'autres spécialités disponibles.</p> <p>Pour l'utilisation du vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech chez les personnes âgées de ≥12 ans, la stratégie sera publiée dans les semaines à venir.</p>	Oui Prise en charge à 100%

- Fournir le rapport de l'étude C4591001 comprenant les données d'innocuité, d'efficacité et d'immunogénicité jusqu'à 2 ans après la dose 2 chez les enfants âgés de 12 à 15 ans, lorsque les données seront disponibles.

- Fournir le plan européen de gestion des risques avec l'addendum canadien, comprenant l'ajout d'informations relatives à l'utilisation chez les personnes âgées de 12 à 15 ans à la spécification sur l'innocuité, au plan de pharmacovigilance et aux activités de minimisation des risques d'ici le 25 mai 2021.

Les exigences suivant la commercialisation existante, y compris la déclaration des effets indésirables, la préparation et la soumission des rapports mensuels sur l'innocuité, les cartes d'information pour les patients, la préparation et la soumission des évaluations des signaux, etc. s'appliquent à toutes les populations, y compris le groupe d'âge des personnes âgées de 12 à 15 ans nouvellement autorisé.

- Adultes compris entre 60 et 69 ans, en commençant par les personnes ≥ 65 ans
- Adultes des communautés racialisées et marginalisées touchées de manière disproportionnée par la COVID-19
- Premiers intervenants
- Travailleurs essentiels de première ligne ne pouvant pas travailler à distance
- Principaux fournisseurs de soins essentiels

Etape 3 :

- Personnes de 16 à 59 ans présentant un problème médical sous-jacent à haut risque de maladie grave COVID-19 et leurs principaux fournisseurs de soins
- Adultes de 50 à 59 ans sans problème médical sous-jacent, en commençant par les personnes ≥ 55 ans
- Travailleurs de la santé ne se trouvant pas en première ligne, nécessaires pour maintenir les capacités de soins de santé
- Travailleurs essentiels ne se trouvant pas en première ligne

Les populations concernées diffèrent selon chaque région, la liste ci-dessus est non exhaustive.

Recommandation d'utilisation chez les personnes âgées de ≥ 12 ans. Le CCNI publiera des directives actualisées dans les semaines à venir

Recommandations du CCNI au 18 mai 2021

Le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) recommande qu'une série complète du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech soit proposée aux personnes de 12 à 18 ans sans contre-indications au vaccin (144).

10. Recommandations vaccinales

10.1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : place de la vaccination des adolescents

→ La campagne de vaccination en cours

Dans ses recommandations préliminaires de priorisation des personnes à vacciner publiées le 30 novembre 2020 (1), la HAS avait défini les objectifs initiaux du programme de vaccination contre le SARS-CoV-2, qui étaient de :

3. réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) ;
4. maintenir les activités essentielles du pays et particulièrement le système de santé en période d'épidémie.

Ces recommandations s'inscrivaient dans une approche populationnelle et de santé publique. Elles tenaient compte également d'un contexte d'approvisionnement progressif des doses de vaccins au fil de l'année 2021 et se fondaient sur les données scientifiques disponibles à date, notamment sur l'ensemble des études épidémiologiques publiées relatives :

- aux facteurs de risque avérés de développer une forme sévère de la maladie (mis à jour le 2 mars 2021) (2) ;
- aux facteurs de risque d'exposition accrue à la Covid-19 (publication en cours).

La HAS avait donc recommandé de protéger en priorité les populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection et établi une stratégie de priorisation des personnes à vacciner, selon 5 phases (1).

Ainsi, depuis le début de l'année 2021, le déploiement de la vaccination contre la Covid-19 en France est progressivement monté en charge, avec au 30 mai 2021 25,4 millions de sujets ayant eu au moins une dose et 11,91 millions ayant reçu deux doses.

La dernière phase de la stratégie de priorisation des personnes à vacciner a été mise en œuvre le 24 mai 2021, avec l'ouverture de la vaccination aux tranches de la population susceptibles d'être infectées (les 18-50 ans) et non ciblées antérieurement.

En outre, la HAS prend note de l'ouverture, dans certains territoires ultramarins, de l'ouverture de la campagne vaccinale aux 16-18 ans (champ de l'AMM du vaccin COMIRNATY®) chez qui la vaccination va désormais pouvoir être proposée.

→ Bénéfice individuel direct d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents atteints de comorbidités

L'infection par le SARS-CoV-2 épargne relativement les adolescents, rarement symptomatiques. Il existe un gradient de susceptibilité et d'infektivité croissant avec l'âge. Les adolescents développent peu de formes graves de la Covid-19. Par ailleurs, il semble que dans 45 à 75% des cas de formes sévères chez les enfants/adolescents, une comorbidité soit associée. Une forme spécifique, les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou MIS-C ou PIMS, grave mais rarement mortelle, a été décrite chez l'enfant (parmi les 558 PIMS

signalés, 486 avait un lien confirmé, probable ou possible avec la COVID-19). Elle touche toutefois des enfants jeunes (âge médian = 8 ans) et concerne donc dans une moindre mesure les adolescents

En France, 4 295 hospitalisations et 737 admissions en soins critiques ont été répertoriées depuis mars 2020 pour la population de moins de 18 ans (qui représentent 1,1% du total des hospitalisations et 0,9% du total des admissions en soins critiques). Chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans, la part des hospitalisations liées à la Covid-19 est de 0,44% et celle des admissions en soins critiques de 0,36%.

Comme chez l'adulte, des formes persistantes de Covid-19 ont également été rapportées dans des séries de cas, non comparatives. Des études spécifiques doivent être menées afin de mieux caractériser ce phénomène, au regard notamment des nouveaux variants émergents, pour lesquels la gravité de la symptomatologie n'est pas encore bien définie.

Les adolescents atteints de comorbidités (notamment obésité et immunodéficience et pathologies identifiées chez l'adulte comme facteurs de risque de formes graves de Covid-19) bénéficieraient donc en priorité d'une vaccination contre la Covid-19.

→ **Bénéfice indirect d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents proches d'une personne immunodéprimée**

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées, la HAS a recommandé le 29 avril 2021 (145), de mettre en œuvre **une stratégie de « cocooning »** conduisant à vacciner l'entourage des personnes immunodéprimées ou celui des personnes vulnérables qui ne seraient pas vaccinées. Cette recommandation **doit être également appliquée aux adolescents âgés de 12 à 15 ans.**

→ **Bénéfice d'une vaccination généralisée contre la Covid-19 chez les adolescents en bonne santé**

Sur le plan individuel

Bien qu'elles soient rares, des formes sévères de Covid-19 peuvent survenir chez les adolescents. La vaccination aurait donc un bénéfice individuel direct sur cette population.

En outre, la rupture des interactions sociales directes et de la scolarité en présentiel a eu des effets délétères sur la santé mentale et sociale des adolescents (augmentation des troubles anxieux et dépressifs notamment), psychologiquement plus vulnérables que les enfants plus jeunes. Dans certaines hypothèses de circulation du virus, l'absence de vaccination des adolescents les exposerait à ce que des mesures de fermeture ciblées des établissements les touchent à nouveau. **Dès lors, une vaccination des adolescents aurait un bénéfice individuel évident sur le plan psychologique et social.**

Sur le plan collectif

Les premières données d'efficacité en vie réelle bien qu'encore limitées à ce stade, ont permis d'évaluer l'impact de la vaccination sur les formes asymptomatiques ou sur la protection indirecte conférée par la vaccination. Les premiers résultats, obtenus lors des campagnes de vaccination en Israël (146), au Royaume-Uni (147, 148) et aux Etats-Unis (149) sont encourageants et suggèrent une efficacité des vaccins sur la transmission qui nécessite d'être confirmée mais semble notable avec les vaccins ARNm (150). Les personnes vaccinées et infectées pourraient avoir des charges virales plus basses, facteur susceptible de limiter la transmission.

Par ailleurs, les données de la littérature sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents montrent que la transmission dans ce groupe d'âge n'est pas le facteur majeur de transmission dans la communauté. Toutefois, l'essentiel des articles considérés pour cette revue de littérature concernait la période pré-variants, dans un contexte de mise en place de mesures barrières, ce qui conduit à relativiser ces conclusions. En outre, l'étude ComCor de l'Institut Pasteur montre une augmentation du risque d'infection de 27% vers l'adulte (82), si des adolescents sont présents dans le foyer (toutefois, cette étude ne mentionne pas la source de contamination exacte dans le foyer).

