

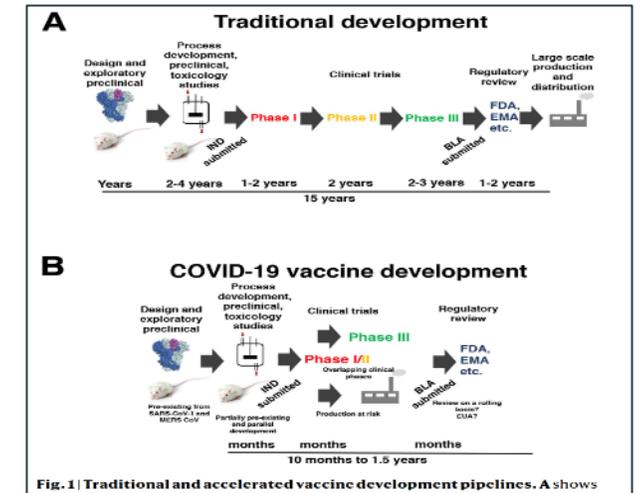
# Actualisation de la vaccination contre le SARS-CoV-2 La vaccination des adolescents

Robert COHEN

# Un peu d'histoire récente

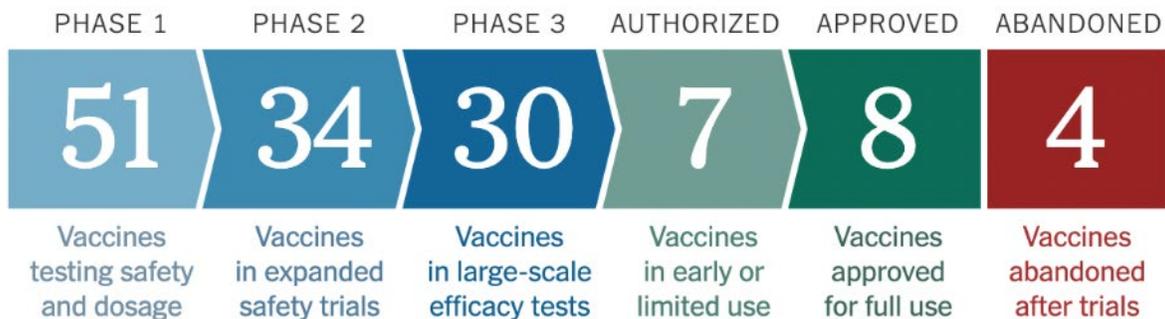
- Automne 2019 Isolement « rétroactif » du SARS-CoV-2
- Janvier 2020 Epidémie en Chine
- Mars 2020 Pandémie
- Eté 2020 Premiers résultats d'immunogénicité/tolérance (phase 1-2)
- Novembre 2020 Résultats des études de phase 3 (Efficacité optimale maladie)
- Décembre 2020 Début de la vaccination (Monde)
- Avril 2021 Efficacité sur le terrain optimale (Israël) pour maladie et transmission
- Avril 2021 Mise en évidence d'EI rares (< 1/100.000) mais graves
- 5 Juin 2021 2.000.000.000 de vaccinés / 500.000.000 2doses

Personne n'en aurait rêvé

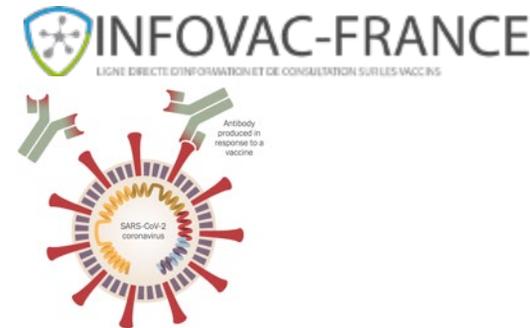
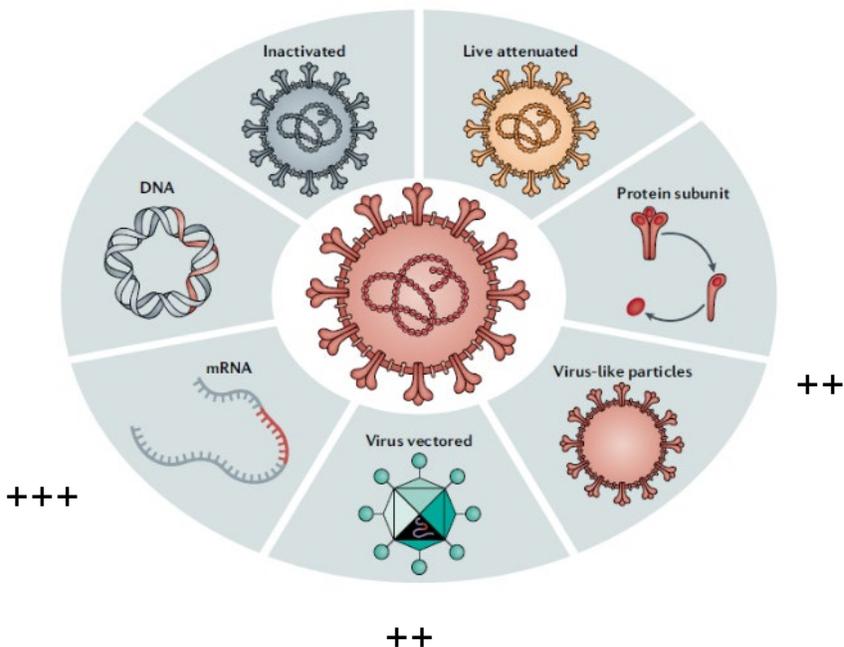


# Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated June 1, 2021



≠ plateformes



The New York Times

## Leading vaccines

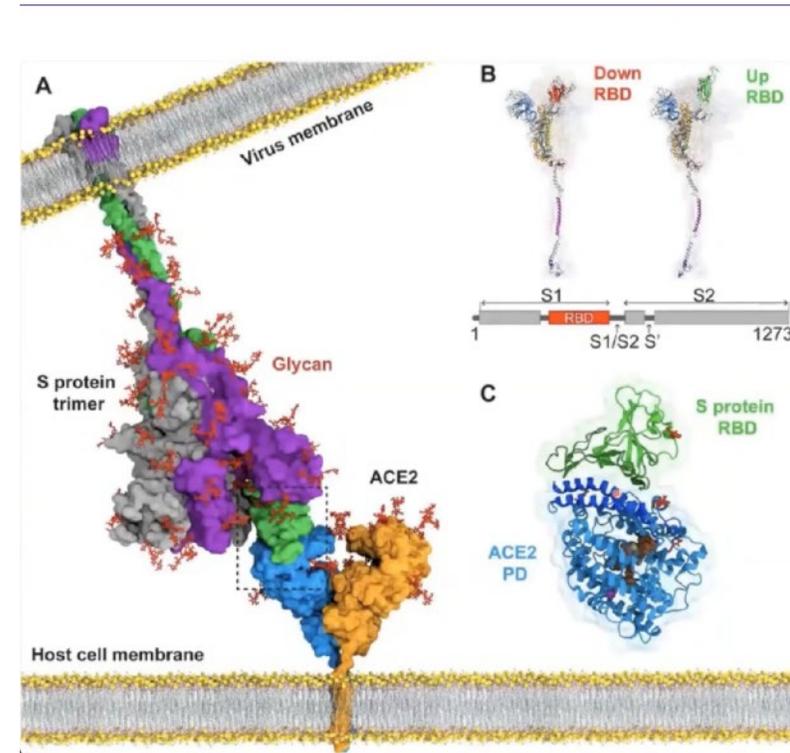
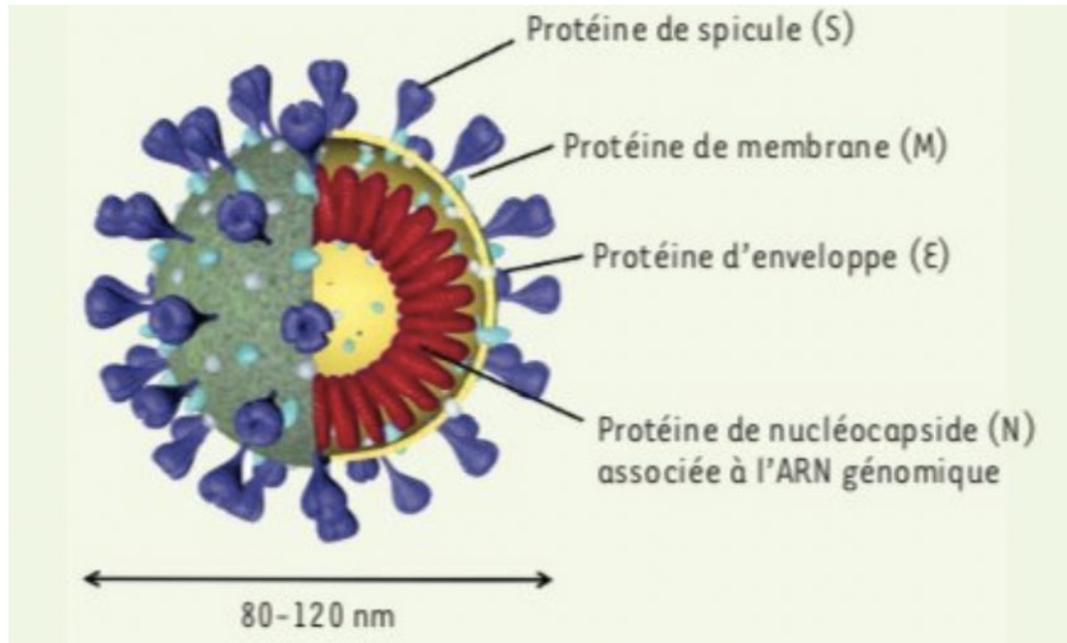
Developer	How It Works	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	2 3	Approved in several countries. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	3	Approved in Switzerland. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Emergency use in Russia, other countries.
Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Approved in Brazil. Emergency use in U.K., E.U., other countries.
CanSino	Ad5	3	Approved in China. Emergency use in other countries.
Johnson & Johnson	Ad26	3	Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia. Approved in Turkmenistan.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in other countries.
Sinovac	Inactivated	3	Approved in China. Emergency use in other countries.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	3	Approved in China. Limited use in U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India, other countries.

