



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

Stratégie de vaccination contre la Covid -19

Place du vaccin à ARNm Spike-
vax® de Moderna chez les 12 à 17
ans

Validé par le Collège le 27 juillet 2021

Table des figures

Figure 1. Taux de notification des cas de Covid -19 par tranche d'âge, données de 16 pays européens, période d'avril au 20 juin 2021 d'après l'European Centre for Disease Prevention and Control, 2021 (46).....22

Table des tableaux

Tableau 1. Cumul, depuis mars 2020 jusqu'à juin 2021, du nombre de cas symptomatiques, asymptomatiques et non renseignés par tranche d'âge (source : Santé publique France, données non publiées).....17

Tableau 2. Cumul, depuis mars 2020 jusqu'à juin 2021, du nombre d'hospitalisations et d'admission en soins critiques par tranche d'âge (source : Santé publique France, données non publiées)18

Tableau 3. Répartition par classes d'âge des cas de « PIMS » répertoriés depuis mars 2020 jusqu'à juillet 2020 (source : Santé publique France, données non publiées)19

Tableau 4. Participants et sous-populations de l'étude m1273-P20329

Tableau 5. Méthodologie de l'étude pivotale m1273-P203.....31

Tableau 6. Caractéristiques des 645 sujets inclus (population d'étude sur l'immunogénicité) 36

Tableau 7. Analyse du taux d'anticorps sériques et de la séro-réponse au jour 57 (28 jours après le deuxième dose) par le test de neutralisation du pseudovirus (ID50).....37

Tableau 8. Caractéristiques des 3 181 sujets inclus (population d'étude sur l'efficacité)40

Tableau 9. Efficacité vaccinale du vaccin 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 8 mai 2021).....41

Tableau 10. Caractéristiques démographiques des sujets âgés de 12 à 17 ans (sous-population d'étude sur la tolérance^a)43

Tableau 11. Tolérance globale dans l'essai P203 (sous-population d'étude sur la tolérance^a)45

Tableau 12. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Spikevax et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.....53

Tableau 13. Etudes prévues et/ou en cours de développement par le laboratoire Moderna (mai 2021)58

Tableau 14. Essais cliniques en cours, actifs, référencés sur clinicaltrials.gov.....59

Tableau 15. 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))62

Tableau 16. Recommandations internationales66

Tableau 17. Résultats supplémentaires concernant l'efficacité vaccinale du vaccin 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 8 mai 2021)78

Tableau 18. Événements indésirables non sollicités avec incidence $\geq 1\%$ entre la 1ère dose et 28 jours suivant la 2 ^{ème} dose par SOC et par terme préférentiel - sujets âgés de 12 à 17 ans (sous-population d'étude sur la tolérance).	80
Tableau 19. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 21 jours après la 1ère dose (données au 11 juin 2021).	81
Tableau 20. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 7 jours après la 1ère dose (données au 11 juin 2021).	82
Tableau 21. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 21 jours après la 2ème dose (données au 11 juin 2021).....	82
Tableau 22. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 7 jours après la 2 ^{ème} dose (données au 11 juin 2021).	83
Tableau 23. Taux de notification des myocardites/péricardites dans les 7 jours après chaque dose (population âgée de 12 à 39 ans), données du VSD (au 5 juin 2021).....	83
Tableau 24. Taux de notification des myocardites/péricardites dans les 21 jours après chaque dose (population âgée de 12 à 39 ans), données du VSD (au 5 juin 2021).....	84

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid -19 Place du vaccin à ARNm Spikevax® de Moderna chez les 12 à 17 ans
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin anti-COVID-19 du laboratoire Moderna 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	Annalisa MONTANTE
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Annalisa MONTANTE, Dominic THORRINGTON, Sophie TCHAKAMIAN, Maud ANFOSSO
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 27 juillet 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 – juillet 2021 – ISBN : 978-2-11-162669-0

Sommaire

Synthèse	7
Introduction	14
1. Demande de recommandation et contexte	15
1.1. Demandeur et demande de recommandation	15
1.2. Pathologie prévenue	15
1.2.1. Formes cliniques chez l'enfant et l'adolescent	15
1.3. Données épidémiologiques	15
1.3.1. Evolution de l'épidémie à SARS-CoV-2 en France et évolution de la couverture vaccinale	15
1.3.1.1. Mortalité imputable à la Covid -19 chez les enfants de 0 à 17 ans	16
1.3.1.2. Analyse par classe d'âge	17
1.3.1.3. Le variant d'intérêt (VOC) Delta (B.1.167.2)	18
1.3.1.4. Données épidémiologiques sur les syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques (<i>PIMS</i>) (source : Santé publique France, données non publiées)	19
1.3.1.5. Données sur les cas en milieu scolaire et les fermetures d'école (source : ministère de l'Education nationale, données non publiées)	19
1.4. Données contextuelles	20
1.4.1. Rappel des données sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents	20
1.4.2. Facteurs de risque de formes graves et d'exposition chez les enfants et adolescents	22
1.4.3. Santé mentale des adolescents pendant la pandémie	23
1.4.4. Acceptabilité de la vaccination contre la Covid -19 chez l'enfant	23
2. Informations générales sur le vaccin Spikevax	25
2.1. Caractéristiques du vaccin	25
2.1.1. Classification	25
2.1.2. Conservation	25
2.1.3. Indications	26
2.2. Posologie et schéma vaccinal (cf. RCP)	26
2.3. Autorisation de mise sur le marché	26
2.4. Autres alternatives à la vaccination par Spikevax	26
3. Données cliniques du vaccin Spikevax chez l'enfant de 12 à 17 ans	27
3.1. Panorama des essais réalisés dans le cadre du développement de Spikevax (mRNA-1273) et méthodologie de l'essai pivot réalisé chez l'enfant de 12 à 17 ans	27
3.2. Immunogénicité	36
3.3. Efficacité Vaccinale	38

3.3.1.	Population incluse dans l'analyse finale du critère principal	39
3.3.1.1.	Résultats sur le critère de jugement principal	40
3.4.	Tolérance	43
3.4.1.	Caractéristiques démographiques	43
3.4.2.	Tolérance globale	44
3.4.3.	Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection	46
3.4.4.	Evènements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection	46
3.4.5.	Analyse en sous-groupes des EI sollicités	47
3.4.6.	Les événements indésirables ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue	48
3.4.7.	Les réactions d'hypersensibilité	49
3.4.8.	Les événements indésirables graves	49
3.4.9.	Les événements indésirables ayant conduit à une sortie d'essai	50
3.4.10.	Les décès	50
3.4.11.	Données complémentaires sur la tolérance depuis l'utilisation des vaccins à ARNm	50
3.4.11.1.	Données post-autorisation de mise sur le marché	50
3.4.11.2.	Résumé du profil de sécurité (cf. RCP)	53
4.	Données manquantes	57
5.	Etudes et développement en cours	58
5.1.	Etudes en cours ou à venir	58
6.	Population cible	62
7.	Recommandations internationales	63
8.	Recommandations vaccinales	68
8.1.	Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : place de la vaccination des adolescents	68
8.2.	Place spécifique du vaccin Spikevax dans la vaccination des 12 à 17 ans	71
	ANNEXES	78
	Références bibliographiques	85
	Abréviations et acronymes	93

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 2020¹ qu'elle a actualisé le 2 mars 2021².

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 Spikevax (laboratoire Moderna) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 6 janvier 2021³ « pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid -19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 17 ans le 23 juillet 2021⁴.

Ces recommandations s'inscrivent dans le cadre d'une extension de l'AMM du vaccin à ARNm Spikevax développé par le laboratoire Moderna et visent donc à préciser sa place au vu des données d'efficacité vaccinale et de tolérance chez les adolescents de 12 à 17 ans.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

1. La situation épidémiologique du SARS-CoV-2 en France, en particulier l'augmentation du nombre de cas rapportés, des taux d'hospitalisation et la nouvelle prédominance du variant Delta (B.1.167.2).

Le taux d'hospitalisation ainsi que les admissions en service de soins critiques, en diminution en France depuis plusieurs mois sont en nette ascension⁵. L'incidence des cas augmente également dans toutes les classes d'âge, alors que le variant Delta, plus transmissible, est devenu le variant dominant circulant en France.

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. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020

⁴ European Medicines Agency. Spikevax dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

⁵ COVID-19. Point épidémiologique du 22 juillet 2021 : « une augmentation des nouvelles hospitalisations et admissions en services de soins critiques était observée (+55% et +35%) après 15 semaines de baisse » ; <https://www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-22-juillet-2021>

Notamment, l'incidence des cas pour 100 000 chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 19 ans, qui a diminué depuis son pic de 489 entre le 28 mars et le 3 avril 2021 jusqu'à son niveau le plus bas à la fin juin (26, entre le 20 juin et le 26 juin 2021), a commencé à augmenter rapidement pour atteindre 132 entre le 11 juillet et le 17 juillet 2021.

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 la population pédiatrique âgée de 0 à 17 ans comparativement à celle des adultes (la population pédiatrique représente moins de 2 % du total des hospitalisations classiques, 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 de forme grave).

Concernant les syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques ou *PIMS*, 614 cas ont été répertoriés en France depuis le début de l'épidémie, la classe d'âge la plus touchée étant celle des 5 à 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 exceptionnelle et la guérison complète intervient dans la plupart des cas.

2. **Les premières données d'efficacité en vie réelle de ces vaccins**, obtenues lors des campagnes de vaccination en Israël, au Royaume-Uni et aux États-Unis suggèrent une efficacité des vaccins chez l'adulte sur la transmission, qui nécessite d'être confirmée mais semble notable avec les vaccins ARNm.
3. **L'extension de l'AMM conditionnelle délivrée le 23 juillet 2021 au vaccin Spikevax dans l'indication suivante : « immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 12 ans à 17 ans ».**

Le CHMP a conclu que l'efficacité du vaccin Spikevax est similaire à celle des adultes âgés de 18 à 25 ans et que le profil de tolérance du vaccin chez les adolescents est similaire à celui décrit chez les adultes. Le CHMP a donc considéré que les bénéfices de Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans l'emportent sur les risques, en particulier chez ceux à risque de forme sévère de Covid-19.
4. **Les données d'immuno-bridging** du vaccin Spikevax de Moderna qui, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 100 µg à un intervalle de 28 jours, induit, chez des sujets âgés de 12 à 17 ans avec ou sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, une réponse humorale (anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2) non inférieure à celle rapportée chez les jeunes adultes (18-25 ans), à 1 mois après la 2ème injection.
5. **L'efficacité vaccinale** sur les cas de Covid-19 selon la définition des cas des CDC⁶ au moins 14 jours après la 2ème dose chez des adolescents était de 93,3 % [IC 95 % : 47,9 ; 99,9]. Néanmoins, cette estimation a été obtenue après la détection de seulement 13 cas dans le

⁶ Définition de cas de COVID-19 d'après les CDC

Au moins un symptôme d'une liste pré-spécifiée de symptômes de la COVID-19 dérivée de la définition de cas des CDC.

Symptômes systémiques : fièvre (température > 38°C/≥ 100,4°F), ou frissons, toux, essoufflement ou difficultés respiratoires, fatigue, douleurs musculaires ou douleurs corporelles, maux de tête, nouvelle perte du goût ou de l'odorat, maux de gorge, congestion ou écoulement nasal, nausées, ou vomissements ou diarrhée, ET

Au moins une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2.

groupe placebo et 2 cas dans le groupe Spikevax à partir du 7^{ème} jour après la deuxième dose. Le nombre de cas de Covid-19 détectés diminue à 4 dans le groupe placebo et est de 0 dans le groupe Spikevax, lorsque la définition de Covid-19 utilisée est celle de l'essai conduit chez les adultes⁷.

La différence du taux d'infections asymptomatiques entre le groupe vacciné et le groupe placebo à partir de J14 après la deuxième dose n'était pas statistiquement significative, avec une estimation de 39,2% et un intervalle de confiance large passant par 0.

Ces résultats sont issus d'un essai clinique mené aux États-Unis avant le 8 mai 2021, avant que le variant Delta ne devienne un variant dominant du virus SARS-CoV-2, comme cela s'est produit en France.

6. Les données de tolérance du vaccin Spikevax chez les adolescents dans l'essai clinique.

Au vu de l'ensemble des données de tolérance obtenues chez les 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans suivis sur une durée médiane de 53 jours, le profil de tolérance du vaccin Spikevax semble globalement satisfaisant. Si les données sont rassurantes, elles portent néanmoins sur un effectif qui ne permet pas l'identification d'événements indésirables (EI) rares.

La plupart des EI non sollicités rapportés chez les adolescents consistaient en des manifestations locales (douleur, lymphadénopathie satellite du point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalée, frissons, douleurs musculaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Aucune réaction anaphylactique en lien avec la vaccination n'a été rapportée. Aucun cas de paralysie faciale ni de myocardite n'a été signalé, et parmi les EI présentant un intérêt particulier, aucun cas de PIMS n'a été rapporté. Après la première dose de vaccin, l'incidence du gonflement/gêne axillaire, ainsi que l'incidence de tous les EI systémiques sollicités, était plus élevée chez les sujets vaccinés avec un statut SARS-COV-2 de base⁸ positif (test RT PCR ou sérologie) par rapports aux sujets négatifs. Les proportions d'adolescents ayant rapporté au moins 1 EI grave (EIG) étaient similaires dans les groupes vaccin et placebo. Aucun EIG jugé en lien avec la vaccination n'a été rapporté. Aucun décès n'a été rapporté.

7. Les données de pharmacovigilance françaises et internationales au 5 juillet 2021 relatives aux vaccins à ARNm :

- Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de l'EMA a poursuivi son évaluation du risque de myocardite et de péricardite, sur les cas signalés. « *Le PRAC a conclu que des cas de myocardites et de péricardites peuvent très rarement survenir après la vaccination avec Spikevax et Comirnaty. Le comité a recommandé de lister ces effets indésirables dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices, et d'ajouter un avertissement pour alerter les professionnels de santé et les personnes recevant ces vaccins. Une lettre aux professionnels de santé sera également envoyée dans les prochaines semaines.*

Cette revue a porté sur l'ensemble des données disponibles, notamment 145 cases de myocardites dans l'Espace Economique Européen (EEE) après vaccination avec Comirnaty, 19

⁷ Définition de cas de COVID-19 d'après l'étude P301

Un résultat PCR positif post-baseline ET

Au moins 2 symptômes systémiques : Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), frissons, myalgies, céphalées, maux de gorge, nouveau(x) trouble(s) olfactif(s) et gustatif(s), OU

Au moins UN des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficulté à respirer, OU preuve clinique ou radiographique de pneumonie.

⁸ Statut estimé à J1 ou avant

avec Spikevax, ainsi que 138 cas de péricardites avec Comirnaty et 19 avec Spikevax. En date du 31 mai 2021, environ 177 millions de doses de Comirnaty et 20 millions de doses de Spikevax ont été administrées en Europe. Le PRAC a également tenu compte des cas rapportés dans d'autres pays du monde.

Le PRAC a conclu que les cas rapportés sont survenus principalement dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la seconde dose et chez des hommes jeunes. Cinq cas de décès ont été rapportés au sein de l'EEE, chez des personnes d'âge avancé ou avec d'autres maladies non liées au vaccin. Les données disponibles suggèrent que les myocardites et les péricardites survenues après vaccination s'améliorent généralement avec du repos ou avec un traitement⁹ ».

- Le VAERS, système national de surveillance de la sécurité des vaccins aux Etats-Unis¹⁰, a calculé au 11 juin le taux de notification brut¹¹ des myocardites/péricardites dans les différentes tranches d'âge pour les vaccins à ARNm : le taux de notification brut qui était de 40,6 cas pour 1 million de 2ème doses administrées parmi la population masculine âgée de 12 à 29 ans diminuait à 2,4 pour les hommes âgés de plus de 30 ans, mais montait à 50,5 chez les 18 à 24 ans, pour atteindre 62,8 chez les 12 à 17 ans.

Les taux de myocardites/péricardites calculés pour la population âgée de 12 à 39 ans sur les données du *Vaccine Safety Datalink* (VSD)¹² ont également été évalués. Si le nombre était trop faible pour que des taux puissent être calculés dans toutes les tranches d'âge, ces données montraient un risque accru de myocardite/péricardite dans les 7 jours après chaque dose des vaccins à ARNm par rapport aux sujets à 22-42 jours après leur deuxième dose. Cette augmentation du risque était visible en particulier après la 2ème dose. Il faut préciser que les données concernant le vaccin Spikevax portaient uniquement sur la population âgée de 18 à 39 ans pour laquelle il est autorisé. L'analyse conduite sur la même population âgée de 12 à 39 ans pour les myocardites/péricardites survenues dans les 21 jours après chaque dose et stratifiée en fonction du vaccin, a montré un taux de 19,8 [IC 95% : 9,9 ; 35,5] pour Spikevax et de 8,0 [IC 95% : 3,2 ; 16,5] pour Comirnaty. Les IC se chevauchent largement. Aucune autorité réglementaire n'a mentionné à ce jour de différence entre les deux vaccins.

- L'ACIP¹³ à l'issue de son analyse du rapport bénéfice/risque des vaccins ARNm chez les adolescents, a conclu que les bénéfices l'emportent sur les risques au niveau individuel dans toutes les tranches d'âge et pour les 2 sexes, même si ce rapport est plus élevé pour la population plus âgée et pour les femmes. Cette analyse n'a pas pris en compte les cas de PIMS¹⁴ ou les cas de COVID-longes, en sous-estimant probablement le bénéfice réel de la vaccination.
- L'ANSM a confirmé le 27 juillet 2021 que l'ensemble des éléments à disposition permet de considérer que le rapport bénéfice / risque de l'utilisation du vaccin Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans est positif.

⁹ Une précision supplémentaire avait été apportée par le PRAC concernant les cas de myocardites et péricardites : « *Available data suggest that the course of myocarditis and pericarditis following vaccination is similar to the typical course of these conditions, usually improving with rest or treatment* » (phrase issue du communiqué sur le site de l'EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>).

¹⁰ Le VAERS prend en compte toutes les déclarations sans préjuger de l'imputabilité et sans investigation du cas

¹¹ Cas rapportés de myocardites/péricardites sur les doses administrées

¹² Le *Vaccine Safety Datalink* (VSD) est constitué des bases médico-administratives de 9 centres et porte sur une population de plus de 12 millions de sujets.

¹³ [Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\)](#)

¹⁴ *multisystem inflammatory syndrome in children* : syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique

8. L'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents et leurs parents.

Depuis l'ouverture en France de la vaccination aux adolescents de 12 à 17 ans, une couverture vaccinale de 29,5 %, a été obtenue avec au moins une dose dans cette tranche d'âge au 22 juillet (soit en 7 semaines)¹⁵. Ce chiffre est similaire à la couverture vaccinale rapportée dans d'autres pays comme la Suisse (18,62 %), la Belgique (26,93 %) et l'Italie (26,75 %), mais il est inférieur à la couverture vaccinale rapportée aux États-Unis (35,6 % pour le groupe d'âge de 12 à 15 ans, 47,1 % pour le groupe d'âge de 16 à 17 ans¹⁶).

En France, selon de l'enquête CoviPrev conduite du 17 au 19 mai 2021, 47 % des parents d'enfants de moins de 17 ans interrogés étaient favorables à la vaccination de leurs enfants et cette proportion atteignait 55 % chez les parents de 40 ans plus. 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 à 24 ans (55 % en avril soit + 19 points par rapport à mars) et chez les 25 à 34 ans (43 % soit + 4 points).

Recommandations concernant la vaccination des adolescents âgés de 12 à 17 ans contre la COVID-19 et la place du vaccin Spikevax

La HAS conclut à une efficacité vaccinale de Spikevax dans la population des adolescents âgés de 12 à 17 ans contre les cas de Covid-19, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères (notamment les *PIMS*), pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre l'infection asymptomatique ou la transmission virale. Les résultats obtenus chez les adultes semblent pouvoir être extrapolés aux adolescents mais restent à confirmer avec le nouveau variant.

La vaccination des adolescents vise à obtenir un niveau de couverture élevée et homogène dans l'ensemble des classes d'âge. Par ailleurs, la réduction de la circulation du virus dans la population aurait le bénéfice de réduire le risque d'apparition de nouveaux variants.

Du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance au regard des données actuelles, la HAS estime que **le vaccin Spikevax 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 (et qui jusqu'à présent reposait uniquement sur le vaccin Comirnaty) :

- en priorité chez les adolescents présentant une comorbidité ou chez les adolescents appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée ;
- et plus largement chez tous les adolescents à partir de 12 ans sans comorbidité, afin de diminuer la circulation virale, de permettre aux adolescents de normaliser leur vie sociale et de maintenir leur accès à l'éducation.

La HAS prend en considération les données de pharmacovigilance de l'ACIP, du PRAC et de l'ANSM. Ces données ne sont pas spécifiques à Spikevax et concernent également le vaccin Comirnaty. Les données actuellement disponibles ne modifient pas les recommandations actuelles relatives aux vaccins ARNm. La HAS souligne l'importance de continuer à surveiller les événements indésirables survenant après la vaccination et en particulier les cas de myocardites. La HAS estime qu'il est important de disposer d'un suivi par les autorités réglementaires de la balance bénéfique/risque des vaccins à

¹⁵ <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>

¹⁶ Aux États-Unis, cette tranche d'âge était déjà cible de la vaccination avant le 10 mai.

ARNm en tenant compte des données internationales recueillies en vie réelle chez les adolescents selon l'existence ou non de facteurs de risque de formes sévères de Covid-19.

Les adolescents et le cas échéant leurs parents, devront recevoir, préalablement à la vaccination, une information claire et adaptée à leur âge sur le vaccin et notamment les risques de survenue de myocardites/péricardites plus fréquente après la seconde dose.

La HAS insiste sur le fait que la vaccination des adolescents peut être réalisée en cabinet médical, pharmacie, centre de vaccination ou en milieu scolaire.

- La HAS rappelle que l'utilisation de Spikevax est contre-indiquée en cas d'antécédent de manifestation anaphylactique à l'un des composants du vaccin¹⁷. Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, médicaments, autres vaccins, 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 ne recommande pas la vaccination en cas d'antécédents de :
 - syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (*PIMS*), une complication extrêmement rare qui a atteint certains enfants et adolescents à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2¹⁸ ;
 - myocardite et/ou péricardite ayant nécessité une hospitalisation et faisant suite à une première injection de vaccin d'ARNm¹⁹.
- En l'absence de donnée disponible à ce jour, la HAS recommande de ne pas co-administrer le vaccin Spikevax 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 Spikevax et tout autre vaccin.
- La HAS souligne qu'un délai minimal de 28 jours entre les deux doses vaccinales doit être respecté ; par ailleurs, en cas de délai supérieur 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).
- La HAS ajoute que, comme chez l'adulte, la vaccination doit être limitée chez l'adolescent à une seule dose chez ceux qui ont un antécédent prouvé d'infection au SARS-CoV-2. La HAS recommande qu'un TROD sérologique soit effectué avant la vaccination chez tous les adolescents, tout particulièrement susceptibles d'avoir développé une forme asymptomatique de la maladie, afin de limiter à une seule dose le schéma vaccinal de ceux dont le test serait positif, traduisant une infection antérieure passée inaperçue. Pour les autres, un schéma à deux doses sera proposé²⁰. Elle rappelle également que les TROD utilisés doivent avoir des performances conformes aux exigences de la HAS et être inscrits sur le site du ministère.

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

¹⁷ European Medicines Agency. Spikevax dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

¹⁸ <https://www.mesvaccins.net/web/news/17718-les-trois-contre-indications-des-vaccins-a-arnm-comirnaty-ou-spikevax-contre-la-covid-19>

¹⁹ <https://www.mesvaccins.net/web/news/17718-les-trois-contre-indications-des-vaccins-a-arnm-comirnaty-ou-spikevax-contre-la-covid-19>

²⁰ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2. Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19

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'efficacité des deux vaccins pour les 12 à 17 ans n'ait pas pu être démontrée contre la transmission virale dans les études soumises par les industriels ;
- Que l'efficacité des deux vaccins pour les 12 à 17 ans sur les différents nouveaux variants circulants actuellement, et en particulier Delta, 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'études avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les sujets infectés après vaccination ;
- D'études permettant d'établir des corrélats de protection.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard 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 collègue 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 à ARNm Comirnaty® (laboratoires BioNTech et Pfizer) a été le premier vaccin à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21 décembre 2020 (3, 4) « *pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid -19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus* », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 15 ans le 28 mai 2021 (5).

Le vaccin à ARNm Spikevax® (laboratoire Moderna) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 6 janvier 2021 (6) « *pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid -19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus* », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 17 ans le 23 juillet 2021 (7).

