

Avis n°2022.0064/AC/SESPEV du 15 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des enfants de 6 mois à 4 ans à risque de formes sévères de Covid-19 ou appartenant à l'entourage des personnes immunodéprimées

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 décembre 2022,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu la saisine de la Direction générale de la santé (DGS) en date du 7 novembre 2022.

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

Contexte :

Le vaccin COMIRNATY des laboratoires BioNTech et Pfizer a été le premier vaccin à obtenir une AMM européenne conditionnelle, le 21 décembre 2020¹, pour l'immunisation active de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Une extension d'indication a été obtenue chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans le 31 mai 2021², puis chez les enfants âgés de 5 à 11 ans avec une nouvelle posologie (COMIRNATY 10 µg/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable) le 26 novembre 2021³.

Une extension de l'AMM du vaccin COMIRNATY aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans a été octroyée le 20 octobre 2022⁴. Dans ce contexte, la HAS a été saisie par la DGS le 7 novembre 2022 afin d'évaluer la place de la vaccination des enfants de 6 mois à 4 ans dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19, en particulier chez les plus vulnérables et ceux susceptibles d'être vaccinés au regard de leur contact régulier avec des personnes fragiles.

La HAS a pris en considération :

1. Données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance du vaccin COMIRNATY (3 µg)

¹ 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/medicines/human/EPAR/comirnaty#authorisation-details-section>

² 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

³ European Medicines Agency. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11, 25 november 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>

⁴ Décision d'exécution de la commission européenne du 20.10.2022 modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «Comirnaty - tozinaméran, Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la

Covid-19» octroyée par la décision C(2022) 7342(final) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf

Les données soumises à l'EMA ayant permis le 19 octobre 2022⁵ d'obtenir un avis favorable du CHMP concernant l'utilisation de COMIRNATY (3 µg) pour la vaccination active des enfants âgés de 6 mois à 4 ans :