01/06/2021

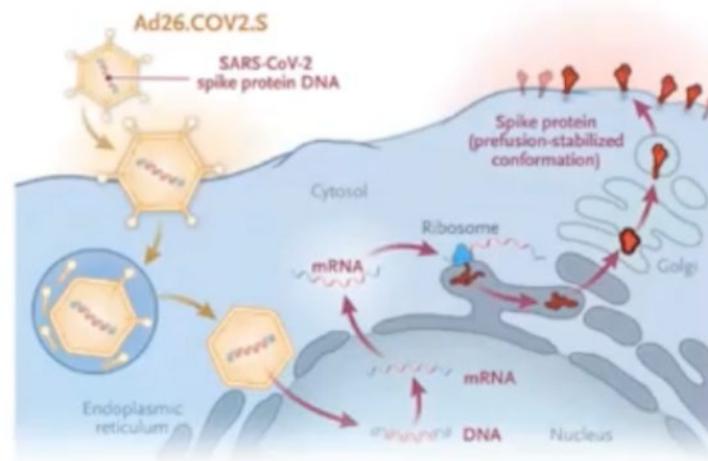
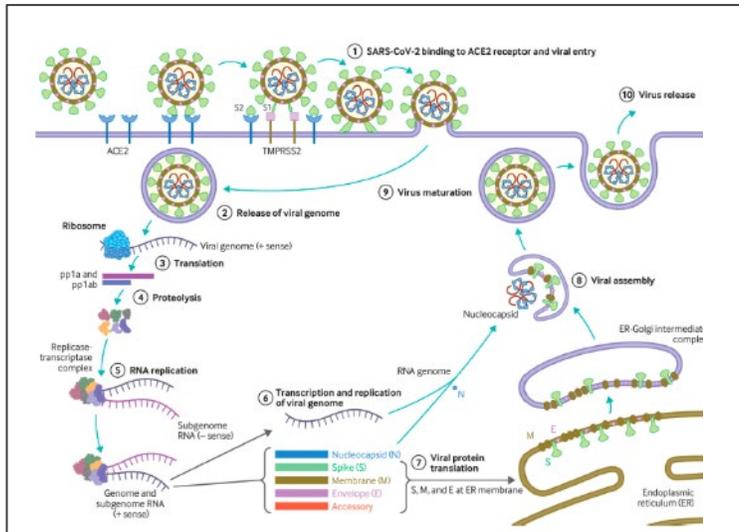
# Vaccins en Europe

	Firme AMM	Firme (en cours d'évaluation)
Vaccins à ARNm	Pfizer-BioNTech Moderna	Curevac
Vaccins vectorisés Adénovirus	AstraZeneca Johnson&Johnson	Sputnik V
Protéique (recombinante)		Novavax

# Vaccins contre la COVID-19 pour l'instant = Vaccins anti-Spike

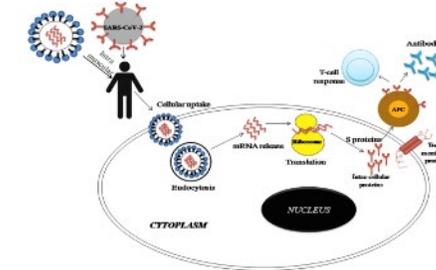


# SARS-CoV-2 : Comparaison cycle de réplication virale et vaccins vectorisés Adénovirus et ARNm



Schematic representation of the mechanism of action of the mRNA vaccine

(From Deva Priya SA et al., Clin Drug Invest 2021)



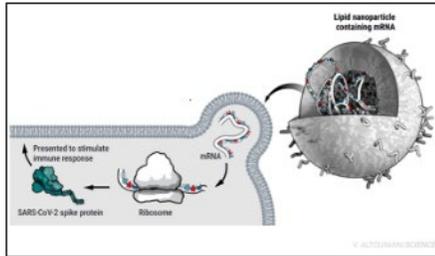
Les ARNm peuvent être changés assez rapidement en cas de mutations affectant l'efficacité » vaccinale

# Innombrables publications

## Plan : idées forces

- ▶ **Ces vaccins marchent et marchent très bien** (tous en tous cas ceux qui sont commercialisés en Europe, USA), **certains mieux que d'autres**, cela **dépend des end-points**, du nombre de doses et des **variants**
- ▶ Après une **dose de vaccin**, **l'efficacité** de ces vaccins est **comparable**
- ▶ Les **vaccins à ARNm** constituent un vrai **tournant** en médecine
- ▶ Les **variants** connus à ce jour restent « **sensibles** » **aux vaccins** si l'on considère les formes graves, pas les formes asymptomatiques, pauci-symptomatiques, modérées
- ▶ Dans l'ensemble il y a une **relation entre entre les taux d'anticorps anti-spike** (RBD) obtenus (neutralisation mais pas que) et **l'efficacité**
- ▶ Des **réactions secondaires** clairement liées aux vaccins sont maintenant connues pour tous les vaccins
- ▶ Faut-il vacciner les adolescents et enfants ?

# Fabrication plus rapide et plus performante des vaccins à ARNm comparativement aux vaccins classiques



Fabrication biologique classique  
Vaccin viral inactivé

Expansion cellulaire - (4s)

Inoculation virus – récolte - (1s)

Purification – Filtration - (2s)

Inactivation - (1s)

**contrôles biologiques - (4s)**

Formulation ± Adjuvant - (1s)  
Remplissage - (1s)  
Conditionnement - (1s)  
Contrôle qualité - (3s)

~ 18 semaines

~ 1.10<sup>6</sup> doses

Fabrication « chimique »  
Vaccin viral ARNm

Production de la séquence d'ADN  
(Fermentation classique) - (1s)

Amplification  
 $\times 10^{10}$

Extraction - Purification  
Linéarisation de l'ADN - (1s)

Transcription ADN *in vitro*  
en ARN messager – Purification - (1s)

Amplification  
 $\times 10^2$

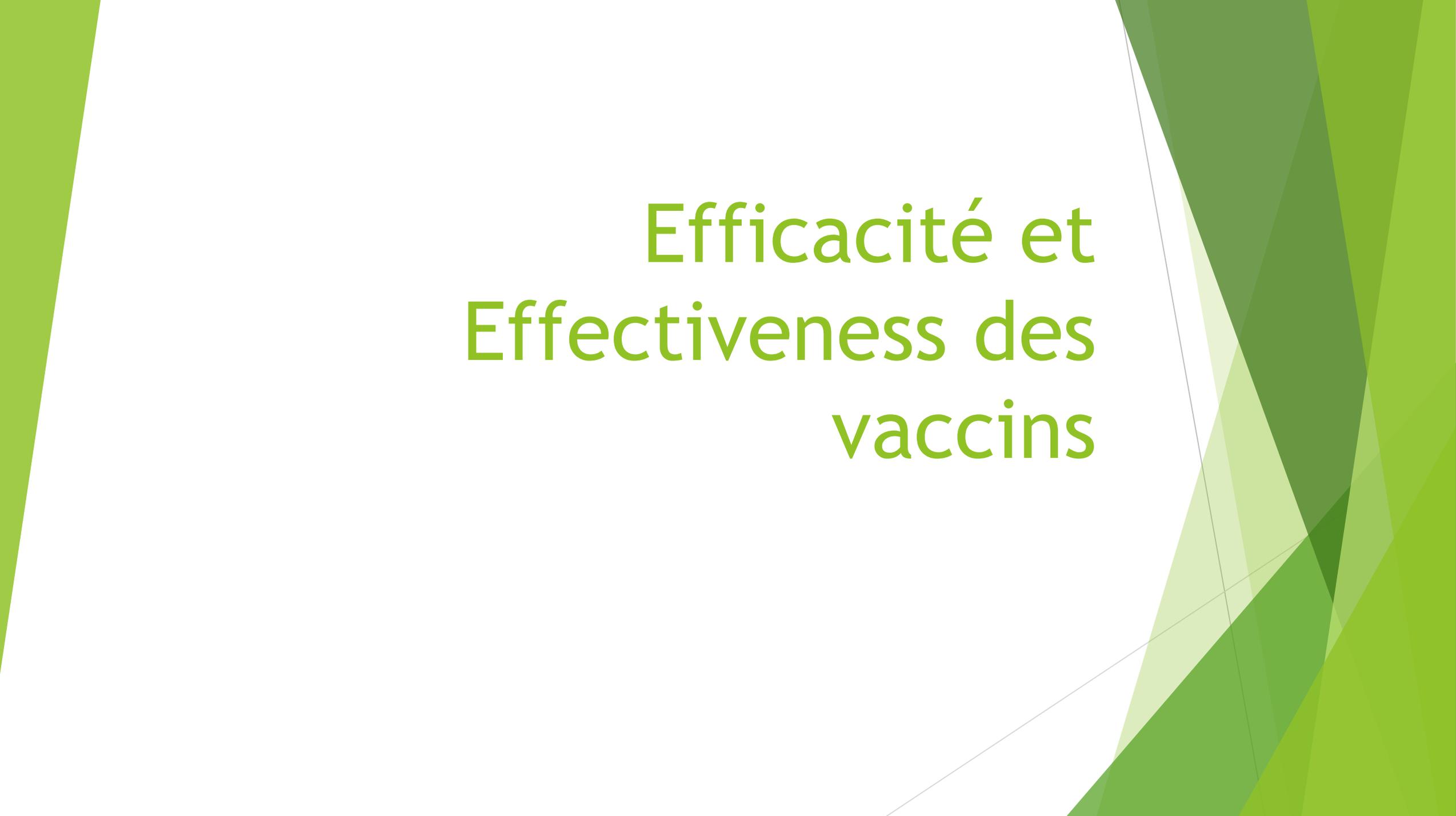
**contrôles physico-chimiques - (2s)**

Formulation - Encapsulation/NPL - (1s)  
Remplissage - (1s)  
Conditionnement - (1s)  
Contrôle qualité - (2s)

~ 10 semaines

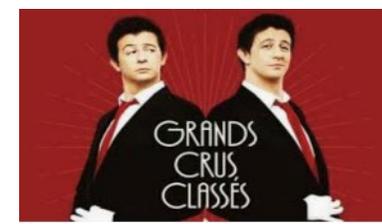
~ 20.10<sup>6</sup> doses

Adapté d'une diapositive de Benoit Soubeyrand

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a dynamic, layered effect. The central text is positioned within a white, trapezoidal area that is part of this layered design.