Le vaccin Comirnaty a d'abord été autorisé pour l'immunisation active de tous les individus âgés de 16 ans et plus (3, 4), avant que l'autorisation ne soit étendue à tous les individus âgés de 12 ans et plus (5). Le vaccin Spikevax a d'abord été autorisé pour **tous les individus âgés de 18 ans et plus**, c'est pourquoi la nouvelle autorisation, et par conséquent le présent rapport, font référence à l'extension des autorisations **aux adolescents âgés de 12 à 17 ans**, étendant ainsi la recommandation à **tous les individus âgés de 12 ans et plus**, comme pour Comirnaty.

Ces recommandations s'inscrivent dans le cadre d'une extension de l'AMM du vaccin à ARNm développé par la firme Moderna et visent donc à préciser sa place au vu des données d'efficacité vaccinale et de tolérance chez les adolescents de 12 à 17 ans.

1. Demande de recommandation et contexte

1.1. Demandeur et demande de recommandation

Le vaccin Spikevax® est un vaccin ARN messager (ARNm) codant pour la protéine Spike (ou protéine S) entière du SARS-CoV-2. Il a été le second vaccin à obtenir une AMM conditionnelle en Europe, le 6 janvier 2021 (6), pour l'immunisation active de la Covid -19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Une demande d'extension d'indication **chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans** a été soumise à l'EMA le 4 juin 2021 et a obtenu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché le 23 juillet 2021 (7).

Dans ce contexte, le laboratoire Moderna a sollicité une modification de la stratégie vaccinale de Spikevax, afin d'inclure les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les populations recommandées pour la vaccination contre la Covid -19.

1.2. Pathologie prévenue

L'infection par le SARS-CoV-2 s'exprime de façon très diverse avec des formes asymptomatiques, des formes modérées plus ou moins symptomatiques avec des signes généraux et des atteintes pulmonaires, 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.

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

Lorsqu'ils sont infectés, les enfants développent le plus souvent des formes légères ou asymptomatiques de la maladie (8-21).

Une forme spécifique, les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou *PIMS*, grave mais rarement mortelle, a été décrite chez l'enfant (âge médian 8 ans) (22-25)..

Bien qu'elles soient rares, d'autres formes sévères de Covid -19 peuvent survenir, surtout chez des enfants souffrant de comorbidités (26, 27). Les données sont actuellement trop parcellaires pour permettre d'en mesurer l'incidence.

Comme chez l'adulte, des formes persistantes de Covid -19 ont également été rapportées (28-34) (35-37) ; des études spécifiques, comprenant un groupe comparateur, 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.

1.3. Données épidémiologiques

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

Si selon le point de situation en semaine 27 (du 5 au 11 juillet 2021) de Santé publique France (38), l'amélioration de l'ensemble des indicateurs épidémiologiques se poursuivait, 27 044 nouveaux cas avaient été confirmés au niveau national (38), soit près de 3 900 cas en moyenne chaque jour et une

augmentation de 62 % par rapport à la semaine 26 (16 669 cas)²¹. L'augmentation du taux d'incidence était de 40 pour 100 000 habitants, et une augmentation était observée dans toutes les classes d'âge. L'augmentation du taux de dépistage était de 4 196 pour 100 000 habitants et le taux de positivité de 1,3 %, L'augmentation du nombre de cas et de personnes-contacts enregistrés dans ContactCOVID étaient de 57 % et 63 % respectivement.

En semaine 28 (du 12 au 18 juillet), une très forte augmentation de la transmission du SARS-CoV-2 était observée sur le territoire, le nombre de nouveau cas ayant plus que doublé par rapport à la semaine précédente. Le taux d'hospitalisations (+55 %) et le nombre de patients admis en services de soins critiques (+35 %) augmentaient nettement pour la première fois depuis 15 semaines (39). Le nombre de patients Covid -19 en cours d'hospitalisation au 20 juillet était de 6 971, dont 889 en services de soins critiques.

Selon les résultats de l'enquête Flash #13 du 29 juin 2021, 37 % des séquences interprétables de l'échantillon ont identifié le variant Alpha (20I, V1). Le variant Béta (20H, V3) a été identifié dans 2,8 % des échantillons interprétables du territoire métropolitain et est le variant majoritaire des échantillons interprétables de l'île de la Réunion. Le variant Gamme (20J, V3) a été identifié dans plus de 90% des échantillons interprétables de Guyane mais seulement dans 2,4 % des échantillons en France métropolitaine. Le variant 20I/484K a été détecté dans 0,9 % des séquences identifiables alors que le variant 20I/484Q n'a pas été détecté dans cette enquête. La proportion d'échantillons interprétables dans lesquels le variant Delta a été identifié est passée de 8,5% dans le Flash #11 à 55,5 % dans le Flash #13 (38).

Au 20 juillet 2021, parmi les 12 ans et plus, 38 190 679 ont reçu au moins une dose (66,1%) et 31 366 116 (54,3%) une vaccination complète. Le pourcentage de personnes de 12 à 17 ans ayant reçu au moins une première dose est 27,1 %²².

1.3.1.1. Mortalité imputable à la Covid -19 chez les enfants de 0 à 17 ans

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 4 dont l'imputabilité a été considérée comme possible par le clinicien ; ces décès concernaient 7 garçons et 7 filles, (sur 828 191 cas confirmés répertoriés chez les enfants depuis mars 2020) (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 à 14 ans et 6 décès dans la classe d'âge des 15 à 17 ans.

²¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/COVID-19-point-epidemiologique-du-8-juillet-2021>

²² <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>

1.3.1.2. Analyse par classe d'âge

Taux d'incidence, de dépistage et de positivité

En semaine 27 (jusqu'au 15 juillet 2021), le taux d'incidence pour 100 000 habitants au niveau national des cas confirmés était de 13 chez les 0 à 9 ans, **62 chez les 10 à 19 ans**, 114 chez les 20 à 29 ans, 57 chez les 30 à 39 ans, 35 chez les 40 à 49 ans, 25 chez les 50 à 59 ans, 14 chez les 60 à 69 ans, 10 chez les 70 à 79 ans, 8 chez les 80 à 89 ans et 12 chez les 90 ans et plus (taux sans correction pour l'effet des jours fériés)(38). Notamment, l'incidence des cas pour 100 000 chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 19 ans, qui avait diminué depuis son pic de 489 entre le 28 mars et le 3 avril 2021 jusqu'à son niveau le plus bas à la fin juin (26, entre le 20 juin et le 26 juin 2021), **a commencé à augmenter rapidement pour atteindre 132 en semaine 27 jusqu'au 15 juillet 2021.**

En semaine 27, le taux de dépistage était en augmentation chez les 10 à 59 ans (4 196 pour 100 000), en diminution chez les 0 à 9 ans (1 195) et stable chez les 60 ans et plus. Le taux de positivité était le plus élevé chez les 20 à 29 ans (1,9 %) et en augmentation chez les personnes symptomatiques (8,1 % *versus* 5,7 % en semaine 26). Le taux de positivité globale était 1,3 % (*versus* 0,9 % en semaine 26). En utilisant les données de positivité les plus récentes (11 au 17 juillet), le taux de positivité était de 2,48 % chez les enfants âgés de 0 à 9 ans, **de 2,34 % chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 19 ans** et de 2,48 % dans la population générale.

Par ailleurs, en semaine 26, 370 822 personnes de moins de 18 ans ont été testées pour le SARS-CoV-2. Un total de 2 748 nouveaux cas a été rapporté. Les moins de 18 ans représentaient 17 % 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 à 2 ans représentaient 4 % des nouveaux cas parmi les moins de 18 ans, les 3 à 5 ans 6 %, les 6 à 10 ans 25 %, **les 11 à 14 ans 32 % et les 15 à 17 ans 33 %** (40).

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 et adolescents de 6 à 10 ans, 11 à 14 ans, 15 à 17 ans et chez les adultes (Tableau 1), similaire aux résultats rapportés ailleurs.

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

Tableau 1. Cumul, depuis mars 2020 jusqu'à juin 2021, 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 et adolescents est relativement constante avec une prédominance des cas asymptomatiques, dans les deux classes d'âge considérées, et chez les adultes : sur l'ensemble de la période, 40 % des cas sont symptomatiques et 50 % sont asymptomatiques, et les 10 % restants sont non renseignés.

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

Depuis mars 2020 jusqu'à juin 2021, le nombre d'enfants de 0 à 17 ans qui ont été hospitalisés ou admis en soins critiques est très faible comparativement à celui des adultes (Tableau 2). 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 jusqu'à juin 2021, 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	385 388 (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.

1.3.1.3. Le variant d'intérêt (VOC) Delta (B.1.167.2)

Le VOC Delta a été détecté pour la première fois en Inde à la fin de l'année 2020. Il est devenu le variant prédominant au Royaume-Uni, où il a été introduit en avril 2021. Il est désormais majoritaire en France avec une prévalence de 55,5 % lors de l'enquête Flash #13 (38). Il est plus transmissible que les virus historiques (environ 2 fois plus) et que les VOC Alpha (environ 40 à 60% plus transmissible), Beta (environ 60%) et Gamma (environ 30%). Des données préliminaires britanniques et de Singapour suggèrent une augmentation du risque d'hospitalisation et de formes sévères en lien avec ce variant par rapport au VOC Alpha.

Parmi les prélèvements criblés en France sur la période du 5 au 11 juillet 2021, la mutation L452R représentait 63,1% des prélèvements criblés pour cette mutation (+ 20,4 points par rapport à la semaine 26), la mutation E484K 12,1% des prélèvements criblés pour cette mutation (- 7,7 points par rapport à la semaine 26) et la mutation E484Q 0,6% des prélèvements criblés pour cette mutation (- 0,2 points par rapport à la semaine S26). D'après GISAID²³, le VOC Delta représentait 95% des séquences françaises portant la mutation L452R sur la période 15 juin à 13 juillet 2021. Le variant à

²³ Le « global initiative on sharing avian influenza data »

suivre 20D (C.36.3) et le variant en cours d'évaluation 20I/452R représentaient chacun 1% des séquences portant la mutation L452R.

1.3.1.4. Données épidémiologiques sur les syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques (*PIMS*) (source : Santé publique France, données non publiées)

Depuis le début de l'épidémie, 614 cas de *PIMS* ont été répertoriés, dont 539 en lien avec la Covid -19 (pour 489 cas, le lien est confirmé, pour 20 le lien est probable, et pour 30 cas, le lien est possible) et pour 75 cas, aucun lien n'a été retrouvé²⁴.

En France, **l'incidence cumulée des *PIMS* en lien avec la Covid - 19 (539 cas) a été estimée à 3,71 cas pour 100 000 personnes dans la population des moins de 18 ans** (Tableau 3) (soit : 14 511 544 habitants, données Insee 2019).

Le sex-ratio M/F est de 1,3 (338/257, jusqu'à le 13 juin 2021) et l'âge médian des sujets est de 7 ans (IQR : 4 à 11). Lorsqu'un lien est établi avec la Covid -19, l'âge médian est de 8 ans (IQR : 4 à 11) et si aucun lien n'a été établi, l'âge médian est de 3 ans (IQR : 1 à 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 à 9 ans qui regroupe 36 % des cas répertoriés.

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

Groupe d'âge	<1 an	1 à 4 ans	5 à 9 ans	10 à 14 ans	≥15 ans
Nombre de cas	25	165	219	165	40
%	4	27	36	27	6
Incidence pour 100 000	3,62	5,61	5,38	3,87	1,59
N (données INSEE)*	N=691 754	N=2 940 914	N=4 069 407	N=4 260 811	N=2 513 338

* N = effectif de la classe d'âge. Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires à le 13 juillet 2021)

La répartition géographique montre une concentration des cas en Ile de France (249/614, soit 41,2 %), en Provence-Alpes-Côte d'Azur et Auvergne-Rhône Alpes (85 cas soit 13,8 % et 75 cas soit 12, % respectivement) et en région Grand Est (43 cas, 7,0 %).

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

Selon les données communiquées par le ministère de l'Education nationale, un nombre limité de classes et d'écoles a été fermée en juin 2021 suite à la détection d'infection par le SARS-CoV-2.

Conclusion :

Les données épidémiologiques montrent que :

²⁴ 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).

- L'épidémiologie du SARS-CoV-2 en France et d'autres pays est en évolution, en raison de l'émergence de nouveaux variants et de l'augmentation de la couverture vaccinale chez les adultes et les personnes âgées. En conséquence, l'incidence de la maladie augmente dans les groupes d'âge plus jeunes, comme les adolescents.
- L'incidence en France des cas augmente dans toutes les classes d'âge, alors que le variant Delta, plus transmissible, est devenu le variant dominant circulant en France (en parallèle, le taux d'hospitalisation diminue depuis plusieurs mois). Notamment, l'incidence des cas chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 19 ans, augmente rapidement depuis la fin du mois de juin pour atteindre 132 pour 100 000 entre le 11 juillet et le 17 juillet 2021.
- 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 ; de plus, seuls 10 décès 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*, 614 cas ont été répertoriés, la classe d'âge la plus touchée étant celle des 5 à 9 ans (regroupant 36 % des cas) et 33 % sont survenus 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.

1.4. Données contextuelles

La revue de la littérature récemment publiée qui a été effectuée dans le cadre du premier vaccin ayant obtenu l'AMM chez les adolescents de 12 à 15 ans (vaccin Comirnaty des laboratoires Pfizer/BioN-Tech) a permis de synthétiser, au juillet 2021, les données sur :

- la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents ;
- sur les facteurs de risque de formes graves et d'exposition chez les enfants et adolescents ;
- sur les inégalités socio-économiques ;
- sur la santé mentale des adolescents pendant la pandémie.

1.4.1. Rappel des données sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents

Ce groupe d'âge n'a pas été considéré jusqu'à récemment comme un facteur majeur de transmission dans la communauté. Il était toutefois reconnu, qu'en l'absence de gestes « barrière », tels que la distanciation sociale et les masques faciaux, la transmission dans ce groupe d'âge pouvait se produire et conduire à des épidémies localisées dans certaines circonstances (41, 42). L'expérience d'Israël, en particulier, a souligné la nécessité de maintenir les gestes de barrière dans les écoles jusqu'à ce que la transmission dans la communauté ait été minimisée et d'éviter la fréquentation scolaire des adolescents présentant des signes de maladie.

Les études effectuées sur la transmission du SARS-CoV-2 chez l'enfant ont depuis le début été difficiles à interpréter car elles ont été effectuées sur des populations larges en termes d'âges (réunissant souvent les nourrissons, les enfants d'âge scolaire et les adolescents, dont les modes de vie et d'exposition aux virus sont éminemment différents), à des périodes variables sur le plan épidémique (vagues), avec des mesures sanitaires préventives mises en place également variables, des taux

d'immunité de population (maladie et/ou vaccination) également variables et des souches virales de transmissibilité très différentes.

Les enfants ont été considérés jusqu'à récemment comme ayant tendance à contracter l'infection principalement auprès d'autres membres du foyer, notamment les adultes, plutôt que d'introduire l'infection dans le foyer ; il convient cependant d'être prudent et de ne pas écarter la possibilité d'une transmission au moins limitée qui serait passée inaperçue (absence de tests ou incapacité à identifier un cas index adolescent, probabilité accrue d'infection asymptomatique par rapport aux membres plus âgés du foyer). Certaines études ont ainsi retrouvé des résultats discordants, notamment l'étude ComCor en France (43) et l'étude de Lessler *et al.* (44) aux États-Unis qui ont toutes deux fait état d'un risque accru en cas de déclaration de symptômes conformes à la Covid -19 et de vie avec un enfant scolarisé.

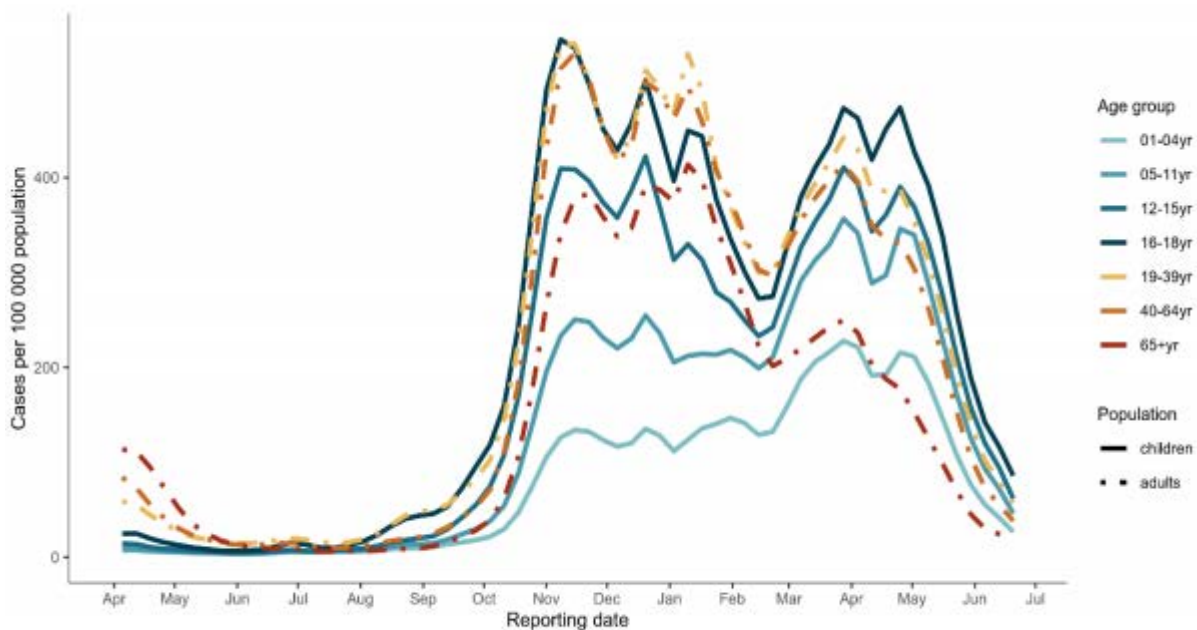
La transmission en milieu scolaire a été étudiée dans plusieurs revues systématiques : la source de transmission tend à se porter sur les adultes plutôt que sur les jeunes élèves, avec une incidence plus élevée chez les adultes que chez les élèves. La transmission en milieu scolaire ne semble pas être 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 (45). Toutefois, l'essentiel des articles considérés pour cette revue de littérature était conduit dans un contexte de mise en place de mesures barrières, ce qui peut rendre plus difficile l'interprétation des résultats, et chez de jeunes enfants qui ne sont pas la cible du rapport présent qui porte sur la vaccination de l'adolescent.

Il est important de noter que de nombreuses études citées 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. Les VOC, dont le variant Delta, sont plus facilement transmissibles dans toutes les tranches d'âge.

Les données pour plus de 16 millions de sujets de 16 pays européens pour la période d'avril 2020 au 20 juin 2021 ont été analysées par le *European Surveillance System* (TESSy). Elles ont montré que, concernant le pic de Covid -19 qui a commencé en mars 2021, la croissance du taux de notification a été la plus rapide pour les sujets jeunes âgés de 16 à 18 ans et que, depuis lors, le taux dans cette tranche d'âge est resté le plus élevé (pic de notification atteignant 500/100 000), (Figure 1). Une même tendance a été observée chez les sujets âgés de 12 à 15 ans, avec toutefois des niveaux moins élevés (400/100 000) La progression était moins rapide et/ou a commencée plus tard chez les enfants plus jeunes, avec des pics plus bas et des gradients moins importants (46). Il est possible que le rôle relatif des adolescents dans la transmission puisse évoluer également du fait de l'augmentation de la couverture vaccinale des adultes. Si peu d'études ont abordé cette question, dans les zones géographiques dans lesquelles le pourcentage des adultes vaccinés avec deux doses est élevé et la population pédiatrique n'est pas encore vaccinée, on peut s'attendre dans les prochains mois à ce qu'une proportion de plus en plus importante des cas de Covid-19 soit détectée chez les enfants et les adolescents (46). Par ailleurs, les adolescents semblent transmettre plus facilement l'infection que les enfants plus jeunes, ce qui peut s'expliquer aussi par les interactions sociales plus importantes dans cette tranche d'âge (46).

Une circulation virale persistante en population pédiatrique pourrait aussi favoriser l'émergence de nouveaux variants contre lesquels les vaccins actuellement utilisés pourraient être moins efficaces (46).

Figure 1. Taux de notification des cas de Covid-19 par tranche d'âge, données de 16 pays européens, période d'avril au 20 juin 2021 d'après l'European Centre for Disease Prevention and Control, 2021 (46).



Source: TESSy COVID-19 data submitted by Austria, Croatia, Cyprus, Czechia, Denmark, Finland, Germany, Italy, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Slovakia and Sweden

D'autres pays ont signalé des changements importants dans l'épidémiologie du SARS-CoV-2, influencés à la fois par l'augmentation de la couverture vaccinale chez les adultes et les personnes âgées et par l'émergence de nouveaux variants. L'ACIP a signalé que 33 % des nouveaux cas signalés en mai 2021 l'ont été dans le groupe d'âge des 12 à 29 ans, soit une augmentation par rapport aux 28 % signalés en décembre 2020 et aux 15 % signalés en mai 2020 (47).

1.4.2. 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 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 telle qu'une pathologie pulmonaire, cardiaque, neurologique, ou plus rarement un diabète (48-54).

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 chez l'adulte même s'ils semblent globalement être assez similaires.

Les facteurs socio-économiques et la précarité influencent également le risque d'infection par le SARS-CoV-2 et potentiellement aussi le risque de forme grave de Covid -19 (55-57).

1.4.3. Santé mentale des adolescents pendant la pandémie

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 (58, 59).

Les événements stressants de la vie, 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 (60).

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 (60).

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

L'acceptabilité de la vaccination contre la Covid -19 varie de façon importante en fonction des pays et au cours du temps et au sein des pays. 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 qu'un faible niveau de diplôme ou le fait d'appartenir à des catégories socio-professionnelles les moins favorisées, influencent négativement les intentions de vaccination contre la Covid -19 des 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 (61, 62). Selon une autre enquête réalisée aux Etats-Unis au mois d'avril, l'accès à plus d'information concernant la tolérance et l'efficacité des vaccins contre la Covid -19 chez les adolescents était le facteur qui pourrait influencer le plus l'intention vaccinale chez les parents et leurs enfants adolescents (63).

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 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. Une forte augmentation des intentions de vaccination contre la Covid -19 a été constatée chez les plus jeunes, en particulier chez les 18 à 24 ans (55 % en avril soit + 19 points par rapport à mars) et chez les 25 à 34 ans (43 % soit + 4 points) (64).

Depuis l'ouverture de la vaccination aux adolescents de 12 à 17 ans, une couverture vaccinale de 29,5 %, a été obtenue avec au moins une dose dans cette tranche d'âge au 22 juillet (soit 7 semaines après l'ouverture) (38).

Aux Etats-Unis la couverture vaccinale avec au moins une dose dans la tranche d'âge 12 à 15 ans était de 35,6 % au 21 juillet (ouverture de la vaccination à cette population depuis le 10 mai), chez les

sujets âgés de 16 à 17 ans la couverture avec au moins une dose de vaccin est passée de 28,1 % à 47,1 % du 10 mai au 21 juillet (cette tranche d'âge était déjà cible de la vaccination)²⁵.

En Belgique, où la vaccination des adolescents (12 à 17 ans) est recommandée depuis le 9 juillet (65), au 22 juillet le taux de couverture vaccinale avec au moins une dose est de 26,93 % dans cette tranche d'âge²⁶.

En Italie où la vaccination a été ouverte à toute la population âgée de plus de 16 ans le 3 juin et aux adolescents de 12 à 15 ans le 4 juin (66), la couverture vaccinale avec au moins une dose de vaccin chez les sujets âgés de 12 à 19 ans est de 26,75 % au 22 juillet²⁷.

En Suisse, où la vaccination à partir de 12 ans est recommandée depuis le 22 juin (67), la couverture vaccinale de la population âgée de 10 à 19 ans avec au moins une dose était de 18,62 % au 18 juillet²⁸.

²⁵ <https://COVID.cdc.gov/COVID-data-tracker/#vaccinations-cases-trends>

²⁶ <https://COVID-vaccinatie.be/fr>

²⁷ <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>

²⁸ <https://www.COVID19.admin.ch/fr/vaccination/persons>

2. Informations générales sur le vaccin Spikevax

2.1. Caractéristiques du vaccin

2.1.1. Classification

Le vaccin Spikevax est constitué d'ARN messager codant pour la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2, et formulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP). Le vaccin Spikevax a été codéveloppé par des chercheurs du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) et l'entreprise Moderna. L'ARN de ce vaccin code pour une version stabilisée de la protéine constituant le trimère de glycoprotéines Spike ou spicule du SARS-CoV-2, S-2P, qui a été modifiée pour inclure deux substitutions de proline au sommet de l'hélice centrale dans la sous-unité S2. L'ARNm est chimiquement similaire à l'ARNm naturel des mammifères, à l'exception du fait que le nucléoside uridine normalement présent dans l'ARNm des mammifères est entièrement remplacé par la N1-méthyl-pseudouridine, une base pyrimidine naturelle présente dans les ARN de transfert des mammifères. Cette substitution est réalisée afin de minimiser la reconnaissance indiscriminée de l'ARNm en tant que *PAMP* (*Pathogen associated molecular patterns* - Motif moléculaire associé aux pathogènes) par les PRR (*Pattern recognition receptors* - récepteurs reconnaissant les motifs). L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques à une concentration de 0,2 mg par millilitre et dilué avec une solution saline isotonique pour atteindre les concentrations finales du vaccin. C'est le second vaccin à ARN qui a fait l'objet d'une demande d'autorisation d'utilisation chez l'Homme, après celui des laboratoires Pfizer/BioNTech (COMIRNATY®).