Enfin, les résultats du modèle mathématique réalisé par l'Institut Pasteur (cf. § 6) ont permis de conclure qu'une couverture vaccinale élevée est nécessaire pour pouvoir relâcher complètement les mesures de contrôle cet automne. Sur un plan populationnel, la vaccination des adolescents pourrait donc avoir un impact important sur l'épidémie, lié à l'effet indirect de la vaccination. Elle contribuerait à limiter le risque de la circulation du virus dans cette tranche d'âge et pourrait permettre d'une part de réduire le pic d'hospitalisation et le nombre de décès, et d'autre part d'éviter la mise en place de mesures de contrôle contraignantes.

La vaccination des adolescents vient compléter celle des adultes dans l'objectif de diminuer la circulation du virus et de permettre, à terme, une baisse des mesures de protection additionnelles (distanciation physique, masque, voire au maximum mesures de confinement) : l'obtention d'une couverture vaccinale élevée parmi les élèves pourrait ainsi contribuer à « sanctuariser » l'institution éducative.

➔ **Acceptabilité de la vaccination**

L'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 varie de façon importante en fonction des pays et au cours du temps. Le nombre d'études est encore limité à ce jour au niveau international.

En France, dans la dernière enquête CoviPrev réalisée en mai 2021, 47% des parents d'enfants de moins de 17 ans interrogés étaient favorables à la vaccination de leurs enfants. Cette proportion atteignait 55% chez les parents de 40 ans plus. En population générale, plus de la moitié des personnes interrogées n'ayant pas été vaccinées avaient l'intention de se faire vacciner contre la Covid-19 dès que cela serait possible pour elles. Les intentions de vaccination contre la Covid-19 étaient plus élevées chez les hommes ainsi que pour les catégories socio-professionnelles les plus favorisées et augmentaient avec l'âge. Au cours des dernières semaines, une forte augmentation des intentions de vaccination contre la Covid-19 a été constatée chez les plus jeunes, en particulier chez les 18-24 ans (55% en avril soit + 19 points par rapport à mars) et chez les 25-34 ans (43% soit + 4 points).

→ Modalités de mise en œuvre de la vaccination généralisée contre la Covid-19 chez les adolescents en bonne santé

La HAS souligne les éléments suivants :

- La vaccination des adolescents peut être réalisée selon le souhait des parents et avec leurs consentements, en cabinet médical, pharmacie, centre de vaccination ou en milieu scolaire ;
- Les pédiatres, médecins généralistes, la médecine scolaire et universitaire, le service sanitaire des étudiants en santé notamment ont un rôle clé à jouer ; **le recours à des équipes mobiles extérieures, intervenant en milieu scolaire serait également un levier important pour contribuer à garantir le succès d'une campagne vaccinale chez les adolescents ;**

Si une priorisation des adolescents était nécessaire en raison des doses disponibles, le critère d'âge est à retenir en vaccinant tout d'abord les étudiants, puis les lycéens et enfin les collégiens, toujours dans un souci de protection du système éducatif.

Recommandations concernant la vaccination des adolescents âgés de 12 à 15 ans

Considérant les données disponibles à date indiquant l'existence d'un bénéfice individuel direct et indirect ainsi que d'un bénéfice collectif²⁴ de la vaccination des adolescents contre la Covid-19, la HAS recommande la stratégie de vaccination suivante :

Ouvrir très rapidement la vaccination :

- **aux adolescents souffrant de comorbidité(s) (notamment obésité et immunodéficience et pathologies identifiées chez l'adulte comme facteurs de risque de formes graves de Covid-19) ;**
- **aux adolescents vivant dans l'entourage des personnes immunodéprimées ou celui des personnes vulnérables qui ne seraient pas vaccinées conformément à la stratégie de « cocooning » préconisée par la HAS.**

Dès lors que la campagne de vaccination de la population adulte sera considérée comme suffisamment avancée, afin de diminuer la circulation virale, et de permettre aux adolescents de normaliser leur vie sociale et de maintenir leur accès à l'éducation, la HAS recommande que la vaccination contre la Covid-19 puisse être proposée à tous les adolescents en bonne santé.

Leur vaccination vise en effet à obtenir un niveau de couverture vaccinale élevée dans l'ensemble des classes d'âge et à assurer une distribution homogène des vaccins dans la population. Dans le cas contraire, en cas de circulation virale active circonscrite à une classe d'âge, des mesures contraignantes (telles que des fermetures de classes et d'écoles) devraient probablement être prises.

En complément de la mobilisation des acteurs habituels de la vaccination, la HAS encourage la vaccination en milieu scolaire avec, dans un contexte contraint sur le plan des ressources humaines, un renfort par des équipes mobiles extérieures, comme le service sanitaire des étudiants en santé pour garantir le succès de la campagne vaccinale chez les adolescents.

²⁴ Confirmé par les travaux de modélisation mathématique menés par l'institut Pasteur

10.2. Place spécifique du vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 12-15 ans

Dans le contexte de la pandémie actuelle, au regard de la demande d'extension d'indication du vaccin Comirnaty des laboratoires Pfizer/BioNTech aux adolescents âgés de 12 à 15 ans, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'EMA a délivrée une extension d'indication à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle « *immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 12 ans et plus* ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalle réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats ;
- Les données d'immuno-bridging du vaccin Comirnaty qui, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale robuste, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 à 1 mois après la 2nde injection, chez des sujets âgés de 12 à 15 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 12 à 15 ans était non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans.
- L'efficacité vaccinale sur les cas de Covid-19 symptomatiques et confirmés par PCR de 100,0% (75,3-100,0) à partir du 7^{ème} jour après la fin de la vaccination ;
- L'absence de données disponibles à ce stade sur les formes graves ;
- L'absence d'exploration d'une efficacité sur l'infection ou la transmission virale ;
- Les données de tolérance obtenues chez les 2 260 adolescents âgés de 12 à 15 ans, suivis sur une période médiane de 2 mois, montrant un profil de tolérance du vaccin Comirnaty globalement satisfaisant :
 - la plupart des EI rapportés chez les adolescents, tout comme chez les jeunes adultes, consistaient en des manifestations locales (douleur au point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalée, frissons, douleurs musculaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée ;
 - sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2nde dose, les proportions d'adolescents et de jeunes adultes ayant rapportés au moins 1 EIG étaient similaires. Aucun sujet, quel que soit le groupe, n'a rapporté un EIG jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur ;
 - parmi les EI présentant un intérêt particulier, 9 adolescents (0,8%) vaccinés par Comirnaty et 2 sujets (0,2%) dans le groupe placebo ont présenté une lymphadénopathie sur une période de suivi jusqu'à 1 mois après la 2nde dose. Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté chez les adolescents. Aucun cas de paralysie faciale ou de myocardite n'a été signalé.
 - Les données de pharmacovigilance françaises à date relatives au vaccin Comirnaty. En particulier, le taux de notification rapporté par l'ANSM concernant les myocardites est de l'ordre de 0,8 pour 1 million sur la population totale, de 2,3 pour les 16-49 ans et de 0,6 pour les 50 ans et plus²⁵. Ce taux estimé étant toutefois extrêmement faible au regard du bénéfice individuel attendu (20 à 30 hospitalisations potentiellement évitées pour 100 000 adolescents de la tranche d'âge 11-17 ans)²⁶ ; Le signal en cours d'analyse par l'ACIP et du PRAC sur les cas de myocardite signalés, survenus principalement chez des adolescents et de

²⁵ En France, 18 cas de myocardite ont été rapportés et validés par les centres régionaux de pharmacovigilance et l'ANSM au 19/05/2021 (source : Eudravigilance), dont 5 après la 2nde dose, avec 8 cas chez les 18-49 ans et 10 cas survenus chez les plus de 50 ans). Cette estimation est à considérer avec prudence, s'agissant de la déclaration d'événements indésirables dont l'imputabilité est à établir.

²⁶ Cumul, depuis mars 2020, du nombre d'hospitalisations par tranche d'âge Source Santé Publique France

jeunes adultes, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la deuxième dose du vaccin Comirnaty, et généralement dans les 4 jours après la vaccination (129).