# Effacité et Effectiveness des vaccins

# Les vaccins à ARNm « Jumeaux »

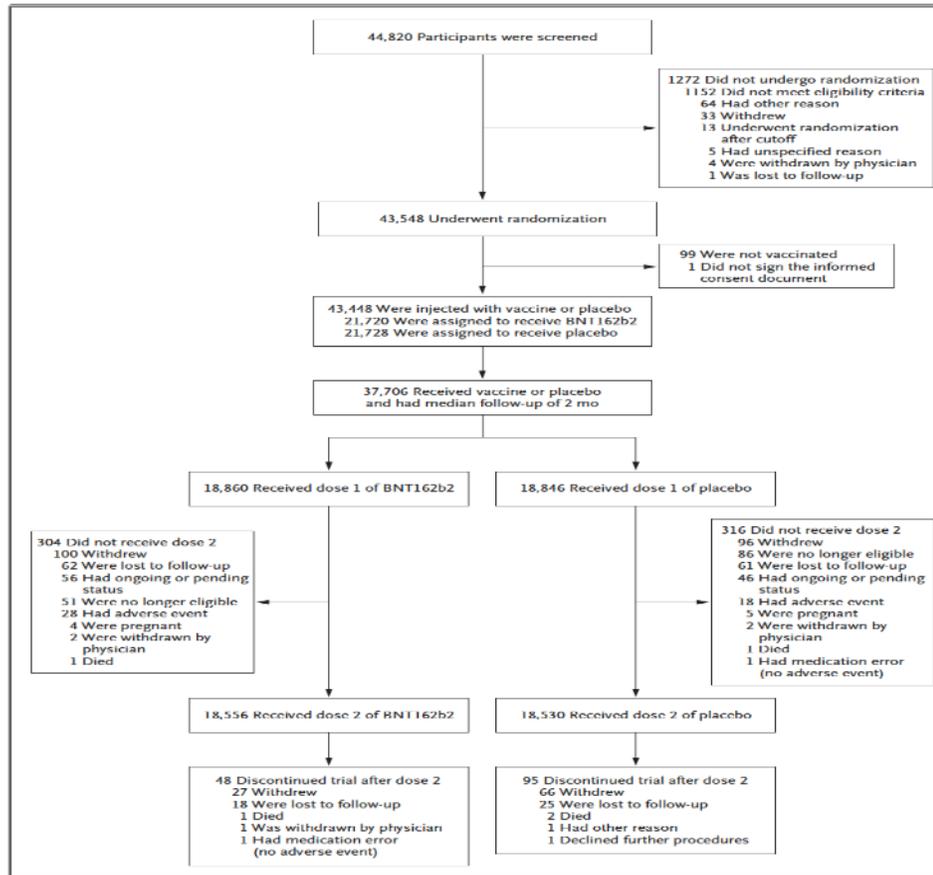


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D.,

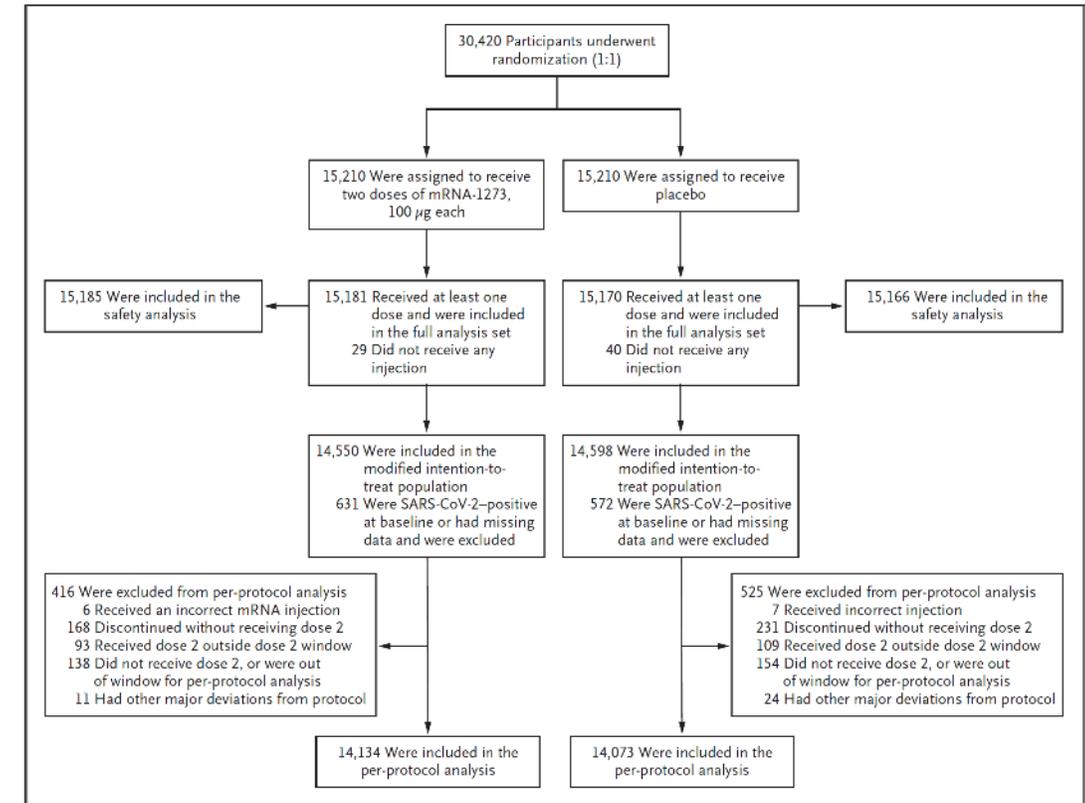


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

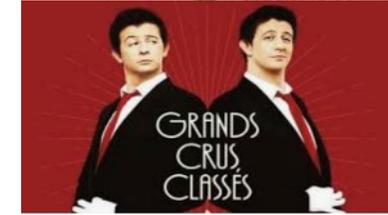
ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, D. Diemert,



# Efficacité des vaccins à ARNm « Jumeaux »



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

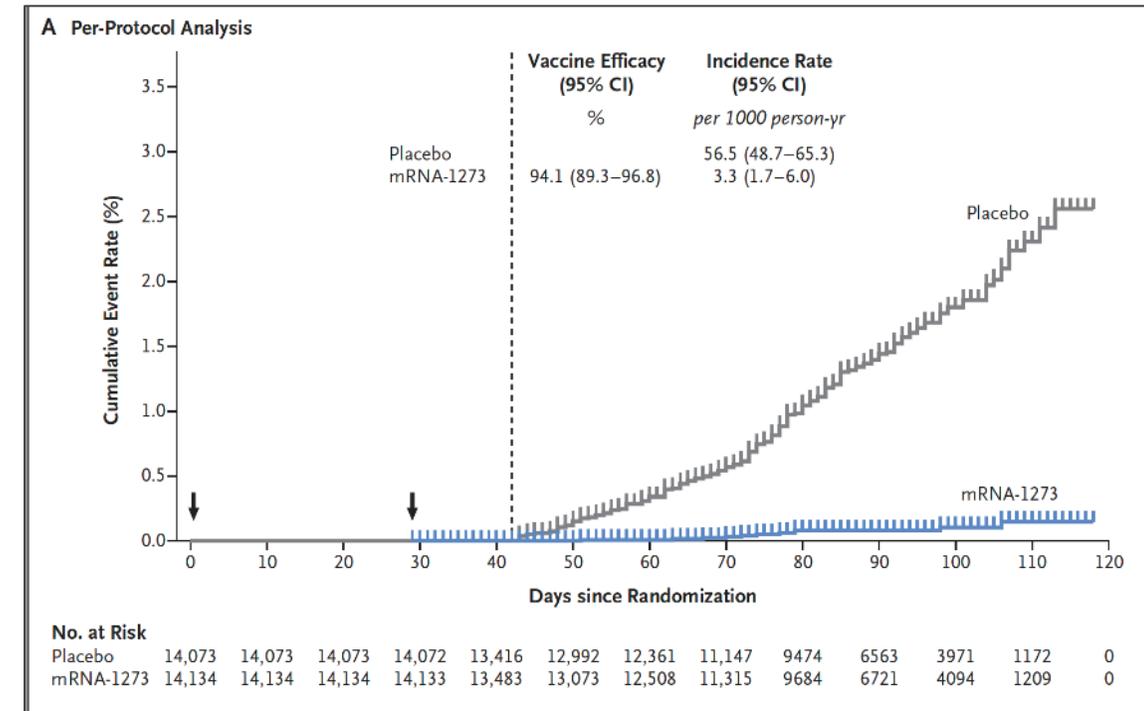
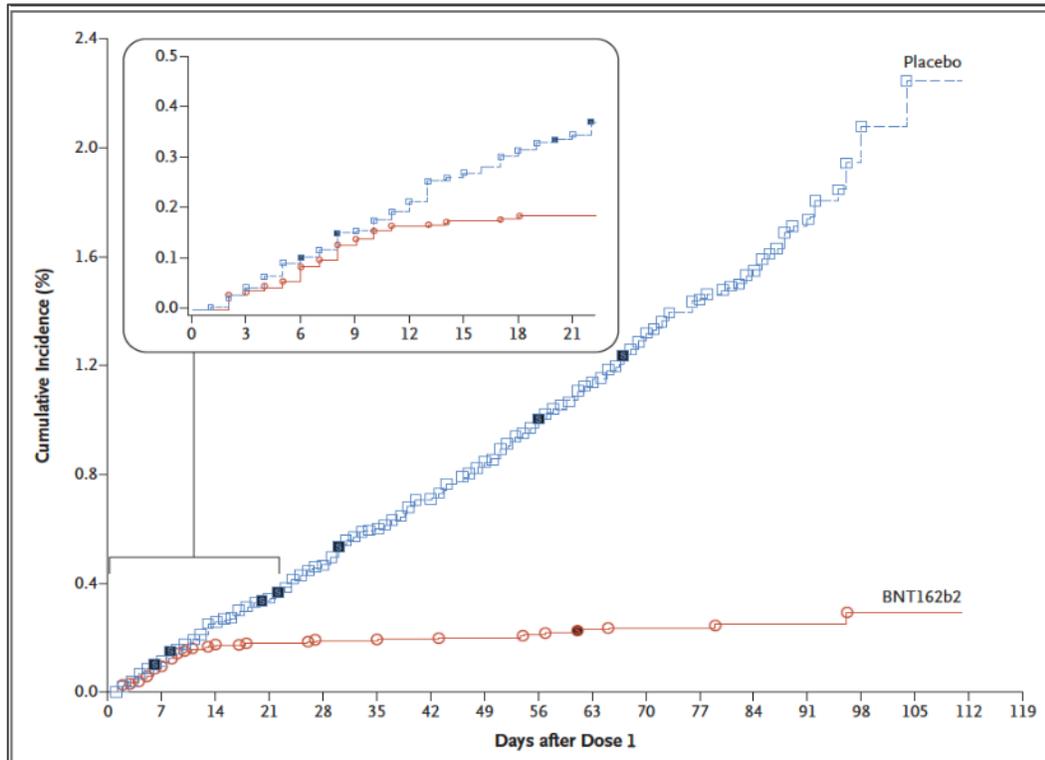
Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D.,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, D. Diemert,



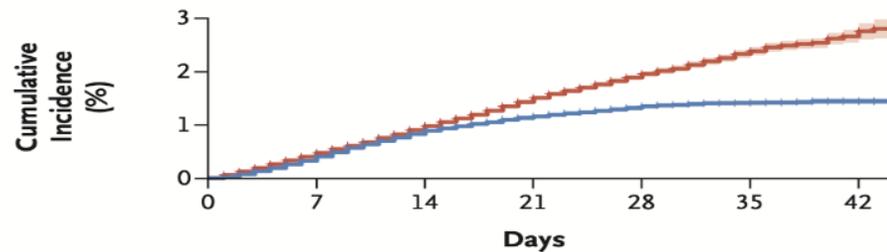
# Effectiveness en Israël

ORIGINAL ARTICLE

## BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

Noa Dagan, M.D., Noam Barda, M.D., Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, M.A.,  
 Shay Perchik, M.A., Mark A. Katz, M.D., Miguel A. Hernán, M.D.,  
 Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D., and Ran D. Balicer, M.D.

### A Documented SARS-CoV-2 Infection



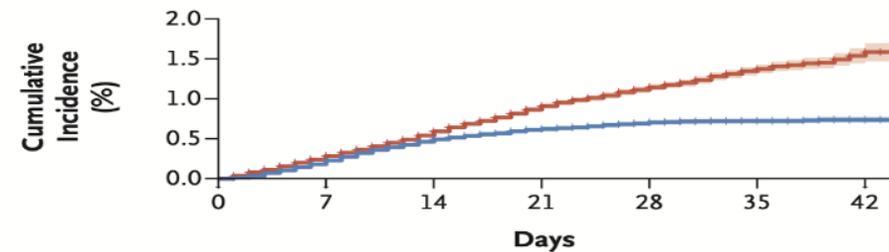
#### No. at Risk

Unvaccinated	596,618	413,052	261,625	186,553	107,209	37,164	4132
Vaccinated	596,618	413,527	262,180	187,702	108,529	38,029	4262

#### Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	2362	3971	5104	5775	6053	6100
Vaccinated	0	1965	3533	4124	4405	4456	4460

### B Symptomatic Covid-19



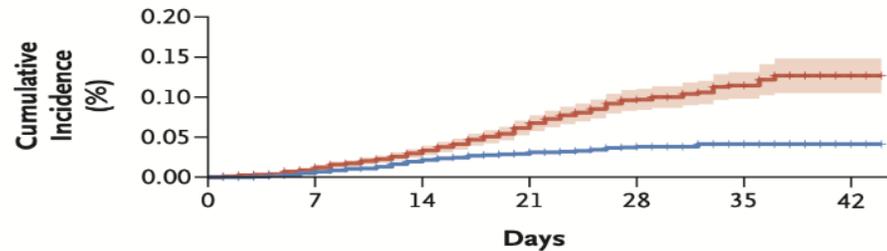
#### No. at Risk

Unvaccinated	596,618	413,768	262,662	187,784	108,242	37,564	4204
Vaccinated	596,618	414,140	263,179	188,740	109,261	38,299	4288

#### Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	1419	2393	3079	3433	3582	3607
Vaccinated	0	1103	1967	2250	2373	2387	2389

### C Covid-19 Hospitalization



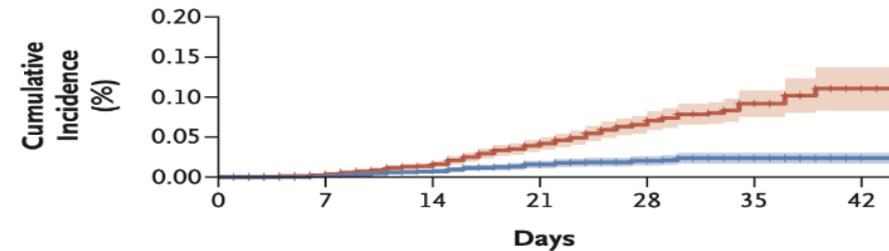
#### No. at Risk

Unvaccinated	596,618	414,865	264,377	189,808	109,867	38,432	4309
Vaccinated	596,618	414,916	264,482	189,972	110,054	38,561	4321

#### Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	58	125	198	244	256	259
Vaccinated	0	31	77	98	108	110	110