Le vaccin Spikevax se présente sous deux conditionnements :

- un conditionnement primaire : en flacon multidose (contenant 10 doses de 100 microgrammes d'ARN mRNA-1273 de 0,5 ml chacune) dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % ;
- un conditionnement secondaire : en carton contenant 10 flacons du conditionnement primaire.

Le vaccin n'intègre pas d'adjuvant. Le RCP (rubrique 6.1) précise la liste des excipients à effet notoire, en particulier (7) :

- 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 (PEG2000 DMG) et
- 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP.

2.1.2. Conservation

Les conditions de conservation de ce vaccin qui ne contient pas de conservateur, sont particulières (7) :

- Conservation au congélateur entre -25° et -15°C jusqu'à 7 mois ;
- Au maximum 30 jours au réfrigérateur entre 2° et 8°C avant la première utilisation à l'abri de la lumière ;
- Les flacons non ouverts peuvent être conservés entre 8°C et 25°C pendant 12 heures maximum ;
- Une fois la première dose prélevée, le flacon doit être conservé entre 2°C et 25°C et ne peut plus être utilisé au-delà de 6 heures après ouverture ;

- Avant utilisation, décongeler le conditionnement primaire entre 2°C et 8°C pendant 2h30 ou entre 15°C et 25°C (à température ambiante) pendant 1 heure ;
- Ne pas recongeler le flacon après décongélation.

Le flacon décongelé doit être agité délicatement par des mouvements circulaires. Avant l'utilisation, la suspension décongelée peut contenir des particules translucides ou blanches. A défaut (persistance de particules malgré agitation, ou coloration anormale) le produit ne devra pas être utilisé. Chaque dose à administrer correspond à 0,5 ml.

2.1.3. Indications

Le vaccin Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid -19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus (7).

2.2. Posologie et schéma vaccinal (cf. RCP)

Le vaccin Spikevax est à administrer en 2 doses (0,5 ml chacune) (7).

Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 28 jours après la première dose. Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du vaccin Spikevax avec d'autres vaccins Covid -19.

Les personnes qui ont reçu une dose du vaccin Spikevax devraient recevoir une deuxième dose de ce même vaccin pour compléter la série de vaccination.

2.3. 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 17 ans, le 23 juillet 2021 (7) par procédure centralisée (Suède, pays rapporteur et France, pays co-rapporteur).

Spikevax a déjà une AMM chez les personnes de 18 ans et plus en Europe (6 janvier 2021) (6), aux Etats-Unis (18 décembre 2020) (68, 69), au Royaume-Uni (8 janvier 2021) (70), au Canada (23 décembre 2020) (71) et en Suisse (12 janvier 2021) (72).

2.4. Autres alternatives à la vaccination par Spikevax

Le vaccin Comirnaty (laboratoires Pfizer BioNTech) a obtenu une extension d'AMM chez les adolescents de 12 à 15 ans, le 28 mai 2021 (73).

Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucun traitement à visée curative ayant reçu une autorisation chez l'adulte, ni chez les adolescents âgés de 12 à 17 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.

3. Données cliniques du vaccin Spikevax chez l'enfant de 12 à 17 ans

3.1. Panorama des essais réalisés dans le cadre du développement de Spikevax (mRNA-1273) et méthodologie de l'essai pivot réalisé chez l'enfant de 12 à 17 ans

Les données transmises par le laboratoire Moderna consistent en :

- Une synthèse de résultats d'efficacité et de tolérance de l'essai P203 mené chez les enfants âgés de 12 à 17 ans ainsi que des résultats d'immunogénicité sur une sous-population de l'essai P203, comparativement à une sous-population de sujets âgés de 18 à 25 ans, issus de l'essai P301. La date arrêtée pour le recueil des données est le 8 mai 2021 pour l'ensemble des documents avec une médiane de suivi de 53 jours.
- Des données complémentaires incluant les modules md1, md2 et md5 du dossier déposé à l'EMA.

Pour rappel, le développement du vaccin Spikevax par Moderna a reposé essentiellement sur :

- Une étude de phase I (Etude 20-0003 / [NCT04283461](#)), en cours de réalisation aux Etats-Unis, sur 120 sujets, sur la tolérance et l'immunogénicité du vaccin Spikevax contre le SARS-CoV-2 à différentes doses (10 µg, 25 µg, 50 µg, 100 µg et 250 µg) ;
- Une étude de phase II (Etude mRNA-1273-P201 / [NCT04405076](#)), en cours de réalisation aux Etats-Unis, randomisée *versus* placebo, incluant 600 participants adultes afin de confirmer le dosage de l'étude de phase III (50µg ou 100µg), d'évaluer la réactogénicité et l'immunogénicité ;
- Une étude de phase III (Etude mRNA-1273-P301 / [NCT04470427](#)), en cours de réalisation, randomisée, comparant le vaccin Spikevax à 100 µg *versus* placebo, incluant près de 30 000 participants adultes pour évaluer l'efficacité vaccinale, la tolérance et l'immunogénicité ;
- Une étude de phase II/III (Etude mRNA-1273-P203 / [NCT04649151](#)), en cours de réalisation, randomisée, comparant le vaccin Spikevax à 100 µg *versus* placebo, incluant 3732 participants adolescents (12 à 17 ans) pour évaluer l'efficacité vaccinale, la tolérance et l'immunogénicité.

Les publications dans la littérature scientifique présentant les détails des essais cliniques réalisés avec Spikevax avant l'AMM de janvier 2021 ont été discutées dans les recommandations de la HAS publiées en janvier 2021 (74).

Etude mRNA-1273-P203 / NCT04649151

L'étude clinique mRNA-1273-P203 / NCT04649151 est une étude de phase II/III, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo (injection de chlorure de sodium à 0,9 %), en aveugle.

L'étude se compose de deux parties : une première partie (en aveugle) avec des participants assignés soit au vaccin Spikevax, soit à un placebo, afin d'évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité, et la seconde partie (sans aveugle) pour permettre aux participants ayant précédemment reçu le placebo de recevoir le vaccin Spikevax pendant une période de suivi ouvert.

Les données présentées ci-après correspondent aux données disponibles à la date du 8 mai 2021. Cette étude est toujours en cours, afin d'évaluer la tolérance et la persistance de l'efficacité vaccinale du vaccin Spikevax.

L'étude visait à montrer la non-infériorité du vaccin Spikevax chez les adolescents par rapport aux adultes en comparant les résultats d'immunogénicité (valeur moyenne géométrique de l'Ab sérique et taux de séro-réponse) à ceux de l'étude P301 avec des jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans.

En outre, les critères d'évaluation secondaires de l'étude ont permis d'évaluer l'effet du vaccin Spikevax sur la Covid-19 et l'infection asymptomatique mesurée par un test RT-PCR sur des échantillons de muqueuses et une évaluation sérologique de l'infection par le SARS-CoV-2. Pour cette étude, le statut de base du SARS-CoV-2 a été déterminé en utilisant des preuves virologiques et sérologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 au jour 1 ou avant :

- Un statut SARS-CoV-2 positif au départ était défini comme un test RT-PCR positif pour le SARS-CoV-2, et/ou un test sérologique positif basé sur des anticorps de liaison (bAb) spécifiques à la nucléocapside du SARS-CoV-2 (mesuré par le test Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2) au jour 1 ou avant ;
- L'état négatif au départ était défini comme un test RT-PCR négatif pour le SARS-CoV-2 et un test sérologique négatif basé sur les anticorps spécifiques de la nucléocapside du SARS-CoV-2 (mesurés par le test Anti-SARS-CoV-2 de Roche Elecsys) au jour 1 ou avant.

Les participants à l'étude ont été répartis au hasard pour recevoir 2 injections (à 28 jours d'intervalle) de 100 µg du vaccin Spikevax ou d'un placebo dans un rapport de randomisation 2:1 (première partie, en aveugle). Tous les sujets de l'étude sont suivis pour la tolérance, la sécurité et ont eu des prélèvements sanguins à des points de temps pré-spécifiés pour les évaluations d'immunogénicité. En outre, des données concernant l'apparition de Covid -19 et d'infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 ont été recueillies.

La surveillance des symptômes du Covid -19 a été effectuée par des appels téléphoniques bihebdomadaires réguliers ou par des messages dans le journal électronique à partir de l'inclusion. La survenue d'une infection asymptomatique a été évaluée au moyen des prélèvements nasopharyngiens obtenus aux jours 29 et 57 de l'étude et d'une sérologie pour l'infection par le SARS-CoV-2 au jour 57 de l'étude.

Dans la seconde partie de l'étude, sans insu, les participants dont l'âge leur permettait de recevoir le vaccin Covid -19, pouvaient demander la levée de l'insu et ceux ayant reçu le placebo pouvaient demander le vaccin autorisé. Lors de la levée de l'insu, les personnes ayant reçu le placebo qui ont cherché le vaccin alternatif ont été retirées de l'étude. **Une extraction des données pour la soumission du dossier a été réalisée le 8 mai 2021 sur la base de la disponibilité des données d'immunogénicité de l'étude P203, avec une durée médiane de suivi de l'étude de 53 jours après la dose 2, avec un total de 3 732 participants (3 726 participants randomisés et recevant la dose 1, avec 1 240 sous placebo et 2 486 sous le vaccin Spikevax).**

L'extraction des données du 8 mai 2021 comprend les données de tolérance pour tous les adolescents âgés de 12 à 17 ans inclus dans l'essai P203 (c'est-à-dire y compris ceux qui n'ont pas encore atteint les 2 mois (56 jours) de suivi après la dose 2).

Plusieurs sous-populations de participants de la cohorte de 3 732 personnes randomisées ont été sélectionnées pour faciliter l'analyse des résultats concernant la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin. Ces sous-populations sont listées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Participants et sous-populations de l'étude m1273-P203

	mRNA-1273 Spikevax n (%)	Placebo n (%)	Totale n (%)
Randomisés	2 489	1 243	3 732
Ayant reçu 1 dose	2 486 (99,9)	1 240 (99,8)	3 726 (99,8)
Ayant reçu 2 doses	2 480 (99,6)	1 222 (98,3)	3 702 (99,2)
Ayant abandonné l'étude	57 (2,3)	188 (15,1)	245 (6,6)
Sous-population d'étude sur la tolérance^a	2 486	1 240	3 726
Ayant reçu 2 doses	2 479 (99,7)	1 222 (98,5)	3 701 (99,3)
Suivi d'au moins 1 mois (28 jours) après la dose 2	2 452 (98,6)	1 173 (94,6)	3 625 (97,3)
Suivi d'au moins 2 mois (28 jours) après la dose 2	1 087 (43,7)	474 (38,2)	1 561 (41,9)
Sous-population d'étude sur la tolérance (EI sollicités)^b	2 485	1 240	3 725
Sous-population d'étude sur la tolérance (EI sollicités), pour la première dose	2 482 (99,8)	1 238 (99,8)	3 720 (99,8)
Sous-population d'étude sur la tolérance (EI sollicités), pour la deuxième dose	2 478 (99,7)	1 220 (98,4)	3 698 (99,2)
Population d'analyse^c	2 486	1 240	3 726
Sous-population (analyse en intention de traiter modifiée)^d	2 167	1 075	3 242
Sous-population d'étude sur l'efficacité (analyse modifiée en intention de traiter)^e	2 163	1 073	3 236
Exclus de la sous-population d'étude sur l'efficacité (analyse en intention de traiter modifiée)	326 (13,0)	170 (13,68)	496 (13,29)
Sous-population d'étude sur l'efficacité (per protocole)^f	2 139	1 042	3 181
Exclus de la sous-population d'étude sur l'efficacité (per-protocole)	350 (14,06)	201 (16,17)	551 (14,76)
Sous-population d'étude sur l'immunogénicité^g	374	-	-
Sous-population d'étude sur l'immunogénicité (per-protocole)^h	340	-	-
Comparateur pour le sous-groupe de l'étude d'immunogénicité ⁱ	340		
Exclus de la sous-population d'étude sur l'immunogénicité (per-protocole)	34 (9,1)	-	-

a tous les participants randomisés qui ont reçu au moins la 1ère injection de vaccin/placebo.

b tous les participants qui ont été randomisés, qui ont reçu une injection de vaccin/placebo et qui ont fourni des données sur les événements indésirables sollicités (c'est-à-dire qui ont eu au moins une évaluation de tolérance). Les chiffres sont basés sur le groupe de traitement réel et les pourcentages sont basés sur le nombre de participants

c tous les participants randomisés qui ont reçu au moins une dose de Spikevax ou de placebo. Les participants ont été comptabilisés dans le groupe du traitement prévu.

d tous les participants de la population d'analyse qui n'avaient pas de preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (test RT-PCR négatif pour le SARS-CoV-2 et test sérologique négatif basé sur le bAb spécifique à la nucléocapside du SARS-CoV-2) avant la première dose de Spikevax ou de placebo, c'est-à-dire tous les participants de la sous-population d'analyse, à l'exclusion de ceux dont le test RT-PCR ou le test sérologique était positif ou manquant au départ. Les nombres sont basés sur le groupe de traitement prévu.

e tous les participants de la sous-population modifiée en intention de traiter, à l'exclusion de ceux qui ont reçu le mauvais traitement (c'est-à-dire qu'au moins une dose reçue dans la partie en aveugle de l'étude n'était pas conforme à la randomisation). Les nombres sont basés sur le groupe de traitement prévu.

f tous les participants de la population d'analyse répondant à tous les critères suivants : ils ont reçu les doses prévues de vaccin/placebo ; ils ont respecté le calendrier de la dose 2 ; ils ont présenté un test RT-PCR négatif pour le SARS-CoV-2 et un test

sérologique négatif basé sur l'anticorps spécifique de la nucléocapside du SARS-CoV-2 (mesuré par le test Anti-SARS-CoV-2 de Roche Elecsys) au début de l'étude ; et ils n'ont présenté aucun écart majeur du protocole pouvant avoir un impact sur les données d'efficacité clés ou critiques. Les chiffres sont basés sur le groupe de traitement prévu.

g les participants de la population d'analyse dont le statut SARS-CoV-2 était disponible au départ et qui ont bénéficié d'une évaluation des anticorps au départ et au moins une fois après l'injection pour le critère d'analyse.

h tous les participants de la sous-population d'étude sur l'immunogénicité qui répondent à tous les critères suivants : ont reçu les doses prévues du vaccin/placebo conformément au calendrier ; ont respecté le moment de l'administration de la deuxième dose ; ont présenté un test RT-PCR négatif pour le SARS-CoV-2 et un test sérologique négatif basé sur l'anticorps spécifique de la nucléocapside du SARS-CoV-2 (mesuré par le test Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2) au début de l'étude ; ont subi une évaluation Ab au début de l'étude (jour 1) et au jour 57 pour le critère d'évaluation de l'analyse ; et n'ont présenté aucune déviation majeure du protocole ayant un impact sur les données clés ou critiques.

i Le comparateur était un sous-groupe de jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans de l'étude P301. 340 personnes ont été sélectionnées pour l'étude et les résultats ont été rapportés pour 305 personnes.

Tableau 5. Méthodologie de l'étude pivotale m1273-P203

Référence	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent Covid -19 (TeenCove), NCT04649151
Type d'étude	Essai de phase II/III, randomisé, multicentrique, contrôlé contre placebo, avec observateur en aveugle.
Objectifs principaux de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> – Évaluer l'immunogénicité du vaccin Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, en comparant les résultats à ceux d'un sous-groupe de participants (jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans) dans un essai clinique de phase III avec des adultes afin de déterminer la non-infériorité. – Evaluer la tolérance du vaccin Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. – Estimer l'efficacité du vaccin Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1er enfant inclus) : 9 décembre 2020</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 8 mai 2021</p> <p>Etude de phase 3 conduite exclusivement aux Etats-Unis pour les 12 à 17 ans</p> <p>La durée de suivi de l'étude prévue est de 12 mois</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Pour la partie A :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les participants âgés de 12 à <18 ans au moment du consentement (visite de dépistage, jour 0) qui sont en bonne santé générale d'après l'examen des antécédents médicaux et l'examen physique de dépistage. – L'investigateur évalue que le participant, dans le cas d'un mineur, ou le(s) parent(s)/représentant(s) légalement responsable(s) comprend(comprend) et est(ont) disposé(s) et physiquement capable(s) de se conformer au suivi mandaté par le protocole, y compris à toutes les procédures, et fournit(fournissent) un consentement éclairé écrit. – Indice de masse corporelle égal ou supérieur au troisième percentile selon les normes de croissance de l'enfant de l'Organisation mondiale de la santé lors de la visite de dépistage (jour 0). – Les femmes en âge de procréer peuvent participer à l'étude. Le potentiel de procréation est défini comme étant en pré-ménarche ou stérile chirurgicalement (antécédents de ligature tubaire bilatérale, ovariectomie bilatérale, hystérectomie). – Les femmes en âge de procréer peuvent participer à l'étude si elles ont un test de grossesse négatif au dépistage (jour 0), le jour de la première injection (jour 1) et le jour de la deuxième injection (jour 29) ; si elles ont pratiqué une contraception adéquate ou se sont abstenues de toute activité susceptible d'entraîner une grossesse pendant au moins 28 jours avant la première injection (jour 1) ; et si elles ont accepté de poursuivre une contraception adéquate pendant les 3 mois suivant la deuxième injection (jour 29). <p>Pour la partie B :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les participants qui ont été précédemment inscrits à l'étude mRNA-1273 P203 et qui ont choisi de ne pas être soumis à l'insu. – Les femmes en âge de procréer peuvent participer à l'étude si elles présentent un test de grossesse négatif le jour de la première injection (jour 1 de l'étude ouverte) et le jour de la deuxième injection (jour 29 de l'étude ouverte).

Référence	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent Covid -19 (TeenCove), NCT04649151
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Voyage en dehors des États-Unis dans les 28 jours précédant la visite de dépistage (jour 0). – Grossesse ou allaitement – Est gravement malade ou fébrile 24 heures avant ou lors de la visite de dépistage (jour 0). La fièvre est définie comme une température corporelle $\geq 38,0^{\circ}\text{Celsius}/\geq 100,4^{\circ}\text{Fahrenheit}$. Les participants qui répondent à ce critère peuvent avoir des visites reprogrammées dans les fenêtres de visites d'étude pertinentes. Les participants afebriles avec des maladies mineures peuvent être recrutés à la discrétion de l'investigateur. – Administration antérieure d'un vaccin expérimental contre le coronavirus (par exemple, SARS-CoV, Middle East Respiratory Syndrome). – Traitement actuel avec des agents expérimentaux pour la prophylaxie contre le Covid -19 – Présence d'un état médical, psychiatrique ou professionnel susceptible de poser un risque supplémentaire en raison de la participation, ou qui pourrait interférer avec les évaluations de sécurité ou l'interprétation des résultats selon le jugement de l'investigateur. – Utilisation actuelle de toute substance inhalée (par exemple, fumée de tabac ou de cannabis, vapeurs de nicotine). – Antécédents de tabagisme chronique (≥ 1 cigarette par jour) dans l'année qui précède la visite de dépistage (jour 0). – Antécédents de consommation de substances illégales ou d'abus d'alcool au cours des 2 dernières années. Cette exclusion ne s'applique pas aux antécédents de consommation de cannabis qui était auparavant illégal dans l'État du participant mais qui est légal au moment du dépistage. – Antécédents d'un diagnostic ou d'une condition qui, selon le jugement de l'investigateur, pourrait affecter l'évaluation du point final de l'étude ou compromettre la sécurité du participant. – Réception de : <ul style="list-style-type: none"> • Tout vaccin homologué dans les 28 jours précédant la première dose (jour 1) ou des plans pour la réception de tout vaccin homologué jusqu'à 28 jours après toute injection de l'étude. • Immunosuppresseurs systémiques ou médicaments immunomodulateurs pendant >14 jours au total dans les 6 mois précédant le jour de l'inscription (pour les corticostéroïdes, ≥ 20 mg/jour d'équivalent prednisone). Le tacrolimus topique est autorisé s'il n'a pas été utilisé dans les 14 jours précédant le jour de l'inscription. Les participants peuvent avoir des visites reprogrammées pour l'enrôlement s'ils ne répondent plus à ce critère dans la fenêtre de la visite de dépistage. Les stéroïdes inhalés, nasaux et topiques sont autorisés. • Produits sanguins intraveineux (globules rouges, plaquettes, immunoglobulines) dans les 3 mois précédant l'enrôlement. – A donné ≥ 450 mL de produits sanguins dans les 28 jours précédant la visite de dépistage (jour 0) ou prévoit de donner des produits sanguins pendant l'étude. – A participé à une étude clinique interventionnelle dans les 28 jours précédant la visite de dépistage (jour 0) ou prévoit de le faire pendant l'étude. – Est un membre de la famille immédiate ou a un contact familial qui est un employé du centre de recherche ou qui est impliqué de quelque manière que ce soit dans la conduite de l'étude.

Référence	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent Covid -19 (TeenCove), NCT04649151
Schéma de l'étude	<p>Au total, 3 732 participants ont été répartis au hasard pour recevoir des injections de 100 µg du vaccin Spikevax ou d'un contrôle placebo dans un rapport de randomisation 2:1 (2 773 participants âgés de 12 à 15 ans et 959 participants âgés de 16 à 17 ans). La dose utilisée dans cette étude était égale à celle utilisée dans les essais cliniques chez les adultes, chaque dose du schéma de vaccination à 2 doses devant être administrée à 28 jours d'intervalle.</p> <p>Au 8 mai 2021, 2 486 (99,9%) participants du groupe Spikevax et 1 240 (99,8%) participants du groupe placebo ont reçu la dose 1, et 2 480 (99,6%) participants du groupe Spikevax et 1 222 (98,3%) participants du groupe placebo ont reçu la dose 2. Dans le groupe Spikevax et le groupe placebo, la durée médiane de suivi après la dose 1 était de 83,5 jours et 82,0 jours, respectivement, et la durée médiane de suivi après la dose 2 était de 53 jours et 51 jours, respectivement.</p>
Traitements étudiés	<p>Groupe d'intervention : Vaccin Spikevax mRNA-1273</p> <p>Groupe de contrôle : Injection de chlorure de sodium à 0,9 %.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> – Nombre de participants présentant des événements indésirables locaux et systémiques sollicités jusqu'au jour 36 (7 jours après chaque dose) – Nombre de participants présentant des événements indésirables non sollicités jusqu'au jour 57 (28 jours après chaque dose) – Nombre de participants présentant des événements indésirables graves, des événements indésirables ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue ou des événements indésirables d'intérêt particulier (syndrome inflammatoire multi-systémique) chez l'enfant jusqu'au 394e jour (1 an après la deuxième dose) – Nombre de participants dont le taux d'anticorps (Ab) sériques atteint ou dépasse le seuil de protection contre Covid -19 au jour 57 (28 jours après la deuxième dose) – Seuil acceptable d'Ab sériques tel que prédéfini pour l'étude. – Moyenne géométrique (MG) du taux d'anticorps sériques au jour 57 (28 jours après la deuxième dose). – Taux de séro-réponse des personnes ayant reçu le vaccin au jour 57 (28 jours après la deuxième dose).
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – MG de l'anticorps de liaison spécifique de la protéine de pointe (S2P) du SARS-CoV-2 (bAb) au jour 1, au jour 57 (1 mois après la dose 2), au jour 209 (6 mois après la dose 2) et au jour 394 (1 an après la dose 2). – MG de l'anticorps neutralisant spécifique du SARS-CoV-2 (nAb) au jour 1, au jour 57 (1 mois après la dose 2), au jour 209 (6 mois après la dose 2) et au jour 394 (1 an après la dose 2). – Nombre de participants présentant une infection par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou asymptomatique) débutant 14 jours après l'administration de la deuxième dose de mRNA-1273 ou du placebo du jour 43 au jour 394. – Signes cliniques indiquant une infection par le SARS-CoV-2, tels que prédéfinis pour l'étude. – Nombre de participants présentant une infection asymptomatique par le SARS-CoV-2, mesurée par la réaction en chaîne de la polymérase avec la transcriptase inverse (RT-PCR) et/ou les taux de bAb contre la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV-2, du jour 43 au jour 394.