- Les données **d'immunogénicité** de l'étude C4591007, étude prospective multicentrique sur une population pédiatrique randomisée pilotée par le laboratoire Pfizer aux Etats-Unis, en Finlande, Pologne, Espagne et Brésil, qui montrent que la primovaccination complète induit des réponses immunes robustes contre la souche SARS-COV-2 originale :
 - **Chez les 6 à 23 mois vaccinés** (n = 82) sans antécédent d'infection, avec une proportion de 100 % de séroconversion, il a été montré une élévation de la moyenne géométrique des concentrations d'anticorps d'un facteur 68,4 (IC 95 % : 58,2 ; 80,4) entre la veille de la 1^{ère} dose et un mois après la 3^{ème} dose par rapport au placebo (n = 49). Ces données sont comparables à celles obtenues chez les 16 – 25 ans, sans antécédent d'infection avec un taux de séroréponse de 98,8 % (IC 95 % : 95,8 ; 99,9), après un schéma vaccinal complet avec le vaccin COMIRNATY 30µg⁴ (170 adultes vaccinés vs. 38 placebos, étude C4591001) qui montrent une élévation d'un facteur 55,3 (IC 95 % : 49,6 ; 61,6) ;
 - **Chez les 2 à 4 ans vaccinés** (n = 141) sans antécédent d'infection, avec une proportion de 100 % de séroconversion, il a été montré une élévation de la moyenne géométrique des concentrations d'anticorps d'un facteur 73,3 (IC 95 % : 66,3 ; 81,1) entre la veille de la 1^{ère} dose et un mois après la 3^{ème} dose. Ces résultats sont significativement supérieurs au groupe placebo (n = 57). Ces données sont comparables à celles obtenues chez les 16 – 25 ans, sans antécédent d'infection, après un schéma vaccinal complet avec le vaccin COMIRNATY 30µg⁴ qui montrent une élévation d'un facteur 55,3 (IC 95 % : 49,6 ; 61,6).
- L'analyse de **l'immunogénicité a également été faite contre les variants circulants Delta et Omicron**. Une élévation significative de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants pour les 2 variants, entre la veille de la 1^{ère} injection et un mois après la 3^{ème} dose, a été démontrée dans toutes les tranches d'âge ayant reçu le vaccin.
- **Contre le variant majoritaire au moment de l'étude (Omicron Ba.1)**, une élévation du titre moyen d'un facteur 7,8 (IC 95 % : 6,0 ; 10,2) a été montrée chez les 6 à 23 mois (n = 32) et d'un facteur 5,9 (IC 95 % : 5,1 ; 8,9) chez les 2 à 4 ans (n = 34). Le groupe adulte de 18 à 55 ans (n = 40) comparé a reçu un schéma vaccinal complet avec COMIRNATY 30 µg + 1 dose de rappel et montre une élévation de la moyenne des titres d'anticorps neutralisants d'un facteur 26,7 (IC 95 % : 20,2 ; 35,2).
- Les taux des titres d'anticorps neutralisants étaient plus importants dans le groupe d'enfants **ayant un historique d'infection à SARS-CoV-2** que ce soit à l'inclusion ou à 1 mois post schéma vaccinal.
- L'analyse **d'immunogénicité** de la population évaluable (personnes sans preuve d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2) comprenait des données provenant de 82 enfants de 6 à 23 mois et de 141 enfants de 2 à 4 ans (3 µg), où l'on a évalué l'immunopontage des réponses immunitaires humorales après la deuxième dose et la troisième dose et les réponses immunitaires humorales après la deuxième dose chez 170 personnes de 16 à 25 ans qui ont participé à l'essai clinique de Phase 2/3 où l'efficacité potentielle du vaccin a été évaluée (30 µg). Pour tous les groupes d'âge, les évaluations de l'immunogénicité comprenaient la moyenne géométrique des titres (MGT) des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 ancestral (souche de référence USA-WA1/2020) et les taux de séroréponse (TSR) un mois après la deuxième dose et un mois après la troisième dose. Les critères de non-infériorité préétablis pour le rapport de la moyenne géométrique des titres (RMGT) d'anticorps entre les groupes de comparaison étaient une estimation ponctuelle supérieure à 0,8 et la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % supérieure à 0,67. Sous réserve du respect des critères de non-infériorité du RMGT, le succès statistique de l'immunopontage a été déclaré si la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence des TSR était supérieure à -10 %.
- Les données **d'efficacité** de l'étude de phase 1/2/3 C4591007 où les participants étaient randomisés pour recevoir 3 doses de vaccin COMIRNATY monovalent de 3 µg/dose ou un placebo, entre le 07 février 2022 et le 29 avril 2022. Au total 4 526 participants ont été inclus dans la cohorte (répartis selon un ratio 2 : 1 entre produit actif et placebo) afin d'évaluer l'efficacité vaccinale à partir de 7 jours après la 3^{ème} injection. Une efficacité vaccinale **contre les infections symptomatiques** (EV) de 80,3 % (IC 95 % : 13,9 ; 96,7) a été constatée toutes tranches d'âge confondues de 6 mois à 4 ans sans antécédent d'infection, après 3 doses.

⁵ European Medicines Agency. EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age, 19 October 2022. Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>

Il est à noter que l'effectif avant l'injection de la première dose était de 4 526 participants, mais que seuls 1 456 participants ont reçu une troisième dose, soit une perte de 68,8 % des effectifs entre l'injection de la première dose et l'injection de la troisième dose. Cette perte est expliquée par un amendement au protocole initial ajoutant une troisième dose au bout de huit semaines, par rapport aux deux doses de 3 µg prévues initialement. Les pertes d'effectifs découlent de patients perdus de vue ou de patients dont l'aveuglement a été levé avant la fin du protocole (soit J+7 post schéma vaccinal complété).

