

## **Avis n°2022.0017/AC/SESPEV du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la levée de la contre-indication de la primovaccination contre la Covid-19 en cas d'antécédent de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique post-infection par le SARS-CoV-2**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 mars 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 ;

Vue la saisine du Directeur général de la santé en date du 7 mars 2022 ;

### ADOpte L'AVIS SUIVANT :

La HAS a été saisie par le Directeur général de la santé sur la pertinence du maintien de la contre-indication à la primovaccination contre la Covid-19 chez les enfants et adolescents ayant un antécédent de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'existence, compte tenu du manque de recul disponible à ce jour, d'une contre-indication à la primovaccination Covid-19 chez les enfants et les adolescents en cas de syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) post-infection par SARS-CoV-2<sup>1</sup> ; qui fait suite notamment à l'avis de la HAS du 4 août 2021<sup>2</sup> ;
- Les données épidémiologiques fournies par Santé publique France<sup>3</sup>, dans le cadre de la surveillance des cas de PIMS en France, depuis le 20 mars 2020 et jusqu'au 24 février 2022. Depuis le début de l'épidémie, **1 022 cas de PIMS ont été signalés en France**, avec un âge médian des cas de 7 ans (25 % des cas avaient un âge ≤ 4 ans et 75 % ≤ 11 ans). Parmi les 938 patients pour lesquels le lien avec la Covid-19 était possible, probable ou confirmé, les PIMS étaient associés à une myocardite pour 667 cas (71 %). Un séjour en réanimation a été nécessaire pour 369 enfants (39 %) et en unité de soins continus pour 286 (30%). Les autres enfants ont été hospitalisés en service de pédiatrie. Un enfant âgé de 9 ans est décédé dans un tableau d'inflammation systémique avec myocardite. A noter que pour la semaine S09 2022, les taux hebdomadaires d'enfants nouvellement hospitalisés et nouvellement admis en soins critiques pour Covid-19 étaient de 3,4 et 0,5 pour 100 000 respectivement chez les 0 à 9 ans et de 1,4 et 0,1 pour 100 000 chez les 10 à 19 ans<sup>4</sup> ;

<sup>1</sup> Direction générale de la santé. Contre-indication à la vaccination covid-19 : mise à jour de la liste et création de la procédure « maladies rares ». DGS-URGENT N°2021\_114 du 3 novembre 2021. Paris: DGS; 2021.

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_114\\_contre-indication\\_vaccin\\_covid-19.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_114_contre-indication_vaccin_covid-19.pdf)

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0059/AC/SEESP du 4 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux contre-indications à la vaccination contre la COVID-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3281886/fr/avis-n-2021-0059/ac/seesp-du-4-aout-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-aux-contre-indications-a-la-vaccination-contre-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281886/fr/avis-n-2021-0059/ac/seesp-du-4-aout-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-aux-contre-indications-a-la-vaccination-contre-la-covid-19)

<sup>3</sup> Santé publique France. Surveillance des cas de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS ou MIS-C). Direction des maladies infectieuses, Santé publique France. Bilan au 24 février 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims/documents/bulletin-national-surveillance-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims-ou-mis-c.-bilan-au-24-fevrier-2022>

<sup>4</sup> Santé publique France. COVID-19 Point épidémiologique du 10 mars 2022/ N°106.