Référence	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent Covid -19 (TeenCove), NCT04649151
	<ul style="list-style-type: none"> – Nombre de participants présentant une première apparition de Covid -19 symptomatique 14 jours après la deuxième dose de mRNA-1273 ou de placebo du jour 43 au jour 394. – Signes cliniques indiquant la présence de Covid -19 symptomatique, tels que prédéfinis pour l'étude.
Définition des cas de Covid -19	<p>Définition du cas Covid -19 de l'étude P301</p> <ul style="list-style-type: none"> – Un résultat PCR positif après la ligne de base ET – Au moins 2 symptômes systémiques : Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), frissons, myalgie, céphalées, maux de gorge, nouveau(x) trouble(s) olfactif(s) et gustatif(s), OU – Au moins UN des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficulté à respirer, OU preuve clinique ou radiographique de pneumonie. <p>Définition de cas du Covid -19 selon le CDC</p> <ul style="list-style-type: none"> – Au moins un symptôme d'une liste préspecifiée de symptômes du Covid -19 dérivée de la définition de cas du CDC. – Symptômes systémiques : fièvre (température $> 38^{\circ}\text{C}/\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), ou frissons, toux, essoufflement ou difficultés respiratoires, fatigue, douleurs musculaires ou douleurs corporelles, maux de tête, nouvelle perte du goût ou de l'odorat, maux de gorge, congestion ou écoulement nasal, nausées, ou vomissements ou diarrhée, ET – Au moins une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2. <p>Infection par le SARS-CoV-2 (indépendamment des symptômes)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une combinaison de Covid -19 et d'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 pour les participants ayant un statut négatif pour le SARS-CoV-2 au départ – Taux de bAb contre la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV-2 négatif (tel que mesuré par Roche Elecsys) au jour 1 qui devient positif (tel que mesuré par Roche Elecsys) compté à partir du jour 57 ou plus tard, OU – Test RT-PCR positif. <p>Infection asymptomatique par le SARS-CoV-2</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 est identifiée à l'inclusion par l'absence de symptômes et d'infections détectés par les tests RT-PCR ou sérologiques. – Absence de symptômes du Covid -19. – ET au moins un des éléments ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> ● Taux de bAb contre la protéine de nucléocapside du SARS-CoV-2 négatif (tel que mesuré par Roche Elecsys) au jour 1 qui devient positif (tel que mesuré par Roche Elecsys) compté à partir du jour 57 ou plus tard, OU ● Test RT-PCR positif lors de visites programmées ou non programmées.

Référence	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent Covid -19 (TeenCove), NCT04649151
Taille de l'échantillon	<p>Pour les résultats de non-infériorité (immunogénicité), 340 adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans l'analyse, ainsi que 305 jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans de l'étude P301.</p> <p>Pour l'analyse visant à estimer l'efficacité clinique, 2 489 adolescents ont été randomisés pour recevoir Spikevax et 1 243 ont été randomisés pour recevoir le placebo. Dans le groupe Spikevax, 2 163 adolescents ont été inclus dans l'analyse modifiée de la sous-population en intention de traiter et 1 073 ont été inclus dans le groupe placebo. Séparément, 2 139 adolescents ayant reçu Spikevax ont été inclus dans l'ensemble d'analyse de la sous-population en intention de traiter et 1 042 adolescents du groupe placebo ont également été inclus dans l'analyse de la sous-population en intention de traiter.</p> <p>Pour les analyses visant à évaluer la tolérance au vaccin, 2 486 adolescents qui ont été randomisés pour recevoir Spikevax ont été inclus dans l'analyse de la sous-population d'étude de tolérance avec 1 240 adolescents qui ont été randomisés pour recevoir le placebo. Une seconde sous-population de tolérance, pour les événements indésirables sollicités, était composé de 2 485 adolescents randomisés pour recevoir Spikevax et de 1 240 adolescents randomisés pour recevoir le placebo.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>La réponse immunitaire après la vaccination par Spikevax a été estimée en utilisant la moyenne géométrique des valeurs/titres d'Ab sériques et le taux de séro-réponse dans l'étude P203 avec ceux obtenus chez les jeunes adultes de l'étude P301. On considère que l'étude répond à l'objectif primaire d'immunogénicité si la non-infériorité basée à la fois sur le titre MG (MGT) et le taux de séro-réponse au jour 57 est mise en évidence à un alpha bilatéral de 0,05, chez les participants de l'étude P203 sous Spikevax par rapport à ceux de l'étude P301 jeunes adultes sous Spikevax. L'immunogénicité du mRNA-1273 a été évaluée à l'aide de 3 tests d'immunogénicité : Pseudovirus (PsVNA), ELISA anti-Spike et multiplex MSD.</p> <p>L'efficacité du vaccin a été estimée à 14 jours ou plus après la dose 2, et à 14 jours ou plus après la dose 1. L'efficacité du vaccin a été définie comme le rapport 1 - taux d'incidence (Spikevax <i>versus</i> placebo). Les données de réactogénicité du vaccin Spikevax ont été recueillies via un journal numérique durant les 7 jours après chaque injection (incluant le jour de l'injection et les 6 jours successifs, J1 étant le jour de la vaccination). Le journal numérique utilisé est le même que celui de l'étude P301 conduite chez les adultes. Il invite les participants à rapporter les réactions au vaccin en utilisant une checklist structurée. Lorsqu'une réaction persiste au-delà des 7 jours, le sujet est encouragé à continuer à rapporter l'évènement jusqu'à sa résolution.</p> <p>Les événements indésirables (EI) locaux sollicités étaient la douleur, la rougeur et le gonflement au point d'injection, ainsi que le gonflement ou la gêne au niveau axillaire.</p>

3.2. Immunogénicité

Les données d'immunogénicité du vaccin Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans ont servi à évaluer l'efficacité par immunobridging²⁹ obtenues par rapport à une population de référence constituées de jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans.

La taille de l'échantillon pour l'analyse de non-infériorité (340 adolescents et 305 jeunes adultes) était comparable à la taille de la cohorte pour l'étude d'immunogénicité du vaccin Comirnaty (par Pfizer) chez les adolescents (190 adolescents, ainsi que 170 personnes âgées de 16 à 25 ans comme comparateur pour la non-infériorité). Le dossier clinique n'explique pas pourquoi cette taille a été choisie. On ne sait pas non plus pourquoi le groupe d'âge du comparateur a été choisi dans l'étude P301, ni comment ces participants de l'essai P301 ont été recrutés pour cette étude d'immunogénicité afin de servir de comparateur à l'étude P203.

La comparaison des deux populations met en évidence de potentiels biais. Le Tableau 6 montre les données démographiques des participants inclus dans l'analyse de la sous-population d'étude sur l'immunogénicité. La proportion de participants définis comme obèses (IMC égal ou supérieur à 30 kg/m²), une condition qui peut potentiellement affecter négativement la réponse immunitaire, n'était pas équilibrée entre les groupes des études P203 et P301, avec seulement 7,1 % des participants définis comme obèses dans l'étude P203 et 23,3 % des participants définis comme obèses dans l'étude P301.

Le Tableau 6 montre également un déséquilibre dans la composition ethnique des deux groupes de participants, notamment une proportion plus élevée d'individus noirs dans le groupe des adultes (11,1 %) par rapport au groupe des adolescents (1,2 %), et une proportion supérieure d'individus asiatiques dans le groupe des adultes (9,8 %) par rapport au groupe des adolescents (4,4 %).

Tableau 6. Caractéristiques des 645 sujets inclus (population d'étude sur l'immunogénicité)

	mRNA-1273 Spikevax Adolescents (12 à 17 ans) N = 340 n (%)	mRNA-1273 Spikevax Adultes (18 à 25 ans) N = 305 n (%)
Sexe		
Masculin	178 (52,4)	148 (48,5)
Féminin	162 (47,6)	157 (51,5)
Pays		
Etats-Unis	340 (100,0)	305 (100,0)
Age à la vaccination		
Moyenne (SD)	14,4 (1,62)	22,3 (2,19)
Médiane	14,0	23,0
Min, Max	12 ; 17	18 ; 25

²⁹ 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. Les études d'immunobridging permettent d'évaluer indirectement l'efficacité d'un vaccin en comparant son immunogénicité avec celui d'un autre vaccin contre la même maladie et qui a précédemment montré en essai clinique son efficacité

	mRNA-1273 Spikevax Adolescents (12 à 17 ans) N = 340 n (%)	mRNA-1273 Spikevax Adultes (18 à 25 ans) N = 305 n (%)
Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion		
Positif	0 (0,0)	0 (0,0)
Négatif	340 (100,0)	305 (100,0)
DM	0 (0,0)	0 (0,0)
Obésité		
Oui	24 (7,1)	71 (23,3)
Non	316 (92,9)	233 (76,4)
Ethnicité		
Blanc	285 (83,8)	211 (69,2)
Noir	4 (1,2)	34 (11,1)
Asiatique	15 (4,4)	30 (9,8)
Indien d'Amérique ou d'Alaska	0 (0,0)	3 (1,0)
Amérindien hawaïen ou autre habitant des îles du Pacifique	0 (0,0)	2 (0,7)
Multiracial	19 (5,6)	14 (4,6)
Autre	7 (2,1)	8 (2,6)
Non déclaré	6 (1,8)	3 (1,0)
Inconnu	4 (1,2)	0 (0,0)

* l'obésité est définie comme un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m².

Le Tableau 7 montre les résultats de l'analyse de non-infériorité de l'immunogénicité, consistant en la comparaison entre les groupes de participants des études P203 (adolescents) et P301 (jeunes adultes). 34 participants de la sous-population d'étude sur l'immunogénicité per protocole ont été exclus de cette analyse : 26 ont été exclus en raison d'un statut de base positif pour le SARS-CoV-2, et 8 ont été exclus parce que la dose 2 du vaccin Spikevax a été reçue en dehors du délai nécessaire.

Tableau 7. Analyse du taux d'anticorps sériques et de la séro-réponse au jour 57 (28 jours après le deuxième dose) par le test de neutralisation du pseudovirus (ID50)

	mRNA-1273 Spikevax Adolescents (12 à 17 ans) N = 340	mRNA-1273 Spikevax Adultes (18 à 25 ans) N = 305
Taux d'anticorps sériques Pseudovirus Neutralisation (ID50)		
Les moindres carrés géométriques moyenne	1 401,670	1 301,312

	mRNA-1273 Spikevax Adolescents (12 à 17 ans) N = 340	mRNA-1273 Spikevax Adultes (18 à 25 ans) N = 305
IC 95 %	[1 276,300 ; 1 539,355]	[1 176,979 ; 1 438,780]
Rapport de moyenne géométrique	1,077	
IC 95 %	[0,939 ; 1,236]	
Séro-réponse par Pseudovirus Neutralisation (ID50)		
n (%)	336 (98,8)	292 (98,6)
IC 95 %	[97,0 ; 99,7]	[96,6 ; 99,6]
Différence dans le taux de séro-réponse	0,2	
IC 95 %	[-1,8 ; 2,4]	

Le rapport de la moyenne géométrique des titres d'nAb de l'adolescent (étude P203) sur ceux du jeune adulte (étude P301) au jour 57 était de 1,077 [IC à 95 % : 0,939, 1,236], satisfaisant au critère de non-infériorité d'un facteur 1,5 (c'est-à-dire la limite inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67). La différence entre les taux de séro-réponse aux anticorps monoclonaux des adolescents et des jeunes adultes au jour 57 était de 0,2 [IC 95 % : -1,8 ; 2,4], ce qui répond au critère de non-infériorité de 10 % (la limite inférieure des 95 % de la différence des taux de séro-réponse est > -10 %).

Étant donné que les deux critères d'évaluation co-primaires ont satisfait aux critères de succès pré-spécifiés pour la non-infériorité, l'objectif primaire d'immunogénicité avait été considéré comme atteint.

Conclusion sur l'évaluation de l'immunogénicité

Le vaccin Spikevax, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 100 µg à un intervalle de 28 jours, induit chez des sujets âgés de 12 à 17 ans sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 une réponse humorale (anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2) à 1 mois après la 2^{ème} injection.

La réponse immunitaire chez les sujets sans antécédent de SARS-CoV-2 et âgés de 12 à 17 ans était non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans.

Cependant, le dossier clinique ne discute pas de la manière dont le choix du comparateur pour l'analyse de non-infériorité a été fait. Les résultats de non-infériorité peuvent avoir été affectés par le déséquilibre du nombre de personnes obèses dans le groupe des jeunes adultes, ainsi que par le déséquilibre de la composition ethnique du groupe des adultes avec une plus grande proportion de personnes noires et asiatiques par rapport au groupe des adolescents.

3.3. Efficacité Vaccinale

Au 8 mai 2021, date de l'extraction des données, 2 486 participants âgés de 12 à 17 ans avaient été randomisés pour recevoir deux doses du vaccin Spikevax à 28 jours d'intervalle et avaient reçu leur première dose, et 1 240 participants avaient été randomisés pour recevoir deux doses du placebo

et avaient reçu leur première dose. 2 480 participants du groupe Spikevax avaient reçu leur deuxième dose et 1 222 participants avaient reçu leur deuxième dose de placebo.

Dans le groupe Spikevax, la durée médiane de suivi après la première dose était de 83,5 jours, contre 82,0 jours après la première dose de placebo. Les temps de suivi médians pour les deuxièmes doses étaient respectivement de 53 et 51 jours.

Plusieurs définitions de l'efficacité du vaccin ont été rapportées dans le dossier clinique :

- **Définition de cas de Covid -19 d'après l'étude P301**
 - Un résultat PCR positif post-baseline ET
 - Au moins 2 symptômes systémiques : Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), frissons, myalgies, céphalées, maux de gorge, nouveau(x) trouble(s) olfactif(s) et gustatif(s), OU
 - Au moins UN des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficulté à respirer, OU preuve clinique ou radiographique de pneumonie.
- **Définition de cas de Covid -19 d'après les CDC**
 - Au moins un symptôme d'une liste pré-spécifiée de symptômes de la Covid -19 dérivée de la définition de cas des CDC ;
 - Symptômes systémiques : fièvre (température $> 38^{\circ}\text{C}/\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), ou frissons, toux, essoufflement ou difficultés respiratoires, fatigue, douleurs musculaires ou douleurs corporelles, maux de tête, nouvelle perte du goût ou de l'odorat, maux de gorge, congestion ou écoulement nasal, nausées, ou vomissements ou diarrhée, ET
 - Au moins une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2.
- **Infection au SARS-CoV-2**
 - Elle comprend les cas de Covid -19 ainsi que les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 pour les participants ayant un statut négatif pour le SARS-CoV-2 au départ ;
 - Taux de bAb contre la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV-2 négatif (tel que mesuré par Roche Elecsys) au jour 1 qui devient positif (tel que mesuré par Roche Elecsys) compté à partir du jour 57 ou plus tard, OU
 - Test RT-PCR positif.
- **Infection asymptomatique par le SARS-CoV-2**
 - L'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 est identifiée par l'absence de symptômes et d'infections détectés par les tests RT-PCR ou sérologiques ;
 - Absence de symptômes de la Covid -19.
 - ET au moins un des éléments ci-dessous :
 - Taux de bAb contre la protéine de nucléocapside du SARS-CoV-2 négatif (tel que mesuré par Roche Elecsys) au jour 1 qui devient positif (tel que mesuré par Roche Elecsys) à partir du jour 57 ou plus tard, OU
 - Test RT-PCR positif lors de visites programmées ou non programmées.

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

Les caractéristiques démographiques des adolescents (12 à 17 ans) sont présentées dans le Tableau 8.

Deux sous-populations de participants issus de la population d'analyse ont été créées pour l'analyse de l'efficacité. La sous-population modifiée en intention de traiter était composée de tous les participants de la population d'analyse sans preuve virologique ou sérologique d'une infection antérieure

par le SARS-CoV-2 et avec un test sérologique négatif avant la première dose. La sous-population d'analyse per-protocole était composée de tous les participants de la sous-population d'analyse qui avaient reçu les deux doses du vaccin ou du placebo, dont le test de référence RT-PCR pour le SARS-CoV-2 et le test sérologique réalisés avant la première dose étaient négatifs, et qui ne présentaient aucun écart majeur au protocole.

326 participants ont été exclus de la sous-population en intention de traiter modifiée : 3 participants ont été randomisés mais n'ont pas reçu leur dose de vaccin, 319 avaient un statut de base SARS-CoV-2 positif ou non renseigné, et 4 participants ont reçu une vaccination incorrecte.

350 participants ont été exclus de la sous-population d'analyse per-protocole : 3 participants ont été randomisés mais n'ont pas reçu leurs doses de vaccin, 319 avaient un statut de base SARS-CoV-2 positif ou non renseigné, 2 participants ont abandonné l'étude sans avoir reçu leur deuxième dose, 1 participant n'avait pas reçu sa deuxième dose, 21 ont reçu la deuxième dose en dehors du délai correct et 4 participants ont reçu une vaccination incorrecte.

Tableau 8. Caractéristiques des 3 181 sujets inclus (population d'étude sur l'efficacité)

	mRNA-1273 Spikevax N = 2 139 n (%)	Placebo N = 1 042 n (%)
Sexe		
Masculin	1 102 (51,5)	536 (51,4)
Féminin	1 037 (48,5)	506 (48,6)
Pays		
Etats-Unis	2 139 (100,0)	1 042 (100,0)
Age à la vaccination		
Moyenne (SD)	14,3 (1,61)	14,2 (1,60)
Médiane	14,0	14,0
Min, Max	12 ; 17	12 ; 17
Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion		
Positif	0 (0,0)	0 (0,0)
Négatif	2 139 (100,0)	1 042 (100,0)
Non renseigné	0 (0,0)	0 (0,0)
Obésité		
Oui	134 (6,3)	66 (6,3)
Non	2 005 (93,7)	976 (93,7)

* l'obésité est définie comme un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m².

3.3.1.1. Résultats sur le critère de jugement principal

Le Tableau 9 présente les résultats concernant l'efficacité de la vaccination contre un cas tel que défini d'après le CDC après la deuxième dose, ainsi que les résultats concernant l'efficacité contre une infection asymptomatique après la deuxième dose. Tous les autres résultats concernant l'efficacité du vaccin sont présentés en annexe (Tableau 17).

A la date du 8 mai 2021, avec la définition de cas fournie par les CDC, l'efficacité estimée du vaccin Spikevax contre la Covid -19 était de 92,7 % [IC 95 % : 67,8 ; 99,2] à partir de 14 jours après la première dose, et de 93,3 % [IC 95 % : 47,9 ; 99,9] à partir de 14 jours après la seconde dose, sur la base de la détection de 2 cas dans le groupe Spikevax et de 13 cas dans le groupe placebo dans les 14 jours suivant la première dose, ainsi que d'1 cas dans le groupe Spikevax et de 7 cas dans le groupe placebo dans les 14 jours suivant la seconde dose.

Contre l'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2, l'efficacité du vaccin était de 59,5 % [IC 95 % : 28,4 ; 77,3] 14 jours après la première dose (analyse en intention de traiter modifiée) et de 39,2 % [IC 95 % : -24,7 ; 69,7] 14 jours après la deuxième dose (per-protocole).

Tableau 9. Efficacité vaccinale du vaccin 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 8 mai 2021)

Critère d'EV retenu	mRNA-1273 Spikevax N = 2 139		Placebo N = 1 042		Efficacité [IC 95 %]
	Nombre de cas	Taux d'incidence* [IC 95 %]	Nombre de cas	Taux d'incidence* [IC 95 %]	
Per protocole utilisant la définition de cas des CDC débutant 14 jours après la dose 2	1	1,940 [0,049 ; 10,808]	7	28,981 [11,652 ; 59,711]	0,933 [0,479 ; 0,999]
Per protocole, infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 commençant 14 jours après la dose 2.	21	40,908 [25,323 ; 62,532]	16	67,230 [38,428 ; 109,178]	0,392 [-0,247 ; 0,697]

*Taux d'incidence pour 1000 personnes-années

Conclusion sur l'efficacité

Le dossier clinique présentait plusieurs résultats différents concernant l'efficacité du vaccin Spikevax chez les adolescents. Dans ce rapport, sont présentés les résultats utilisant la définition de cas des CDC et l'efficacité contre l'infection asymptomatique, tous deux à partir de 14 jours après la seconde dose, car ces résultats sont les plus pertinents pour la situation française, considérant les formes paucisymptomatiques majoritaires chez les adolescents. Les autres résultats concernant l'efficacité du vaccin contre les cas définis selon la définition de l'étude P301 et l'efficacité contre l'infection par le SARS-CoV-2, ainsi que toutes les estimations d'efficacité après une dose, sont présentées en annexe.

Les résultats de cette étude clinique concluent à une **efficacité vaccinale de 93,3 % [IC 95 % : 47,9 ; 99,9] sur les cas symptomatiques de Covid -19 selon de la définition des cas des CDC et apparaissant à partir de 14 jours après la 2^{ème} dose, chez des adolescents.** Néanmoins, cette estimation a été obtenue après la détection de seulement 13 cas dans le groupe placebo et 2 cas dans le groupe Spikevax.

Le nombre de cas de Covid -19 détectés en utilisant la même définition de cas que l'étude P301 sur les adultes était très faible, avec seulement 4 cas dans le groupe placebo et aucun dans le groupe vacciné (en annexe).

L'efficacité estimée du vaccin contre l'infection asymptomatique à partir de 14 jours après la deuxième dose n'était pas statistiquement significative, avec une estimation de 39,2 % [IC 95 % : -24,7 ; 69,7].

L'essai clinique ne présente pas de données permettant d'estimer l'efficacité du vaccin contre les formes graves de Covid -19.

Ces résultats sont issus d'un essai clinique mené aux États-Unis avant le 8 mai 2021, avant que le variant Delta ne devienne un variant dominant du virus SARS-CoV-2, comme cela s'est produit en France en S27.

3.4. Tolérance

3.4.1. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des sujets inclus dans la sous-population d'étude sur la tolérance sont présentées dans le Tableau 10. La sous-population d'étude sur la tolérance est constituée de tous les participants randomisés dans l'étude P203 ayant reçu au moins la première dose de vaccin/placebo.

Tableau 10. Caractéristiques démographiques des sujets âgés de 12 à 17 ans (sous-population d'étude sur la tolérance^{a)}

	mRNA-1273 Spikevax N = 2 486 n (%)	Placebo N = 1 240 n (%)
Sexe		
Masculin	1 283 (51,6)	632 (51,0)
Féminin	1 203 (48,4)	608 (49,0)
Pays		
Etats-Unis	2 486 (100,0)	1 240 (100,0)
Ethnicité		
Hispanique/Latino	280 (11,3)	152 (12,3)
Non hispanique/Non latino	2 188 (88,0)	1 076 (86,8)
Non déclaré	17 (0,7)	10 (0,8)
Inconnue	1 (<0,1)	2 (0,2)
Race		
Blanc	2 085 (83,9)	1 041 (84,0)
Noir ou afro-américain	83 (3,3)	42 (3,4)
Indien d'Amérique ou d'Alaska	12 (0,5)	7 (0,6)
Asiatique	142 (5,7)	79 (6,4)
Hawaïen d'origine ou autre insulaire du Pacifique	2 (<0,1)	0
Autre	27 (1,1)	9 (0,9)
Multiracial	118 (4,7)	50 (4,0)
Non déclarée	11 (0,4)	11 (0,9)
Inconnue	6 (0,2)	1 (<0,1)
Age à la vaccination		
Moyenne (ET)	14,3 (1,60)	14,2 (1,60)
Médiane	14,0	14,0
Min, Max	12 ; 17	12 ; 17
≥16 et <18 ans	648 (26,1)	311 (25,1)
≥12 et <16 ans	1 838 (73,9)	929 (74,9)

	mRNA-1273 Spikevax N = 2 486 n (%)	Placebo N = 1 240 n (%)
Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion		
Positif	147 (5,9)	69 (5,6)
Négatif	2 167 (87,2)	1 075 (86,7)
Non renseigné	172 (6,9)	96 (7,7)
Obésité^b		
Oui	170 (6,8)	94 (7,6)
Non	2 316 (93,2)	1 146 (92,4)

^a tous les participants randomisés dans l'essai P203 qui ont reçu au moins la 1^{ère} injection de vaccin/placebo. Le nombre de participants inclus dans l'analyse de tolérance ayant reçu aussi la 2^{ème} dose était 2479 (Spikevax) et 1222 (placebo).

^b l'obésité est définie comme un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m².

L'âge médian du groupe vaccin et du groupe placebo était de 14 ans à l'inclusion et 51,6 % des sujets du groupe vaccin étaient de sexe masculin (51,0 % dans le groupe placebo). Les adolescents obèses représentaient 6,8 % du groupe vaccin et 7,6 % des sujets du groupe placebo.