- **L'efficacité vaccinale relative contre les infections symptomatiques (RVE)** entre une vaccination à 2 doses (n = 4 391) de COMIRNATY monovalent (3 µg) et une vaccination à 3 doses (n = 1 456) de ce même vaccin, mesurée entre le 07 février 2022 et le 29 avril 2022, est de 84 % (IC 95 % : -11,8 ; 98,6) chez les 2 à 4 ans et de 59,4 % (IC 95 % : -459,5 ; 97,1) chez les 6 à 23 mois. Il est à noter qu'il y a eu une perte de 66,8 % des effectifs chez les 2 à 4 ans et de 66,9 % chez les 6 à 23 mois, entre l'injection de la deuxième dose et l'injection de la troisième dose.
- Les données de **tolérance de l'étude C4591007 de phase 1 et de l'étude phase 2/3** chez 4 526 enfants dont 1 776 de 6 à 23 mois et 2 750 de 2 à 4 ans qui montrent un profil de tolérance apparaissant comme satisfaisant. Les événements de « réactogénicité » survenant le plus souvent 1 à 2 jours après la vaccination sont résolus en 1 à 2 jours. La fréquence de ces événements est identique ou plus faible après la 3ème dose. Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés : en phase 2/3, 3 cas de lymphœdèmes sont survenus dans le groupe des enfants vaccinés, aucun dans le groupe placebo. 20 événements d'éruption sont survenus dans le groupe vacciné dont 9 reliés à la vaccination (éruption et éruption érythémateuse), 8 événements d'éruption sont survenus dans le groupe placebo. Ces événements surviennent 1 à 7 jours après la vaccination et sont résolus entre 2 à 6 jours. Dans cette population, 5 cas d'urticaire ont été reliés à la vaccination. En comparaison avec les enfants de 5 à 11 ans de l'étude C4591007 et les adultes (18 à 55 ans) de l'étude C4591001 qui ont reçu une 3ème dose en rappel, l'incidence des réactions locales et systémiques était moindre chez les enfants de 6 mois à 4 ans pour lesquels des données de réactogénicité sont disponibles après l'injection de la 3ème dose. Les EI survenus correspondent au profil d'événements, maladies ou infections attendus chez une population de cet âge. Aucun décès, aucun cas de myocardite ou de péricardite n'a été rapporté.
- Les données de **tolérance sont encore limitées dans la population des 6 mois à 4 ans à risque d'infection sévère à Covid-19**, ne permettant pas d'établir un profil de tolérance spécifique.
 - Chez les enfants de 6 à 23 mois, 4,7 % (n = 84/1 776) avaient une comorbidité, notamment prématurité (1,6 % des vaccinés vs 2 % placebo), asthme (0,8 % des vaccinés vs 0,8 % placebo) et pathologie cardiaque congénitale (0,8 % des vaccinés vs 1,8 % placebo), aucun n'était immunodéprimé ;
 - Chez les enfants de 2 à 4 ans, 12,8 % (n = 352/2 750) avaient au moins une comorbidité reconnue à risque de forme grave de COVID-19, en particulier : asthme (2,8 % des vaccinés vs 4,7 % placebo), handicaps (0,9 % des vaccinés vs 1,4 % placebo), prématurité (1,1 % des vaccinés vs 1,0 % placebo), un participant du groupe recevant le vaccin était immunodéprimé (neutropénie).
- Les **données de sécurité du vaccin COMIRNATY chez 599 457 enfants vaccinés de 6 mois à 4 ans aux Etats-Unis du 18 juin au 21 août 2022** publiées dans l'article de **Hause et al.** ⁶ à partir de données de déclaration :
 - Dans *V-safe* (basé sur le volontariat, *via* un smartphone) : 4 749 enfants de 6 mois à 2 ans et 3 792 enfants de 3 à 4 ans ont déclaré la survenue d'au moins un EI : 900 enfants (19,0 %) âgés de 6 mois à 2 ans et 1 078 enfants (28,4 %) des 3-4 ans rapportaient des EI indésirables locaux dès le lendemain de la première dose, et 2 649 enfants (55,8 %) des 6 mois à 2 ans et 1 220 enfants (32,2 %) des 3-4 ans rapportaient des EI systémiques après la 1ère dose (irritabilité et fièvre étant les plus fréquents) ;
 - Dans VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*, géré par la FDA et les CDC) : 496 enfants de 6 mois à 4 ans ont été déclarés, dont 486 (98 %) EI non graves comme la fièvre

⁶ Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, *et al.* COVID-19 mRNA vaccine safety among children aged 6 months-5 years - United States, June 18, 2022-August 21, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(35):1115-20. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7135a3>

(17,3 %) et l'éruption (10,7 %). Parmi les 10 EI graves, une convulsion fébrile pouvant être liée à la vaccination. Aucun cas de myocardite n'a été rapporté.