### D Severe Covid-19



#### No. at Risk

Unvaccinated	596,618	414,898	264,437	189,874	109,929	38,467	4310
Vaccinated	596,618	414,933	264,516	190,000	110,076	38,571	4322

#### Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	17	57	114	157	171	174
Vaccinated	0	6	26	45	52	55	55

# Efficacité sur les variants

## CORRESPONDENCE

### Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants

**Table 1. Vaccine Effectiveness against Infection and against Disease in Qatar.**

Type of Infection or Disease	PCR-Positive Persons		PCR-Negative Persons		Effectiveness (95% CI)*
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
	<i>number of persons</i>				<i>percent</i>
<b>Infection</b>					
PCR-confirmed infection with the B.1.1.7 variant†					
After one dose	892	18,075	1241	17,726	29.5 (22.9–35.5)
≥14 days after second dose	50	16,354	465	15,939	89.5 (85.9–92.3)
PCR-confirmed infection with the B.1.351 variant‡					
After one dose	1329	20,177	1580	19,926	16.9 (10.4–23.0)
≥14 days after second dose	179	19,396	698	18,877	75.0 (70.5–78.9)
<b>Disease§</b>					
Severe, critical, or fatal disease caused by the B.1.1.7 variant					
After one dose	30	468	61	437	54.1 (26.1–71.9)
≥14 days after second dose	0	401	20	381	100.0 (81.7–100.0)
Severe, critical, or fatal disease caused by the B.1.351 variant					
After one dose	45	348	35	358	0.0 (0.0–19.0)
≥14 days after second dose	0	300	14	286	100.0 (73.7–100.0)
Severe, critical, or fatal disease caused by any SARS-CoV-2					
After one dose	139	1,966	220	1,885	39.4 (24.0–51.8)
≥14 days after second dose	3	1,692	109	1,586	97.4 (92.2–99.5)

# Effacité des vaccins sur les variants $\alpha$ , $\beta$ et $\delta$

Vaccine	Efficacy against Virus Strain	
	B.1.1.7 ("Kent")	B.1.617.2 ("Indian")
BNT162b2 (2 doses)	<b>93.4%</b> (90.4-95.5)	<b>87.9%</b> (78-93)
ChAdOx1 (2 doses)	<b>66.1%</b> (54-75)	<b>59.8%</b> (29-77)
1 dose of either vaccine	<b>51.1%</b> (47-55)	<b>33.5%</b> (20.6-44)

Clinical Category	Efficacy $\geq$ 14 days post dose 1	Efficacy $\geq$ 28 days post dose 1
Moderate to severe-critical disease	<b>66.9%</b> (59-73.4)	
Severe-Critical disease	76.7% (54.6-89.1)	85.4% (54.2-96.9)
SOUTH AFRICA (94.5% of strains were the B1.351 variant)		
Moderate to severe-critical disease	<b>52%</b>	64%
Severe-Critical disease	73.1%	81.7%



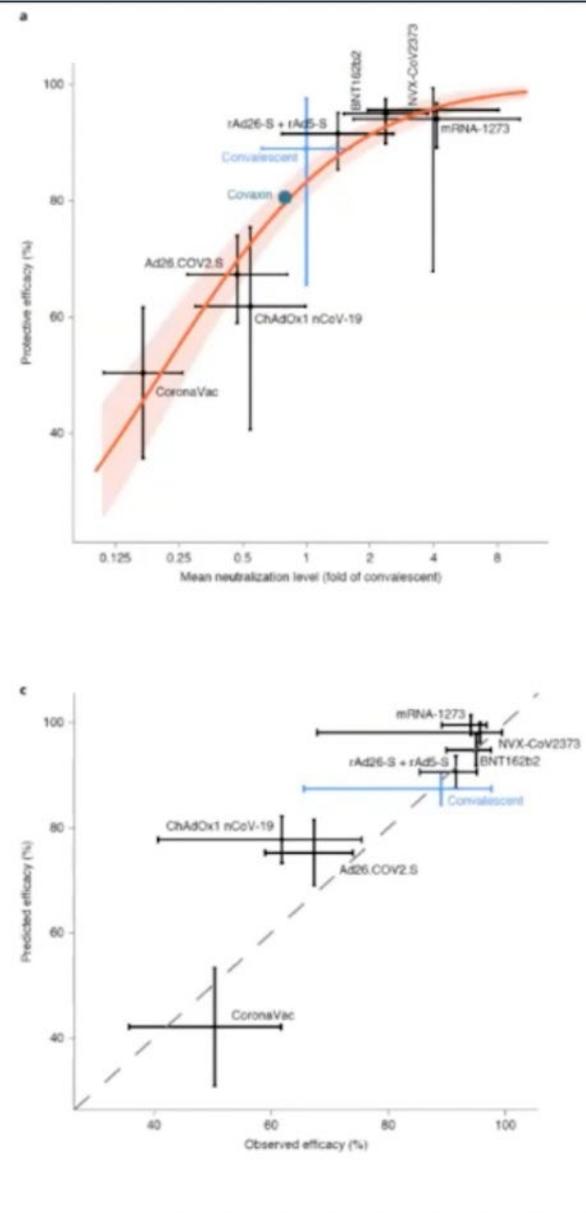
# Corrélations Immunogénicité et Efficacité Clinique



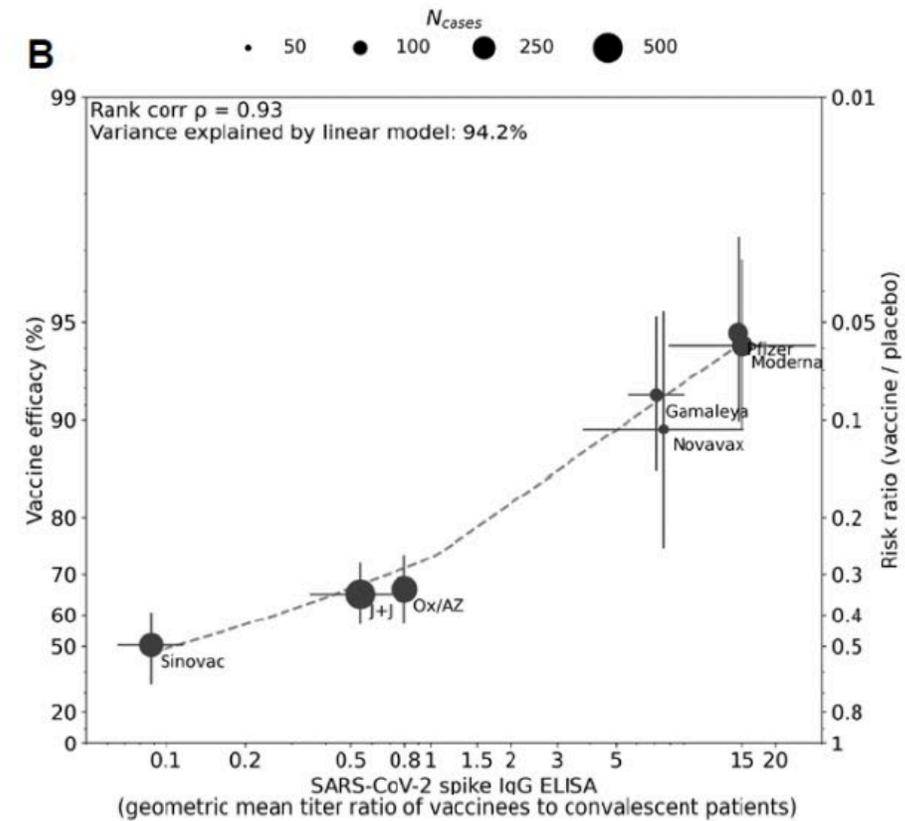
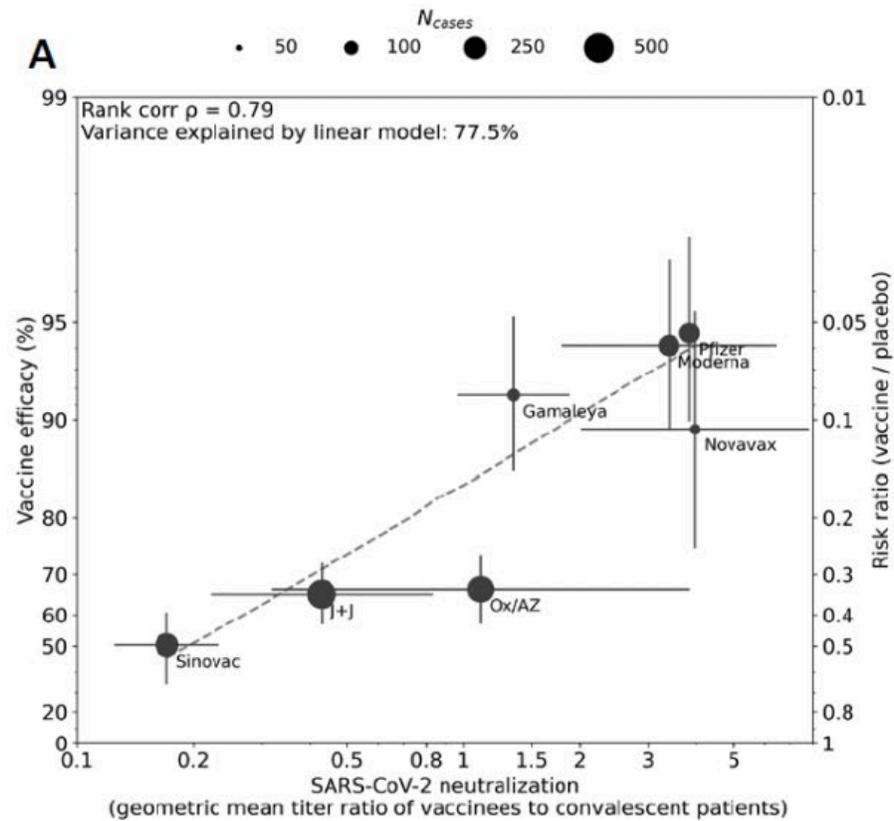
# Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection

David S. Khoury<sup>1,9</sup>, Deborah Cromer<sup>1,9</sup>, Arnold Reynaldi<sup>1</sup>, Timothy E. Schlub<sup>1,2</sup>, Adam K. Wheatley<sup>3</sup>, Jennifer A. Juno<sup>3</sup>, Kanta Subbarao<sup>3,4</sup>, Stephen J. Kent<sup>3,5,6</sup>, James A. Triccas<sup>7,8</sup> and Miles P. Davenport<sup>1,8</sup>

May 17<sup>th</sup> 2021



Earle L et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.17.20200246v1e>



Evènements indésirables  
Effets indésirables  
Réactions secondaires

### Tout ce qui est fréquent, attendu et bénin

- Général : fièvre, céphalées, asthénie, myalgies
- Local : rougeur, gonflement, douleurs

### Tout ce qui est un peu plus rare, mais clairement lié

- Réactions locales à distance de l'injection
- Adénopathies douloureuses

### Les réactions secondaires générales potentiellement graves

- Anaphylaxie : 1/200 à 400.000 doses (vaccins à ARNm)
- Thromboses atypiques et graves (cérébrales, splanchniques, généralisées) associées à une thrombopénie (vaccins vectorisés/adénovirus)
- Élévations transitoires de la tension artérielle
- **Myocardites : Sujet jeunes, deuxième dose, > Garçons (Vaccins à ARNm)**

### Tout une série d'effets indésirables en cours d'exploration

- Zona, réactivation HSV
- Paralysie faciale
- Surdité
- Thrombopénie
- SGB
- Vascularite (Horton »)