3.4.2. Tolérance globale

La tolérance et la réactogénicité de la vaccination par Spikevax avec deux doses de 100 µg administrées à 28 jours d'intervalle ont été évalués à travers des critères de jugement basés sur les catégories d'événements indésirables (EI) suivantes :

- Réactions locales sollicitées (dans les 7 jours suivant chaque dose) ;
- Les EI systémiques sollicités (dans les 7 jours suivant chaque dose) ;
- Les EI non sollicités (recueillis dans les 28 jours après chaque injection) ;
- Les EI ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue (recueillis pendant toute la durée de l'étude) ;
- Les EI graves (pendant toute la durée de l'étude) ;
- Les EI d'intérêt particulier (pendant toute la durée de l'étude) ;
- Les grossesses (pendant toute la durée de l'étude).

Les EI sont considérés comme sévères lorsqu'ils empêchent les activités journalières normales et nécessitent le recours à une intervention thérapeutique intensive.

Les EI sont considérés comme graves lorsqu'ils :

- Provoquent le décès, ou mettent en jeu le pronostic vital de la personne ;
- Provoquent ou prolongent une hospitalisation ;
- Entraînent une incapacité persistante ou significative ou une perturbation substantielle dans la capacité de conduire les activités habituelles ;
- Provoquent des anomalies congénitales ;
- Nécessitent une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter une des situations précédemment citées.

Les EI ont été classés selon différentes catégories obéissant chacune à des critères de définition différents, mais non exclusifs les uns par rapport aux autres, ce qui fait que de nombreux EI sont comptabilisés en réalité dans plusieurs catégories différentes et ce qui en rend l'analyse difficile.

Les EI rapportés dans l'essai P203 sont présentés dans le Tableau 11.

A la date d'extraction des données, le 8 mai, le délai médian de suivi après la 1^{ère} dose était de 53 jours dans le groupe de vaccinés et de 51 jours dans le groupe placebo. Par conséquent, seulement 1 561 participants, correspondant à 41,9 % du total des participants, ont pu compléter 2 mois de suivi (56 jours), dont 1 087 (43,7 %) dans le groupe de vaccinés et 474 (38,2 %) dans le groupe placebo. Plus de la moitié des participants, donc, dispose d'une durée de suivi limitée après la deuxième dose pour la surveillance des EI non sollicités.

Tableau 11. Tolérance globale dans l'essai P203 (sous-population d'étude sur la tolérance^a)

Participants rapportant au moins un EI	mRNA-1273 Spikevax	Placebo
EI sollicités^b	n/N1 (%)	n/N1 (%)
EI sollicités survenus dans les 60 minutes	1 134/2 485 (45,6)	527/1 240 (42,5)
Dose 1	776/2 482 (31,3)	355/1 238 (28,7)
Dose 2	684/ 2 478 (27,6)	326/1 220 (26,7)
EI locaux sollicités, survenus dans les 7 jours	2 431/2 485 (97,8)	602/1 240 (48,5)
Dose 1	2 339/2 482 (94,2)	455/1 238 (36,8)
Dose 2	2 314/2 478 (93,4)	398/1 220 (32,6)
EI locaux sollicités de grade 3 ou 4	344/2 485 (13,8)	4/1 240 (0,3)
EI systémiques sollicités survenus dans les 7 jours	2 284/2 485 (91,9)	830/1 240 (66,9)
Dose 1	1 701/2 482 (68,5)	687/1 238 (55,5)
Dose 2	2 134/2 478 (86,1)	561/1 220 (46,0)
EI systémiques sollicités de grade 3 ou 4	414/2 485 (16,7)	58/1 240 (4,7)
EI non sollicités	n/N1 (%)	n/N1 (%)
EI non sollicités dans les 28 jours après chaque dose	510/2 486 (20,5)	197/1 240 (15,9)
EI non sollicités non graves	509/2 486 (20,5)	196/1 240 (15,8)
EI non sollicités non graves liés à la vaccination	312/2 486 (12,6)	72/1 240 (5,8)
EI non sollicités sévères	4/2 486 (0,2)*	1/1 240 (<0,1)*
EI non sollicités sévères liés à la vaccination	0	0
EI non sollicités ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue dans les 28 jours après chaque dose	156/2 486 (6,3)	81/1 240 (6,5)
EI non sollicités ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue, liés à la vaccination	19/2 486 (0,8)	5/1 240 (0,4)
EI non sollicités graves	2/ 2486 (<0,1)	1/1 240 (<0,1)
EI non sollicités graves liés à la vaccination	0	0
EI d'intérêt particulier (PIMS)	0	0
EI d'intérêt particulier liés à la vaccination (PIMS)	0	0
Décès	0	0

Participants rapportant au moins un EI	mRNA-1273 Spikevax	Placebo
EI ayant comporté l'arrêt du cycle vaccinal/sortie de l'étude dans les 28 jours	0	3*

^a tous les participants randomisés dans l'essai P203 qui ont reçu au moins la 1^{ère} injection de vaccin/placebo.

^b tous les participants qui ont été randomisés, qui ont reçu une injection de vaccin/placebo et qui ont fourni des données sur les événements indésirables sollicités (c'est-à-dire qui ont eu au moins une évaluation de tolérance).

* le dossier déposé par le laboratoire présente des incohérences concernant ce résultat

3.4.3. Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection

Les données sollicitées de réactogénicité locale et loco-régionale du vaccin Spikevax ont été recueillies via un journal numérique durant les 7 jours après chaque injection (incluant le jour de l'injection et les 6 jours successifs, J1 étant le jour de la vaccination). Le journal numérique utilisé est le même que celui de l'étude P301 conduite chez les adultes. Il invite les participants à rapporter les réactions au vaccin en utilisant une checklist structurée. Lorsqu'une réaction persiste au-delà des 7 jours, le sujet est encouragé à continuer à rapporter l'évènement jusqu'à sa résolution.

Les événements indésirables (EI) locaux sollicités étaient la douleur, la rougeur et le gonflement au point d'injection, ainsi que le gonflement ou la gêne au niveau axillaire.

La population d'adolescents concernée comportait un effectif de N=2 482 dans le groupe vacciné *versus* N=1 238 dans le groupe placebo après la 1^{ère} dose (respectivement N=2 478 et N=1 220 après la 2^{ème} dose).

Les manifestations locales sollicitées étaient rapportées plus fréquemment dans le groupe vaccin (94,2% et 36,8%, respectivement après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose) par rapport au groupe placebo (93,4% et 32,6%, respectivement après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose). La douleur au point d'injection était la manifestation locale la plus fréquemment rapportée chez les adolescents, que ce soit après la 1^{ère} ou la 2^{ème} dose (93,1 % et 92,4 %, respectivement dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo).

Dans les deux groupes, la plupart des événements rapportés étaient d'intensité légère à modérée (grade 1 ou grade 2). Les manifestations locales de grade 3 étaient plus fréquemment rapportées dans le groupe vaccin (6,8 % et 8,9 %, respectivement après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose) comparativement au groupe placebo (<0,1 % et < 0,2 %, respectivement après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose). Aucune manifestation locale de grade 4 n'a été rapportée quel que soit le groupe.

Dans le groupe vaccin la plupart des manifestations locales était survenue dans un délai médian compris entre 1 et 2 jours après chaque injection et elles se sont résolues après un délai médian de 3 jours.

3.4.4. Evènements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection

Selon la même méthode que pour les EI sollicités locaux, les EI systémiques sollicités étaient rapportés plus fréquemment dans le groupe vaccin comparativement au groupe placebo. Leur fréquence augmentait après l'administration de la 2^{ème} dose. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, les céphalées, les myalgies et les frissons.

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

- Fatigue : groupe vaccin (47,9 % *versus* 67,8 %) par rapport au groupe placebo (36,6 % *versus* 28,9 %) ;
- Céphalées : groupe vaccin (44,6 % *versus* 70,2 %) par rapport au groupe placebo (38,5 % *versus* 30,3 %) ;
- Myalgies : groupe vaccin (26,9 % *versus* 46,6 %) par rapport au groupe placebo (16,6 % *versus* 12,5 %) ;
- Frissons : groupe vaccin (18,4 % *versus* 43,0 %) par rapport au groupe placebo (11,1 % *versus* 8,0 %) ;
- Arthralgies : groupe vaccin (15,0 % *versus* 28,9 %) par rapport au groupe placebo (11,6 % *versus* 9,3 %) ;
- Nausée et vomissements : groupe vaccin (11,3 % *versus* 23,9 %) par rapport au groupe placebo (8,9 % *versus* 8,7 %) ;
- Fièvre : groupe vaccin (2,5 % *versus* 12,2 %) par rapport au groupe placebo (1 % après chaque dose).

La plupart des événements rapportés était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). Les événements de grade 3 ou 4 étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin (après la 2^{ème} dose : grade 3 : 13,7 % *versus* 2 % dans le groupe placebo, grade 4 : 0,1 % *versus* < 0,1 %). Trois participants du groupe vaccin ont présenté au moins un événement de grade 4 nécessitant un accès aux urgences ou une hospitalisation (tous après la 2^{ème} dose), dont un cas de fièvre supérieure à 40 °C, un cas de céphalée et de nausées/vomissements. Les événements systémiques de grade 3 rapportés par au moins 5 % des sujets dans le groupe vaccin étaient la fatigue (7,6 % dans le groupe vaccin *versus* 0,8 % dans le groupe placebo) et les myalgies (5,2 % dans le groupe vaccin *versus* 0,2 % dans le groupe placebo) après la 2^{ème} dose. L'incidence d'EI qui persistent au-delà des 7 jours était similaire dans les deux groupes avec une incidence plus basse après la 2^{ème} dose, quel que soit le groupe (4,7 % *versus* 3,1 % dans le groupe vaccin et 5,2 % *versus* 2,6 % dans le groupe placebo). Parmi ces EI, les céphalées et la fatigue étaient les EI les plus fréquents. L'incidence d'EI systémiques survenant après les 7 jours était plus élevée dans le groupe vaccin (0,7 %) par rapport au groupe placebo (0,3 %). Les EI systémiques les plus fréquemment rapportés après 7 jours étaient la céphalée et la fatigue.

La plupart des événements systémiques (59,7%) survenaient entre J1 et J2 après chaque dose (J1 étant le jour de la vaccination), et étaient résolutifs sur une durée médiane de 2 jours.

Le recours à des antipyrétiques ou antalgiques dans les 28 jours suivant chaque dose a également été recherché : il était plus fréquemment rapporté dans le groupe vaccin et surtout après la 2^{ème} dose (groupe vaccin : 30,1 % après la 1^{ère} dose et 50,1 % après la 2^{ème} dose ; groupe placebo : 9,5 % après la 1^{ère} dose et 8,9 % après la 2^{ème} dose).

3.4.5. Analyse en sous-groupes des EI sollicités

Les EI sollicités étaient rapportés de façon similaire chez les participants d'âge compris entre 12 ans et 15 ans et chez les participants d'âge compris entre 16 ans et 17 ans.

Une analyse en sous-groupes a également été conduite en fonction du statut de base au SARS-CoV-2. Ce dernier était défini comme positif en cas de test RT-PCR pour SARS-CoV-2 positif ou sérologie positive (basée sur les anticorps spécifiques pour la nucléocapside) à J1 ou avant. Au total, 87 % des participants avaient un statut de base négatif au SARS-CoV-2, 8 % (5 participants) étaient positifs et pour 7,2 % des sujets le statut n'était pas renseigné. Chez les sujets sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2, l'incidence des réactions locales sollicités était 98,1 % dans le

groupe vaccin et 48,7 % dans le groupe placebo. Chez les sujets avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2, l'incidence de réactions locales sollicitées était 94,6 % dans le groupe vaccin et 42 % dans le groupe placebo (toute dose confondue). La sévérité des réactions locales était similaire entre les deux sous-groupes, avec 13,8 % de réactions de grade 3 ou 4 chez les sujets sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 et 15 % chez ceux avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2. L'incidence des réactions locales sollicitées chez les vaccinés après la première dose était comparable entre les deux sous-groupes, hormis pour le gonflement/la gêne axillaire qui étaient plus fréquents chez les sujets avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (39,5 %) par rapport aux sujets sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (22,5 %). Après la 2^{ème} dose de vaccin, l'incidence des réactions locales sollicitées était légèrement, mais significativement plus élevées chez les sujets sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 par rapport aux sujets avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (93,8 % *versus* 85,6 %). C'était également le cas pour leur sévérité, avec une proportion de réactions locales de grade 3 ou 4 de 9,2 % chez les sujets sans antécédent et 6,8 % chez ceux avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2.

L'incidence des EI systémiques sollicités chez les sujets avec un statut de base négatif au SARS-CoV-2 était 91,7 % dans le groupe vaccin et 68,1 % dans le groupe placebo. L'incidence des EI systémiques sollicités chez les sujets avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2 était 93,9 % dans le groupe vaccin et 55,1 % dans le groupe placebo. Après la première dose de vaccin, l'incidence globale des EI systémiques sollicités était plus élevée chez les sujets avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (87,1 %) par rapport aux sujets sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (67,6 %). Tous les EI systémiques sollicités étaient plus fréquemment rapportés chez les personnes ayant un antécédent d'infection au SARS-CoV-2 par rapport aux personnes sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 : la fièvre (19,7 % *versus* 1,5 %), la céphalée (70,1 % *versus* 43,4 %), la fatigue (70,1 % *versus* 46,4 %), les myalgies (42,9 % *versus* 25,8 %), les arthralgies (24,5 % *versus* 14,1 %), la nausée/les vomissements (20,4 % *versus* 11 %) et les frissons (49 % *versus* 16,8 %). La sévérité des EI était aussi plus élevée dans le sous-groupe avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2 après la première dose de vaccin (proportion des réactions de grade 3 ou 4 sur le total : 3,8 % chez les sujets sans antécédent et 14,3 % chez ceux avec antécédent). Après la 2^{ème} dose de vaccin, l'incidence des EI systémiques sollicités était de 86,3 % chez les sujets sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 et de 83,6 % chez les sujets avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2. La proportion de EI de grade 3 ou 4 était aussi légèrement plus élevée dans le sous-groupe de sujets avec statut de base négatif au SARS-CoV-2 (14,1 %) par rapport aux sujets avec antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (10,3 %).

3.4.6. Les événements indésirables ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue

L'incidence des EI ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue était similaire dans les deux groupes (6,3 % dans le groupe vaccin et 6,5 % dans le groupe placebo). Les EI non sollicités graves étaient aussi rares dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo (0,1 %). L'incidence de ces événements jugés en lien avec la vaccination était plus élevée dans le groupe vaccin (0,8 %) par rapport au groupe placebo (0,4 %) (Tableau 17, en annexe). Le déséquilibre dans la distribution de ces effets entre les deux groupes était surtout dû aux EI classés dans « troubles généraux » et « manifestations au point d'injection », ainsi qu'aux items « lymphadénopathie » et « réactions d'hypersensibilité », parmi lesquels figurent, les réactions de type IV, mais également le *wheezing*, la photosensibilité, le prurit et l'urticaire. En revanche, les cas de « Covid -19 » et de « Covid -19

asymptomatiques »³⁰ étaient plus fréquents dans le groupe placebo, avec respectivement 20 cas (1,6 %) et 11 (0,9 %) de Covid -19 et de Covid -19 asymptomatiques, comparativement au groupe vaccin avec, respectivement, 6 cas (0,2 %) et 9 cas (0,4 %).

3.4.7. Les réactions d'hypersensibilité

Aucune réaction anaphylactique en lien avec la vaccination n'a été rapportée.

Le nombre de participants rapportant des événements d'hypersensibilité compatibles avec *le Standard Medical Dictionary of Regulatory Activities Queries (SMQs)* était plus élevé dans le groupe de vaccinés (1,9 % *versus* 0,8 %). Au total, 46 sujets dans le groupe vaccin ont rapporté 49 événements, dont 27 jugés en lien avec la vaccination.

Les événements les plus fréquents étaient l'hypersensibilité au point d'injection, l'urticaire au point d'injection, le rash et l'urticaire diffuse.

Six participants, dont 4 dans le groupe vaccin, ont rapporté une réaction d'hypersensibilité dans les 24 heures. Pour les personnes vaccinées, il s'agissait de :

- 1 cas de dermatite de contact de grade 2 à l'œil droit après la 2^{ème} injection (jugé comme non lié à la vaccination),
- 1 rash vésiculaire de grade 1 (jugé comme lié à la vaccination),
- 2 épisodes d'urticaire, dont l'un était localisé à la zone pubienne et jugé en lien avec la vaccination.

L'incidence des épisodes d'hypersensibilité survenus entre le J2 et le J7 était plus élevée dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (0,4 *versus* <0,1). Il s'agissait de :

- Episodes de rash non-spécifique,
- 1 cas d'œdème oculaire de grade 1 jugé non lié à la vaccination et jugé secondaire à l'exposition au noisetier [sic],
- 1 autre cas d'œdème oculaire de grade 2 avec obstruction de la vision était survenu après la 2^{ème} dose entraînant la sortie de l'essai, même si cet événement n'avait pas été jugé en lien avec la vaccination,
- 2 cas de rash avec prurit et urticaire, jugé liés à la vaccination.

L'incidence des épisodes d'hypersensibilité survenus entre le J8 et le J14 était plus élevée dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (0,8 *versus* <0,1). Il s'agissait de réactions locales retardées, dont un cas d'angioœdème de grade 1 avec gonflement du visage, suite à l'ingestion d'une noix à 10 jours de la première dose.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées après 15 jours dans 7 sujets dans le groupe vaccin (0,3 %) et 3 sujets du groupe placebo (0,2 %), dont une réaction anaphylactique de grade 2, secondaire à l'exposition au noisetier et donc non en lien avec la vaccination.

3.4.8. Les événements indésirables graves

L'incidence d'EIG au cours des 28 jours est similaire dans les deux groupes (2 cas dans le groupe de vaccinés et 1 cas dans le groupe placebo). Les EIG rapportés parmi les sujets vaccinés étaient un cas d'hépatite secondaire aux médicaments et un autre cas présentant une appendicite, avec fièvre, diarrhée et vomissements. Aucun de ces cas n'a été jugé en lien avec la vaccination. Le cas

³⁰ Formulation indiquée par le laboratoire

d'hépatite (EI de grade 3) a été jugé comme associé à la prise de sulfaméthoxazole-triméthoprim, mais a tout de même conduit à l'interruption du cycle vaccinal par décision du médecin.

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

Un participant du groupe vaccin a interrompu le cycle vaccinal à la suite d'une Covid -19 survenue à J10 après la première dose. La décision avait été prise par la mère du sujet.

Un autre participant du groupe vaccin est sorti de l'essai 4 jours après la deuxième dose pour une réaction de gonflement oculaire de grade 2.

Enfin, un troisième participant du même groupe a interrompu le cycle vaccinal et est sorti de l'essai suite à la survenue d'une hépatite secondaire à la prise de médicaments.

Aucun de ces événements n'a été jugé en lien avec la vaccination.

3.4.10. Les décès

Aucun décès n'a été rapporté dans aucun des deux groupes à la date d'extraction des données.

3.4.11. Données complémentaires sur la tolérance depuis l'utilisation des vaccins à ARNm

3.4.11.1. Données post-autorisation de mise sur le marché

Données françaises de pharmacovigilance chez l'adulte

A partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM du 22 janvier 2021 au 1er juillet 2021 et transmises aux deux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) rapporteurs (Lille et Besançon), un total de 5 665 cas d'événements indésirables a été analysé (75).

Au total, plus de 5 180 000 injections ont été réalisées au 1^{er} juillet 2021. La majorité des événements indésirables sont attendus et non graves (75).

Signal relatif à la survenue de myocardites avec les vaccins à ARNm

Des cas de myocardite et de péricardites ont été signalés après des vaccinations contre la Covid -19 avec les deux vaccins à ARNm (les vaccins Spikevax ou Comirnaty).

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 avoir des conséquences graves dans le cadre des EI des vaccins ARNm, elle a une évolution souvent favorable et répond bien au traitement.

Les caractéristiques de ces myocardites et l'association avec la deuxième dose de vaccin, suggèrent un mécanisme immunitaire d'hypersensibilité avec l'implication de possibles phénomènes de mimétisme moléculaire entre les protéines virales et les cellules cardiaques (76-78). L'infection par le SARS-CoV-2 est également responsable de lésions cardiaques qui peuvent être graves, alors que les myocardites post-vaccination semblent avoir une évolution favorable. Ces éléments seraient en faveur de la vaccination (77).

Données israéliennes

Le signal concernant le risque de myocardite avec les vaccins à ARN messager a eu son origine en Israël en avril 2021 (79). Entre décembre 2020 et mai 2021, 275 cas de myocardites ont été rapportés, dont 148 sont survenus au décours de la vaccination contre la Covid -19 par Comirnaty. Après la première dose, 27 cas sur un total de 5 401 150 de sujets vaccinés ont été rapportés, alors que 121 cas sur 5 049 424 sujets vaccinés ont été rapportés après la 2^{ème} dose (ce qui correspond à un

taux de notification d'environ 24 cas par million de doses administrées). La plupart de ces épisodes survenait chez les sujets âgés de 16 à 30 ans et en particulier de 16 à 19 ans. Dans la plupart des cas la durée de l'hospitalisation ne dépassait pas les 4 jours et 95 % des cas avaient une évolution favorable.

Données américaines

Au 11 juin 2021, 1 226 cas de myocardites/péricardites aiguës (MPA) ont été rapportés au *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*, le système national de surveillance de la sécurité des vaccins aux Etats-Unis (80). Le numéro de dose était renseigné pour 1 094 cas qui se répartissaient ainsi : 267 cas après la première dose (150 cas pour 3 087 563 doses de Comirnaty et 117 cas pour 2 380 681 doses de Spikevax) et 827 (563 pour 2 694 165 doses de Comirnaty, 263 pour 2 170 479 doses de Spikevax) après la 2^{ème} dose. Le taux de notification était donc inférieur à 1/20 000, après la première dose pour les deux vaccins et inférieur à 1/4 000 et 1/8 000 respectivement pour Comirnaty et Spikevax. Il faut noter que le VAERS a fait le choix de regrouper les myocardites et les péricardites dans la même catégorie, même s'il s'agit de deux pathologies bien différentes. Ces cas sont survenus principalement chez les adolescents et les jeunes adultes, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2^{ème} dose du vaccin, et généralement dans les 4 jours après la vaccination. En effet, sur les 1 194 cas pour lesquels l'âge du sujet était renseigné, 687 cas (57,5 %) concernaient des sujets ayant moins de 30 ans et 76,2 % des myocardites/péricardites étaient rapportées chez des personnes de sexe masculin. L'âge médian des cas était de 26 ans avec un délai médian de survenue de 3 jours après la vaccination. Seulement une partie des cas rapportés au VAERS a été réévaluée par des médecins. Au 11 juin 2021, 324 cas ont été confirmés comme répondant à la définition de cas fixée par les CDC (les autres sont encore en cours de révision). 96 % de ces cas ont nécessité une hospitalisation et 95 % sont sortis de l'hôpital au moment de l'analyse. L'évolution clinique semble être généralement favorable (80).

Les cas confirmés et non-confirmés rapportés au VAERS, ainsi que les données sur les doses de vaccin à ARN messenger administrées au 11 juin 2021, ont été utilisées pour calculer le taux de notification brut par classe d'âge qui était de 40,6 cas pour 1 million de 2^{èmes} doses administrées chez la population masculine âgée de 12 à 29 ans. Ce taux diminuait à 2,4 pour les hommes âgés de plus de 30 ans, mais montait à 50,5 chez les 18 à 24 ans pour atteindre 62,8 chez les 12 à 17 ans. Le taux de notification était nettement plus bas chez les femmes (4,2 pour les sujets de 12 à 29 ans et 1,0 pour les femmes de plus de 30 ans) (80).

Une analyse du rapport des cas observés/attendus a également été conduite par tranche d'âge, ainsi que stratifiée par sexe et dose de vaccin et en fonction du délai de survenue des MPA (21 *versus* 7 jours) (Tableaux 19-22 en annexe). Cette analyse montre un excès de cas observés chez les hommes, plus marqué pour les plus jeunes (sujets âgés de 12 à 17 et de 18 à 24 ans). Cet excès devient plus marqué en se focalisant plus particulièrement sur la deuxième dose et en restreignant à un délai de survenue plus court (7 jours). Dans les 21 jours après la première dose, pour la tranche d'âge 12 à 17 ans il y a eu 32 cas observés pour un nombre de cas attendus compris entre 2 et 21. Pour la tranche d'âge 18 à 24 ans, pour 3 à 34 cas attendus, 47 cas ont été observés. Dans les 7 jours après la deuxième dose, 128 cas ont été observés pour un nombre de cas attendus ≤ 4 pour les sujets âgés de 12 à 17 ans et pour la tranche d'âge 18 à 24 ans il y avait 219 cas observés pour un nombre de cas attendus compris entre 1 et 8. Dans l'analyse qui concerne la deuxième dose et restreinte au 7 jours après la vaccination, un excès apparaît non seulement pour les hommes les plus jeunes, mais jusqu'à la tranche d'âge 40 à 49 ans et jusqu'à 29 ans pour les femmes (81).