- Les données de sécurité du vaccin COMIRNATY publiées dans l'article de **Toepfner et al.**⁷, recueillies rétrospectivement du 14 avril au 09 mai 2022 en Allemagne. Pour obtenir ces données, 2 invitations par e-mail ont été envoyées à 19 000 parents d'enfants ayant été vaccinés hors AMM avec des doses de 3 (n = 1 772), 5 (n=3 119) ou 10 µg (n=2 348) afin de connaître les effets indésirables survenus suite à la vaccination. Ces effets indésirables ont été comparés à ceux observés chez ces mêmes enfants de 6 mois à 4 ans ayant reçu des vaccins non-Covid-19 depuis le 15 janvier 2022. Sur les 19 000 invitations, seules 7 806 réponses ont été retenues (41,1 %). Parmi elles, 7 806 ont eu une dose de vaccin (dont 7 240 analysées après exclusion du fait de données manquantes sur la dose reçue), 7 102 ont reçu 2 doses (dont 6 610 analysées) et 846 ont reçu 3 doses (dont 796 analysées). Les effets indésirables étaient de sévérité nulle ou minimale. 10 événements indésirables graves ont été recueillis, aucun avec une dose de 3 µg. En comparaison avec les vaccins non-Covid-19, le profil de tolérance est globalement similaire. Cependant, les résultats sont à prendre avec précaution : il s'agit d'une étude rétrospective, avec des données recueillies par les parents, 3 doses différentes ont été utilisées et le vaccin a été utilisé hors-AMM.

2. L'évolution épidémiologique récente en France (SpF) chez les enfants de moins de 5 ans^{Erreur ! Signet non défini.}

Les données épidémiologiques récentes chez les enfants de 0 à 4 ans dans la population française disponibles au 01.12.22 sont les suivantes⁸ :

- Taux d'incidence, taux de dépistage et taux de positivité :

En semaine 2022-S47, les taux de positivité étaient en augmentation dans toutes les tranches d'âge scolaire, sauf chez les moins de six ans.

Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés chez les 15-17 ans (435 / 100 000 habitants) et les 11-14 ans (435 / 100 000 habitants) (Figure 1).

Le taux d'incidence pour la tranche d'âge des 0 à 5 ans est de **250 cas/100 000 habitants**.

Tableau 1 – Taux d'incidence (/100 000 habitants) par semaine et par tranche d'âge, 2022-S36 – 2022-S47, France (données SIDEP au 01/12/22), Santé publique France⁹.

	S36	S37	S38	S39	S40	S41	S42	S43	S44	S45	S46	S47
15-17 ans	115	260	350	329	268	250	224	100	93	139	249	435
11-14 ans	161	425	479	345	267	246	222	82	67	112	214	400
6-10 ans	206	404	306	221	215	197	168	65	52	81	155	260
3-5 ans	262	323	152	126	132	113	95	30	34	56	100	135
0-2 ans	151	182	132	130	147	140	123	75	62	73	84	115

⁷ Toepfner N, von Meißner WC, Strumann C, Drinka D, Stuppe D, Jorczyk M, *et al.* Comparative safety of the BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine vs other approved vaccines in children younger than 5 years. JAMA Netw Open 2022;5(10):e2237140. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.37140>

⁸ Santé publique France. Situation épidémiologique liée à la COVID-19 chez les 0-17 ans. Point au 1^{er} décembre 2022. Saint-Maurice : SPF ; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/situation-epidemiologique-liee-a-la-covid-19-chez-les-0-17-ans.-point-au-1er-decembre-2022>

⁹ Il est à noter que les semaines grisées correspondent aux semaines de grève des laboratoires d'analyse médicale et que les données présentées sont probablement sous estimées.

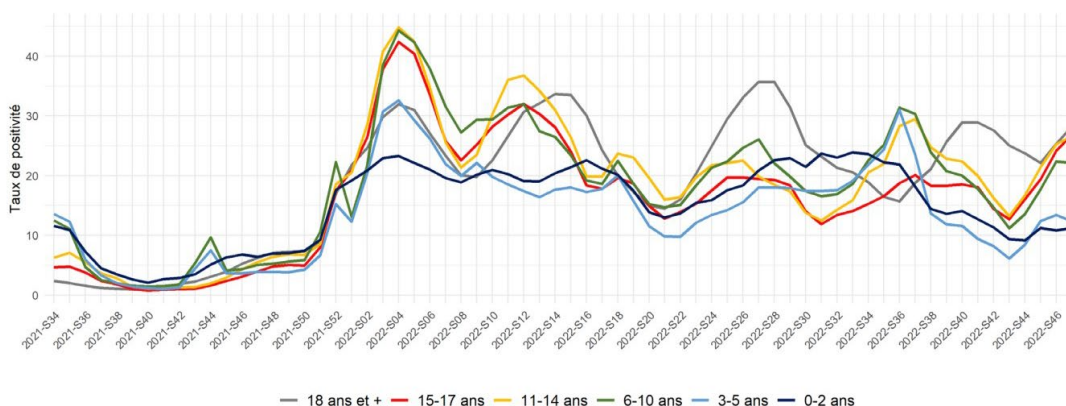


Figure 1 - Taux de positivité par tranche d'âge, S34-2021 - S47-2022, France (données SIDEP au 01/12/22), Santé publique France.

