

## Vaccination contre le Covid-19 de l'adolescent et de l'enfant

*Vaccination against Covid-19 of adolescents and children*



**Pr Robert Cohen**



Pédiatrie, infectiologie, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIP, AFPA et ACTIV.

**Mathilde Huet**

Interne de pédiatrie, cabinet de pédiatrie de Saint-Maur-des-Fossés.

**Pr Joël Gaudelus**

Service de pédiatrie, hôpital Jean-Verdier, Bondy.

**Pr Emmanuel Grimprel**

Service de pédiatrie générale, hôpital Armand-Trousseau, Paris.

**P**ourquoi vacciner les adolescents et les enfants alors que l'on sait depuis les premiers mois de la pandémie qu'il existe très peu de formes graves dans cette tranche d'âge [1]? En France, l'hospitalisation des moins de 18 ans concerne moins de 1 % de toutes les hospitalisations pour Covid-19 et le nombre de décès, moins de 0,01 % [1, 2].

La question semblait ne pas se poser la première année de la pandémie puisque les programmes de recherche sur les vaccins ont exclu systématiquement les enfants. Ce n'est que plus de 1 an après le début de la pandémie, lorsque l'efficacité remarquable et la bonne tolérance ont été démontrées pour les vaccins à ARNm, qu'ont commencé les études chez l'adolescent puis chez l'enfant. S'ils partagent un risque faible de formes graves et une grande proportion de formes pauci- ou asymptomatiques, les adolescents ont un risque d'infection sensiblement plus important que les enfants et, surtout, un risque de contagiosité significativement plus élevé, laissant escompter un bénéfice collectif de la vaccination plus important chez eux: ne pas contaminer les autres, notamment les plus fragiles, contrôler l'épidémie, et diminuer l'émergence de variants. Mais un bénéfice collectif est-il suffisant pour justifier la vaccination des sujets à faible risque? Probablement pas: il est donc nécessaire de définir au mieux les bénéfices individuels et collectifs, et surtout le rapport bénéfice-risque.

Le premier bénéfice direct est simple à évaluer: c'est la diminution du nombre de décès, de séjours en réanimation, d'hospitalisations, de consultations, de séquelles, etc. Les données observées en France et dans la majorité des pays de l'Union européenne sont différentes de celles décrites aux États-Unis. Ainsi, l'incidence des décès et des hospitalisations chez les moins de 18 ans paraît 5 à 10 fois plus importante aux États-Unis qu'en France [1, 3]. Ces différences sont attribuées à l'importance des minorités hispaniques, afro-caribéennes, et des populations primitives d'Amérique du Nord qui ont payé un lourd tribut à la pandémie de Covid-19, même en pédiatrie [3].

Le second bénéfice direct, plus inhabituel dans l'évaluation de l'intérêt d'un vaccin, est le retour à une vie "normale". En effet, les conséquences psychosociales du Covid-19 sont nombreuses chez les adolescents: augmentation des tentatives de suicide, des dépressions, des pathologies psychosomatiques, des décrochages scolaires, du temps d'écran, ainsi qu'une baisse du temps d'activité physique et une altération franche de la santé mentale. La pandémie a entraîné, en pédiatrie, une flambée d'hospitalisations pour problèmes psychiatriques et tentatives d'autolyse. Une scolarité "normale", des activités extrascolaires "habituelles", un retour à une vie sociale "normale" constituent probablement la meilleure prévention de ces troubles. Là encore, la situation en France a été très différente de celle des États-Unis. Dix semaines de fermeture des classes en France pour 47 aux États-Unis [3, 4]. Un des objectifs principaux de la vaccination des enfants et, encore plus, des adolescents est d'envisager plus sereinement l'année scolaire 2021-2022 dans les écoles primaires, collèges et lycées, dans un contexte d'émergence du variant delta.

Les bénéfices collectifs de la vaccination des plus jeunes sont devenus évidents depuis l'émergence de variants plus contagieux, notamment le delta. Initialement, le R0 des souches ancestrales était évalué entre 2 et 3, et on estimait qu'il faudrait que 60 à 70 % de la population soit immunisée pour contrôler la pandémie.

1. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
2. Ouldali N et al. Factors associated with severe SARS-CoV-2 infection. *Pediatrics* 2021;147(3):e2020023432.
3. Delahoy MJ et al. Hospitalizations associated with COVID-19 among children and adolescents — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–August 14, 2021. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report* 2021;70(36):1255-60.
4. UNESCO. Global monitoring of school closure caused by COVID-19. 2021. <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse#schoolclosures>
5. Frencik Jr RW et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021;385(3):239-50.
6. Ali K et al. Evaluation of MRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. Prépublication en ligne, 2021;NEJMoa2109522.
7. Odenheimer A. Israel finds probable link between Pfizer shot, myocarditis. *Bloomberg* 2020. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-06-02/israel-finds-probable-link-between-pfizer-shot-and-myocarditis>
8. Reis BY et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against delta variant in adolescents. *N Engl J Med*. Prépublication en ligne, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2114290.
9. COVID tracker. Statistiques et visualisations de données Covid-19. <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>

Avec les variants plus contagieux et moins sensibles aux vaccins pour les formes non graves, on considère généralement que le R0 dépasse 6 et que la proportion de la population à immuniser pour obtenir le même résultat avoisine les 90 %. Il est donc impossible de conserver les mêmes objectifs sans vacciner les plus jeunes. Cela paraît encore plus important pour les adolescents dont le taux de positivité des tests PCR et la contagiosité se rapprochent de ceux des adultes.

En ce qui concerne les risques, les effets indésirables répertoriés chez l'adulte ne peuvent pas être extrapolés aux plus jeunes, mais des effets indésirables spécifiques ont pu être décrits chez eux.

## Vaccination de l'adolescent

### Études pré-AMM chez l'adolescent

Deux études comparant les 2 vaccins à ARNm à un placebo ont été menées chez les adolescents. Au total, plus de 3 500 adolescents ont reçu un vaccin à ARNm avec 2 doses et avec les schémas vaccinaux utilisés chez l'adulte. À la fois l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance se sont avérées proches de celles observées chez l'adulte. Il faut souligner que dans l'étude Comirnaty® [5], les taux d'anticorps étaient significativement plus élevés que chez l'adulte jeune (OR = 1,76; IC<sub>95</sub>: 1,47-2,30); ce qui a déjà été le cas pour de nombreux vaccins (par exemple, hépatite B, papillomavirus, hépatite A). Cela n'a pas été observé avec le Spikevax® [6], 3 fois plus dosé et plus immunogène que le vaccin de Pfizer: des doses élevées pouvaient gommer ces différences entre adolescents et adultes. Malgré le nombre relativement élevé de patients, ces études n'ont pas mis en évidence l'effet indésirable principal lié aux vaccins à ARNm, les myocardites et les péricardites.

### Myocardites et péricardites aiguës post-vaccinales

Les systèmes de pharmacovigilance renforcés pour la pandémie de Covid-19 ont rapidement permis de mettre en évidence en Israël l'augmentation du risque de myocardites et de péricardites aiguës (MPA) post-vaccinales. Elles concernent les sujets jeunes, mais pas uniquement les adolescents: le risque semble augmenté jusqu'à 40 ans. Dans 9 cas sur 10, elles surviennent après la 2<sup>e</sup> dose de vaccin, dans un délai très bref après l'injection (2 à 7 jours) soulevant l'hypothèse d'une hyperimmunisation. Dans 9 cas sur 10 également, ce sont des sujets de sexe masculin. L'incidence des MPA après la 2<sup>e</sup> dose chez les garçons est de 1/10 000 à 1/20 000, après la 2<sup>e</sup> dose chez les filles ou 1<sup>re</sup> dose chez les garçons de 1/100 000 à 1/200 000. L'évolution est favorable pour tous [7]. Le fait que ces accidents surviennent très majoritairement après la 2<sup>e</sup> dose plaide en faveur de la réalisation d'une sérologie au moment de la 1<sup>re</sup> dose, pour éviter les secondes doses inutiles si la sérologie est positive. Dans le même esprit, la recherche d'anticorps antinucléocapsides avant la 2<sup>e</sup> dose, si la sérologie n'a pas été réalisée avant la 1<sup>re</sup> injection, pourrait s'avérer intéressante.