Les taux de MPA calculés pour la population âgée de 12 à 39 ans sur les données du *Vaccine Safety Datalink (VSD)* ont également été évalués (Tableaux 23 et 24 en annexe). Si le nombre était trop

faible pour que des taux puissent être calculés dans toutes les tranches d'âge, ces données montraient un risque accru de MPA dans les 7 jours après chaque dose des vaccins à ARNm par rapport aux sujets à 22-42 jours après leur deuxième dose. Cette augmentation du risque était visible en particulier après la 2ème dose (80). Il faut préciser que les données concernant le vaccin Spikevax portaient uniquement sur la population âgée de 18 à 39 ans pour laquelle il est autorisé. L'analyse conduite sur la même population âgée de 12 à 39 ans pour les MPA survenues dans les 21 jours après chaque dose et stratifiée en fonction du vaccin, a montré un taux de 19,8 [IC 95% : 9,9 ; 35,5] pour Spikevax et de 8,0 [IC 95% : 3,2 ; 16,5] pour Comirnaty (81). Les IC se chevauchent largement. Aucune autorité réglementaire n'a mentionné à ce jour de différence entre les deux vaccins.

L'*Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* a évalué la balance bénéfico-risque des vaccins à ARN messager au niveau individuel chez les adolescents, en prenant en compte les cas de Covid -19, en particulier graves, évités (hospitalisations, accès aux soins intensifs, décès), calculés à partir du taux d'incidence au 22 mai, ainsi que les risques représentés par les myocardites. L'analyse a été stratifiée sur le sexe et l'âge. Cette évaluation conclut que les bénéfices l'emportent sur les risques dans toutes les tranches d'âge et pour les 2 sexes, même si ce rapport est meilleur pour la population plus âgée et pour les femmes. Cette analyse n'a pas pris en compte les cas de *PIMS* ou les COVID-long, ce qui sous-estime donc probablement l'impact réel de la vaccination (80).

La FDA a mis à jour la fiche d'information des vaccins à ARN messager en ajoutant un avertissement concernant le risque d'inflammation cardiaque (80).

Données européennes

Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* de l'EMA a poursuivi son évaluation du risque de myocardite et de péricardite, sur les cas signalés. « *Le PRAC a conclu que des cas de myocardites et de péricardites peuvent très rarement survenir après la vaccination avec Spikevax et Comirnaty. Le comité a recommandé de lister ces effets indésirables dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices, et d'ajouter un avertissement pour alerter les professionnels de santé et les personnes recevant ces vaccins. Une lettre aux professionnels de santé sera également envoyée dans les prochaines semaines.*

Cette revue a porté sur l'ensemble des données disponibles, notamment 145 cas de myocardites dans l'Espace Economique Européen (EEE) après vaccination avec Comirnaty, 19 avec Spikevax, ainsi que 138 cas de péricardites avec Comirnaty et 19 avec Spikevax (82). En date du 31 mai 2021, environ 177 millions de doses de Comirnaty et 20 millions de doses de Spikevax ont été administrées en Europe. Le PRAC a également tenu compte des cas rapportés dans d'autres pays du monde.

Le PRAC a conclu que les cas rapportés sont survenus principalement dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la seconde dose et chez des hommes jeunes. Cinq cas de décès ont été rapportés au sein de l'EEE, chez des personnes d'âge avancé ou avec d'autres maladies non liées au vaccin. Les données disponibles suggèrent que les myocardites et les péricardites survenues après vaccination s'améliorent généralement avec du repos ou avec un traitement³¹ » (83).

Données françaises

En France, depuis le début du suivi, un total de 7 cas de myocardites a été rapporté avec le vaccin Spikevax et validé par les centres régionaux de pharmacovigilance et l'ANSM au 1 juillet 2021. Ces

³¹ Une précision supplémentaire avait été apportée par le PRAC concernant les cas de myocardites et péricardites : « Available data suggest that the course of myocarditis and pericarditis following vaccination is similar to the typical course of these conditions, usually improving with rest or treatment » (phrase issue du communiqué sur le site de l'EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>).

cas ont été essentiellement rapportés chez les hommes (6 cas sur 7), 2 sont survenus chez des personnes âgées de moins de 30 ans. Ces cas se répartissent équitablement entre la 1^{ère} dose (3 cas) et la 2^{ème} dose (4 cas) (75).

Le délai de survenue est court (dans la semaine post-vaccination). Les bilans étiologiques réalisés pour ces cas de myocardites ne sont pas en faveur d'une cause infectieuse connue. La majorité des patients (4 cas) sont rétablis ou en cours de rétablissement. Un cas est survenu chez un jeune homme de 23 ans et un autre de 20 ans, tous les deux d'évolution favorable (75).

Concernant les cas de péricardite après la vaccination par Spikevax, il est observé en France depuis le début du suivi un total de 13 cas sans distinction de sexe (7 femmes / 6 hommes), sans particularité sur l'âge et avec une prédominance après la 2^{ème} dose. Le délai de survenue est plus tardif (4 à 27 jours) que celui des myocardites, mais tend à se raccourcir après la 2^{ème} dose. Tous les patients sont rétablis (75).

En France, à partir des données de la notification spontanée, le taux de notification pour les myocardites survenues après vaccination par Spikevax est de 0.26 cas pour 100 000 patients-année et pour les péricardites de 0.45 cas pour 100 000 patients-année (75).

A ce jour, la surveillance quant à la survenue de cas de myocardite et péricardite avec le vaccin Spikevax reste toujours active (75)..

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

Tableau 12. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Spikevax 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 ^a				
Affections du système immunitaire					Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^a , angio-œdème) ; Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Céphalées		Vertiges	Paralysie faciale périphérique aiguë ^b ; Hypoesthésie	
Affections cardiaques					Myocardite ; Péricardite
Affections gastro-intestinales	Nausées ; vomissements				

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 cutanées		Éruptions cutanées			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; pyrexie ; gonflement au site d'injection	Érythème au point d'injection ; Urticaire au point d'injection ; Éruption au point d'injection ; Réaction retardée au point d'injection	Prurit au site d'injection	Gonflement du visage ^c	

a. La lymphadénopathie a été saisie comme une lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été touchés dans certains cas.

b. Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique, une paralysie faciale périphérique aiguë (« Bell's palsy ») a été rapportée chez trois participants dans le groupe vaccin Spikevax, et une dans le groupe placebo. La paralysie faciale est apparue les jours 22, 28 et 32 après la deuxième dose.

c. Il y a eu deux événements indésirables graves de gonflement du visage chez des personnes vaccinées ayant des antécédents d'injection de produits de comblement dermatologiques. L'apparition de l'œdème a été signalée respectivement 1 et 2 jours après la vaccination.

Conclusions sur la tolérance

Au vu de l'ensemble des données de tolérance obtenues chez les 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans, le profil de tolérance du vaccin Spikevax semble globalement satisfaisant. Seulement 1 561 participants, correspondant à 41,9 % du total des participants, ont pu compléter les 2 mois (56 jours) de suivi après la 2^{ème} dose (suivi médian de 53 jours). Si ces données sont rassurantes, elles portent toutefois sur un effectif qui ne permet pas l'identification d'EI rares.

La plupart des EI non sollicités rapportés chez les adolescents consistaient en des manifestations locales (douleur, lymphadénopathie satellite du point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalée, frissons, douleurs musculaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Les EI locaux sollicités dans les 7 jours suivant chaque injection étaient fréquents, avec une incidence de 94,2 % après la 1^{ère} dose. La douleur au point d'injection était la manifestation locale la plus fréquemment rapportée chez les adolescents, que ce soit après la 1^{ère} ou la 2^{ème} dose (93,1 % et 92,4 %, respectivement dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo). Parmi les réactions systémiques, la fatigue et les céphalées étaient les EI les plus fréquemment rapportés. Les événements systémiques augmentaient généralement en fréquence et en sévérité lors de l'administration de la 2^{ème} dose.

Après la première dose de vaccin, l'incidence du gonflement/gêne axillaire, ainsi que l'incidence de tous les EI systémiques sollicités, était plus élevée chez les sujets avec un statut de base positif au SARS-CoV-2 (basé sur le test RT-PCR ou sérologie) par rapports aux sujets négatifs. Inversement, après la 2^{ème} dose l'incidence des EI sollicités était légèrement plus élevée chez les sujets négatifs.

Sur la période comprise entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{ème} dose, les proportions d'adolescents ayant rapporté au moins 1 EI grave (EIG) étaient similaires dans les 2 groupes. Au total, les adolescents et les jeunes adultes ayant rapporté un EIG après avoir reçu une dose de Spikevax ou de placebo représentaient moins de 0,1 % des sujets. Aucun sujet, quel que soit le groupe, n'a rapporté un EIG jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur.

Les réactions d'hypersensibilité entre J2 et J7 et entre J8 et J14 étaient plus fréquentes dans le groupe vaccinés par rapport au groupe placebo. Aucune réaction anaphylactique en lien avec la vaccination n'a été rapportée.

Aucun cas de paralysie faciale ni de myocardite n'a été signalé.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette population.

Les EI observés n'ont pas suscité de préoccupation sérieuse en matière de sécurité pour les adolescents de 12 à 17 ans.

Parmi les EI présentant un intérêt particulier, aucun cas de *PIMS*³² n'a été rapporté.

Bien que la population des adolescents ait inclus des sujets obèses (définis par un IMC égal ou supérieur au 95^{ème} percentile), les données de tolérance n'ont pas été analysées spécifiquement dans cette population.

Concernant les données de post-autorisation de mise sur le marché (évaluations du PRAC et de l'ACIP au sujet du risque de survenue de myocardites/péricardites), il a été conclu que des cas de myocardites et de péricardites peuvent, très rarement, survenir après la vaccination avec

³² syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique

Spikevax. Ces cas sont survenus principalement dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la seconde dose et chez des hommes jeunes et des adolescents. Ces événements ont généralement une évolution favorable et s'améliorent avec du repos ou avec un traitement.

Le taux brut de notification pour les myocardites/péricardites, calculé sur la base des cas confirmés et non confirmés rapportés aux Etats-Unis, était de 40,6 cas pour 1 million de 2^{èmes} doses administrées chez la population masculine âgée de 12 à 29 ans. Ce taux diminuait à 2,4 pour les hommes âgés de plus de 30 ans, mais montait à 50,5 chez les 18 à 24 ans pour atteindre 62,8 pour un million de doses chez les 12 à 17 ans (soit 1/15 000 adolescents). Le taux de notification était nettement plus bas dans la population féminine (4,2 pour la même tranche d'âge, soit < 1/100 000). L'analyse du rapport des cas observés/attendus a montré un excès de cas observés chez les hommes, plus marqué pour les plus jeunes. Cet excès devient plus marqué en se focalisant sur la deuxième dose et en restreignant à un délai de survenue plus court (7 jours). Dans ce cas précis, un excès apparaît non seulement pour les plus jeunes, mais jusqu'à la tranche d'âge 40 à 49 ans pour les hommes et jusqu'à 29 ans pour les femmes.

Les taux de MPA calculés sur les données du *Vaccine Safety Datalink* (VSD) pour la population âgée de 12 à 39 ans montraient un risque accru de MPA dans les 7 jours après chaque dose de vaccin à ARNm (plus marqué après la 2^{ème} dose) par rapport aux sujets à 22-42 jours après leur deuxième dose. L'analyse sur les MPA survenues dans les 21 jours après chaque dose et stratifiée en fonction du vaccin, a montré un risque accru pour les deux vaccins, avec des IC qui se chevauchent largement. Le nombre était trop faible pour que des taux puissent être calculés dans toutes les tranches d'âge.

En France, selon le dernier rapport de pharmacovigilance produit par l'ANSM à partir des données de la notification spontanée, le taux de notification pour les myocardites survenues après vaccination par Spikevax est de 0.26 cas pour 100 000 patients-année et pour les péricardites de 0,45 cas pour 100 000 patients-année.

4. 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 au-delà de 2 mois n'est pas non plus connue chez les 12 à 17 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 significative n'est également disponible sur l'efficacité de ce vaccin sur les formes asymptomatiques ni chez les sujets immunodéprimés.

Concernant la tolérance : Aucune donnée de tolérance n'est disponible chez les adolescents vaccinés présentant une comorbidité ou une obésité. Il n'y a par ailleurs pas de données de tolérance à plus long terme.

5. Etudes et développement en cours

5.1. 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 13. Etudes prévues et/ou en cours de développement par le laboratoire Moderna (mai 2021)

Etude	Objectif de l'étude
mRNA-1273-P301	Evaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de SPIKEVAX (résultats additionnels issus des analyses finales) (en cours).
mRNA-1273-P201	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de SPIKEVAX chez les jeunes adultes (18 à 55 ans) à 57 jours de suivi (en cours).
mRNA-1273-P101	Evaluer à des doses différentes de vaccin (de 10 à 250 µg) dans la population adulte l'immunogénicité à 119 jours, la tolérance à 13 à 26 semaines après la deuxième dose ; analyses complémentaires à 209 jours (immunogénicité et tolérance) (en cours).
mRNA-1273-P203	Evaluer l'immunogénicité/efficacité pour un sous-groupe de 550 sujets et la tolérance pour l'ensemble de la cohorte d'adolescents (12 à 17 ans) à 57 jours (en cours).
mRNA-1273-P204	Etude de phase 2/3 sur la population pédiatrique (2 à 11 ans) (en cours).
mRNA-1273-P901	Evaluer l'efficacité en vie réelle dans la population adulte (en cours).
mRNA-1273-P304	Etude de phase 3b dans une population de sujets adultes transplanté du foie ou du rein et dans un groupe contrôle (prévue).
mRNA-1273-P902	Etude observationnelle dans une population de femmes enceintes (prévue).

Une recherche sur clinicaltrials.gov a retrouvé par ailleurs les essais suivants avec Spikevax (actifs et/ou en cours de recrutement) et elle est présentée dans le Tableau 14 :

Tableau 14. Essais cliniques en cours, actifs, référencés sur clinicaltrials.gov

Numéro	Titre de l'étude	Intervention	Phase	Population	Lieu	Date de début	URL
NCT04969276	Study of a Quadrivalent High-Dose Influenza Vaccine and a Moderna COVID-19 Vaccine Administered Either Concomitantly or Singly in Participants 65 Years of Age and Older Previously Vaccinated With a 2-dose Schedule of Moderna COVID-19 Vaccine	Biological: QIV D Vaccine 2021-2022 formulation Biological: COVID-19 mRNA Vaccine	Phase 2	65 à 99 ans	Etats-Unis	15 juillet 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969276
NCT04969263	COVID Protection After Transplant Pilot Study	Biological: mRNA-1273 vaccine (Pfizer/BioNTech) Biological: mRNA-1273 vaccine (Moderna)	Phase 2	18 ans et plus	Etats-Unis	Août 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969263
NCT04930770	Study About the Response to the Administration of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine (COVID-19 Vaccine Moderna) in Renal Transplants With Immunological Failure Initial to Vaccination	Drug: MRNA-1273	Phase 2	18 ans et plus		1 août 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930770
NCT04927065	A Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of mRNA-1273.211 Vaccine for COVID-19 Variants	Biological: mRNA-1273.211	Phase 2 Phase 3	18 ans et plus	Etats-Unis	28 mai 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04927065
NCT04885907	Third Dose of Moderna COVID-19 Vaccine in Transplant Recipients	Biological: mRNA-1273 vaccine Other: Normal Saline Placebo	Phase 4	18 ans et plus	Canada	25 mai 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04885907
NCT04860297	A Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine to Prevent COVID-19 in Adult Organ Transplant Recipients and in Healthy Adult Participants	Biological: mRNA-1273	Phase 3	18 ans et plus	Etats-Unis	16 avril 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860297

Numéro	Titre de l'étude	Intervention	Phase	Population	Lieu	Date de début	URL
NCT04852978	COVID-19 Study to Assess Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Moderna mRNA-1273 Vaccine Administered With Casirivimab+Imdevimab in Healthy Adult Volunteers	Drug: REGN10933+REGN10987 Biological: Moderna mRNA-1273 vaccine	Phase 2	18 à 90 ans	Etats-Unis	29 avril 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852978
NCT04847102	A Phase III Clinical Study of a SARS-CoV-2 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Vaccine Candidate Against COVID-19 in Population Aged 18 Years and Above	Biological: SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Biological: Placebo	Phase 3	18 ans et plus		28 mai 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847102
NCT04847050	A Trial of the Safety and Immunogenicity of the COVID-19 Vaccine (mRNA-1273) in Participants With Hematologic Malignancies and Various Regimens of Immunosuppression, and in Participants With Solid Tumors on PD1/PDL1 Inhibitor Therapy	Biological: mRNA-1273	Phase 2	18 ans et plus	Etats-Unis	29 avril 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847050
NCT04811664	A Study of SARS CoV-2 Infection and Potential Transmission in Individuals Immunized With Moderna COVID-19 Vaccine	Biological: Moderna COVID-19 Vaccine	Phase 3	18 à 29 ans	Etats-Unis	24 mars 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04811664
NCT04805125	Immunocompromised Swiss Cohorts Based Trial Platform	Biological: Moderna COVID-19 Vaccine, mRNA-1273 (100 µg) Biological: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine BNT162b2 (30 µg)(Comirnaty®)	Phase 3	18 ans et plus	Suisse	19 avril 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805125
NCT04798027	Study of mRNA Vaccine Formulation Against COVID-19 in Healthy Adults 18 Years of Age and Older	Biological: SARS-CoV-2 mRNA vaccine formulation 1 Biological: SARS-CoV-2	Phase 1 Phase 2	18 ans et plus	Etats-Unis	12 mars 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798027

Numéro	Titre de l'étude	Intervention	Phase	Population	Lieu	Date de début	URL
		mRNA vaccine formulation 2 Biological: SARS-CoV-2 mRNA vaccine formulation 3 Biological: Placebo (0.9% normal saline)					
NCT04796896	A Study to Evaluate Safety and Effectiveness of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Healthy Children Between 6 Months of Age and Less Than 12 Years of Age	Biological: mRNA-1273 Biological: Placebo	Phase 2 Phase 3	6 mois à 11 ans	Etats-Unis	15 mars 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796896
NCT04748471	Immunogenicity and Safety of Vaccines mRNA-1273 in Elderly Volunteers (Over 65 y) Compared to Younger Ones (18-45y)	Biological: mRNA-1273	Phase 2	18 ans et plus		10 février 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04748471
NCT04649151	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent COVID-19	Biological: mRNA-1273 Biological: Placebo	Phase 2 Phase 3	12 à 17 ans	Etats-Unis	9 décembre 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649151
NCT04649021	Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162b2) in Chinese Healthy Population	Biological: BNT162b2 Other: Placebo	Phase 2	18 à 85 ans	Chine	4 décembre 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649021
NCT04470427	A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19	Biological: mRNA-1273 Biological: Placebo	Phase 3	18 ans et plus	Etats-Unis	27 juillet 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470427
NCT04405076	Dose-Confirmation Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older	Biological: mRNA-1273 Biological: Placebo Biological: mRNA-1273.351	Phase 2	18 ans et plus	Etats-Unis	29 mai 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405076

6. 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 à 17 ans est de 5 070 658 enfants.**

Tableau 15. 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

7. Recommandations internationales

Le vaccin Spikevax de Moderna est le second vaccin contre le SARS-CoV-2 (après le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech) ayant demandé une autorisation chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Le laboratoire Moderna a déposé une demande d'autorisation au sein de l'Union Européenne (7 juin 2021), au Canada (7 juin 2021), aux Etats-Unis (10 juin 2021), en Suisse (11 juin 2021) et au Japon où le vaccin Spikevax n'est actuellement autorisé que chez les personnes de plus de 18 ans. A ce jour, les dossiers sont encore en cours d'évaluation et les avis devraient être rendus à la fin du mois de juillet 2021.

Le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech est le premier vaccin contre le SARS-CoV-2 à avoir reçu une autorisation d'utilisation chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans. Depuis, de nombreux pays ont élargi leurs stratégies vaccinales, et la vaccination des enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans se pratique désormais dans le monde entier (cf. Tableau 16).

Aux Etats-Unis, l'ACIP (80), dans son avis du 9 juillet 2021, indique qu'après avoir examiné les données disponibles chez l'adolescent, y compris celles concernant les risques de myocardite, « les avantages individuels et populationnels de la vaccination Covid -19 l'emportent clairement sur les risques de myocardite après vaccination. » Dans son argumentaire, l'ACIP indique avoir pris notamment en considération les éléments suivants :

- Aucune alternative aux vaccins à ARNm contre le Covid -19 pour les adolescents ne sera disponible dans un avenir prévisible.
- La vaccination des adolescents offre une protection contre le Covid -19 qui peut être importante pour reprendre les activités éducatives, sociales et parascolaires.
- Des niveaux plus élevés de couverture vaccinale peuvent réduire la transmission communautaire, ce qui peut protéger contre le développement et la circulation de variants émergents.
- En ce qui concerne les considérations d'équité en matière de santé, les groupes de minorités raciales et ethniques ont des taux plus élevés de Covid -19 et de maladie grave ; les changements potentiels dans la politique vaccinale, ou tout ce qui affecterait la couverture vaccinale des adolescents ou des jeunes adultes, pourraient impacter de manière disproportionnée les groupes ayant les taux les plus élevés de mauvaise évolution de Covid -19.

En Grande-Bretagne, le JCVI (84), qui a été consulté par le *Department of Health and Social Care* (DHSC) sur une extension de la vaccination aux enfants et jeunes de moins de 18 ans, conseille aux enfants âgés de 12 à 15 ans présentant un risque accru de contracter la Covid -19 ou vivant avec une personne immunodéprimée de se faire vacciner. En revanche, il ne conseille pour le moment pas la vaccination systématique des enfants en dehors de ces groupes déterminés.

En Suisse, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) (85) recommandent la vaccination aux jeunes de 12 à 15 ans qui souhaitent se faire vacciner pour se protéger d'une infection.

Au sein de l'Union Européenne, le STIKO (86) en Allemagne recommande que seuls les enfants et les adolescents souffrant de maladies préexistantes ou en contact avec des personnes à risque reçoivent le vaccin de Pfizer.

En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé (65), dans son dernier avis, indique également que les enfants et adolescents avec des comorbidités peuvent tirer un bénéfice individuel plus important grâce à une vaccination contre la Covid -19 et offre la possibilité à tous les jeunes de 12 à 15 ans sans comorbidités de se faire vacciner. De plus, au vu de leur capacité de discernement et de la législation belge, les adolescents de 16 à 17 ans qui sont consentants peuvent se faire vacciner en l'absence de l'accord des parents.

Au Canada où la vaccination des adolescents est autorisée depuis le 5 mai 2021, il est précisé dans un communiqué du Québec (87) que « Pour les jeunes de 12 et 13 ans, le consentement d'un parent ou d'un tuteur légal doit être obtenu. Les personnes de 14 ans et plus peuvent donner elles-mêmes leur consentement pour la vaccination contre la Covid -19 ». Cette mesure se retrouve également en Lettonie³³ où l'accord parental n'est pas obligatoire pour les enfants de 14 ans et plus.

La majorité des pays ont ouvert la vaccination aux jeunes et adolescents avec le vaccin Comirnaty® de Pfizer-BioNTech.

En Chine³⁴ et en Indonésie³⁵, c'est le vaccin CoronaVac® qui a été le premier vaccin autorisé contre le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 à 17 ans, avec une autorisation d'utilisation dès 3 ans en Chine.

Le 1^{er} juin 2021, l'ECDC (88) a rendu public ses recommandations intermédiaires sur la vaccination des adolescents. Les messages clés étaient les suivants :

- La vaccination des adolescents contre la Covid -19 doit être envisagée dans le contexte plus large de la stratégie de vaccination contre la Covid -19 pour l'ensemble de la population, en prenant en compte donc ses objectifs initiaux, l'état de sa 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 SARS-CoV-2 et de la prévalence des conditions sous-jacentes augmentant le risque de Covid -19 grave 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 SARS-CoV-2 à l'intérieur et à partir de ce groupe d'âge.

L'ECDC a indiqué que compte tenu du 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 variants préoccupants 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, « COVID-long »).

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.