[https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/418859/document\\_file/COVID19-PE\\_20220310\\_signets\\_bis.pdf](https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/418859/document_file/COVID19-PE_20220310_signets_bis.pdf)

- L'analyse du PRAC concluant à l'absence de preuve d'un lien possible entre les vaccins contre la COVID-19 et les très rares cas de PIMS. Par conséquent, à l'heure actuelle, une mise à jour du RCP de Comirnaty et de Spikevax n'apparaît pas justifiée<sup>5,6,7</sup> ;
- La position du groupe d'expertise COFIL PIMS France<sup>8</sup>, qui propose d'autoriser la primovaccination chez les enfants et parents qui le souhaitent après un PIMS, en respectant un délai de 3 mois après guérison du PIMS (ou 6 mois en cas de traitement par immunoglobuline polyvalente), c'est à dire uniquement chez les enfants ayant récupéré une fonction cardiaque normale, sans syndrome inflammatoire attesté par une CRP normale à une reprise au décours du PIMS, et dont le PIMS est survenu après une infection et non une vaccination ;
- L'étude française d'Ouldali *et al.*<sup>9</sup>, utilisant les données provenant du système de pharmacovigilance au niveau national, mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament, ainsi que les données fournies par Santé publique France dans le cadre de la surveillance des cas de PIMS. Les résultats de cette étude montrent que la vaccination contre la Covid-19 permet de réduire significativement les cas de PIMS, avec un taux de déclaration de 1,1 (IC 95 % [0,5 ; 2,1]) pour 1 000 000 de doses de vaccin administrées contre 113,3 [94,7 ; 134,6] pour 1 000 000 d'enfants de 12 à 17 ans infectés ;
- **Les données de tolérance très limitées à ce jour, concernant la vaccination après un cas de PIMS chez les enfants.** La recherche bibliographique a identifié une seule étude évaluant la tolérance du vaccin dans cette population pédiatrique spécifique. L'étude de Vogel *et al.*<sup>10</sup>, conduite sur un petit effectif (n=10), suggère que les patients qui ont présenté un PIMS post-Covid-19, n'ont pas développé un état hyper-inflammatoire faisant évoquer un PIMS ou syndrome apparenté après leur vaccination, effectuée en moyenne 199 jours après avoir développé la maladie, et cela après un suivi médian de 57 jours ;
- L'absence de données disponibles sur le risque de second PIMS, chez les enfants ou adolescents ayant un antécédent de PIMS post-Covid-19, indépendamment de leur statut vaccinal ;
- Les recommandations de plusieurs pays de vacciner les enfants ou adolescents avec un antécédent de PIMS, après la guérison, et après une période d'au moins 90 jours suivant le diagnostic (Australie<sup>11</sup>, Canada<sup>12</sup> dont Québec<sup>13</sup>, Etats-Unis<sup>14</sup>, Irlande<sup>15</sup>, Royaume-Uni<sup>16</sup>) ;

<sup>5</sup> European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 october 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021>

<sup>6</sup> European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update. SPIKEVAX Moderna Biotech Spain, S.L., 11 november 2021. Amsterdam: EMA; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-11-november-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-11-november-2021_en.pdf)

<sup>7</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Retour d'information sur le PRAC de novembre 2021 (25-28 octobre) [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2021-25-28-octobre>

<sup>8</sup> Compte-rendu du COFIL PIMS du 23/01/2022 dont la HAS a pu prendre connaissance

<sup>9</sup> Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, Antona D, Pariente A, Leblanc C, *et al.* Multisystemic inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: a national post-authorization pharmacovigilance study [preprint]. medRxiv 2022. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.01.17.22269263>

<sup>10</sup> Vogel T, Chun A, DeGuzman M, Muscal E, Sexson Tejtel SK, Munoz F. SARS-COV-2 vaccination is tolerated following multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [abstract]. *Pediatr Rheumatol* 2021;19(Suppl 1):155. <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-021-00632-z>

<sup>11</sup> Australian Technical Advisory Group on Immunisation. ATAGI recommendations on the use of the paediatric Pfizer COVID-19 vaccine in children aged 5 to 11 years in Australia, 21 february 2022. Canberra: ATAGI; 2022. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/02/atagi-recommendations-on-pfizer-covid-19-vaccine-use-in-children-aged-5-to-11-years.pdf>

<sup>12</sup> Agence de la santé publique du Canada. Vaccin contre la COVID-19. Guide canadien d'immunisation, 7 mars 2022. Ottawa: ASPC; 2022. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-26-vaccin-contre-covid-19.html>