### Efficacité en vie réelle de la vaccination des adolescents sur le variant delta

L'épidémie de variant delta a commencé en Israël en juin 2021 et a imposé très rapidement, pour les autorités de ce pays, une vaccination des adolescents. Une étude relatant l'efficacité en vie réelle vient d'être publiée. Près de 100 000 adolescents vaccinés ont été comparés à un nombre équivalent de témoins non vaccinés. L'efficacité sur le terrain à court terme contre le variant delta sur l'ensemble des infections à SARS-CoV-2 a été estimée à 90 % (IC<sub>95</sub>: 88-92) [8].

### Couvertures vaccinales

Le passe sanitaire imposé aussi aux plus de 12 ans, notamment pour leurs activités périscolaires et sportives, fait qu'aujourd'hui les adolescents français sont parmi les mieux vaccinés des pays occidentaux. Pour Vaccine Covid-tracker en France [9], près de 80 % des adolescents ont reçu au moins 1 dose et près de 70 %, 2 doses, alors qu'aux États-Unis moins de 50 % des adolescents sont vaccinés [1].

10. Mallapaty S. Will COVID become a disease of the young? *Nature* 2021;595(7867):343-4.

11. Erman M. FDA says benefits outweigh risks for Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine in children. *Reuters* 2021. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizerbiontech-covid-19-vaccine-shows-907-efficacy-trial-children-2021-10-22/>

## Vaccination des enfants de 5 à 11 ans

Initialement, les enfants avaient été exclus des études et des recommandations vaccinales contre le SARS-CoV-2 pour 2 raisons. D'une part, ceux âgés de 5 à 11 ans présentent beaucoup moins de symptômes que les adultes et encore moins de formes graves. D'autre part, en dehors du milieu familial, les enfants sont moins contaminés et moins contaminants. À l'évidence, les crèches, les maternelles et les écoles primaires jouaient un rôle limité dans la dynamique de la pandémie. Cependant, l'émergence du variant delta laissait craindre une forte augmentation du nombre de cas dans les écoles après la rentrée; cela n'a pas été le cas en France [10].

### Études pédiatriques

#### *Comirnaty*<sup>®</sup>

Pfizer a communiqué et déposé un dossier d'extension d'autorisation de mise sur le marché auprès de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour les 5-11 ans sur la base d'une étude de phase II-III. Il s'agit d'une étude en double aveugle (randomisée 2/1) réalisée en Amérique du Nord et dans plusieurs pays européens. Près de 4500 enfants ont été inclus: 2200 âgés de 5 à 11 ans (objet de la soumission à la FDA et à l'EMA), 2300 plus jeunes. Sur la base de données d'une étude de phase I, des dosages beaucoup plus faibles que ceux administrés chez l'adulte ont été utilisés: 0,10 mg pour les 5-11 ans (un tiers de la dose adulte), 0,03 mg pour les moins de 5 ans (un dixième de la dose adulte). Malgré ces doses faibles, l'immunogénicité, l'efficacité (90 %) et la tolérance chez les 5-11 ans sont comparables à celles des jeunes adultes. Dans un premier avis, le 22 octobre 2021, les experts de la FDA ont estimé que les bénéfices dépassaient les risques dans cette tranche d'âge [11].

#### *Spikevax*<sup>®</sup>

Moderna a publié le 25 octobre 2021 un communiqué sur les résultats de son étude sur les 5-11 ans. Près de 4753 enfants ont été inclus dans une étude randomisée 2/1 avec un schéma identique à celui de l'adulte, mais à demi-dose. Elle démontrerait une réponse immunitaire forte et un bon profil de tolérance. Le dossier sera déposé à la FDA et à l'EMA dans les prochaines semaines.