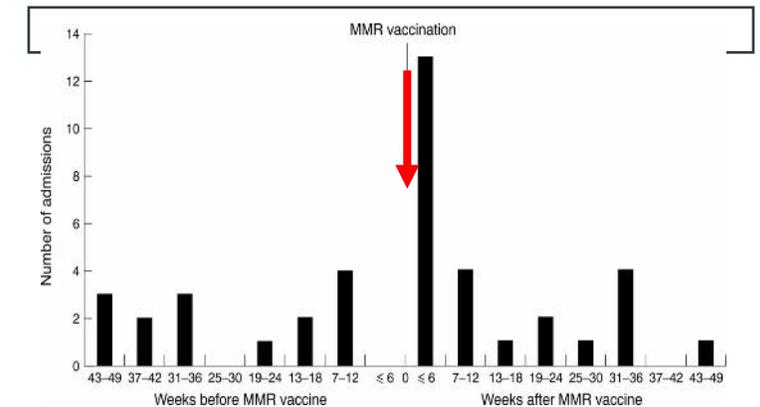
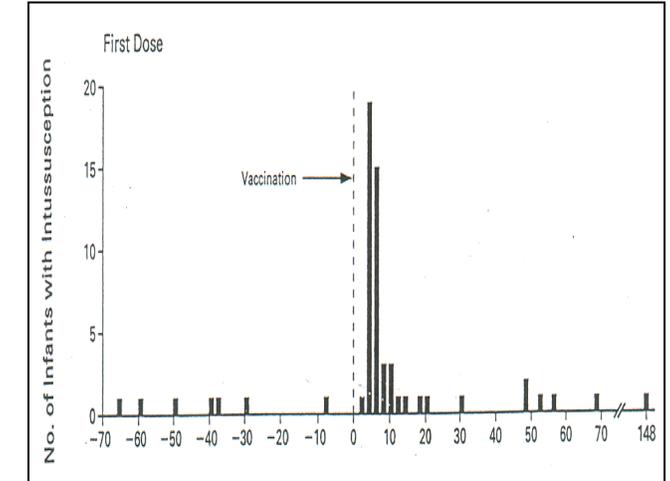
#### Plus fréquents

- Après la maladie
- Sujets jeunes
- Après la première dose pour AZ
- Après la deuxièmes dose pour ARNm

Enregistrement...		ARNm		Vecteur viral		
Nb de vaccinés	Comirnaty (n=23 890 000)	Moderna (n=2 857 000)	Vaxzevia (n=4 545 000)	Janssen (n=184 000)	Hypothèses mécanistiques	
Réactivations Virales (Nb de cas)	Zona (184)/(66)/(130)/ (2)				Stimulation de l'immunité innée, activation Rc TL, cytokines inflammatoires (INF) ? <i>Furer, Rheumatology 2021 ; Bostan J, Cosmet Dermatol.2021.</i>	
	Réactivation HSV, VZV, EBV					
Analogie infection infection SARS CoV2	Paralysie faciale périphérique (181)/(20)/(51)				Stimulation immunité innée (INFα) ? <i>via réactivation virale</i> <i>Soeiro, Therapies 2021</i>	
	Anosmie/agueusie (61)/(6)/(14)				??	
	Surdité (unilat, totale ou partielle) (24)/(14)/(18)				Atteinte cellules endothéliales, Rc ACE2 ? Virale ? <i>(Almufarrij, International Journal of Audiology. 2021)</i>	
Pathologies Auto-immunes ou inflammatoires (poussée ou de novo)	Pseudo-engelures (31)/(1)/(10)				Stimulation immunité innée, rôle INFα ? <i>(Hubich T, JAMA Dermatol. 2021)</i>	
	Thrombopénie thrombosante (25)/(0)				Auto-Ac anti FP4 ; protéine S soluble <i>Vayne, NEJM 2021 ; Kowarz Research Square 2021</i>	
	Thrombopénie, poussée PTI (67)/(3)/(78)				?? <i>Surrisque avec AZ ?? Simpson Nature med 2021</i>	
	Polyradiculonévrite GB (12), myasthénie (8)		PRN-GB (27)		Stimulation de la réponse immune, activation Rc TL 7 et 9, rôle INFα ? <i>Watah, Vaccines 2021 ; Machado, Ann Rheum Dis 2021</i>	
	Vascularite (53)/ Horton (12)		Horton (1) Vascularite (56)			
PPR (11), PAR,		SPA, PAR				
Hémophilie acquise (3)						
Autres	Pericardite, Myocardite (20)/(4)/(34)				??	
	Élévation transitoire de la P Artérielle (576)/ (113)/ (409)/(3)				?? (cytokines INFγ, IL 17) (Caillon 2019) ?	
	Tr du rythme (302)/(46)/(594)				?? (Cytokines inflammatoires (Lee 2011, Ye 2018) ?	
	Saignements cutanéomuqueux (544)/(61)/(437)				?? <i>Surrisque avec AZ ?? Simpson, Nature med 2021</i>	
	EvTE Veineux (541)/(20)/(592) et AVC isch (275)/(6)/(176)				?? <i>Surrisque avec AZ ?? Pottegard BMJ &amp; Simpson, Nature med</i>	

# Vous avez dit « imputabilité »

- Fréquence > attendue
  - Au début : sous déclaration
  - Après : possible sur-déclaration mais retard +++
- Regroupement des cas
  - Par rapport à l'injection
  - Parfois sans augmentation sur le temps du nb de cas
- Plausibilité biologique



- PTI après rougeole :  $\approx 1 / 6'000$
- PTI après rubéole :  $\approx 1 / 3'000$
- PTI après ROR :  $\approx 1 / 30'000$

# Pourquoi la question se pose-t-elle de façon plus aiguë ?

## Les variants

### ➤ Plus transmissibles avec :

- ↑ R0
  - souches initiales 2,5-3
  - Variants alpha, β et gamma 3,5-4,5
  - Variant δ (indien) > 5-6

### ➤ Augmentation de la proportion de la population qu'il faut immuniser

- 60-70 % → 80-90 %

### ➤ Moins sensibles à l'immunité induite par

- La maladie naturelle → une immunité de groupe par la maladie naturelle est une illusion
- Les vaccins → Vaccins de 2<sup>ème</sup> génération

## L'effet démontré sur la transmission des vaccins

# Pourquoi vacciner ?



## Bénéfices individuels



## Bénéfices Collectifs



**COVID-19 → Combien ?**

- De morts
- De séjours en réanimation
- De séquelles
- D'hospitalisations
- De consultations
- De tests



**Combien ?**

- De jours d'école supplémentaires
- De problèmes mentaux et psychiatriques
- De tentatives de suicide
- De décrochages



**Ne pas contaminer les autres**

- Les plus fragiles)...aucun vaccin ne marchera à 100%
- Contrôler l'épidémie
- Diminuer l'émergence de variants ?

**Effets collatéraux +  
Envisager plus sereinement la rentrée 2021/2022 dans les collèges et lycées**

## Poids de la COVID-19 en termes d'hospitalisation chez l'enfant ?

Hospitalisations < 18 ANS

≈ 4500 cas pour la période du 02/03/2020 au 25/04/2021

≈ 700 séjours en réanimation



PIMS < 18 ANS

≈ 500 cas pour la période du 02/03/2020 au 25/04/2021

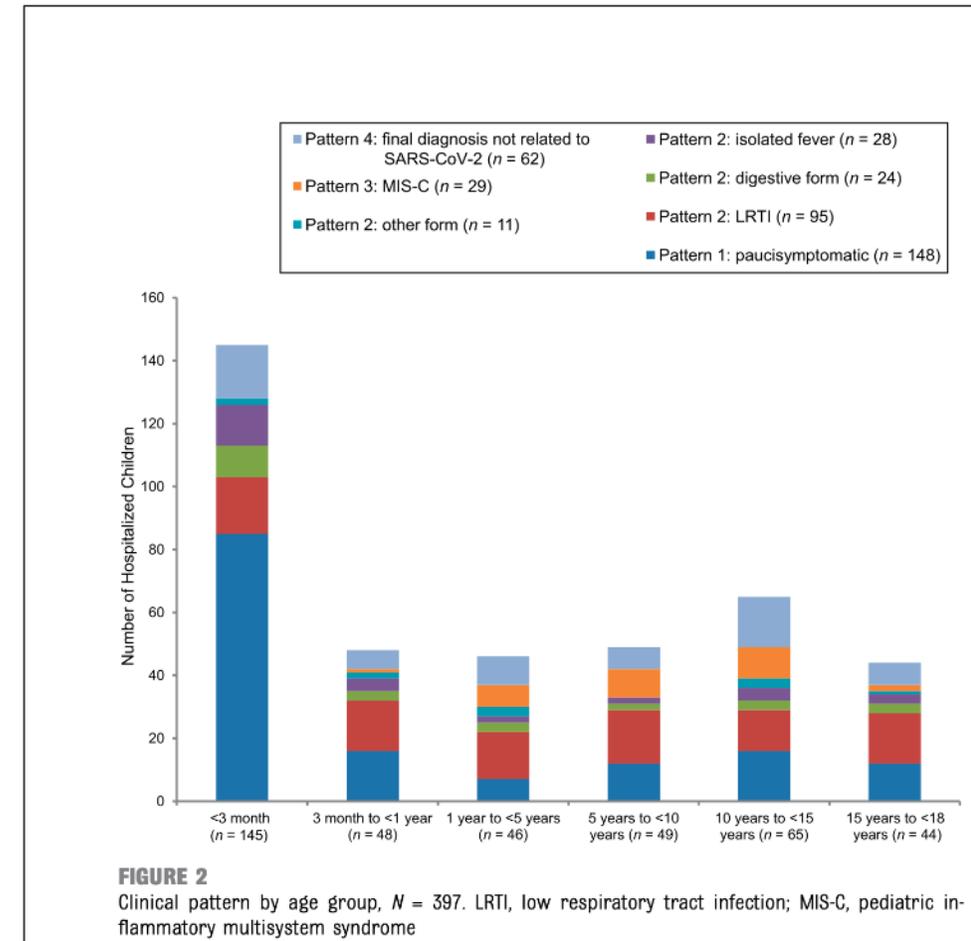


# Poids de la COVID-19 en termes d'hospitalisation chez l'enfant

## Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection

Naïm Ouldali, MD, PhD,<sup>a,b,c,d</sup> David Dawei Yang, MD,<sup>e</sup> Fouad Madhi, MD,<sup>d,f</sup> Michael Levy, MD, PhD,<sup>g</sup> Jean Gaschignard, MD, PhD,<sup>h</sup> Irina Craiu, MD,<sup>h</sup> Tamazoust Guiddir, MD,<sup>h</sup> Cyril Schweitzer, MD, PhD,<sup>i</sup> Arnaud Wiedemann, MD, PhD,<sup>i</sup> Mathie Lorrot, MD, PhD,<sup>j</sup> Anne-Sophie Romain, MD,<sup>j</sup> Aurélie Garraffo, MD,<sup>k</sup> Hervé Haas, MD,<sup>k</sup> Sébastien Rouget, MD,<sup>m</sup> Loïc de Pontual, MD, PhD,<sup>n</sup> Camille Aupiais, MD, PhD,<sup>n,o</sup> Alain Martinot, MD, PhD,<sup>p</sup> Julie Toubiana, MD, PhD,<sup>q</sup> Laurent Dupic, MD,<sup>r</sup> Philippe Minodier, MD,<sup>s</sup> Manon Passard, MD,<sup>t</sup> Alexandre Belot, MD, PhD,<sup>u</sup> Corinne Levy, MD,<sup>b,d</sup> Stéphane Béchet, MSc,<sup>b</sup> Camille Jung, MD,<sup>v</sup> Mayssa Sarakbi, MD,<sup>w</sup> Sarah Ducrocq, MD,<sup>x</sup> Nevena Danekova, MD,<sup>y</sup> Imen Jhaouat, MD,<sup>z</sup> Olivier Vignaud, MD,<sup>aa</sup> Nathalie Garrec, MD,<sup>bb</sup> Elisabeth Caron, MD,<sup>cc</sup> Robert Cohen, MD,<sup>b,ddd</sup> Vincent Gajdos, MD, PhD,<sup>ee,ff</sup> François Angoulvant, MD, PhD,<sup>d,gg</sup> on behalf of the investigator group of the PANDOR study

**To cite:** Ouldali N, Yang DD, Madhi F, et al. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection. *Pediatrics*. 2021;147(3):e2020023432