- La séroprévalence chez les 0 à 9 ans était de 74 % en mars 2022 (données SPF).

- Hospitalisations en lien avec la COVID-19 :

Les données présentées ci-dessous **concernent uniquement les hospitalisations pour COVID-19** chez les 0-17 ans. Les patients porteurs du SARS-CoV-2 hospitalisés pour un autre motif ne sont donc pas comptabilisés. Le nombre d'hospitalisations pédiatriques pour COVID-19 était en légère augmentation depuis la semaine 2022-S45.

En semaine 2022-S47, **les enfants de moins d'un an représentaient 70 % de l'ensemble des hospitalisations des 0-17 ans, et 84 % des admissions en services de soins critiques (SSC)**. Depuis la semaine 2022-S43, la part des enfants de moins d'un an, dans l'ensemble des hospitalisations et dans les SSC, dépasse celle observée depuis le début de cette surveillance.

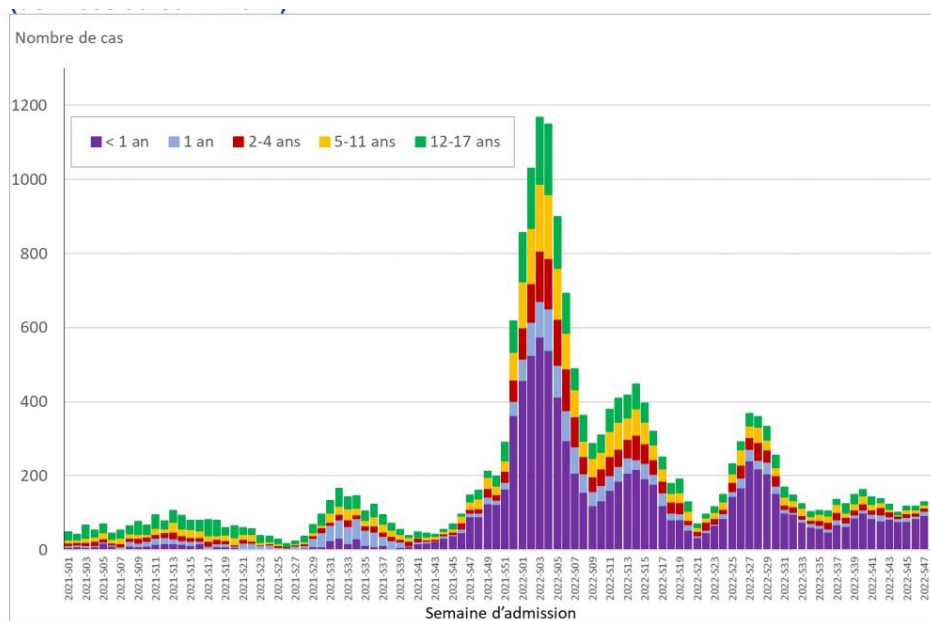


Figure 2 - Enfants hospitalisés pour COVID-19 en France du 01/01/2021 au 27/11/2022 (données SI-VIC au 30/11/2022), Santé publique France.

- Description de cas pédiatriques hospitalisés en services de soins critiques, du 30/08/2021 au 27/11/2022 :

Parmi les données de 372 cas de COVID-19¹⁰ hospitalisés en service de soins critiques pédiatriques sur la période 2021-S35 et 2022-S47, il s'agissait de 163 filles et 209 garçons, âgés de 8 jours à 17 ans (âge médian : 9 mois).

¹⁰ Données du réseau PICURE au 30/11/2022, Santé publique France.