Place du vaccin Comirnaty dans la stratégie de vaccination des 12-15 ans

La HAS conclut à une efficacité vaccinale de Comirnaty dans la population des adolescents âgés de 12 à 15 ans contre les cas de Covid-19 symptomatiques, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères (notamment les PIMS) et à démontrer pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre l'infection ou la transmission virale.

Du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, **la HAS estime que le vaccin Comirnaty peut être utilisé à partir de l'âge de 12 ans**, comme le prévoit son AMM conditionnelle, conformément à la stratégie de vaccination recommandée précédemment (voir 9.1.) :

- **en priorité chez les adolescents présentant une comorbidité ou chez les adolescents appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée (150) ou vulnérable ;**
- **chez les adolescents sans comorbidité, dès lors que la campagne de vaccination de la population adulte sera considérée comme suffisamment avancée.**

En outre, pour cette classe d'âge, en complément de la mobilisation des acteurs habituels de la vaccination, la HAS encourage la vaccination en milieu scolaire pour garantir le succès de la campagne vaccinale chez les adolescents (avec possibilité, pour renforcer les effectifs très limités de la médecine scolaire, de mobiliser des équipes mobiles extérieures).

La HAS rappelle que :

- L'utilisation de Comirnaty est contre-indiquée uniquement en cas d'antécédents d'allergie immédiate à l'un des composants du vaccin, ou en cas d'antécédent de réaction immédiate grave survenant dans les 6 heures après une première injection (manifestations évoquant une réaction anaphylactique sévère : respiratoire, cutanée, digestive ou hémodynamique) ; la survenue d'une manifestation cutanée modérée n'est pas une contre-indication. Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, quelle que soit leur sévérité, ne sont pas une contre-indication à la vaccination contre la Covid-19. Au cas par cas la surveillance individuelle pourra être prolongée après l'injection.
- En l'absence de donnée disponible à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du vaccin Comirnaty avec d'autres vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés (HPV, dTCaP), un intervalle d'au moins 14 jours devra alors être respecté entre toute dose de vaccin Comirnaty et tout autre vaccin.
- La HAS souligne qu'un délai minimal de 21 jours entre les deux doses vaccinales doit être respecté. En cas de délai supérieur aux 6 semaines recommandées après l'injection de la première dose, la vaccination peut reprendre quel que soit le retard (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).

Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS regrette :

- que l'AMM débute à 12 ans, excluant de ce fait les enfants en première année de collège, ce qui rendra difficilement compréhensible sur le terrain une vaccination incomplète de l'ensemble des collégiens
- que l'efficacité du vaccin Comirnaty pour les 12-15 ans sur la transmission virale n'ait pas pu être évalué
- que l'efficacité du vaccin Comirnaty pour les 12-15 ans sur les différents variants circulants actuellement n'ait pas pu être évaluée
- l'absence d'étude d'acceptabilité chez les parents et les adolescents concernés

La HAS encourage la mise en place :

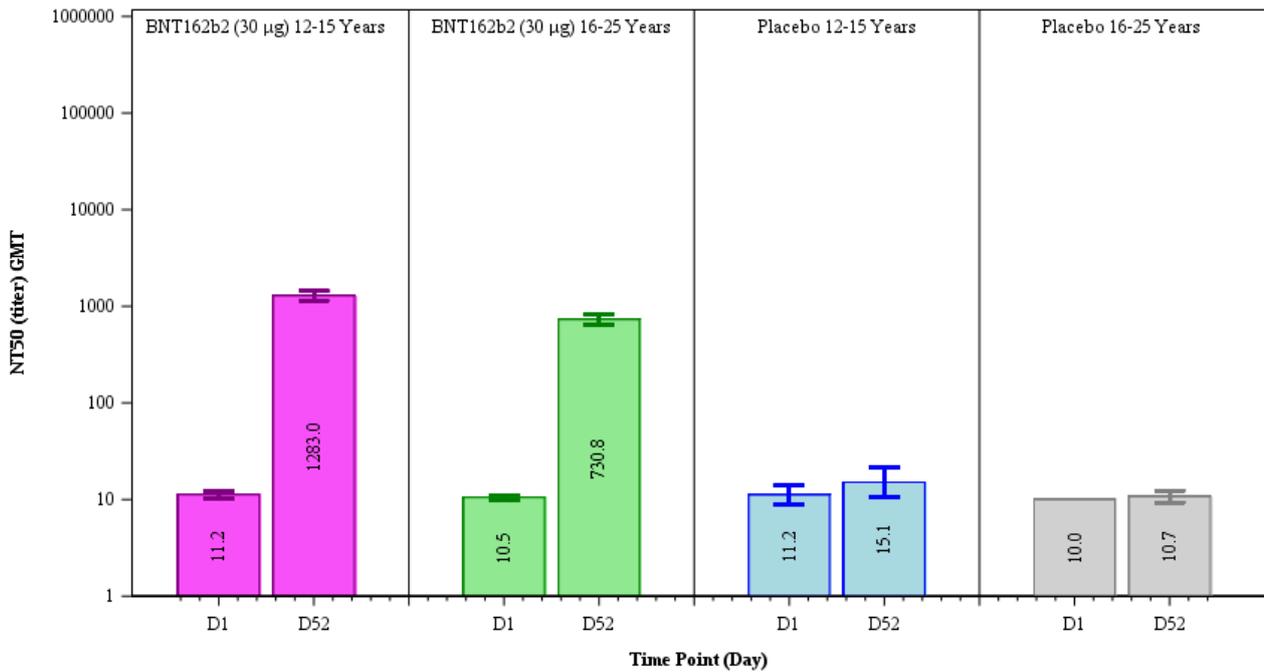
- D'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase (enfants/adolescents atteints de comorbidités ou dans l'entourage d'une personne immunodéprimée)
- D'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination.

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 (américaines et canadiennes notamment), des résultats complets des essais de phase 3 chez l'adulte et chez les adolescents, ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.

ANNEXES

Annexe 1. Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 à J1 et J52 chez les sujets âgés de 12-15 ans et de 16-25 ans vaccinés par Comirnaty comparativement aux groupes placebo respectifs

GMTs and 95% CIs – NT50 – Subjects 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age (Immunogenicity Subset) – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population



Abbreviations: D = day; GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

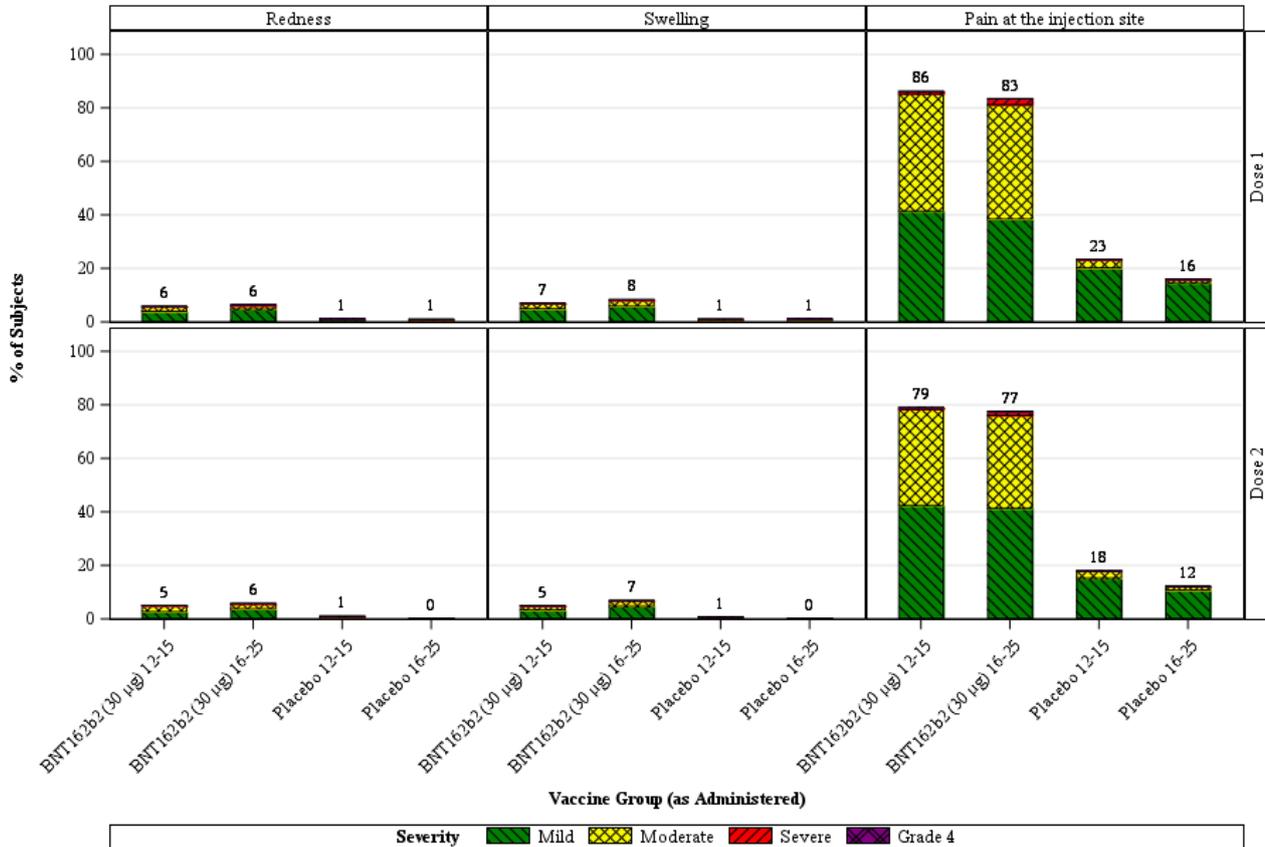
Note: Number within each bar denotes geometric mean titer.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (23:25) Source Data: adva Table Generation: 27MAR2021 (04:54)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_BLA/adva_f002_sars_50_ped