### Faut-il étendre les recommandations aux enfants de 5 à 11 ans ?

Même si les résultats des 2 études étaient considérés comme favorables par l'EMA, il faudra attendre les recommandations des comités nationaux. Les enfants présentant le plus souvent des formes mineures de la maladie, les décisions devront être prises en fonction des tendances épidémiques aux différents âges (enfants, adolescents, adultes jeunes ou âgés) au moment de la décision, des conséquences sur les hospitalisations-réanimations, PIMS-décès (delta compris), des conséquences sur la "vie des enfants": écoles, sports, masques, autres activités. L'urgence de la vaccination des enfants n'apparaît pas pour l'instant comme évidente en France. Les États-Unis, qui vont probablement la recommander dans les prochains jours, sont dans une situation épidémiologique très différente:

- moins de 70 % des adultes sont complètement vaccinés pour près de 90 % en France, réduisant le risque de débordement du système hospitalier en métropole [4, 8];
- moins de 50 % des adolescents sont vaccinés aux États-Unis pour plus de 70 % en France;
- alors que les écoles ont été fermées presque toute l'année scolaire précédente dans la majorité des États américains, l'incidence des hospitalisations et les décès d'enfants est 5 à 10 fois plus importante qu'en France: il est temps pour eux de les rouvrir [3, 4].

R. Cohen, M. Huet, J. Gaudelus, E. Grimprel déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

@ Retrouvez une figure et un tableau récapitulatifs sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

Suite de la page 204.

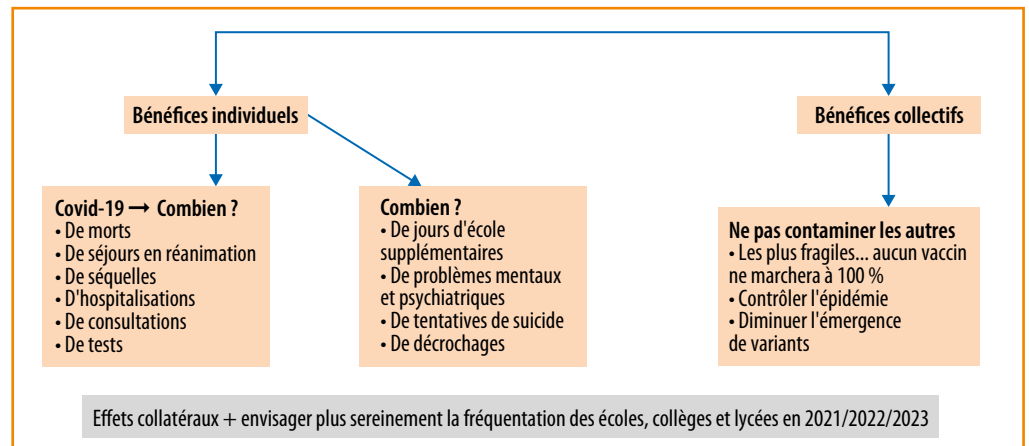


Figure. Pourquoi vacciner les adolescents et les enfants ?

Tableau. Études prospectives sur les vaccins à ARNm chez l'adolescent.

<i>Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT16262 (Cominarty® - Pfizer) Covid-19 Vaccine in Adolescents [5]</i>	<i>Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Spikevax®- Moderna) Vaccine in Adolescents [6]</i>
Double aveugle vs placebo (randomisation 1/1) 2 260 sujets de 12-15 ans	Double aveugle versus placebo (randomisation 2/1) 3 732 sujets de 12-17 ans
Réactogénicité plus importante que chez l'adulte	Réactogénicité fréquente
Efficacité clinique 100 % (IC <sub>95</sub> : 75,3-100)	Efficacité clinique 100 % 4 cas dans le groupe contrôle 0 cas dans le groupe vacciné
Meilleure Immunogénicité que chez l'adulte jeune de 16 à 25 ans	Immunogénicité comparable à celle des adultes jeunes