Deux-cent trente enfants (61,8 %) avaient au moins une comorbidité, dont maladie neurologique (80), maladie respiratoire (51), affection cardiaque (31), maladie congénitale (29), drépanocytose (17), asthme (15), déficit immunitaire (13), obésité (8) et diabète (3). Quarante-six enfants étaient âgés de plus de onze ans. Quatorze enfants, dont 12 de 12 ans et plus, étaient vaccinés (15 avec deux doses et un avec trois doses). Parmi les 14 enfants vaccinés, 12 présentaient au moins une comorbidité. Vingt-et-un enfants sont décédés, dont 10 âgés de moins de cinq ans et 5 de dix ans et plus. Le dernier décès a été observé en semaine 2022-S45. **Quinze enfants parmi ces 21 décès (71 %) présentaient des comorbidités.**

Tableau 2 – Description des cas de COVID-19 pédiatriques hospitalisés en services de soins critiques pédiatriques, par période, du 30/08/2021 au 27/11/2022, PIMS et détections fortuites de SARS-CoV-2 exclus (données du réseau PICURE au 30/11/2022).

Période	Semaine	Cas	Avec comorbidités		12-17 ans	Vaccinés	Retour domicile à J7		Décès	
Delta	2021-S35 à 2021-S51	53	22	(42%)	4	0	7	(13%)	5	(9%)
Omicron BA.1	2021-S52 à 2022-S08	158	92	(58%)	21	6	19	(12%)	6	(4%)
Omicron BA.2	2022-S09 à 2022-S23	54	40	(74%)	11	6	3	(6%)	5	(9%)
Omicron BA.4 BA.5	2022-S24 à 2022-S47	107	71	(66%)	10	2	12	(11%)	5	(5%)
Total		372	225	(60%)	46	14	41	(11%)	21	(6%)

Source : réseau PICURE. Exploitation : Santé publique France

Les périodes sont nommées en fonction du variant majoritaire dans les enquêtes Flash.

- Comorbidités des enfants de moins de cinq ans admis en service de soins critiques :

Dans la surveillance PICURE (qui concerne uniquement les cas hospitalisés dans les services de soins critiques pédiatriques), au 30 novembre 2022, **53 % des 264 enfants de moins de cinq ans hospitalisés en SSC pour COVID-19 souffraient d'au moins une comorbidité.**

Ces comorbidités étaient : maladie respiratoire (34), maladie neurologique (29), affection cardiaque (23), maladie congénitale (16), asthme (12), drépanocytose (2), déficit immunitaire (10), diabète (2), obésité (1) et autre (68).

- PIMS (*Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrom*¹¹) :

Le nombre de cas de PIMS signalés du 2 mars 2020 au 27 novembre 2022 à Santé publique France s'élève à 1 171, parmi lesquels 1 081 étaient en lien avec le SARS-COV-2 (données au 29/11/2022). Ce lien était confirmé pour 85 % des cas par une RT-PCR et/ou une sérologie pour SARS-CoV-2 (n = 998). **Depuis la dernière semaine de juillet (2022-S30), le nombre de cas déclarés est de 0 à 2 par semaine. Il était de plus de 25 par semaine lors des principaux pics antérieurs.**

Sur un total de 1 076 PIMS :

- 351 concernaient des enfants de moins de 5 ans ;
- 755 (70 %) étaient associés à une myocardite ;
- 734 (68 %) ont nécessité un séjour en SSC.

Dans la surveillance PICURE (qui concerne uniquement les cas hospitalisés dans les services de soins critiques pédiatriques), **seulement 4 des 51 cas de PIMS chez des enfants de moins de cinq ans souffraient d'au moins une comorbidité (8 %) sans détail sur le type de comorbidité.**

- Mortalité :

Chaque décès d'enfant de moins de 18 ans avec une infection au SARS-CoV-2 déclaré à SpF (SI-VIC ou autre source) fait l'objet d'une investigation auprès des cliniciens afin de déterminer si le décès était en lien avec la COVID-19. Lorsque les enfants présentaient des comorbidités sévères, le lien entre la COVID-19 et le décès était cependant difficile à établir. Dans certains cas, l'infection était de découverte fortuite et le décès était en lien avec un accident ou une autre pathologie.

¹¹ Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique.

Depuis le début de l'épidémie, un total de 113 décès d'enfants de moins de 18 ans avec infection au SARS-CoV2 ont été enregistrés dans la base SI-VIC et les autres sources, dont **51 avaient moins de 5 ans**.