Annexe 2. Etude des manifestations locales sollicitées chez les sujets âgés de 12-15 ans et chez les sujets âgés de 16-25 ans, vaccinés par Comirnaty vs placebo

Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose –
Subjects 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age (Reactogenicity Subset) – Safety Population



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the reaction with any severity.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (19:22) Source Data: adfacevd Table Generation: 27MAR2021 (01:55)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_BLA/adce_f001_lr_max_ped

Annexe 3. Etude des manifestations locales sollicitées chez les sujets âgés de 16 à 55 ans vaccinés par Comirnaty vs placebo

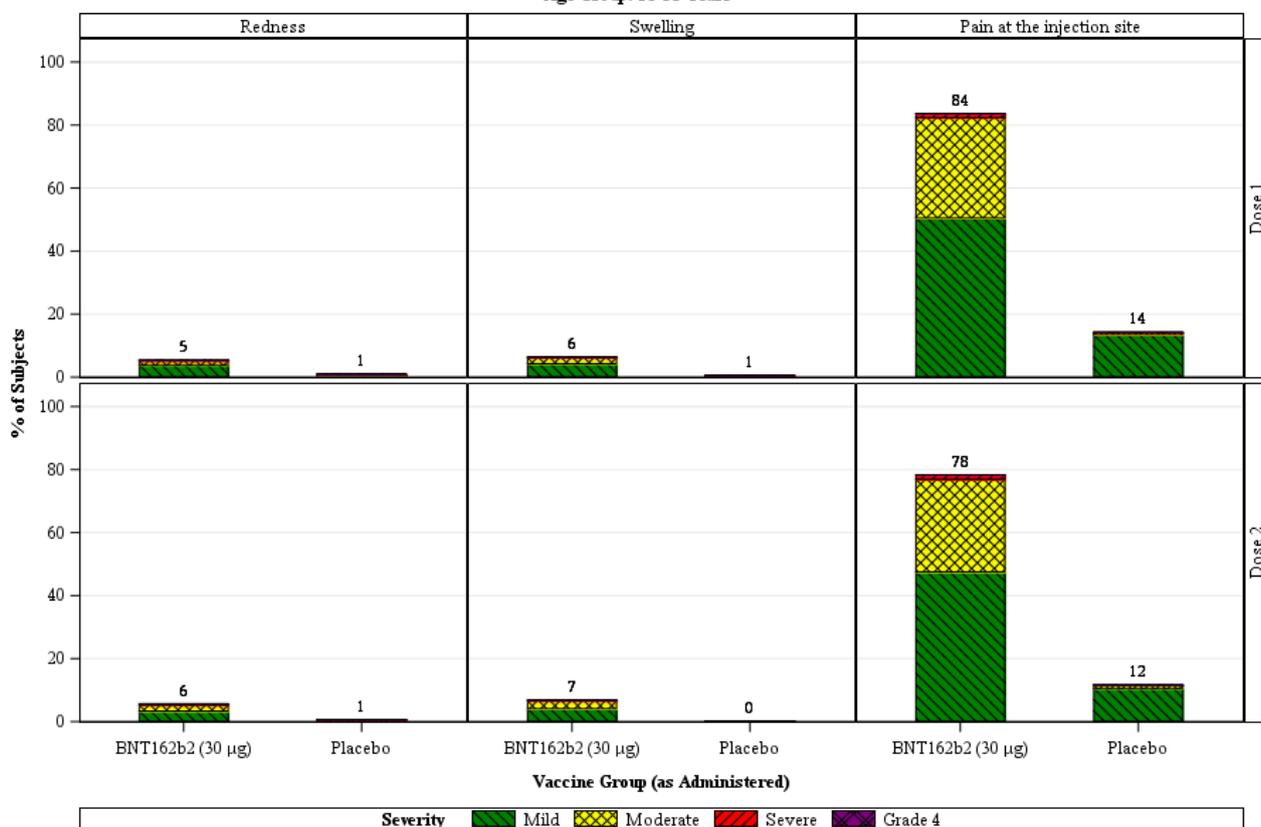
La douleur au point d'injection était la manifestation locale la plus fréquemment rapportée chez les adultes du groupe Comirnaty comparativement au groupe placebo, que ce soit après l'administration de la 1ère dose (83,7% vs 14,2%) ou de la 2nde dose (78,3% vs 11,6%) ; la douleur n'augmentait pas après la 2e injection

De même, une rougeur et un gonflement au point d'injection étaient rapportés, avec une fréquence similaire lors de l'administration de la 1ère et 2nde dose de Comirnaty (5,4% vs 5,6% et 6,3% vs 6,8% respectivement).

La plupart des manifestations locales rapportées étaient d'intensité légère à modérée. Les événements sévères étaient peu fréquents dans le groupe Comirnaty et dans le groupe placebo, quel que soit la dose. Aucune manifestation locale de grade 4 n'a été rapportée.

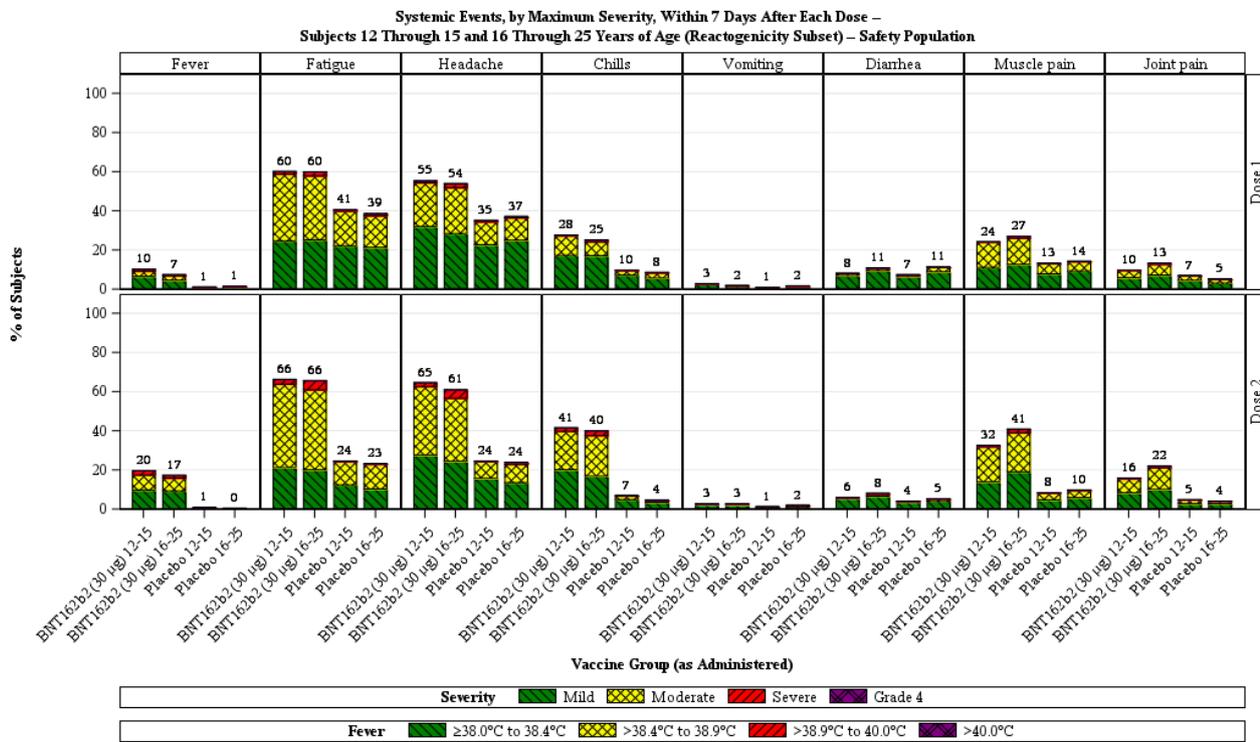
Les manifestations locales sont survenues dans un délai médian d'un jour (J1 étant le jour de la vaccination), et elles se sont résolues en 1 à 2 jours.

Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose, by Age Group (Reactogenicity Subset) – Phase 2/3 Subjects ≥16 Years of Age – Safety Population
Age Group: 16-55 Years



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the reaction with any severity.
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (19:22) Source Data: adfacevd Table Generation: 27MAR2021 (01:55)
 (Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_BLA/adce_f001_lr_max_age_p3

Annexe 4. Etude des événements systémiques sollicités chez les sujets âgés de 12-15 ans et chez les sujets âgés de 16-25 ans, vaccinés par Comirnaty vs placebo



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the event with any severity.

Note: Subject C4591001 1077 10771278 (13 years of age) experienced systemic events, including a temperature of 40.4°C, on the day of Dose 2. Since these events were recorded as adverse events and not in the electronic diary (e-diary), they do not appear in this output.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (19:22) Source Data: adfacevd Table Generation: 27MAR2021 (01:55)
(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_BLA/adce_f001_se_max_ped

Annexe 5. Etude des événements systémiques sollicités chez les sujets de 16 à 55 ans vaccinés par Comirnaty vs placebo

Les EI systémiques sollicités chez les adultes âgés de 16 à 55 ans étaient rapportés plus fréquemment et avec une sévérité augmentant après l'administration de la 2^{de} dose (à l'exception des diarrhées et des vomissements rapportés à des incidences similaires lors de l'administration de chaque dose). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue et les céphalées (cf. Figure en annexe 5).

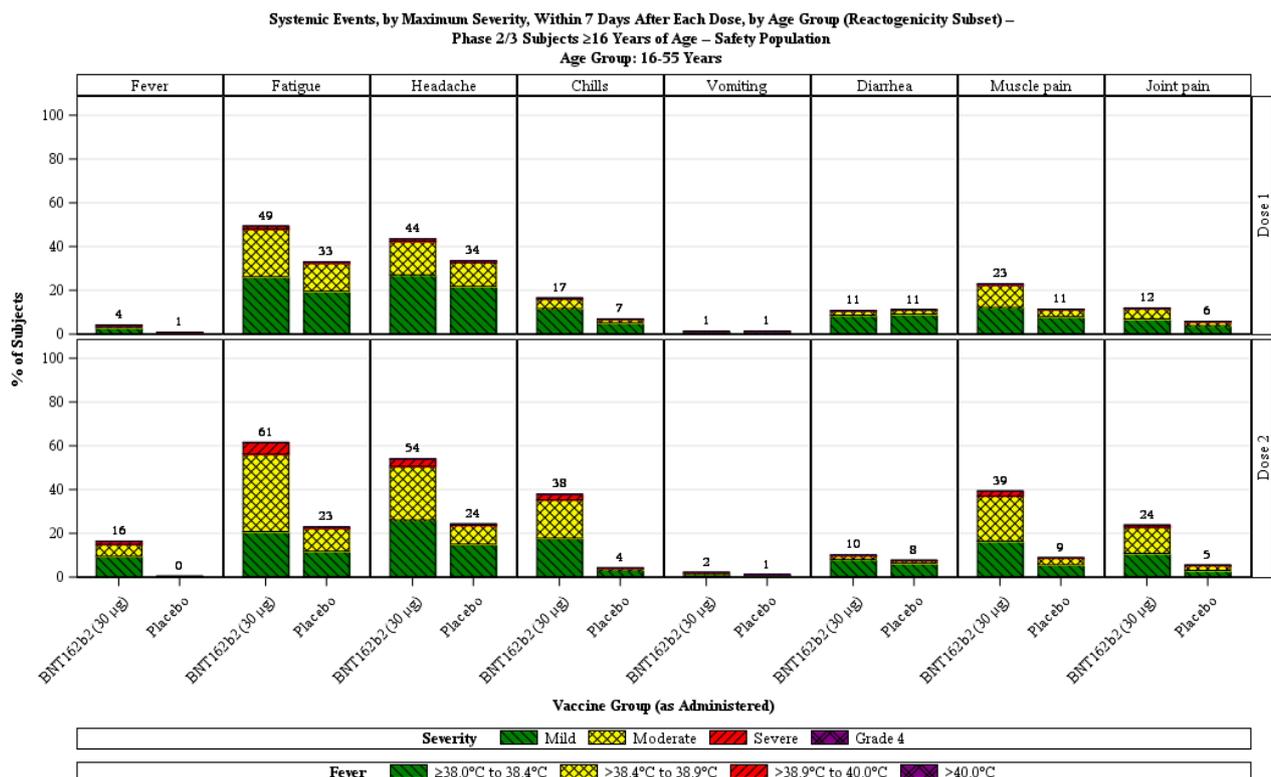
Les EI systémiques sollicités rapportés étaient (pour la 1^{ère} dose vs 2^{de} dose) :

- Fatigue : groupe Comirnaty (49,4% vs 61,5%) par rapport au groupe placebo (33% vs 22,9%),
- Céphalées : groupe Comirnaty (43,5% vs 54%) par rapport au groupe placebo (33,5% vs 24,3%),
- Douleurs musculaires : groupe Comirnaty (22,9% vs 39,3%) par rapport au groupe placebo (11,3% vs 8,8%),
- Frissons : groupe Comirnaty (16,5% vs 37,8%) par rapport au groupe placebo (6,8% vs 4,2%),
- Douleurs articulaires : groupe Comirnaty (11,8% vs 23,8%) par rapport au groupe placebo (5,8% vs 5,5%),
- Fièvre : groupe Comirnaty (4,1% vs 16,4%) par rapport au groupe placebo (0,9% vs 0,4%),
- Vomissements et diarrhées : peu fréquemment rapportés et similaires après chaque dose.

La plupart des événements rapportés étaient d'intensité légère à modérée, que ce soit après la 1^{ère} ou la 2^{de} dose. Une fièvre élevée (>38.9 ° C à 40.0 ° C) a été reportée dans le groupe Comirnaty après la 1^{ère} dose pour 0,3% des sujets et après la 2^{de} dose pour 1,5% des sujets (vs 0,1% après la 1^{ère} dose et 0,1% après la 2^{de} dose pour le groupe placebo). Un sujet du groupe Comirnaty a présenté une fièvre de grade 4 (>40 ° C) ; aucun n'a été rapporté dans le groupe placebo.

Chez les 16-55 ans, les événements systémiques survenaient entre J1 et J2 (J1 étant le jour de la vaccination), et ils se sont résolus sur une durée médiane d'un à 2 jours.

Dans le groupe Comirnaty, le recours à des antipyrétiques ou antalgiques était de 27,8% vs 45,2% après la 1^{ère} dose et la 2^{de} dose respectivement ; il était moins fréquent dans le groupe placebo après la 1^{ère} dose et la 2^{de} dose (13,7% et 11,9%) que dans le groupe Comirnaty.