³³ <https://bnn-news.com/latvia-to-commence-covid-19-vaccination-of-12-to15-year-olds-2-june-225367>

³⁴ <https://www.reuters.com/world/china/sinovacs-covid-19-vaccine-gains-china-approval-emergency-use-children-2021-06-05/>

³⁵ <https://www.channelnewsasia.com/news/asia/indonesia-joko-widodo-COVID-19-sinovac-children-immediately-15109380>

Tableau 16. Recommandations internationales

Pays	Date d'autorisation du premier vaccin contre le SARS-CoV-2 chez les 12 à 15 ans	Date de début des campagnes vaccinales chez les 12 à 15 ans	Vaccin contre le SARS-CoV-2 autorisé chez les 12 à 15 ans	Vaccin contre le SARS-CoV-2 chez les 12 à 15 ans en cours d'évaluation
Brésil	11 juin 2021	Non débutée	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Canada	5 mai 2021	Débutée le 25 mai 2021 au Québec. Dates variables selon les provinces.	Comirnaty®	Spikevax® déposé le 7 juin auprès de Health Canada, en cours d'évaluation
Chili	31 mai 2021	21 juin 2021	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Chine	3 juin 2021	Débutée le 13 juillet 2021 à Pékin pour les 15 à 17 ans et débutera en août pour les 12 à 15 ans. Dates différentes selon les provinces de Chine.	CoronaVac®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Dubaï	13 mai 2021	20 mai 2021	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Etats-Unis	10 mai 2021	Débutée le 19 avril 2021 chez les 16 à 18 ans et mi-mai pour les 12 à 15 ans.	Comirnaty®	Spikevax® déposé le 10 juin à la FDA, en cours d'évaluation
Hong-Kong	3 juin 2021	10 juin 2021	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Indonésie	28 juin 2021	28 juin 2021	CoronaVac®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Israël	6 juin 2021	6 juin 2021	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Japon	28 mai 2021	Débutée durant le mois de mai	Comirnaty®	Spikevax® en cours d'évaluation
Mexique	24 juin 2021	Débutera quand les plus de 18 ans seront vaccinés	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Nouvelle-Zélande	21 juin 2021	Non débutée	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Philippines	8 juin 2021	Non débutée	Comirnaty®	CoronaVac® déposé le 7 juillet 2021 à la FDA Philippine : en cours d'évaluation chez les 3 à 17 ans
Royaume-Unis	4 juin 2021	Non débutée	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation

Pays	Date d'autorisation du premier vaccin contre le SARS-CoV-2 chez les 12 à 15 ans	Date de début des campagnes vaccinales chez les 12 à 15 ans	Vaccin contre le SARS-CoV-2 autorisé chez les 12 à 15 ans	Vaccin contre le SARS-CoV-2 chez les 12 à 15 ans en cours d'évaluation
Singapour	18 mai 2021	3 juin 2021	Comirnaty®	Aucun dépôt de demande d'autorisation
Suisse	4 juin 2021	Débutée durant le mois de juillet	Comirnaty®	Spikevax® déposé le 11 juin auprès de Swiss-medec, en cours d'évaluation
Union Européenne	28 mai 2021	Variable selon les pays membres de l'Union Européenne	Comirnaty®	Spikevax® déposé le 7 juin à l'EMA, en cours d'évaluation

8. Recommandations vaccinales

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

→ La campagne de vaccination en cours en France

Depuis le début de l'année 2021, le déploiement de la vaccination contre la Covid-19 en France est progressivement monté en charge.

La stratégie de vaccination a été ouverte le 15 juin 2021 aux adolescents, non ciblés jusque-là, suite à l'extension de l'AMM le 28 mai 2021, du vaccin Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans (89).

Au 13 juillet 2021, 36 227 786 personnes avaient reçu au moins une dose de vaccin et 28 499 518 avaient été vaccinées avec un schéma complet, soit respectivement 62,7 % et 49,3 % de la population éligible. Chez les 12 à 17 ans le pourcentage de personnes ayant reçu au moins une première dose est 21,4 %, et 4,1 % pour la vaccination complète (38).

Pour rappel, sur la base de l'analyse des données épidémiologiques et cliniques disponibles, la HAS avait conclu à l'intérêt de la vaccination contre la Covid -19 chez les adolescents de 12 à 15 ans compte tenu des bénéfices individuels directs ainsi qu'un bénéfice collectif.

La HAS avait ainsi recommandé :

- d'ouvrir très rapidement la vaccination en priorité chez les adolescents présentant une comorbidité ou chez les adolescents appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée (90)
- et de la proposer à tous les adolescents en bonne santé dès lors que la campagne de vaccination de la population adulte serait 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 a pris acte de la décision du gouvernement de généraliser la vaccination des adolescents dès à présent dans un contexte d'une poursuite de l'effort de vaccination de la population générale visant notamment à obtenir rapidement un niveau de couverture vaccinale élevée et homogène.

Les directives gouvernementales ont ainsi élargi la vaccination à tous les « enfants de 12 à 17 ans inclus à partir du 15 juin 2021 (91), à l'exception des adolescents ayant développé un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2, pour lesquels la vaccination n'est pas recommandée (en application de l'avis du 11 juin 2021 du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (92). » .

Les directives gouvernementales ont également précisé les conditions de réalisation de la vaccination avec d'une part le recueil de l'autorisation parentale et le consentement libre et éclairé préalable de l'adolescent concerné (93).

→ **Bénéfice d'une vaccination contre la Covid -19 chez les adolescents – rappel et actualisation des données**

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

Les adolescents, non épargnés par les infections à SARS-CoV-2 sont souvent asymptomatiques. 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 *PIMS*, grave mais rarement mortelle, a été décrite chez l'enfant (parmi les 614 *PIMS* signalés, 539 avait un lien confirmé, probable ou possible avec la Covid -19). Elle touche toutefois surtout des enfants jeunes (âge médian = 8 ans) et concerne donc dans une moindre mesure les adolescents.

- *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 (94), 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.

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

Sur le plan individuel

L'objectif d'une vaccination des adolescents vise à **diminuer la circulation du virus et permettre à terme une baisse des mesures de protection additionnelles** (distanciation physique, masque, voire au maximum mesures de confinement).

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. La vaccination des adolescents aurait un bénéfice individuel évident sur le plan psychologique et social. Ainsi, l'obtention d'une couverture vaccinale élevée parmi les élèves et étudiants pourrait contribuer à « sanctuariser » l'institution éducative.

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

Sur le plan collectif

Les premières données d'efficacité en vie réelle, obtenues lors des campagnes de vaccination en Israël (95), au Royaume-Uni (96, 97) et aux États-Unis (98), sont encourageantes et suggèrent une efficacité des vaccins sur la transmission qui nécessite d'être confirmée mais semble notable avec les vaccins ARNm (90). **Les personnes vaccinées et infectées pourraient avoir des charges virales plus basses, facteur susceptible de limiter la transmission.**

Les données de la littérature sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents montrent jusqu'à présent 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 concernait la période pré-variants, dans un contexte de mise en place de mesures barrières, ce qui conduit à relativiser ces conclusions.

Par ailleurs, **les données du système de surveillance européen (TESSy)** qui a analysé les données de 16 pays ont mis en évidence que lors du pic de Covid -19 qui a commencé en mars 2021, la croissance du taux de notification était la plus rapide chez les sujets âgés de 16 à 18 ans et que depuis le taux dans cette tranche d'âge est resté le plus haut. La même tendance est suivie également par le taux chez les sujets âgés de 12 à 15 ans. En ce qui concerne la situation française, en semaine 26, 17 % de l'ensemble des nouveaux cas observés dans la population générale concernaient les moins de 18 ans et 32 à 33 % la tranche d'âge de 11 à 17 ans (46). Aux États-Unis, les personnes jeunes représentent un tiers des nouvelles infections et les adolescents sont la tranche d'âge la plus affectée (47).

Un des aspects récents et potentiellement préoccupants de la pandémie est **l'apparition des variants (VOC), en particulier l'augmentation récente de la détection du variant Delta, qui devient le variant dominant en France**, est qui est plusieurs fois plus transmissible que le variant Alpha précédemment dominant. Dans ce contexte d'émergence de nouveaux variants, une stratégie visant à diminuer la circulation virale - voire son élimination - aurait pour objectif principal, en plus de la protection des personnes les plus vulnérables, celle de sujets moins vulnérables, mais qui ont les contacts les plus nombreux les uns avec les autres.

Le rôle des adolescents dans la circulation du virus va probablement évoluer également du fait de l'augmentation de la couverture vaccinale des adultes. Il est probable que dans les zones géographiques dans lesquelles la couverture vaccinale de la population adulte est élevée, une proportion de plus en plus importante des cas de Covid-19 soit détectée dans les prochains mois chez les enfants et les adolescents (46).

Il est également important de souligner qu'**une circulation virale persistante en population pédiatrique, la population qui a le plus d'interactions sociales, pourrait aussi favoriser l'émergence de nouveaux variants** contre lesquels les vaccins actuellement utilisés pourraient être moins efficaces (46).

Enfin, **les résultats du modèle mathématique réalisé par l'institut Pasteur (99)** ont permis de conclure qu'une couverture vaccinale élevée serait nécessaire pour pouvoir relâcher complètement les mesures de contrôle cet automne. Selon les résultats de ce modèle, il serait nécessaire, pour un $R_0 = 4$, d'atteindre une couverture vaccinale de 90 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus, de 70 % chez les adultes de moins de 60 ans et de 50 % chez les sujets âgés de 12 à 17 ans pour freiner l'épidémie et pour réduire la tension hospitalière avec des chiffres d'hospitalisation Covid -19 inférieurs ou égaux à 1 000. Pour un $R_0 = 5$, tel qu'observé avec le variant Delta, et avec des couvertures vaccinales de 30% chez les adolescents et de 90 % chez tous les adultes, le système hospitalier pourrait être en tension. Si la couverture vaccinale n'est pas suffisante chez les adolescents, il existe donc un risque de circulation importante du virus dans la population, pouvant nécessiter la remise en œuvre de mesures de contrôle (telles que la fermeture de classes et d'écoles). Ainsi, sur un plan populationnel, la vaccination des adolescents pourrait avoir un impact important sur l'épidémie, lié à l'effet indirect de la vaccination. Elle 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.

→ Éléments de réflexion d'ordre éthique à considérer

Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) s'est exprimé au sujet de la vaccination des adolescents dans son avis du 9 juin (100). Selon le CCNE, étant donné les conséquences de cette pandémie sur le plan de la santé mentale pour la population des adolescents et les enjeux spécifiques liés à une population pour laquelle les liens sociaux et l'apprentissages sont des ressources indispensables, il est souhaitable d'accepter de vacciner contre la Covid -19 les adolescents qui le demandent, mais après avoir reçu une information claire et adaptée à cette tranche d'âge sur les incertitudes liées à la maladie, au vaccin et à son efficacité à moyen et long terme. En particulier, la balance bénéfices/risques comprenant toutes les incertitudes doit être expliquée à l'adolescent et à ses parents. Si les adolescents recourent à la vaccination avec la certitude qu'elle leur permettra un retour à la vie normale et que cette motivation finit par être déçue, il y a un risque de perte de confiance de cette population dans les institutions. Le CCNE souligne aussi le danger que le temps d'une information éclairante ne soit pas forcément compatible avec la durée très courte d'échange avec le professionnel de santé au moment de la vaccination.

8.2. Place spécifique du vaccin Spikevax dans la vaccination des 12 à 17 ans

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

1. La situation épidémiologique du SARS-CoV-2 en France, en particulier l'augmentation du nombre de cas rapportés, des taux d'hospitalisation et la nouvelle prédominance du variant Delta (B.1.167.2).

Le taux d'hospitalisation ainsi que les admissions en service de soins critiques, en diminution en France depuis plusieurs mois sont en nette ascension (39). L'incidence des cas augmente également dans toutes les classes d'âge, alors que le variant Delta, plus transmissible, est devenu le variant dominant circulant en France.

Notamment, l'incidence des cas pour 100 000 chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 19 ans, qui a diminué depuis son pic de 489 entre le 28 mars et le 3 avril 2021 jusqu'à son niveau le plus bas à la fin juin (26, entre le 20 juin et le 26 juin 2021), a commencé à augmenter rapidement pour atteindre 132 entre le 11 juillet et le 17 juillet 2021.

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 la population pédiatrique âgée de 0 à 17 ans comparativement à celle des adultes (la population pédiatrique représente moins de 2 % du total des hospitalisations classiques, 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 de forme grave).

Concernant les syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques ou *PIMS*, 614 cas ont été répertoriés en France depuis le début de l'épidémie, la classe d'âge la plus touchée étant celle des 5 à 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 exceptionnelle et la guérison complète intervient dans la plupart des cas.

2. **Les premières données d'efficacité en vie réelle de ces vaccins**, obtenues lors des campagnes de vaccination en Israël, au Royaume-Uni et aux États-Unis suggèrent une efficacité des vaccins chez l'adulte sur la transmission, qui nécessite d'être confirmée mais semble notable avec les vaccins ARNm.

3. **L'extension de l'AMM conditionnelle délivrée le 23 juillet 2021 au vaccin Spikevax dans l'indication suivante : « immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 12 ans à 17 ans ».**

Le CHMP a conclu que l'efficacité du vaccin Spikevax est similaire à celle des adultes âgés de 18 à 25 ans et que le profil de tolérance du vaccin chez les adolescents est similaire à celui décrit chez les adultes. Le CHMP a donc considéré que les bénéfices de Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans l'emportent sur les risques, en particulier chez ceux à risque de forme sévère de Covid-19.

4. **Les données d'immuno-bridging** du vaccin Spikevax de Moderna qui, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 100 µg à un intervalle de 28 jours, induit, chez des sujets âgés de 12 à 17 ans avec ou sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, une réponse humorale (anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2) non inférieure à celle rapportée chez les jeunes adultes (18-25 ans), à 1 mois après la 2ème injection.

5. **L'efficacité vaccinale** sur les cas de Covid-19 selon la définition des cas des CDC³⁶ au moins 14 jours après la 2ème dose chez des adolescents était de 93,3 % [IC 95 % : 47,9 ; 99,9]. Néanmoins, cette estimation a été obtenue après la détection de seulement 13 cas dans le groupe placebo et 2 cas dans le groupe Spikevax à partir du 7ème jour après la deuxième dose. Le nombre de cas de Covid-19 détectés diminue à 4 dans le groupe placebo et est de 0 dans le groupe Spikevax, lorsque la définition de Covid-19 utilisée est celle de l'essai conduit chez les adultes³⁷.

La différence du taux d'infections asymptomatiques entre le groupe vacciné et le groupe placebo à partir de J14 après la deuxième dose n'était pas statistiquement significative, avec une estimation de 39,2% et un intervalle de confiance large passant par 0.

Ces résultats sont issus d'un essai clinique mené aux États-Unis avant le 8 mai 2021, avant que le variant Delta ne devienne un variant dominant du virus SARS-CoV-2, comme cela s'est produit en France.

³⁶ Définition de cas de COVID-19 d'après les CDC

Au moins un symptôme d'une liste pré-spécifiée de symptômes de la COVID-19 dérivée de la définition de cas des CDC.

Symptômes systémiques : fièvre (température > 38°C/≥ 100,4°F), ou frissons, toux, essoufflement ou difficultés respiratoires, fatigue, douleurs musculaires ou douleurs corporelles, maux de tête, nouvelle perte du goût ou de l'odorat, maux de gorge, congestion ou écoulement nasal, nausées, ou vomissements ou diarrhée, ET

Au moins une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2.

³⁷ Définition de cas de COVID-19 d'après l'étude P301

Un résultat PCR positif post-baseline ET

Au moins 2 symptômes systémiques : Fièvre (≥ 38°C/≥ 100,4°F), frissons, myalgies, céphalées, maux de gorge, nouveau(x) trouble(s) olfactif(s) et gustatif(s), OU

Au moins UN des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficulté à respirer, OU preuve clinique ou radiographique de pneumonie.

6. Les données de tolérance du vaccin Spikevax chez les adolescents dans l'essai clinique.

Au vu de l'ensemble des données de tolérance obtenues chez les 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans suivis sur une durée médiane de 53 jours, le profil de tolérance du vaccin Spikevax semble globalement satisfaisant. Si les données sont rassurantes, elles portent néanmoins sur un effectif qui ne permet pas l'identification d'évènements indésirables (EI) rares.

La plupart des EI non sollicités rapportés chez les adolescents consistaient en des manifestations locales (douleur, lymphadénopathie satellite du point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalée, frissons, douleurs musculaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Aucune réaction anaphylactique en lien avec la vaccination n'a été rapportée. Aucun cas de paralysie faciale ni de myocardite n'a été signalé, et parmi les EI présentant un intérêt particulier, aucun cas de PIMS n'a été rapporté. Après la première dose de vaccin, l'incidence du gonflement/gêne axillaire, ainsi que l'incidence de tous les EI systémiques sollicités, était plus élevée chez les sujets vaccinés avec un statut SARS-COV-2 de base³⁸ positif (test RT PCR ou sérologie) par rapports aux sujets négatifs. Les proportions d'adolescents ayant rapporté au moins 1 EI grave (EIG) étaient similaires dans les groupes vaccin et placebo. Aucun EIG jugé en lien avec la vaccination n'a été rapporté. Aucun décès n'a été rapporté.

7. Les données de pharmacovigilance françaises et internationales au 5 juillet 2021 relatives aux vaccins à ARNm :

- Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de l'EMA a poursuivi son évaluation du risque de myocardite et de péricardite, sur les cas signalés (82). « *Le PRAC a conclu que des cas de myocardites et de péricardites peuvent très rarement survenir après la vaccination avec Spikevax et Comirnaty. Le comité a recommandé de lister ces effets indésirables dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices, et d'ajouter un avertissement pour alerter les professionnels de santé et les personnes recevant ces vaccins. Une lettre aux professionnels de santé sera également envoyée dans les prochaines semaines.*

Cette revue a porté sur l'ensemble des données disponibles, notamment 145 cas de myocardites dans l'Espace Economique Européen (EEE) après vaccination avec Comirnaty, 19 avec Spikevax, ainsi que 138 cas de péricardites avec Comirnaty et 19 avec Spikevax. En date du 31 mai 2021, environ 177 millions de doses de Comirnaty et 20 millions de doses de Spikevax ont été administrées en Europe. Le PRAC a également tenu compte des cas rapportés dans d'autres pays du monde.

Le PRAC a conclu que les cas rapportés sont survenus principalement dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la seconde dose et chez des hommes jeunes. Cinq cas de décès ont été rapportés au sein de l'EEE, chez des personnes d'âge avancé ou avec d'autres maladies non liées au vaccin. Les données disponibles suggèrent que les myocardites et les péricardites survenues après vaccination s'améliorent généralement avec du repos ou avec un traitement³⁹ » (83).

³⁸ Statut estimé à J1 ou avant

³⁹ Une précision supplémentaire avait été apportée par le PRAC concernant les cas de myocardites et péricardites : « *Available data suggest that the course of myocarditis and pericarditis following vaccination is similar to the typical course of these conditions, usually improving with rest or treatment* » (phrase issue du communiqué sur le site de l'EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>).

- Le VAERS, système national de surveillance de la sécurité des vaccins aux Etats-Unis⁴⁰, a calculé au 11 juin le taux de notification brut⁴¹ des myocardites/péricardites dans les différentes tranches d'âge pour les vaccins à ARNm : le taux de notification brut qui était de 40,6 cas pour 1 million de 2ème doses administrées parmi la population masculine âgée de 12 à 29 ans diminuait à 2,4 pour les hommes âgés de plus de 30 ans, mais montait à 50,5 chez les 18 à 24 ans, pour atteindre 62,8 chez les 12 à 17 ans (80).

Les taux de myocardites/péricardites calculés pour la population âgée de 12 à 39 ans sur les données du *Vaccine Safety Datalink* (VSD)⁴² ont également été évalués. Si le nombre était trop faible pour que des taux puissent être calculés dans toutes les tranches d'âge, ces données montraient un risque accru de myocardite/péricardite dans les 7 jours après chaque dose des vaccins à ARNm par rapport aux sujets à 22-42 jours après leur deuxième dose. Cette augmentation du risque était visible en particulier après la 2ème dose. Il faut préciser que les données concernant le vaccin Spikevax portaient uniquement sur la population âgée de 18 à 39 ans pour laquelle il est autorisé. L'analyse conduite sur la même population âgée de 12 à 39 ans pour les myocardites/péricardites survenues dans les 21 jours après chaque dose et stratifiée en fonction du vaccin, a montré un taux de 19,8 [IC 95% : 9,9 ; 35,5] pour Spikevax et de 8,0 [IC 95% : 3,2 ; 16,5] pour Comirnaty (81). Les IC se chevauchent largement. Aucune autorité réglementaire n'a mentionné à ce jour de différence entre les deux vaccins.

- L'ACIP⁴³ à l'issue de son analyse du rapport bénéfice/risque des vaccins ARNm chez les adolescents, a conclu que les bénéfices l'emportent sur les risques au niveau individuel dans toutes les tranches d'âge et pour les 2 sexes, même si ce rapport est plus élevé pour la population plus âgée et pour les femmes. Cette analyse n'a pas pris en compte les cas de *PIMS*⁴⁴ ou les cas de COVID-longes, en sous-estimant probablement le bénéfice réel de la vaccination (80).
- L'ANSM a confirmé le 27 juillet 2021 que l'ensemble des éléments à disposition permet de considérer que le rapport bénéfice / risque de l'utilisation du vaccin Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans est positif.

8. L'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents et leurs parents.

Depuis l'ouverture en France de la vaccination aux adolescents de 12 à 17 ans, une couverture vaccinale de 29,5 %, a été obtenue avec au moins une dose dans cette tranche d'âge au 22 juillet (soit en 7 semaines)⁴⁵. Ce chiffre est similaire à la couverture vaccinale rapportée dans d'autres pays comme la Suisse (18,62 %⁴⁶), la Belgique (26,93 %⁴⁷) et l'Italie (26,75

⁴⁰ Le VAERS prend en compte toutes les déclarations sans préjugé de l'imputabilité et sans investigation du cas

⁴¹ Cas rapportés de myocardites/péricardites sur les doses administrées

⁴² Le *Vaccine Safety Datalink* (VSD) est constitué des bases médico-administratives de 9 centres et porte sur une population de plus de 12 millions de sujets.

⁴³ [Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\)](#)

⁴⁴ *multisystem inflammatory syndrome in children* : syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique

⁴⁵ <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>

⁴⁶ <https://www.COVID19.admin.ch/fr/vaccination/persons>

⁴⁷ <https://COVID-vaccinatie.be/fr>

%⁴⁸), mais il est inférieur à la couverture vaccinale rapportée aux États-Unis⁴⁹ (35,6 % pour le groupe d'âge de 12 à 15 ans, 47,1 % pour le groupe d'âge de 16 à 17 ans⁵⁰).

En France, selon de l'enquête CoviPrev conduite du 17 au 19 mai 2021, 47 % des parents d'enfants de moins de 17 ans interrogés étaient favorables à la vaccination de leurs enfants et cette proportion atteignait 55 % chez les parents de 40 ans plus. 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 à 24 ans (55 % en avril soit + 19 points par rapport à mars) et chez les 25 à 34 ans (43 % soit + 4 points) (64).

La HAS conclut à une efficacité vaccinale de Spikevax dans la population des adolescents âgés de 12 à 17 ans contre les cas de Covid-19, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères (notamment les *PIMS*), pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre l'infection asymptomatique ou la transmission virale. Les résultats obtenus chez les adultes semblent pouvoir être extrapolés aux adolescents mais restent à confirmer avec le nouveau variant.

La vaccination des adolescents vise à obtenir un niveau de couverture élevée et homogène dans l'ensemble des classes d'âge. Par ailleurs, la réduction de la circulation du virus dans la population aurait le bénéfice de réduire le risque d'apparition de nouveaux variants.

Du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance au regard des données actuelles, la HAS estime que **le vaccin Spikevax 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 (et qui jusqu'à présent reposait uniquement sur le vaccin Comirnaty) :

- en priorité chez les adolescents présentant une comorbidité ou chez les adolescents appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée ;
- et plus largement chez tous les adolescents à partir de 12 ans sans comorbidité, afin de diminuer la circulation virale, de permettre aux adolescents de normaliser leur vie sociale et de maintenir leur accès à l'éducation.

La HAS prend en considération les données de pharmacovigilance de l'ACIP, du PRAC et de l'ANSM. Ces données ne sont pas spécifiques à Spikevax et concernent également le vaccin Comirnaty. Les données actuellement disponibles ne modifient pas les recommandations actuelles relatives aux vaccins ARNm. La HAS souligne l'importance de continuer à surveiller les événements indésirables survenant après la vaccination et en particulier les cas de myocardites. La HAS estime qu'il est important de disposer d'un suivi par les autorités réglementaires de la balance bénéfice/risque des vaccins à ARNm en tenant compte des données internationales recueillies en vie réelle chez les adolescents selon l'existence ou non de facteurs de risque de formes sévères de Covid-19.

Les adolescents et le cas échéant leurs parents, devront recevoir, préalablement à la vaccination, une information claire et adaptée à leur âge sur le vaccin et notamment les risques de survenue de myocardites/péricardites plus fréquente après la seconde dose.

La HAS insiste sur le fait que la vaccination des adolescents peut être réalisée en cabinet médical, pharmacie, centre de vaccination ou en milieu scolaire.

⁴⁸ <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>

⁴⁹ <https://COVID.cdc.gov/COVID-data-tracker/#vaccinations-cases-trends>

⁵⁰ Aux États-Unis, cette tranche d'âge était déjà cible de la vaccination avant le 10 mai.