- Comorbidités des enfants de moins de cinq ans décédés :

Parmi les 51 enfants de moins de 5 ans avec infection par le SARS-CoV-2 décédés, **un lien entre l'infection COVID-19 et le décès a pu être établi pour 15** d'entre eux (données au 25/11/2022). Parmi eux, **tous avaient des comorbidités**, on retrouvait notamment :

- Co-infection virale (ex : Adénovirus, grippe) ou bactérienne ;
- Encéphalopathie épileptique sévère ;
- Immunodépression ;
- Prématurité ;
- Neuroblastome médullaire métastatique.

- Acceptabilité de la vaccination chez les moins de cinq ans :

Aucune étude concernant l'acceptabilité de la vaccination SARS-CoV-2, dans un contexte français, dans la population cible des enfants de moins de cinq ans n'a été identifiée lors de la revue de la littérature. Les données de Santé publique France révèlent une couverture vaccinale contre la COVID-19 qui diminue au fur et à mesure que la population est jeune. Cette analyse s'arrête aux enfants de cinq à neuf ans⁸.

3. La liste des pathologies/comorbidités

Sur la base des résultats de la littérature et des recommandations internationales, les comorbidités suivantes ont pu être identifiées comme plaçant les enfants à risque de développer une forme sévère de la maladie¹² :

- Les cardiopathies congénitales ;
- Les maladies hépatiques chroniques ;
- Les maladies cardiaques et respiratoires chroniques (y compris l'asthme sévère nécessitant un traitement) ;
- Les maladies neurologiques ;
- L'immunodéficience pathologique ou induite par médicaments ;
- L'obésité ;
- Le diabète de type 1 et de type 2 ;
- L'hémopathie maligne ;
- La drépanocytose ;
- La trisomie 21.

Au total, environ 250 000 enfants souffrant d'au moins une comorbidité à risque de forme grave de Covid-19 seraient concernés en France au 1^{er} janvier 2021¹³.

4. Les recommandations internationales

A la date de rédaction du présent avis, huit recommandations spécifiques ont été publiées sur l'utilisation de COMIRNATY (3 µg) chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans (cf. Tableau 3).

¹² Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 5-11 ans. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306504/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-chez-les-5-11-ans

¹³ Données issues des effectifs 2021 communiqués par la Caisse nationale d'assurance maladie.

Tableau 3 - Etat des lieux de la recommandation de la primovaccination chez les enfants de 6 mois à 4 ans à l'étranger.

Australie (ATAGI)¹⁴	14 novembre 2022	Immunodépression grave, invalidité et problèmes de santé complexes et / ou multiples qui augmentent le risque de Covid-19 grave	Non recommandé
Canada (CCNI)¹⁵	21 octobre 2022	Modérément à sévèrement immunodéprimés (à raison de 4 doses)	Recommandé
Etats-Unis (ACIP)¹⁶	17 juin 2022	Modérément à sévèrement immunodéprimés	Recommandé
Israël (Ministère de la santé)¹⁷	2022	Enfants à risque de faire une forme grave de Covid-19	Disponible si les parents le souhaitent
Québec (CIQ)¹⁸	20 octobre 2022	Modérément à sévèrement immunodéprimés avec un schéma à 4 doses	Recommandé
Belgique (SHC)¹⁹	16 novembre 2022	Des enfants à risque de développer une forme grave de COVID-19	-des immunocompétents dans une stratégie de cocooning laissée à l'appréciation des médecins traitants en se basant sur le rapport bénéfice/risque. -Possibilité de vaccination des immunocompétents au cas par cas avec le consentement des représentants légaux
Allemagne (STIKO)²⁰	17 novembre 2022	Des enfants à risque de développer des formes graves de Covid-19 dont ceux nés	Immunocompétents dans une stratégie de cocooning pour la protection des personnes vulnérables. Il est laissé à

¹⁴ Australian Technical Advisory Group on Immunisation. ATAGI recommendations on use of the Pfizer COVID-19 vaccine for children aged 6 months to 4 years, 14 november 2022. Canberra: ATAGI; 2022. <https://www.health.gov.au/news/atagi-recommendations-on-use-of-the-pfizer-covid-19-vaccine-for-children-aged-6-months-to-4-years>

¹⁵ Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations sur l'utilisation du vaccin Comirnaty (3 mcg) de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 chez les enfants de 6 mois à 4 ans, 21 octobre 2022. Ottawa: CCNI; 2022. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommandations-utilisation-vaccin-comirnaty-pfizer-biontech-3-mcg-contre-covid-19-enfants-6-mois-4-ans.pdf>