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the event with any severity.
PFIZER CONFIDENTIAL. SDTM Creation: 25MAR2021 (19:22) Source Data: adfacevd Table Generation: 27MAR2021 (01:55)
(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_BLA/adce_f001_se_max_age_p3

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
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
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
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. Agence européenne des médicaments. Comirnaty dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
6. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109(6):1088-95.
<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15270>
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
8. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020;323(14):1335.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
9. Zhu L, Wang J, Huang R, Liu L, Zhao H, Wu C, et al. Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(6):1430-2.
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24767>
10. Zheng G, Wang B, Zhang H, Xie C, Zhang Y, Wen Z, et al. Clinical characteristics of acute respiratory syndrome with SARS-CoV-2 infection in children in South China. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(9):2419-26.
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24921>
11. Lok Tung Ho C, Oligbu P, Ojubolamo O, Pervaiz M, Oligbu G. Clinical characteristics of children with COVID-19. *AIMS Public Health* 2020;7(2):258-73.
<http://dx.doi.org/10.3934/publichealth.2020022>
12. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of coronavirus disease cases between children and their families in China: the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):707-13.
<http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>
13. Lu Y, Wen H, Rong D, Zhou Z, Liu H. Clinical characteristics and radiological features of children infected with the 2019 novel coronavirus. *Clin Radiol* 2020;75(7):520-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.04.010>

14. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):689-96. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30198-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30198-5)
15. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci* 2020;40(2):275-80. <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>
16. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China [letter]. *N Engl J Med* 2020;382(14):1370-1. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2003717>
17. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145(6). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
18. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children [letter]. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
19. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3249>
20. Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X, Eleftheriou E, Raftopoulos V, Michos A, et al. Children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: epidemiology, clinical course and viral loads. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(12):e388-e92. <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002899>
21. Pinninti SG, Pati S, Poole C, Latting M, Seleme MC, Yarbrough A, et al. Virological characteristics of hospitalized children with SARS-CoV-2 infection. *Pediatrics* 2021;147(5):e2020037812. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-037812>
22. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 states, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(32):1081-8. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>
23. Casti G, Bassareo PP, Limone M, Pistoiesi F, Fanos V, Marcialis MA. Epidemiology of SARS-CoV-2: numbers matter! *J Pediatr Neonat Individual Med* 2020;9(2):e090203. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.7363/090203>
24. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653-61. [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30177-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30177-2)
25. Gouvernement du Canada. Mise à jour quotidienne sur l'épidémiologie de la COVID-19 [En ligne]. Ottawa: Gouvernement du Canada; 2021. <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/resume-epidemiologique-cas-covid-19.html>
26. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(1):68-74. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000247136.28950.41>
27. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: an update from Saudi Arabia. *World J Clin Pediatr* 2016;5(4):391-6. <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v5.i4.391>
28. Ambrosioni J, Bridevaux PO, Wagner G, Mamin A, Kaiser L. Epidemiology of viral respiratory infections in a tertiary care centre in the era of molecular diagnosis, Geneva, Switzerland, 2011-2012. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(9):O578-84. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12525>
29. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ* 2020;369:m1710. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1710>
30. 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)

31. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [letter]. *Lancet* 2020;395(10237):1607-8.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1)

32. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>

33. 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/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>

34. Simpson FK, Lokugamage AU. The elephant and the blind men: the children of long covid [letter]. *BMJ* 2021;372:n157.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n157>

35. Canarutto D, del Barba P, di Frenna M, del Tedesco F, Pajno R, Guarneri MP, et al. Prolonged asymptomatic SARS-CoV-2 infection in a child receiving immunosuppressive therapy [letter]. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(10):2504-5.

<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24983>

36. Ludvigsson JF. Spanish telemedicine data on 8 children support concept of "long covid" in children [letter]. *Acta Paediatr* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15869>

37. Ludvigsson JF. Reporting suspicions of long COVID in children is justified during this global emergency [letter]. *Acta Paediatr* 2021;110(4):1373.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15762>

38. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr* 2021;110(3):914-21.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15673>

39. Ng SM. Prolonged dermatological manifestation 4 weeks following recovery of

COVID-19 in a child. *BMJ Case Rep* 2020;13(8):e237056.

<http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-237056>

40. Truong TT, Ryutov A, Pandey U, Yee R, Goldberg L, Bhojwani D, et al. Increased viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection: A consecutive case series. *EBioMedicine* 2021;67:103355.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103355>

41. Bhopal SS, Absoud M. Vaccinating children to prevent long covid? More caution is needed in interpreting current epidemiological data [letter]. *BMJ* 2021;372:n520.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n520>

42. Office for National Statistics. Updated estimates of the prevalence of long COVID symptoms, 21 january 2021 [En ligne]. London: ONS; 2021.

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/adhocs/12788updatedestimatesoftheprevalenceoflongcovidsymptoms>

43. 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.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.15870>

44. Norton A, Olliaro P, Sigfrid L, Carson G, Paparella G, Hastie C, et al. Long COVID: tackling a multifaceted condition requires a multidisciplinary approach [commentary]. *Lancet Infect Dis* 2021;21(5):601-2.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00043-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00043-8)

45. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study [preprint]. *medRxiv* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.26.21256110>

46. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 27 mai 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-27-mai-2021>

47. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119(3):670-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
48. Spielberger BD, Goerne T, Geweniger A, Henneke P, Elling R. Intra-household and close-contact SARS-CoV-2 transmission among children - a systematic review. *Front Pediatr* 2021;9:613292.
<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.613292>
49. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, Biele G, Zuchowski M, Hofmann J, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age [preprint]. medRxiv 2020.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484>
50. Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, Bellon M, Wagner N, Rohr M, et al. SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract of children and adults with early acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1157.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1157>
51. 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)
52. Fontanet A, Tondeur L, Grant R, Temmam S, Madec Y, Bigot T, et al. SARS-CoV-2 infection in schools in a northern French city: a retrospective serological cohort study in an area of high transmission, France, january to april 2020. *Euro Surveill* 2021;26(15):2001695.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.15.2001695>
53. Streeck H, Schulte B, Kümmerer BM, Richter E, Höller T, Fuhrmann C, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *Nat Commun* 2020;11:5829.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1038/s41467-020-19509-y>
54. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020;396(10250):535-44.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31483-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31483-5)
55. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: transmission of SARS-CoV-2 in K-12 schools, updated march 19, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/transmission_k_12_schools.html
56. Laws RL, Chancey RJ, Rabold EM, Chu VT, Lewis NM, Fajans M, et al. Symptoms and transmission of SARS-CoV-2 among children - Utah and Wisconsin, March-May 2020. *Pediatrics* 2021;147(1):e2020027268.
<http://dx.doi.org/10.1542/PEDS.2020-027268>
57. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med* 2020;26(8):1205-11.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
58. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175(2):143-56.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>
59. Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M. On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools, and the community. *J Infect Dis* 2021;223(3):362-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa691>
60. Dattner I, Goldberg Y, Katriel G, Yaari R, Gal N, Miron Y, et al. The role of children in the spread of COVID-19: using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and infectivity of children. *PLoS Comput Biol* 2021;17(2):e1008559.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008559>
61. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the icelandic population. *N Engl J Med* 2020;382(24):2302-15.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
62. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the

Italian municipality of Vo'. Nature 2020;584(7821):425-9.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>

63. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 trends among persons aged 0-24 years - United States, march 1-december 12, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(3):88-94.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e1>

64. Public Health England, Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, et al. Impact of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England ; 2021.

<https://khub.net/documents/135939561/390853656/Impact+of+vaccination+on+household+transmission+of+SARS-COV-2+in+England.pdf/35bf4bb1-6ade-d3eb-a39e-9c9b25a8122a?t=1619601878136>

65. Otte Im Kampe E, Lehfeld AS, Buda S, Buchholz U, Haas W. Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, march to august 2020. Euro Surveill 2020;25(38):2001645.

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.38.2001645>

66. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, may 2020. Euro Surveill 2020;25(29):2001352.

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.29.2001352>

67. Ismail SA, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay ME, Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. Lancet Infect Dis 2021;21(3):344-53.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30882-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30882-3)

68. Gandini S, Rainisio M, Iannuzzo ML, Bellerba F, Cecconi F, Scorrano L. A cross-sectional and prospective cohort study of the role of schools in the SARS-CoV-2 second wave in Italy. Lancet Reg Health Europe 2021;5:100092.

69. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. COVID-19 in schools and early childhood education and care services: the Term 3 experience in NSW, 21 october 2020. Westmead: NCIRS; 2020.

https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2020-10/COVID-19%20Transmission%20in%20educational%20settings%20in%20NSW%20Term%203%20report_0.pdf

70. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, Koirala A, Deng L, Winkler N, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020;4(11):807-16.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30251-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30251-0)

71. Yung CF, Kam KQ, Nadua KD, Chong CY, Tan NW, Li J, et al. Novel coronavirus 2019 transmission risk in educational settings. Clin Infect Dis 2021;72(6):1055-8.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa794>

72. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. Pediatr Pulmonol 2021.