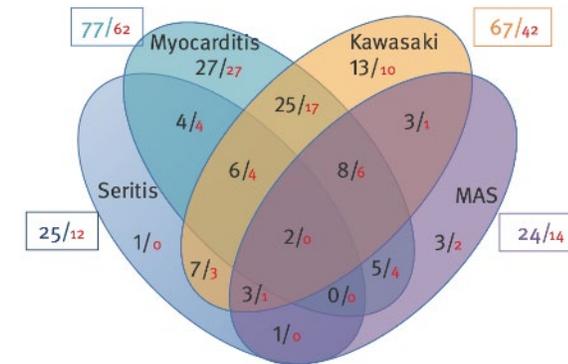
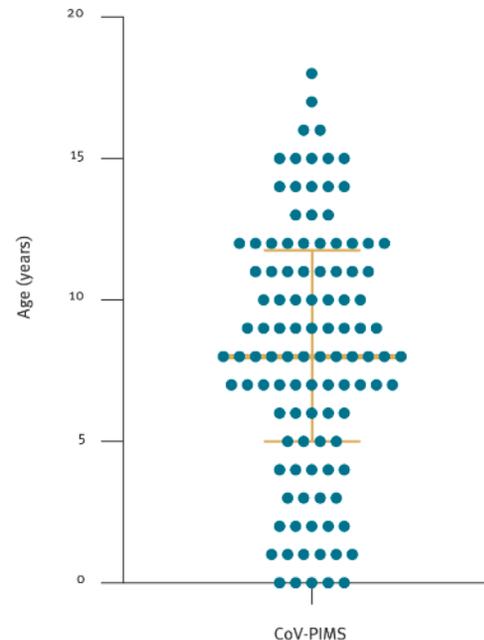


# Poids de la COVID-19 en termes d'hospitalisation chez l'enfant

## SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020

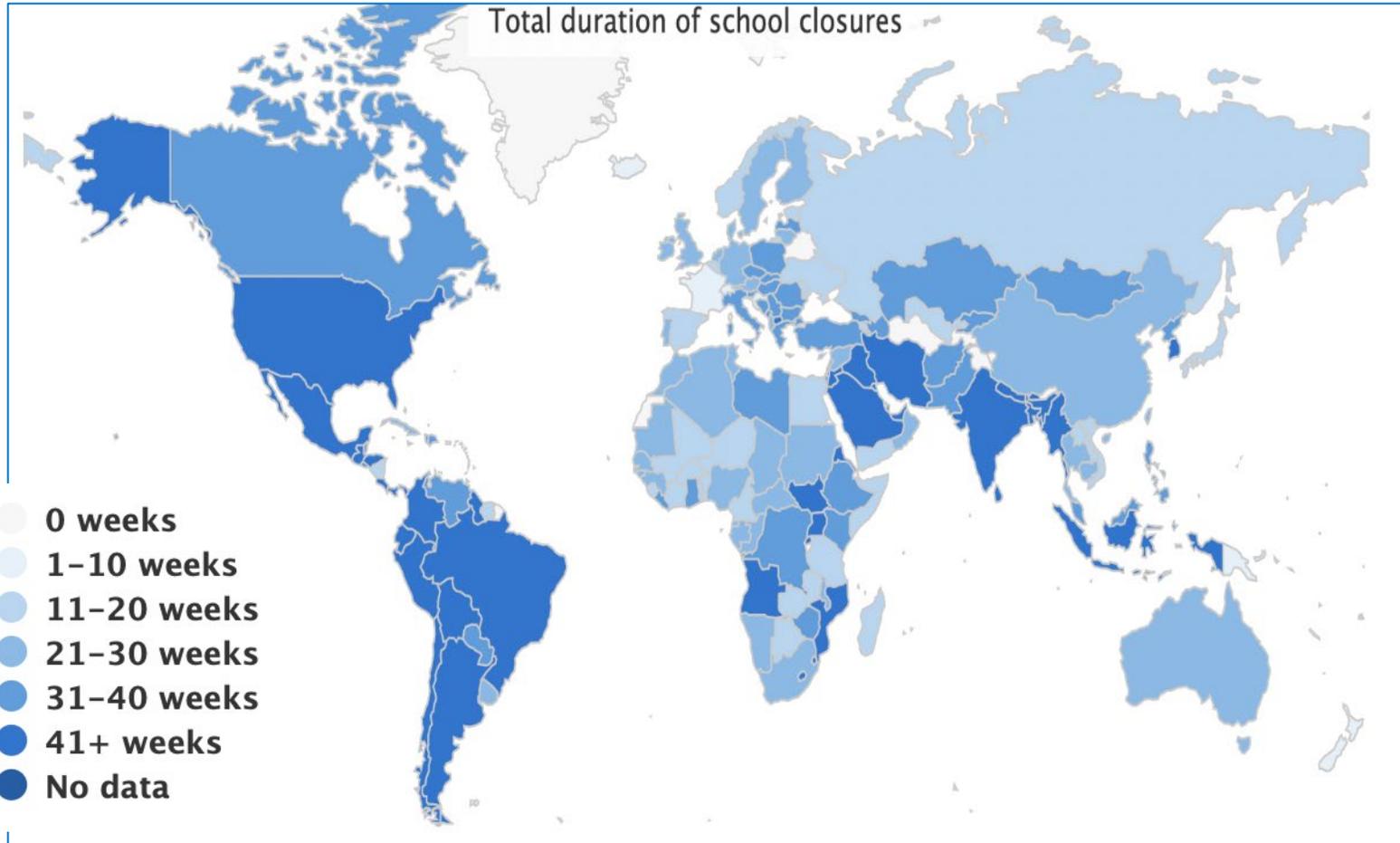
Alexandre Belot<sup>1</sup>, Denise Antona<sup>2</sup>, Sylvain Renolleau<sup>3</sup>, Etienne Javouhey<sup>3</sup>, Véronique Hentgen<sup>4</sup>, François Angoulvant<sup>4</sup>, Christophe Delacourt<sup>5</sup>, Xavier Iriart<sup>6</sup>, Caroline Ovaert<sup>6</sup>, Brigitte Bader-Meunier<sup>7</sup>, Isabelle Kone-Paut<sup>7</sup>, Daniel Levy-Bruhl<sup>2</sup>

1. Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAIzR), Lyon, France
2. Santé Publique France, Agence nationale de Santé publique, Saint-Maurice cedex, France
3. Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), Paris, France
4. Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP), Nice, France
5. Société Française de Pédiatrie (SFP), Paris, France



ALL COV-PIMS (n = 108)

# Les fermetures d'école en 2020 dans le monde



France	10 semaines
Espagne	15 semaines
Portugal	21 semaines
Suède	23 semaines
UK	27 semaines
Allemagne	28 semaines
Italie	35 semaines
Canada	40 semaines
USA	47 semaines

<https://en.unesco.org/covid19/educationresponse#schoolclosures>

## Les fermetures d'école

- ▶ Depuis plusieurs mois, si nous affirmons sur l'analyse de la littérature internationale et nos propres études ainsi que nos observations de tous les jours que **les jeunes enfants < 11 ans sont moins souvent contaminés et transmettent moins facilement le SARS-CoV-2, ce n'est pas le cas pour les adolescents**
- ▶ Mais ce sont probablement eux qui payent le plus **lourd tribut mental, psychique et sanitaire** à la fermeture des écoles
- ▶ La rentrée 2021-2022 ne pourra se faire « sereinement » pour eux qu'avec un **programme vaccinal**

# Corolaires

- S'ils ne sont pas vaccinés → risque que le virus circule chez eux bien plus que chez les adultes  
→ COVID-19 maladie des adolescents et des enfants
- Plus le risque de transmission aux autres augmente est plus la priorité est grande  
→ logique de commencer par les adolescents



# Santé Mentale pendant la pandémie

Tensions dans les familles

Limites des interactions sociales

Confinement

Peur de la maladie

*Haut risque*  
*Parents avec jeunes enfants*  
*Maladies Psychiatriques*

*Jeunes gens*  
*Plus vulnérables*  
*Femmes > hommes*

**Détresse, anxiété, dépression**

# Conséquences

- Suicides ↑
- Dépressions ↑
- Décompensations de pathologie sous-jacente ↑
- Pathologies psychosomatiques ↑ ↑
- Décrochage ↑ ↑
- Temps d'écran ↑ ↑ ↑
- Temps d'activité physique

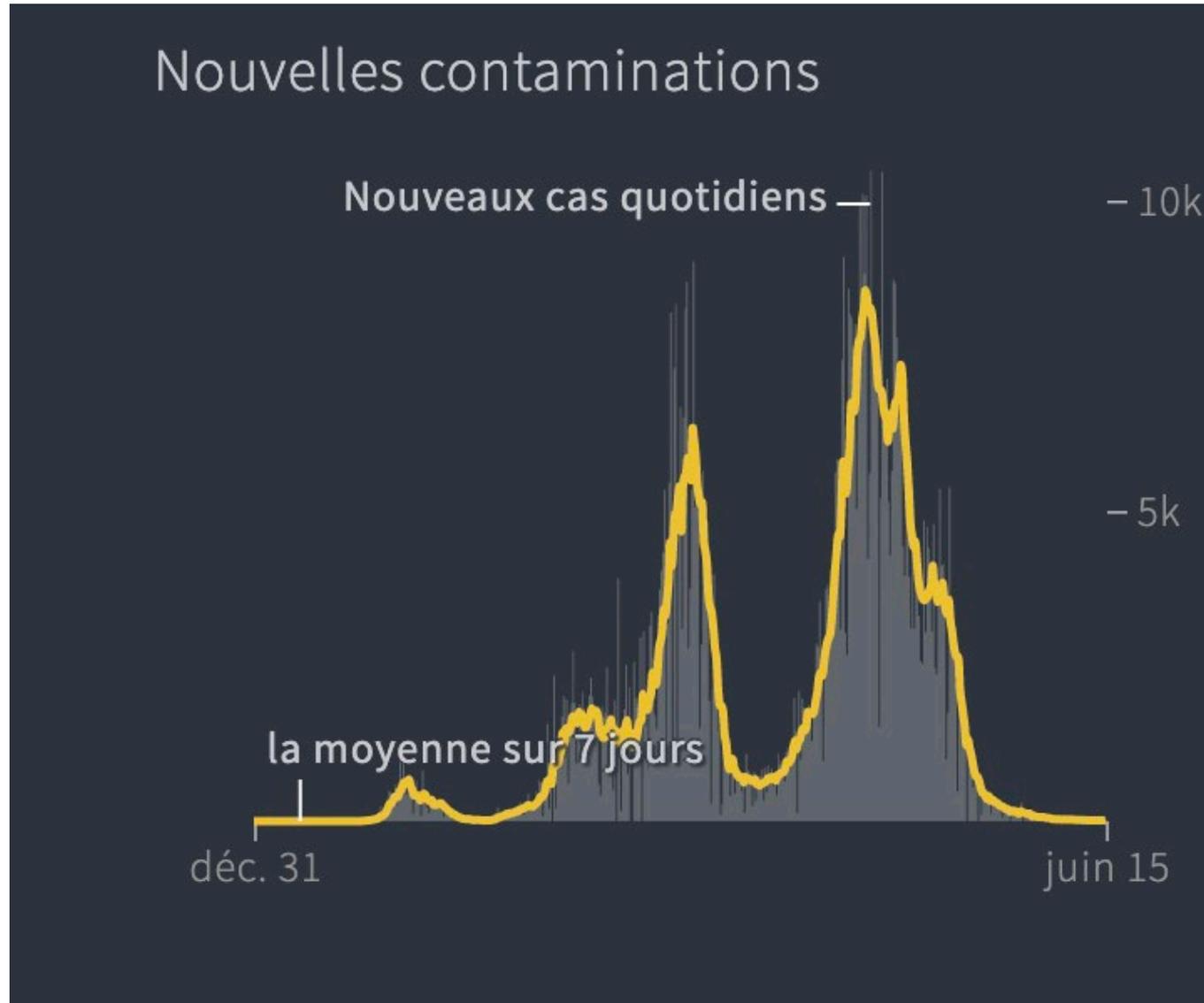
Nos adolescents  
(et nos enfants) ne vont pas bien

# Corolaires



Plus l'effet bénéfique individuel est considéré comme « faible à modéré », plus le niveau de tolérance doit être exigeant

- Nécessaires mais pas suffisants, les EI peuvent être spécifiques à l'adolescent et à l'enfant
  - surveillance spécifique
    - Exemple Pandemrix® et Narcolepsie
    - Surveillance particulière pour les PIMS ?
- Etudes pré-AMM (1000→10.000 patients vaccinés) : Bonne tolérance
- Pharmacovigilance dans les pays qui ont suffisamment de vaccins et qui vont commencer avant nous (Israël, USA, Canada) -> > X 100.000)



Frontières fermées  
Pas de variant «indien»  
Mais le variant  $\delta$  est arrivé après....