¹⁶ Advisory Committee on Immunization Practices, Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moullia DL, Twentyman E, Roper LE, *et al.* Interim recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccines in children aged 6 months-5 years - United States, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(26):859-68. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7126e2>

¹⁷ Ministry of Health. COVID-19 vaccine for toddlers [En ligne]. Jerusalem: Ministry of Health; 2022. <https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/toddler-vaccinations/>

¹⁸ Comité sur l'immunisation du Québec. Vaccination contre la COVID-19 chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans au Québec. Avis scientifique intérimaire, 20 octobre 2022. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2022. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3223-vaccination-covid-19-enfants-6-mois-4-ans-v2.pdf>

¹⁹ Superior Health Council. Vaccination against COVID-19 with mRNA vaccines for children from 6 months of age in Belgium. Brussels: SHC; 2022. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20221110_shc_9722_covid19_children_under_5_vweb.pdf

²⁰ Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 23. aktualisierung der COVID-19-impfempfehlung. *Epidemiol Bull* 2022;(46):3-21.

		prématurés (considérés à risque de forme grave de COVID-19)	l'appréciation du médecin traitant sur la base d'une évaluation individuelle s'il faut ou non vacciner les enfants vivant au contact de personnes à risque de développer des formes graves de Covid-19 qui ne peuvent pas se faire vacciner
Grèce (EEE)²¹	28 novembre 2022	Des enfants atteints de maladies sous-jacentes ou les enfants immunodéprimés.	Possibilité de vacciner ceux qui sont immunocompétents après avis médical.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Sur la base des données présentées précédemment, la HAS recommande d'élargir dès à présent la campagne de vaccination par le vaccin COMIRNATY (posologie pédiatrique de 3 µg) :

1. Aux enfants de 6 mois à 4 ans révolus à risque de formes graves de Covid-19 et de décès.

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

- Les cardiopathies congénitales ;
- Les maladies hépatiques chroniques ;
- Les maladies cardiaques et respiratoires chroniques (y compris l'asthme sévère nécessitant un traitement continu) ;
- Les maladies neurologiques ;
- L'immunodéficience primitive ou induite par médicaments ;
- L'obésité ;
- Le diabète ;
- Les hémopathies malignes ;
- La drépanocytose ;
- La trisomie 21.

Au vu des données encore limitées issues de la littérature concernant les facteurs de risques de forme grave chez l'enfant, les enfants porteurs d'une des comorbidités identifiées préalablement chez les adultes comme à risque de développer une forme grave de la maladie²² sont également concernés par cette recommandation (cancer récent, maladie rénale chronique, handicap neurologique, etc.).

En outre, la HAS recommande que, sur la base d'une **appréciation du rapport bénéfice/risque individuel**, les médecins spécialistes d'organes et maladies rares puissent également proposer, **au cas par cas**, la vaccination aux enfants jugés particulièrement vulnérables et pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent majeurs sans que leur condition puisse avoir été mise en évidence par la revue de la littérature.

2. Aux enfants de 6 mois à 4 ans révolus vivant dans l'entourage de personnes immunodéprimées ou non répondeurs à la vaccination conformément à la stratégie de *cocooning* préconisée par la Haute Autorité de santé²³.

²¹ [Instructions de vaccination pour les enfants de 6 mois à 4 ans contre le virus SARS-CoV2 - Recommandations de vaccination pendant la pandémie de COVID19 - Ministère de la Santé \(moh.gov.gr\)](#)

²² 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

²³ 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

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 15 décembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Elisabeth BOUVET
Signé

Annexe 1

Une recherche documentaire des revues systématiques jusqu'au 10 novembre 2022 a été réalisée pour répondre à la question de recherche : les données d'efficacité, d'immunogénicité, de tolérance, de PIMS du vaccin Pfizer chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans ainsi que leurs facteurs de risque. Les bases consultées étaient Covid-19 research, Embase et Medline. Les critères de sélections des documents étaient les suivants : Population : enfants de 6 mois à 4 ans. Intervention : vaccin contre la COVID-19 de Pfizer. Type d'étude : Revues systématiques avec ou sans méta-analyse, recommandations régionales et nationales.

Au total, un document concernant la sécurité a été retenu, il s'agit de l'article de Hause *et al.*