<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25344>

73. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2020;3(12):e2031756.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756>

74. Schmidt E, Steinhagen K, Rupp J. Heavy exposure of children aged 9-12 years with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 did not lead to infection. J Pediatric Infect Dis Soc 2020;9(5):620-1.

<http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piaa116>

75. Ulyte A, Radtke T, Abela IA, Haile SR, Berger C, Huber M, et al. Clustering and longitudinal change in SARS-CoV-2 seroprevalence in school children in the canton of Zurich, Switzerland: prospective cohort study of 55 schools. BMJ 2021;372:n616.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n616>

76. Yoon Y, Kim KR, Park H, Kim S, Kim YJ. Stepwise school opening and an impact on the epidemiology of COVID-19 in the children. J Korean Med Sci 2020;35(46):e414.

<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e414>

77. Heavey L, Casey G, Kelly C, Kelly D, McDarby G. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in

- Ireland, 2020. Euro Surveill 2020;25(21):2000903.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.21.2000903>
78. Ehrhardt J, Ekinci A, Krehl H, Meincke M, Finci I, Klein J, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in children aged 0 to 19 years in childcare facilities and schools after their reopening in may 2020, Baden-Württemberg, Germany. Euro Surveill 2020;25(36):2001587.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001587>
79. Santé publique France. Etat des lieux de la littérature en amont de la réouverture annoncée des crèches et des écoles. Etat de la littérature au 24 avril 2020. Synthèse rapide. Saint-Maurice: SPF; 2020.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/synthese-rapide-des-connaissances/covid-19-chez-l-enfant-moins-de-18-ans.-etat-des-lieux-de-la-litterature-en-amont-de-la-reouverture-annoncee-des-creches-et-des-ecoles.-etat-de->
80. Gras-Le Guen C, Cohen R, Rozenberg J, Launay E, Levy-Bruhl D, Delacourt C. Reopening schools in the context of increasing COVID-19 community transmission: the French experience. Arch Pediatr 2021;28(3):178-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2021.02.001>
81. Soriano-Arandes A, Gatell A, Serrano P, Biosca M, Campillo F, Capdevila R, et al. Household SARS-CoV-2 transmission and children: a network prospective study. Clin Infect Dis 2021:ciab228.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab228>
82. Institut Pasteur, Galmiche S, Charmet T, Schaeffer L, Grant R, Fontanet A, et al. Etude des facteurs sociodémographiques, comportements et pratiques associés à l'infection par le SARS-CoV-2 (ComCor). Analyse intermédiaire, 1er mars 2021. Paris: Institut Pasteur; 2021.
<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/comcor-etude-facteurs-sociodemographiques-comportements-pratiques-associes-infection-sars-cov-2>
83. Lessler J, Grabowski MK, Grantz KH, Badillo-Goicoechea E, Metcalf CJ, Lupton-Smith C, et al. Household COVID-19 risk and in-person schooling. Science 2021:abh2939.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abh2939>
84. Department for Education. Evidence summary: COVID-19 - children, young people and education settings, 22 february 2021. London: Department for Education; 2021.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963639/DfE_Evidence_summary_COVID-19_-_children_young_people_and_education_settings.pdf
85. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. Arch Pediatr 2020;27(5):235-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.010>
86. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2021;103:246-56.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163>
87. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. EClinicalMedicine 2020;24:100433.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433>
88. Williams N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. Eur J Pediatr 2021;180(3):689-97.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03801-6>
89. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. Pediatr Infect Dis J 2021;40(4):e137-e45.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000003043>
90. Leon-Abarca JA. Obesity and immunodeficiencies are the main pre-existing conditions associated with mild to moderate COVID-19 in children [letter]. Pediatr Obes 2020;15(12):e12713.
<http://dx.doi.org/10.1111/ijpo.12713>
91. Cardona-Hernandez R, Cherubini V, Iafusco D, Schiaffini R, Luo X, Maahs DM. Children and youth with diabetes are not at increased risk for

- hospitalization due to COVID-19. *Pediatr Diabetes* 2021;22(2):202-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/pedi.13158>
92. Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, Elbert A, Burgel PR, Carr SB, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: an international observational study. *J Cyst Fibros* 2021;20(1):25-30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.021>
93. Javalkar K, Robson VK, Gaffney L, Bohling AM, Arya P, Servattalab S, et al. Socioeconomic and racial and/or ethnic disparities in multisystem inflammatory syndrome. *Pediatrics* 2021;147(5):e2020039933.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-039933>
94. Baronio R, Savaré L, Ruggiero J, Crotti B, Mazza A, Marseglia GL, et al. Impact of ethnicity on COVID-19 related hospitalizations in children during the first pandemic wave in Northern Italy. *Front Pediatr* 2021;9:625398.
<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.625398>
95. Broad J, Forman J, Brighthouse J, Sobande A, McIntosh A, Watterson C, et al. Post-COVID-19 paediatric inflammatory multisystem syndrome: association of ethnicity, key worker and socioeconomic status with risk and severity. *Arch Dis Child* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320388>
96. Haut conseil de la santé publique. Avis du 17 avril 2020 relatif à la santé des enfants, l'épidémie de Covid-19 et ses suites. Paris: HCSP; 2020.
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=860>
97. Haut conseil de la santé publique. Avis du 18 juin 2020 relatif à Gestion de l'épidémie COVID-19 et inégalités sociales de santé des enfants, leçons pour le futur. Paris: HCSP; 2020.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=896>
98. Inter-Agency Standing Committee. Prise en compte des aspects psychosociaux et de santé mentale de l'épidémie de Covid-19. Note d'information provisoire. Geneva: IASC; 2020.
<https://interagencystandingcommittee.org/iasc-reference-group-mental-health-and-psychosocial-support-emergency-settings/briefing-note-about>
99. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak [letter]. *Lancet* 2020;395(10228):945-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30547-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30547-x)
100. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395(10227):912-20.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30460-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30460-8)
101. Dalton L, Rapa E, Stein A. Protecting the psychological health of children through effective communication about COVID-19 [commentary]. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(5):346-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30097-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30097-3)
102. Liu JJ, Bao Y, Huang X, Shi J, Lu L. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19 [commentary]. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(5):347-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30096-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30096-1)
103. Conseil économique social et environnemental, Joseph D, Trostiansky O. Crise sanitaire et inégalités de genre. Paris: CESE; 2021.
https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2021/2021_11_crise_sanitaire_inegalites_genre.pdf
104. Défenseur des droits. Violences intrafamiliales : les filles et les jeunes LGBT plus touchés, Etudes et Résultats, avril 2020. Paris: Défenseur des droits; 2020.
<https://www.defenseurdesdroits.fr/fr/etudes-et-recherches/2020/04/etudes-et-resultats-violences-intrafamiliales-les-filles-et-les-jeunes>
105. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Avis relatif à l'évaluation des risques liés à la réduction du niveau d'activité physique et à l'augmentation du niveau de sédentarité en situation de confinement. Maisons-Alfort: ANSES; 2020.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2020SA0048.pdf>
106. Haut conseil de la santé publique. Effets de l'exposition des enfants et des jeunes aux écrans. Paris: HCSP; 2019.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=759>

107. Assemblée nationale, Mörch S, Buffet MG. Rapport fait au nom de la commission d'enquête pour mesurer et prévenir les effets de la crise du covid-19 sur les enfants et la jeunesse. Paris: Assemblée nationale; 2020.

https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cecovid/115b3703_rapport-enquete.pdf

108. Observatoire national de l'action sociale. Protection de l'enfance : quand le confinement révèle des pistes d'amélioration. Paris: ODAS; 2020.

<https://odas.net/actualites/protection-de-lenfance-quand-le-confinement-revele-des-pistes-damelioration>

109. Santé publique France. CONFÉADO : 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>

110. Santé publique France. Impact de la crise Covid-19 en santé mentale, analyse des passages aux urgences du réseau OSCOUR® et des données des associations SOS Médecins. Mise à jour au 29 janvier 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.

https://cdn.theconversation.com/static_files/files/1507/2021-02-05_re%CC%81ponse_SFP_%281%29.pdf?1614955092

111. Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, Kumar R, Meena AK, Madaan P, et al. Psychological and behavioral impact of lockdown and quarantine measures for COVID-19 pandemic on children, adolescents and caregivers: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr* 2021;67(1):fmaa122.