Effondrement du nombre de cas en Israël malgré l'ouverture des écoles

# Etude Pfizer-BioNRech : Adolescents

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents

- ▶ Double aveugle versus placebo (1/1), 2 260 sujets de 12-15 ans
- ▶ Tolérance et EI  $\geq$  *Adulte* (Fièvre, réactions locales....)
- ▶ Efficacité clinique Cas de COVID-19 : 18/0
- ▶ Immunogénicité > à celle des adultes jeunes
  - GMT adolescent
  - GMT adulte

Table 3. Vaccine Efficacy against Covid-19 in Participants 12 to 15 Years of Age.\*

Efficacy End Point†	BNT162b2		Placebo		% Vaccine Efficacy (95% CI)‡
	No. of Participants with Event/ Total No.§	Surveillance Time (No. at Risk)¶	No. of Participants with Event/ Total No.§	Surveillance Time (No. at Risk)¶	
Covid-19 occurrence at least 7 days after dose 2 in participants without evidence of previous infection	0/1005	0.154 (1001)	16/978	0.147 (972)	100 (75.3–100)
Covid-19 occurrence at least 7 days after dose 2 in participants with or without previous infection	0/1119	0.170 (1109)	18/1110	0.163 (1094)	100 (78.1–100)

Table 2. SARS-CoV-2 Serum Neutralization Assay Results 1 Month after Dose 2 of BNT162b2 among Participants without Evidence of Infection.\*

Age Group	No. of Participants	Geometric Mean 50% Neutralizing Titer (95% CI)†	Geometric Mean Ratio (95% CI), 12 to 15 Yr vs. 16 to 25 Yr‡
12–15 yr	190	1239.5 (1095.5–1402.5)	1.76 (1.47–2.10)
16–25 yr	170	705.1 (621.4–800.2)	—

comme Hépatite B, Papillomavirus, Hépatite A...permettant d'envisager des schémas vaccinaux comportant des dosages moindres ? moins de doses ?

## Et après...?

### ▶ Moderna :

- ▶ 3732 ados de 12 à 18 ans
- ▶ Rando 2/1 → 2500 vaccinés Moderna
- ▶ Efficacité <https://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2021/05/06/moderna-covid-vaccine-teens-050621.full.pdf>
  - ▶ 100% 2 doses
  - ▶ 93 % dès 1 dose

AMM d'ici le 1<sup>er</sup> Juillet ?

### ▶ Astra ?

Données contradictoires sur les études en cours

### ▶ Johnson & Johnson ?

Données contradictoires sur les études en cours



# Et les myocardites post-vaccinales ?

**TABLE 1.** Characteristics of the Described Cases

Case	Age	Gender	Symptoms After 1st/2nd Vaccination	Days From Vaccination to Symptoms	Symptoms	Maximum CRP Level (mg/dL)	Maximum Troponin Level (ng/dL)	NT-pro-BNP (pg/mL)	COVID-19 Serology	ECG Finding	Echocardiography Finding	Length of Hospitalization (d)
1	17.1	Male	2nd	3	Chest pain	2	1332	238	NA	Mild ST elevation, RBBB	Normal	4
2	16.2	Male	2nd	1	Chest pain	4.6	2205	726	Positive anti-S	Diffuse ST elevations	Normal function, mild pericardial effusion	6
3	16.8	male	2nd	2	Chest pain cough	3.3	3130	631	NA	ST elevation in leads I, II, AVF, V4-V6, ST depression in leads V1, AVR. ICRBB	Borderline function FS 28%	6
4	16.3	Male	2nd	3	Chest pain nausea	5.6	1649	571	Positive anti-S	ST elevations in leads V2-V6, PR depression on lead II	Normal function, minimal AI, mild PI, mild pericardial effusion	4
5	17.5	Male	2nd	1	Chest pain headache	9.2	13,720	NA	Positive anti-S negative anti-N	ST elevations on V3-V6	Normal, FS 33%	5
6	16.6	Male	1st	2	Chest pain dyspnea diarrhea fever	3.6	2482	NA	Positive anti-S negative anti-N	ST elevations on leads II, III, V5	Normal	5
7	17.6	Male	2nd	3	Chest pain dyspnea	3.6	252	NA	Positive anti-S	Normal	Normal function, small pericardial effusion	3

AI indicates aortic insufficiency; AVF, augmented vector foot; AVR, augmented vector right; CRP, C-reactive protein; FS, fractional shortening; ICRBBB, incomplete right bundle branch block; NA, data not available; NT-pro-BNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PI, pulmonary valve insufficiency; PR, P wave to R wave interval; RBBB, right bundle branch block.

7 cas rapportés dans « PIDJ »

7 garçons 14-19 ans

6, 2<sup>ème</sup> dose

7, 1 à 4 j après



# Et les myocardites post-vaccinales ?

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of seven cases of symptomatic myocarditis after dose #2 of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
<b>Age (years)</b>	16	19	17	18	17	16	14
<b>Sex</b>	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male
<b>Race/Ethnicity</b>	White	White	White	White	Latino	White	White
<b>Weight (kg)</b>	68	68	71	69	64	71	92
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24	19	21	21	19	22	28
<b>Exposure to COVID-19 in 14 days prior to illness onset</b>	None	None	None	None	None	None	None
<b>Time between vaccine dose #2 and symptom onset (days)</b>	2	3	2	2	4	3	2
<b>Total hospital LOS (days)</b>	6	2	2	4	5	3	4
<b>ICU LOS (days)</b>	4	None	None	4	5	2	2
<b>Symptoms Upon Presentation</b>							
<b>Chest pain</b>	Present	Present	Present	Present	Present	Present	Present
<b>Other pain</b>	Bilateral arm pain	Myalgias	Bilateral arm pain, numbness, paresthesia	--	Bilateral arm pain, abdominal pain	--	--
<b>Fever</b>	38.3° C by history	Subjective, chills	--	Subjective	Subjective	--	38.3° C by history
<b>Fatigue</b>	Present	Present	--	Present	--	--	--
<b>Other</b>	Nausea, vomiting, anorexia, headache	Weakness	--	Nausea	Nausea, vomiting, anorexia, SOB, palpitations	SOB	SOB

--:Not present; Kg: kilograms, BMI: Body Mass Index, LOS: Length of Stay; ICU: Intensive Care Unit; SOB: Shortness of breath.

7 cas rapportés dans « *pediatrics* »

7 garçons 14-19 ans

7, 2<sup>ème</sup> dose

7, 2 à 4 j après

<file:///Users/Robert/Desktop/Myocardite%20post%20pfizer%20peds.2021-052478.full.pdf>



**Table 1**

Clinical and laboratory summary of the study population.

No.	Age/sex/ Time of presentation	ECG	Peak CRP* Peak Troponin-T* Serology** RT-PCR ***	COVID-19 status1. RT-PCR.2. nucleocapsid antibodies3. Spike protein antibodies	TTE	Coronary imaging	Cardiac MRI
<b>Case 1</b>	24 y, male, 72 h after receiving the 2 <sup>nd</sup> dose of the vaccine	Diffuse ST elevation Inverted T lead III	CRP - 58.1 mg/L; Troponin T - 589 ng/L; Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	Normal study	NA	T2 sequence showed mild myocardial edema of the basal septum and inferolateral wall. Subepicardial and mid myocardial LGE of the same affected segments
<b>Case 2</b>	20 y, male, 24 h after 2 <sup>nd</sup> vaccine	Sinus tachycardia ST elevation V2-6	100.0 mg/l Troponin T - 1062 ng/l Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	LVEF-50-55% Apical hypokinesis	CT Angiography: NCA	T2 sequence showed mild myocardial edema with LGE in the subepicardial region of the basal and middle anterolateral and inferolateral walls
<b>Case 3</b>	29 y, male, 48 h after receiving the 2 <sup>nd</sup> dose of the vaccine	Diffuse PR depression Diffuse ST elevation	CRP - 86.0 mg/L Troponin T - 876 ng/L Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	Normal study	NA	T2 sequences showed mild diffuse myocardial edema and LGE of the basal, inferolateral, anterolateral and anteroseptal walls
<b>Case 4</b>	45 y, male, 16 days after receiving the 1 <sup>st</sup> dose of the vaccine	ST elevation: I, aVL, V3-5 Inverted T, ST depression: III, aVF	CRP - 56.2 mg/L Troponin T - 392 ng/L Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. negative 3. positive	LVEF-50-55%	Coronary angiogram: NCA	LVEF 50-55% T2 sequence showed subepicardial edema of the middle anterolateral, inferolateral and of the apical anterior walls with LGE of the affected walls
<b>Case 5</b>	16 y, male, 24 h after receiving the 2 <sup>nd</sup> dose of the vaccine	ST elevation V2-4	CRP - 1.6 mg/L Hs troponin-I 14350 ng/L Serology - negative RT-PCR - negative	1. negative 2. nonreactive 3. positive	Normal study	NA	Normal LV size LVEF 59% T2 sequence show midmyocardial and subepicardial edema of the basal inferolateral and middle anterolateral segments. LGE present in the same segments
<b>Case 6</b>	17 y, male, 72 h after receiving the 2 <sup>nd</sup> dose of the vaccine	ST elevation I II aVL, V2-6 S <sub>I</sub> Q <sub>III</sub> T <sub>III</sub>	CRP - 54.7 mg/L Troponin T 1130 ng/L Serology - negative RT-PCR - negative	1. Negative 2. Nonreactive 3. positive	Normal study	NA	T2 sequence showed subepicardial edema of the basal inferolateral, middle inferolateral and infero-septal and apical lateral, anterior and inferior walls. LGE present in the same segments and mid-myocardial enhancement of the middle inferolateral and anterolateral and apical anterior and lateral walls. Findings consistent with myo-pericarditis.