- La HAS rappelle que l'utilisation de Spikevax est contre-indiquée en cas d'antécédent de manifestation anaphylactique à l'un des composants du vaccin (7). Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, médicaments, autres vaccins, 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 ne recommande pas la vaccination en cas d'antécédents de :
 - syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (*PIMS*), une complication extrêmement rare qui a atteint certains enfants et adolescents à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2⁵¹ ;
 - myocardite et/ou péricardite ayant nécessité une hospitalisation et faisant suite à une première injection de vaccin d'ARNm⁵².
- En l'absence de donnée disponible à ce jour, la HAS recommande de ne pas co-administrer le vaccin Spikevax 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 Spikevax et tout autre vaccin.
- La HAS souligne qu'un délai minimal de 28 jours entre les deux doses vaccinales doit être respecté ; par ailleurs, en cas de délai supérieur 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).
- La HAS ajoute que, comme chez l'adulte, la vaccination doit être limitée chez l'adolescent à une seule dose chez ceux qui ont un antécédent prouvé d'infection au SARS-CoV-2. La HAS recommande qu'un TROD sérologique soit effectué avant la vaccination chez tous les adolescents, tout particulièrement susceptibles d'avoir développé une forme asymptomatique de la maladie, afin de limiter à une seule dose le schéma vaccinal de ceux dont le test serait positif, traduisant une infection antérieure passée inaperçue. Pour les autres, un schéma à deux doses sera proposé (101). Elle rappelle également que les TROD utilisés doivent avoir des performances conformes aux exigences de la HAS et être inscrits sur le site du ministère.

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'efficacité des deux vaccins pour les 12 à 17 ans n'ait pas pu être démontrée contre la transmission virale dans les études soumises par les industriels ;
- Que l'efficacité des deux vaccins pour les 12 à 17 ans sur les différents nouveaux variants circulants actuellement, et en particulier Delta, n'ait pas pu être évaluée ;
- L'absence d'étude d'acceptabilité chez les parents et les adolescents concernés.

⁵¹ <https://www.mesvaccins.net/web/news/17718-les-trois-contre-indications-des-vaccins-a-arnm-comirnaty-ou-spikevax-contre-la-covid-19>

⁵² <https://www.mesvaccins.net/web/news/17718-les-trois-contre-indications-des-vaccins-a-arnm-comirnaty-ou-spikevax-contre-la-covid-19>

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'études avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les sujets infectés après vaccination ;
- D'études permettant d'établir des corrélats de protection.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais de phase 3 chez l'adulte et chez les adolescents, ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.

ANNEXES

Résultats supplémentaires concernant l'efficacité du vaccin Spikevax chez les adolescents

Jusqu'au 8 mai 2021, date d'extraction des données, aucun cas de Covid -19 (**selon la même définition que celle utilisée dans l'étude P301, conduite chez les adultes**) n'avait été détecté chez les adolescents ayant reçu Spikevax, contre 4 cas dans le groupe ayant reçu le placebo. Par conséquent, **l'efficacité vaccinale estimée en utilisant cette définition de cas était de 100 % [IC 95 % : 28,9 ; NE] à 14 jours de la 2^{ème} dose.**

L'efficacité du vaccin **contre l'infection par le SARS-CoV-2** (symptomatique et asymptomatique) **était de 69,8 % [IC 95 % : 49,9 ; 82,1] 14 jours après la première dose (analyse en intention de traiter modifiée) et de 55,7 % [IC 95 % : 16,8 ; 76,4] 14 jours après la seconde dose (analyse per-protocole).**

Tableau 17. Résultats supplémentaires concernant l'efficacité vaccinale du vaccin 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 8 mai 2021)

Critère d'EV retenu	mRNA-1273 Spikevax N = 2 139		Placebo N = 1 042		Efficacité [IC 95 %]
	Nombre de cas	Taux d'incidence* [IC 95 %]	Nombre de cas	Taux d'incidence* [IC 95 %]	
Per protocole, définition de cas de l'étude P301 commençant 14 jours après la dose 2	0	0,00 [NE ; 7,149]	4	16,525 [4,503 ; 42,311]	1,00 [0,289 ; NE]
Protocole modifié en intention de traiter utilisant la définition de cas du CDC de Covid -19 commençant 14 jours après la dose 1	2	3,828 [0,464 ; 13,830]	13	52,473 [27,939 ; 89,730]	0,927 [0,678 ; 0,992]
Protocole modifié en intention de traiter - Infection au SARS-CoV-2 débutant 14 jours après la dose 1.	27	51,922 [34,217 ; 75,543]	42	172,120 [124,049 ; 232,656]	0,698 [0,499 ; 0,821]
Per protocole, infection par le SARS-CoV-2 débutant 14 jours après la dose 2.	22	42,856 [26,857 ; 64,884]	23	96,649 [61,267 ; 145,021]	0,557 [0,168 ; 0,764]
Protocole modifié en intention de traiter : infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 débutant 14 jours après la dose 1.	25	48,076 [31,112 ; 70,969]	29	118,828 [79,581 ; 170,657]	0,595 [0,284 ; 0,773]

*Taux d'incidence pour 1000 personnes-années

Résultats supplémentaires concernant la tolérance du vaccin Spikevax chez les adolescents

Événements indésirables non sollicités

Les données concernant les événements indésirables non sollicités ont été recueillies au cours des 28 jours suivant chaque dose (incluant le jour de l'injection et les 27 jours successifs). Les événements indésirables ayant conduit à une interruption du cycle de vaccination ou à une sortie d'essai, les événements indésirables graves et ceux nécessitant d'une consultation médicale non prévue ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude.

Les EI non sollicités étaient rapportés plus fréquemment dans le groupe vaccin (20,5%) comparativement au groupe placebo (15,9%). Les EI non sollicités jugés en lien avec la vaccination par l'investigateur étaient aussi plus fréquents dans le groupe vaccin (12,6%) par rapport au groupe placebo (5,8%) (cf. tableau 12). Les EI les plus fréquents ($\geq 2\%$) jugés par l'investigateur en lien avec la vaccination étaient la lymphadénopathie au point d'injection dans 108 cas (4,3%) et la céphalée dans 55 cas (2,2%).

Nature des événements indésirables

La nature détaillée (SOC) des EI relevés sur cette période est présentée dans le tableau ci-après.

Les EI les plus fréquents selon le System Organ Class (SOC) étaient les suivants (Spikevax *versus* placebo) :

- troubles généraux et des manifestations au point d'injection (250 [10,1 %] *versus* 50 [4,0 %])
- infections et infestations (76 [3,1 %] *versus* 51 [4,1 %])
- troubles du système nerveux (68 [2,7 %] *versus* 31 [2,5 %])
- troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (58 [2,3 %] *versus* 32 [2,6 %]).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) étaient la lymphadénopathie au point d'injection (3 %) et les céphalées (2,4 %). Le déséquilibre entre les deux groupes concernant les EI rapportés était largement attribuable à la classe « troubles généraux et des manifestations au point d'injection » : et en particulier à la lymphadénopathie (4,3 %), à la rougeur (1,9 %), au durcissement (1,1 %), à la douleur (1,1 %), au prurit (0,5 %), à l'hypersensibilité (0,3 %) et à l'urticaire (0,2 %) au site d'injection. Tous les cas de lymphadénopathie étaient caractérisés par la présence d'un gonflement et/ou d'une gêne au niveau axillaire du même côté que celui de l'injection. Le déséquilibre entre le groupe vaccin et le groupe placebo était dû également aux EI de la classe « troubles de la peau et du tissu sous-cutané » et en particulier à l'urticaire (0,2 %), au pityriasis rosé (0,1 %) et au rash (0,1 %). En revanche, les cas de Covid -19 étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo avec 13 cas (1 %) contre 5 cas dans le groupe des vaccinés (0,2 %).

Tableau 18. Événements indésirables non sollicités avec incidence $\geq 1\%$ entre la 1ère dose et 28 jours suivant la 2ème dose par SOC et par terme préférentiel - sujets âgés de 12 à 17 ans (sous-population d'étude sur la tolérance).

	Groupe			
	Spikevax (Na=2 486)		Placebo (Na=1 240)	
Classe de système d'organe	Tout EI n ^b (%)	EI sévères n ^b (%)	Tout EI n ^b (%)	EI sévères n ^b (%)
Infections et infestations				
– Tout événement	76 (3,1)	1 (<0,1)	51 (4,1)	0
– Covid -19	5 (0,2)	0	13 (1,0)	0
Affections du système nerveux				
– Tout événement	68 (2,7)	0	31 (2,5)	0
– Céphalée	60 (2,4)	0	28 (2,3)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	34 (1,4)	0	12 (1,0)	0
Affections gastro-intestinales	28 (1,1)	1 (<0,1)	20 (1,6)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	28 (1,1)	0	7 (0,6)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
– Tout événement	58 (2,3)	0	32 (2,6)	0
– Myalgies	29 (1,2)	0	14 (1,1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
– Tout événement	250 (10,1)	0	50 (4,0)	0
– Lymphadénopathie au point d'injection	108 (4,3)	0	5 (0,4)	0
– Rougeur au point d'injection	48 (1,9)	0	3 (0,2)	0
– Fatigue	46 (1,9)	0	23 (1,9)	0
– Durcissement au point d'injection	28 (1,1)	0	3 (0,2)	0
– Douleur au point d'injection	28 (1,1)	0	8 (0,6)	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions	55 (2,2)	1 (<0,1)	31 (2,5)	0

Remarque : Ce tableau comprend tous les sujets âgés de 12 à 17 ans (qui font tous partie de la sous-population d'étude sur la tolérance : sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du vaccin/placebo).

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

Les évènements indésirables sévères

L'incidence des EI non sollicités jugés comme sévères était faible et comparable entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe vaccin, <0,1 % dans le groupe placebo).

Dans le groupe placebo un cas de néphropathie obstructive a été rapporté.

Les EI sévères rapportés dans le groupe de vaccinés étaient les suivants (un sujet pour chaque) :

- Appendicite, diarrhée, vomissements,
- Lésion hépatique secondaire aux médicaments,
- Torsion testiculaire,
- Commotion cérébrale.

Aucun de ces événements n'a été jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur. Tous les EI non sollicités sévères étaient aussi mentionnés en tant qu'effets indésirables ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue.

Analyses en sous-groupes des EI non sollicités

Il n'y avait pas de différence d'incidence des EI non sollicités entre les sujets âgés de 12 à 15 et de 16 à 18 ans.

Concernant le statut de base du SARS-CoV-2, les sujets négatifs avaient une incidence de 20,8 % et de 16,1 % respectivement dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo. L'incidence était de 15 % et 10,1 % chez les sujets positifs. L'incidence d'EI (non sollicités et d'EI ayant nécessité d'une consultation médicale non prévue) en lien avec la vaccination était plus élevée chez les négatifs comparativement aux positifs au SARS-CoV-2 (13 % et 0,8 % versus 6,1 % et 0 %).

Résultats des analyses conduites par l'ACIP sur les données du VAERS

Tableau 19. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 21 jours après la 1ère dose (données au 11 juin 2021).

Age groups	Females			Male		
	Doses admin	Expected* [†]	Observed*	Doses admin	Expected* [†]	Observed*
12–17 yrs	3,777,097	1–13	4	3,569,239	2–21	32
18–24 yrs	6,830,706	2–23	9	5,863,268	3–34	47
25–29 yrs	5,198,356	2–18	3	4,685,036	3–27	18
30–39 yrs	11,505,068	7–66	15	10,391,499	6–60	17
40–49 yrs	11,996,507	7–69	9	10,513,258	6–60	8
50–64 yrs	21,957,007	13–126	22	19,270,825	11–111	18
65+ yrs	24,795,212	14–143	13	20,473,779	12–118	15
Not reported	—	—	2	—	—	4



* Assumes a 21-day post-vaccination observation window (i.e., symptom onset from day of vaccination through Day 20 after vaccination)

[†] Based on Gubernot et al. U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 May 14;39(20):3526-3534. doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.046. Expected counts among females 12–29 years adjusted for lower prevalence relative to males by factor of 1.7 [Fairweather, D. et al. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7-46].

Tableau 20. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 7 jours après la 1ère dose (données au 11 juin 2021).

Age groups	Females			Males		
	Doses admin	Expected ^{*,†}	Observed [*]	Doses admin	Expected ^{*,†}	Observed [*]
12–17 yrs	3,777,097	0–4	3	3,569,239	1–7	27
18–24 yrs	6,830,706	1–8	6	5,863,268	1–11	41
25–29 yrs	5,198,356	1–6	2	4,685,036	1–9	14
30–39 yrs	11,505,068	1–13	8	10,391,499	2–20	14
40–49 yrs	11,996,507	1–14	1	10,513,258	2–20	5
50–64 yrs	21,957,007	2–25	16	19,270,825	4–37	10
65+ yrs	24,795,212	2–25	8	20,473,779	4–39	8
Not reported	—	—	2	—	—	2



^{*} Assumes a 7-day post-vaccination observation window (i.e., symptom onset from day of vaccination through Day 6 after vaccination)
[†] Based on Gubernot et al. U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 May 14;39(26):410X(21)00578-8. Expected counts among females 12–29 years adjusted for lower prevalence relative to males by factor of 1.7 (Fairweather, D. et al. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7-46).

Tableau 21. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 21 jours après la 2ème dose (données au 11 juin 2021).

Age groups	Females			Males		
	Doses admin	Expected ^{*,†}	Observed [*]	Doses admin	Expected ^{*,†}	Observed [*]
12–17 yrs	2,189,726	1–7	20	2,039,871	1–12	132
18–24 yrs	5,237,262	2–18	27	4,337,287	2–25	233
25–29 yrs	4,151,975	1–15	11	3,625,574	2–21	69
30–39 yrs	9,356,296	5–54	14	8,311,301	5–48	71
40–49 yrs	9,927,773	6–57	23	8,577,766	5–49	40
50–64 yrs	18,696,450	11–108	25	16,255,927	9–94	34
65+ yrs	21,708,975	12–125	17	18,041,547	10–104	16
Not reported	—	—	1	—	—	9



^{*} Assumes a 21-day post-vaccination observation window (i.e., symptom onset from day of vaccination through Day 20 after vaccination)
[†] Based on Gubernot et al. U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 May 14;39(26):410X(21)00578-8. Expected counts among females 12–29 years adjusted for lower prevalence relative to males by factor of 1.7 (Fairweather, D. et al. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7-46).

Tableau 22. Analyse du rapport des cas observés/attendus stratifiée par sexe et tranche d'âge, dans les 7 jours après la 2ème dose (données au 11 juin 2021).

Age groups	Females			Males		
	Doses admin	Expected ^{*,†}	Observed [*]	Doses admin	Expected ^{*,†}	Observed [*]
12–17 yrs	2,189,726	0–2	19	2,039,871	0–4	128
18–24 yrs	5,237,262	1–6	23	4,337,287	1–8	219
25–29 yrs	4,151,975	0–5	7	3,625,574	1–7	59
30–39 yrs	9,356,296	2–18	11	8,311,301	2–16	61
40–49 yrs	9,927,773	2–19	18	8,577,766	2–16	34
50–64 yrs	18,696,450	4–36	18	16,255,927	3–31	18
65+ yrs	21,708,975	4–42	10	18,041,547	3–35	11
Not reported	—	—	1	—	—	8



^{*} Assumes a 7-day post-vaccination observation window (i.e., symptom onset from day of vaccination through Day 6 after vaccination)

[†] Based on Gubernot et al. U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 May 14;39(21):410X(21)00578-8. Expected counts among females 12–29 years adjusted for lower prevalence relative to males by factor of 1.7 (Fairweather, D. et al, *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7-46).

Tableau 23. Taux de notification des myocardites/péricardites dans les 7 jours après chaque dose (population âgée de 12 à 39 ans), données du VSD (au 5 juin 2021).

Vaccine (dose #)	Events in risk interval	Adj Rate ratio [*]	95% CI
Any mRNA (both doses)	22	10.0	2.9–46.5
Any mRNA (dose 1)	4	6.2	0.9–69.8
Any mRNA (dose 2)	18	10.8	3.2–49.0
Pfizer-BioNTech (both doses)	7	2.4	0.4–24.9
Pfizer-BioNTech (dose 1)	0	0	0–20.4
Pfizer-BioNTech (dose 2)	7	6.0	1.1–53.6
Moderna (both doses)[†]	15	.	6.9–ne
Moderna (dose 1)	4	.	2.1–ne
Moderna (dose 2)	11	.	6.6–ne

^{*} Adjusted for VSD site, 5-year age group, sex, race/ethnicity, and calendar date

[†] Moderna COVID-19 Vaccine is not authorized in persons aged <18 years

^{*} ne=not estimable, no events in comparison interval (22–42 days after final dose)

Tableau 24. Taux de notification des myocardites/péricardites dans les 21 jours après chaque dose (population âgée de 12 à 39 ans), données du VSD (au 5 juin 2021).

Vaccine(s) (dose #)	Cases	Doses admin	Rate per million doses (95% CI)
mRNA (both doses)	26	3,418,443	8 (5.3–11.8)
mRNA (dose 1)	8	1,879,585	4.4 (1.9–8.8)
mRNA (dose 2)	18	1,538,858	12.6 (7.5–19.9)
Pfizer-BioNTech (dose 1)	3	1,211,080	2.6 (0.5–7.7)
Pfizer-BioNTech (dose 2)	7	958,721	8.0 (3.2–16.5)
Moderna (dose 1)	5	668,505	7.5 (2.4–17.6)
Moderna (dose 2)	11	580,137	19.8 (9.9–35.5)

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.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
6. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
7. European Medicines Agency. Spikevax dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. Lok Tung Ho C, Oligbu P, Ojbolamo 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>

14. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus 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>

15. 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>

16. 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)

17. 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>

18. 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>

19. 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>

20. 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>

21. 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>

22. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ* 2020;369:m1710.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1710>

23. 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)

24. 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)

25. 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>

26. 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>

27. 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>

28. 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>

29. 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>

30. 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>

31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 16 juillet 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-16-juillet-2021>
39. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 22 juillet 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-22-juillet-2021>
40. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 8 juillet 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-8-juillet-2021>
41. 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. London: PHE; 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>
42. 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>
43. Institut Pasteur, Caisse nationale d'assurance maladie, Institut Ipsos, Santé publique France, Galmiche S, Charmet T, 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://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03155847/document>
44. 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>
45. Gold JA, Gettings JR, Kimball A, Franklin R, Rivera G, Morris E, et al. Clusters of SARS-CoV-2 infection among elementary school educators and students in one school district - Georgia, december 2020-january 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(8):289-92.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7008e4>

46. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission – second update, 8 July 2021. Stockholm: ECDC; 2021.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-children-and-the-role-of-school-settings-in-transmission-second-update.pdf>

47. Centers for Disease Control and Prevention, Wallace M, Oliver S. COVID-19 mRNA vaccines in adolescents and young adults: benefit-risk discussion. ACIP meeting, June 23, 2021. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/05-COVID-Wallace-508.pdf>

48. 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>

49. 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>

50. 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>

51. 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>

52. 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>

53. 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>

54. 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>

55. 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>

56. 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>

57. 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>

58. 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>

59. 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

60. 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>

61. 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/>

62. 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/>

63. Scherer AM, Gedlinske AM, Parker AM, Gidengil CA, Askelson NM, Petersen CA, et al. Acceptability of adolescent COVID-19 vaccination among adolescents and parents of adolescents - United States, april 15-23, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(28):997-1003.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7028e1>

64. 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>

65. Conseil supérieur de la santé. Avis 9655 - Vaccination contre le SARS-CoV-2 à partir de 12 ans. Bruxelles: CSS; 2021.

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210709_css-9655_conclusions_recommandations_vweb.pdf

66. Ministero della Salute. OGGETTO: Estensione di indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty (BioNTech/Pfizer) per la fascia di età tra i 12 e i 15 anni. Aggiornamento note informative. Roma: Ministero della Salute; 2021.

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/rendereNormsanPdf?anno=2021&codLeg=80841&parte=1%20&serie=null>

67. Office fédéral de la santé publique. Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19 (état au 22.6.2021). Genève: OFSP; 2021.

<https://www.infovac.ch/docs/public/coronavirus/recommandations-de-vaccination-avec-des-vaccins-a---arnm-contre-le-covid-19.pdf>

68. U.S. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine EUA letter of authorization, 18 december. Silver Spring: FDA; 2020.

<https://www.fda.gov/media/144636/download>

69. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting december 17, 2020. FDA briefing document. Moderna COVID-19 vaccine. Silver Spring: FDA; 2020.

<https://www.fda.gov/media/144434/download>

70. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. COVID-19 Vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. London: MHRA; 2021.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/997051/mhra-smpc-plgb-53720.pdf

71. Santé Canada. COVID-19 Vaccine Moderna (ARNm-1273 SRAS-CoV-2) [En ligne]. Ottawa: Santé Canada; 2020.

<https://vaccin-covid.canada.ca/covid-19-vaccine-moderna/details-produit>

72. Swissmedic. COVID-19 Vaccine Moderna, dispersion injectable vaccin à ARNm anti-COVID-19 (à nucléosides modifiés) [En ligne]. Berne: Swissmedic; 2021.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/authorisations/new-medicines/covid-19-vaccine-moderna.html>

73. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf

74. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin

Moderna COVID19 mRNA (nucleoside modified). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie

75. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA. AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021. Rapport n°14 : période du 28 mai 2021 au 01 juillet 2021. CRPV de Lille, CRPV de Besançon. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-moderna-periode-28-05-2021-01-07-2021-2.pdf>

76. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 Vaccines in members of the US Military. JAMA Cardiol 2021:e212833.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2833>

77. Larson KF, Ammirati E, Adler ED, Cooper LT, Hong KN, Saponara G, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. Circulation 2021.

<http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.121.055913>

78. Mansour J, Short RG, Bhalla S, Woodard PK, Verma A, Robinson X, et al. Acute myocarditis after a second dose of the mRNA COVID-19 vaccine: a report of two cases. Clin Imaging 2021;78:247-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.019>

79. Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between december 2020 and may 2021 (including), 2 june 2021 [En ligne]. Jerusalem: MoH; 2021.

<https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>

80. Advisory Committee on Immunization Practices, Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, june 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(27):977-82.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>

81. Advisory Committee on Immunization Practices, Shimabukuro T. COVID-19 Vaccine safety updates, june 23, 2021 [En ligne]. Atlanta: ACIP; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

82. European medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis, 9 july 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

83. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Retour d'information sur le PRAC de juillet 2021, 15 juillet 2021 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-juillet-2021>

84. Public Health England. JCVI issues advice on COVID-19 vaccination of children and young people, 19 july 2021 [En ligne]. London: PHE; 2021.

<https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-covid-19-vaccination-of-children-and-young-people>

85. Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre le COVID-19 : les jeunes peuvent se faire vacciner à partir de 12 ans, 22 juin 2021. Berne: OFSP; 2021.

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-84095.html>

86. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 8. aktualisierung der COVID-19-impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche begründung. Aktualisierung vom 8. juli 2021. Epidemiol Bull 2021;(27).

87. Gouvernement du Québec. Vaccination des jeunes de 12 à 17 ans contre la COVID-19 [En ligne]. Québec: Gouvernement du Québec; 2021.

<https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/deroulement-vaccination-contre-la-COVID-19/vaccination-jeunes-12-a-17-ans-contre-COVID-19>

88. 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>

89. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269889/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-chez-les-12-15-ans

90. 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

91. Direction générale de la santé, Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales. Ouverture de la vaccination aux enfants de 12 ans et plus à partir du 15 juin 2021. DGS-URGENT N°2021_59. Paris: DGS; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_2021_59_vaccination_des_adolescents-2.pdf

92. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Avis du 11 juin 2021 – vaccination des adolescents ayant développé un PIMS suite à une infection par le SARS-CoV-2. Paris: COSV; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_11_juin_2021_-_vaccination_des_enfants_ayant_fait_un_pims.pdf

93. Ministère des solidarités et de la santé. Autorisation parentale dans le cadre de la vaccination contre la COVID-19. Version du 22/06/21. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_-_autorisation_parentale_vaccin_covid-19.pdf

94. 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

95. 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>

96. 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>

97. 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>

98. 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>

99. Institut Pasteur, Bosetti P, Tran Kiem C, Andronico A, Colizza V, Yazdanpanah Y, et al. Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France, 29 juin 2021. Paris: Institut Pasteur; 2021.

<https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03272638/document>

100. Comité consultatif national d'éthique. Avis du CCNE : enjeux éthiques relatifs à la vaccination contre la Covid-19 des enfants et des adolescents. Réponse à la saisine du ministre des

Solidarités et de la Santé, 09 juin 2021. Paris: CCNE; 2021.

https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/enjeux_ethiques_relatifs_a_la_vaccination_covid_08.06.21_0.pdf

101. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2. Vaccination

des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19

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