<http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmaa122>

112. Guessoum SB, Lachal J, Radjack R, Carretier E, Minassian S, Benoit L, et al. Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Res* 2020;291:113264.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113264>

113. Bell S, Clarke R, Mounier-Jack S, Walker JL, Paterson P. Parents' and guardians' views on the acceptability of a future COVID-19 vaccine: a multi-methods study in England. *Vaccine* 2020;38(49):7789-98.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.027>

114. Brandstetter S, Böhmer MM, Pawellek M, Seelbach-Göbel B, Melter M, Kabesch M, et al. Parents' intention to get vaccinated and to have their child vaccinated against COVID-19: cross-sectional analyses using data from the KUNO-Kids health study. *Eur J Pediatr* 2021:1-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-04094-z>

115. Rhodes A, Hoq M, Measey MA, Danchin M. Intention to vaccinate against COVID-19 in Australia [letter]. *Lancet Infect Dis* 2021;21(5):e110.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30724-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30724-6)

116. Zhang KC, Fang Y, Cao H, Chen H, Hu T, Chen YQ, et al. Parental acceptability of COVID-19 vaccination for children under the age of 18 years: cross-sectional online survey. *JMIR Pediatr Parent* 2020;3(2):e24827.

<http://dx.doi.org/10.2196/24827>

117. Skjefte M, Ngirbabul M, Akeju O, Escudero D, Hernandez-Diaz S, Wyszynski DF, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. *Eur J Epidemiol* 2021;36(2):197-211.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-021-00728-6>

118. Montalti M, Rallo F, Guaraldi F, Bartoli L, Po G, Stillo M, et al. Would parents get their children vaccinated against SARS-CoV-2? Rate and predictors of vaccine hesitancy according to a survey over 5000 families from Bologna, Italy. *Vaccines* 2021;9(4):366.

<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9040366>

119. The COVID-19 Consortium for Understanding the Public's Policy Preferences Across States, Northeastern University, Harvard University, Rutgers University, Northwestern University. The COVID States Project: a 50-state COVID-19 survey report #45: COVID-19 vaccine hesitancy and resistance among parents. Report of march 19, 2021, v.1 [En ligne] 2021.

<https://covidstates.org/>

120. The COVID-19 Consortium for Understanding the Public's Policy Preferences

Across States, Northeastern University, Harvard University, Rutgers University, Northwestern University. The COVID States Project: a 50-state COVID-19 survey report #49: vaccinating America's youth. Report of may 4, 2021, v.1 [En ligne] 2021.

<https://covidstates.org/>

121. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 6 mai 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-6-mai-2021>

122. U.S. Food and Drug Administration. FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine, december 11, 2020 [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2020.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>

123. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Vaccine BNT162b2. Conditions of authorisation under regulation 174, 2 december 2020. London: MHRA; 2020.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/940975/Conditions_of_Authorisation_for_Pfizer_BioNTech_vaccine.pdf

124. Santé Canada. Vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 : informations relatives à l'autorisation [En ligne]. Ottawa: Santé Canada; 2020.

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech/autorisation.html>

125. Office fédéral de la santé publique. Swissmedic autorise le premier vaccin contre le COVID-19 en Suisse, 19.12.2020 [En ligne]. Berne: OFSP; 2020.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19-impfstoff-erstzulassung.html>

126. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2

Covid-19 vaccine in adolescents. N Engl J Med 2021.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>

127. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383(27):2603-15.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

128. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 14/05/2021 au 20/05/2021. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-14-05-2021-au-20-05-2021>

129. Advisory Committee on Immunization Practices. COVID-19 VaST Work Group report – may 17, 2021. Atlanta: ACIP; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/work-groups-vast/technical-report-2021-05-17.html>

130. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical considerations: myocarditis and pericarditis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines among adolescents and young adults. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>

131. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) reviews cases of mild myocarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines, 26 may 2021. Geneva: GACVS; 2021.

<https://www.who.int/news/item/26-05-2021-gacvs-myocarditis-reported-with-covid-19-mrna-vaccines>

132. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 may 2021. Amsterdam: EMA; 2021.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>

133. Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès

hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France : étude de cohorte de 66 millions de personnes, 9 février 2021. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2021.

https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare_risques_hospitalisations_deces_covid19_20210209.pdf

134. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369(6500):208-11.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc3517>

135. Tran Kiem C, Massonnaud C, Levy-Bruhl D, Poletto C, Colizza V, Bosetti P, et al. Short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination: from prioritisation to the relaxation of measures ; 2021.

<https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03190243/document>

136. Bosetti P, Tran Kiem C, Andronico A, Paireau J, Levy Bruhl D, Lina B, et al. A race between SARS-CoV-2 variants and vaccination: the case of the B.1.1.7 variant in France. 2021.

137. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Albertsen M, Yssing Michaelsen T, Holten Møller C, et al. Increased risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark. SSRN 2021.

<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3792894>

138. Santé Canada. Santé Canada autorise l'utilisation du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer BioNTech chez les enfants âgés de 12 à 15 ans. Déclaration, 5 mai 2021. Ottawa: Santé Canada; 2021.

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2021/05/sante-canada-autorise-lutilisation-du-vaccin-contre-la-covid-19-de-pfizer-biontech-chez-les-enfants-ages-de-12-a-15-ans.html>

139. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for emergency use in adolescents in another important action in fight against pandemic, may 10, 2021 [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2021.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>

140. Advisory Committee on Immunization Practices, Wallace M, Woodworth KR, Gargano JW, Scobie HM, Blain AE, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in adolescents aged 12-15 years - United States, may 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(20):749-52.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7020e1>

141. Centers for Disease Control and Prevention. Health department-reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the United States, may 11, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>

142. Advisory Committee for Immunization Practices. ACIP evidence to recommendations for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine under an emergency use authorization, may 14, 2021. Atlanta: ACIP; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-pfizer-biontech-etr-12-15-years.html>

143. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA, 1 june 2021. Stockholm: ECDC; 2021.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Interim-public-health-considerations-for-COVID-19-vaccination-of-adolescents.pdf>

144. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandation sur l'utilisation du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech chez les adolescents de 12 à 18 ans [En ligne]. Ottawa: CCNI; 2021.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19-pfizer-biontech-adolescents.html>

145. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2. Vaccination prioritaire de l'entourage des personnes immunodéprimées contre le SARS-Cov 2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264056/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-prioritaire-de-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees-contre-le-sars-cov-2

146. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA

Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384(15):1412-23.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

147. Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households [preprint]. *medRxiv* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.11.21253275>

148. Weekes M, Jones NK, Rivett L, Workman C, Ferris M, Shaw A. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Authorea* 2021.

<http://dx.doi.org/10.22541/au.161420511.12987747/v1>

149. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 vaccine on asymptomatic infection among

patients undergoing pre-procedural COVID-19 molecular screening. *Clin Infect Dis* 2021:ciab229.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab229>

150. Haute Autorité de Santé. Recommandation relative à la vaccination contre la COVID 19 de l'entourage de certaines populations vulnérables Et synthèse des données relatives à l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 sur la transmission du SARS-COV-2 au 1er avril 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264090/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandation-relative-a-la-vaccination-contre-la-covid-19-de-l-entourage-de-certaines-populations-vulnerables-synthese-des-donnees-relatives-a-l-efficacite-des-vaccins-contre-la-covid-19-sur-la-transmission-du-sars-cov-2-au-1er-avril-2021

Abréviations et acronymes

ADE	Antibody-Dependent Enhancement
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Covid-19	Coronavirus Disease 2019
CTV	Commission Technique des Vaccinations
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
EV	Efficacité Vaccinale relative
FAS	Population totale d'analyse (Full Set Analysis)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HD	Haute Dose
HR	Hazard Ratio
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IM	Intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
Ly	Année de vie (life year)
MIS-C	Multisystem inflammatory Syndrome in Children
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NHRA	National Health Regulatory Authority
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIMS	Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité de vie (quality-adjusted life year)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SNDS	Système national des données de santé
SSPT	Symptômes de syndrome de stress post-traumatique

TDAH Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention
VIH Virus de l'immunodéficience humaine

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