6 cas rapportés

6 garçons  
15 et 45 ans

5, 2<sup>ème</sup> dose

6, 1 à 4 j après



8 cas rapportés  
dans « PIDJ »

8 garçons

7, 2<sup>ème</sup> dose

7, 2 à 4 j après

10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913

**Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination**

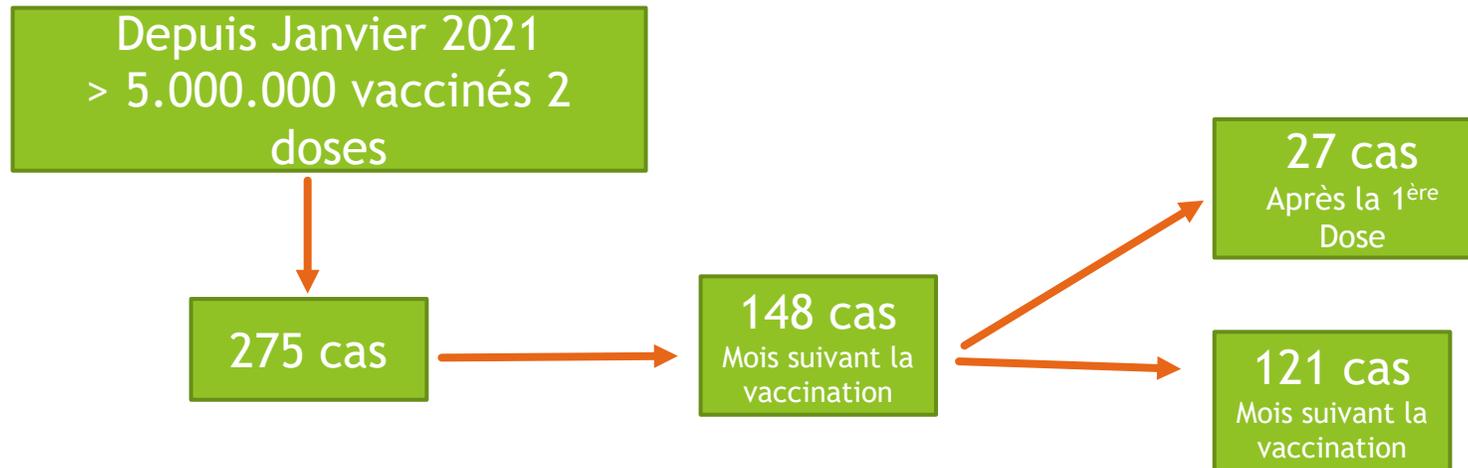
Running Title: *Larson & Ammirati, et al.; Myocarditis and BNT162b2, mRNA-1273 Vaccinations*

Patient		Vaccine received	Day of presentation	Presenting symptom(s)
1	22 y male Caucasian (US)	mRNA-1273	3 days after 2 <sup>nd</sup> dose	Fever, chills, myalgia on day +1, followed by chest pain day +3
2	31 y male, Caucasian (US)	mRNA-1273	3 days after 2 <sup>nd</sup> dose	Fever, chills, myalgia on day +1, chest pain, shortness of breath on day +3
3	40 y male, Caucasian (US)	BNT162b2	2 days after 1 <sup>st</sup> dose	Chest pain
4	56 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	3 days after 2 <sup>nd</sup> dose	Chest pain
5	26 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	3 days after 2 <sup>nd</sup> dose	Cough, fever on day +1, chest pain on day +3
6	35 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	2 days after 2 <sup>nd</sup> dose	Fever on day +1, chest pain on day +2
7	21 y male, Caucasian (Italy)	BNT162b2	4 days after 2 <sup>nd</sup> dose	Fever on day +1, chest pain on day +4
8	22 y male, Asian (US)	mRNA-1273	2 days after 2 <sup>nd</sup> dose	Chest pain on day +2

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on June 23, 2022



# Myocardites post-vaccinales



Profil : Homme, jeune (16-30 ans)  
Evolution favorable pour tous

INCIDENCE : 16-24 ans : 1/6000 (population générale (5/100.00))

<https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-06-02/israel-finds-probable-link-between-pfizer-shot-and-myocarditis>

<file:///Users/Robert/Desktop/Myocardite%20post%20pfizer%20peds.2021-052478.full.pdf>

## *Myocarditis and pericarditis cases after a second COVID-19 shot Males*



<b>Age group</b>	<b>COVID-19 vaccine second doses administered</b>	<b><u>Expected heart inflammation cases</u></b>	<b><u>Observed cases</u></b>	
12–17 years	2,039,871	0–4	128	1/13.000
18–24 years	4,337,287	1–8	219	1/13.000
25–29 years	3,625,574	1–7	59	1/80.000
30–39 years	8,311,301	2–16	61	1/120.000
40–49 years	8,577,766	2–16	34	
50–64 years	16,255,927	3–31	18	
65+ years	18,041,547	3–35	11	

## Myocarditis and pericarditis cases after a second COVID-19 shot Females



<b>Age group</b>	<b>COVID-19 vaccine D2 administered</b>	<b>Expected heart inflammation cases</b>	<b>Observed cases</b>
12–17 years	2,189,726	0–2	19    1/100.000
18–24 years	5,237,262	1–6	23    1/200.000
25–29 years	4,151,975	0–5	7
30–39 years	9,356,296	2–18	11
40–49 years	9,927,773	2–19	18
50–64			

A ce jour, L'EMA

demandent d'autres analyses pour conclure à l'existence d'une relation de cause à effet avec les vaccins à ARN et examineront si d'autres mesures réglementaires sont nécessaires.

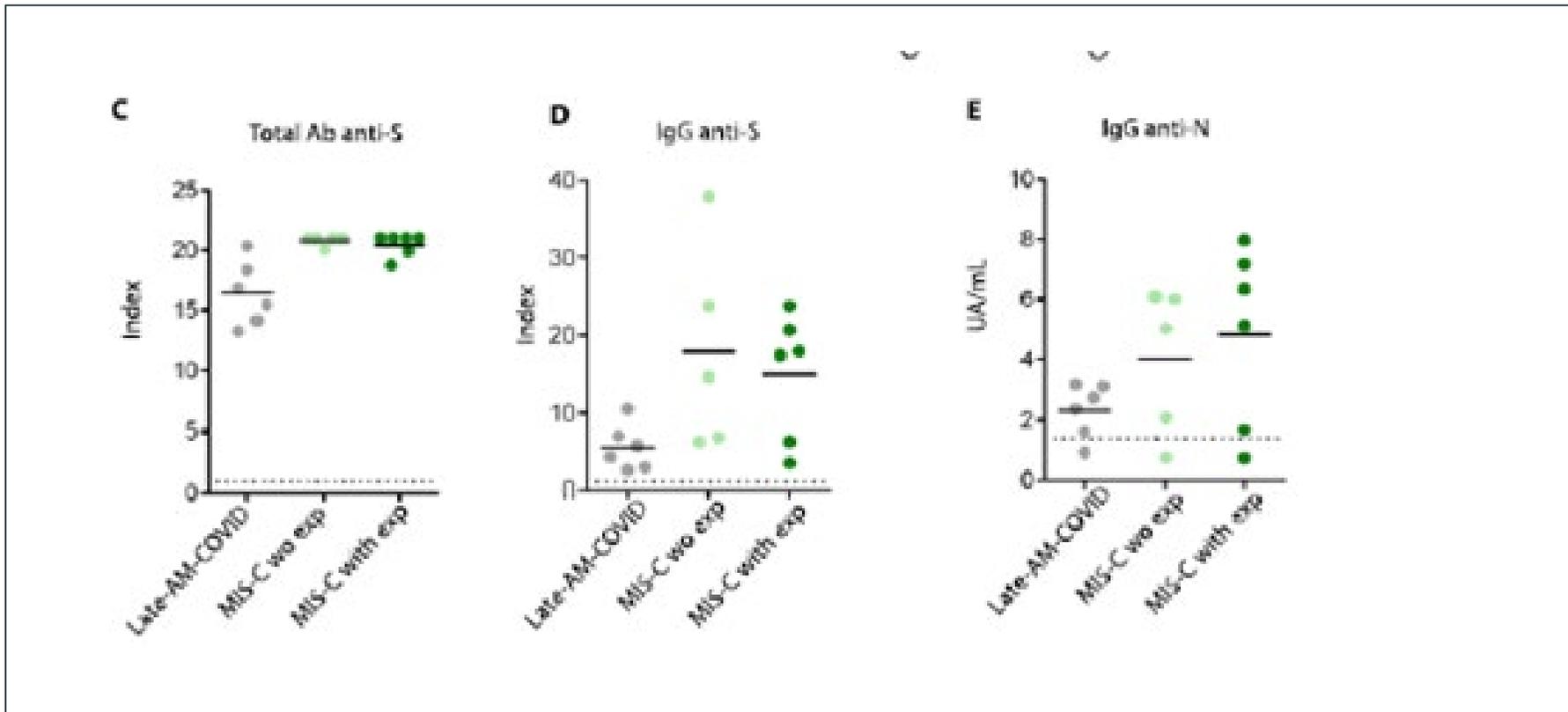


Ces résultats (en attendant des données plus complètes) doivent amener à discuter :

- De l'importance de la **sérologie pré-vaccinale et TROD** dans les centres de vaccination pour **les sujets jeunes**, chez lesquels prédominent de nombreuses formes pauci ou asymptomatiques : si une dose est suffisante, autant n'en faire qu'une.
- De la **sensibilisation des médecins et des parents-patients** pour dépister tôt les myocardites post-vaccinales car les signes initiaux sont relativement bénins.
- De la modification éventuelle du schéma vaccinal des sujets jeunes en mettant en place une surveillance et des études adaptées.
  - Une seule dose chez tous les adolescents du fait de leur excellente immunogénicité ?
  - Une recommandation en nombre de doses différenciée entre filles et garçons ?

*Des questions qui devraient obtenir des réponses dans les semaines ou mois à venir.*

# Myocardite des PIMS: inquiétude supplémentaire



Myocardites fréquentes  
Ac anti-spike très élevés

# Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans

RECOMMANDATION VACCINALE - Mis en ligne le 03 juin 2021

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

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

Ouvrir très rapidement la vaccination :

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

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

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



Paris, le 09 juin 2021

**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*

Le risque de transmettre la Covid est donc faible chez l'enfant de moins de 10 ans, mais semble assez proche, chez les adolescents, de celui qui a été mesuré chez les jeunes adultes. Garder ouverts les écoles, les collèges et les lycées permet de garantir l'égalité de l'accès à l'éducation et à une alimentation équilibrée pour certains et permet les liens sociaux indispensables à la construction de l'individu, en particulier chez l'adolescent. Ces arguments pourraient être en faveur de l'ouverture de la vaccination aux 12-18 ans<sup>13</sup>. Cependant, si la vaccination leur était présentée comme leur seule chance de retour à une vie normale, cette pression effective poserait la question de la validité de leur consentement.

Assurer aux adolescents de plus de 12 ans un consentement libre et éclairé au vaccin implique en effet de leur assurer dans le même temps que d'autres stratégies sont mises en œuvre, en cas de rebond épidémique compte tenu de l'évolutivité de la situation sanitaire, de manière à épargner leur mode de vie, d'éducation, de relations et de liberté dont, comme pour tous les Français, quel que soit leur âge, ils ont besoin pour leur vitalité et qui soient alors considérées proportionnées au regard du risque représenté par le virus dans cette tranche de la population.

# Vaccination des Adolescents : Oui mais

## ▶ Dès maintenant pour

- ▶ Ados à risque
- ▶ Entourage immunodéprimé
- ▶ Convenance (voyage notamment)

Est-ce qu'ils en ont envie ?

La vaccination des ados nécessite

- L'accord des parents
- Leur accord

## ▶ Pour les autres

- ▶ Si ce n'est pas un prétexte pour ne pas mieux vacciner les adultes
  - ▶ Si on vaccinait bien les adultes, y aurait-il besoin de vacciner les adolescents?
  - ▶ Si on vaccine les ados, cela restera insuffisant si les adultes ne sont pas mieux vaccinés
- ▶ Avoir des données « consolidées » de pharmacovigilance
  - Rapport bénéfice/risque
  - Fille ≠ de Garçons ?
- ▶ Sérologie pré-vaccinale pour « éviter » les 2<sup>ème</sup> doses
- ▶ 1 dose chez l'adolescent ?

## Et les enfants plus jeunes ?



### ► Réponses immunitaires ≠ peuvent être différentes

→ Crainte d'une exacerbation de la maladie type PIMS : incidence 1/10.000 après la maladie ?

→ Il y a aussi des cas de PIMS chez les jeunes adultes, si cela devait être un problème, on l'aurait vu

Il n'y a pas de biomarqueur connu pour prédire une réponse immunitaire qui mène au PIMS.

L'hypothèse la plus probable que la vaccination protège

### ► Etudes d'immunogénicité et de portage >>> d'efficacité clinique

(fréquence des formes asymptomatiques et pauci-symptomatique)

### ► Surveillance +++ de la tolérance :

- Tolérance excellente
- Plus de vaccin vectorisé « adénovirus » en occident à l'étude chez l'enfant ou l'adolescent

### ► Associations vaccinales

# Dans que ordre ?



1) Les Ados



2) Les 6-10 ans



3) Les 2-6 ans



4) Les moins  
de 2 ans