<sup>13</sup> Comité sur l'immunisation du Québec. Vaccination contre la COVID-19 chez les jeunes âgés de 5 à 11 ans au Québec, 27 janvier 2022. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2022. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3181-vaccination-covid-19-jeunes-5-11-ans.pdf>

<sup>14</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Getting a COVID-19 vaccine. Updated mar. 4, 2022 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Fprepare-for-vaccination.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Fprepare-for-vaccination.html)

<sup>15</sup> National Immunisation Advisory Committee. Chapter 5a COVID-19, 25 february 2022. Dans: National Immunisation Advisory Committee, ed. Immunisation guidelines. Dublin: NIAC; 2022. <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/covid19.pdf>

<sup>16</sup> UK Department of Health and Social Care. Chapter 14a. COVID-19 - SARS-CoV-2, 28 february 2022. Dans: UK Department of Health and Social Care, ed. Green book. London: UKHSA; 2022.

- L'étude de Dorabawila et al.<sup>17</sup>, conduite aux Etats-Unis après l'émergence du variant Omicron, dont les résultats montrent que, chez les enfants, particulièrement ceux âgés de 5 à 11 ans, le taux d'efficacité de la vaccination contre l'infection est très diminué (12% IC95% [6-16]) dès le premier mois après vaccination complète ainsi que le taux d'efficacité contre les hospitalisations qui est de 48% IC95% [12-75] à un mois après vaccination. Toutefois, cela ne préjuge pas de l'intérêt de la vaccination contre de nouveaux variants ni de la levée ou du maintien de la contre-indication de la vaccination après un PIMS post-infection par SARS-CoV-2. A noter que, selon l'Académie Américaine de Pédiatrie<sup>18</sup>, les enfants représentaient 1,4% à 4,6% des hospitalisations pour COVID-19 et que 0,1% à 1,5% des enfants positifs au SARS-CoV-2 étaient hospitalisés.
- Le taux de vaccination en France chez les enfants de 5 à 11 ans, très faible à ce jour (5% des enfants ayant reçu au moins une dose et 4% entièrement vaccinés), et chez les 12 – 17 ans (85% ayant reçu au moins une dose et 82% entièrement vaccinés)<sup>19</sup>

Ainsi, à partir de ces données, et dans le contexte épidémique français marqué par une baisse du nombre de cas de PIMS au cours des dernières semaines mais des incertitudes persistantes sur l'évolution du nombre de cas dans les mois à venir, **la HAS considère que la levée de la contre-indication de la primovaccination contre la Covid-19 chez les enfants et adolescents ayant présenté un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) post-infection par le SARS-CoV-2 apparait justifiée, en respectant un délai d'au moins 3 mois après la guérison du PIMS avant la vaccination.**

La HAS note que les données récentes, en vie réelle, concernant l'efficacité vaccinale chez les enfants dans le contexte omicron, doivent être prise en compte dans les travaux que **la HAS mènera prochainement afin d'aboutir à des recommandations relatives à une stratégie vaccinale contre le SARS-CoV-2 de moyen et de long terme.** Celles-ci intégreraient-notamment l'arrivée prochaine de nouveaux vaccins et de vaccins adaptés aux différents variants circulants, ainsi que les données relatives au risque de formes sévères chez l'enfant.

Cette recommandation sera actualisée en fonction des nouvelles données qui seront disponibles.

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

Fait le 17 mars 2022.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
 P<sup>r</sup> Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1057798/Greenbook-chapter-14a-28Feb22.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1057798/Greenbook-chapter-14a-28Feb22.pdf)

<sup>17</sup>Dorabawila V, Hoefler D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5-11 and 12-17 years in New York after the emergence of the Omicron variant [preprint]. medRxiv 2022.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2022.02.25.22271454>

<sup>18</sup> <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>

<sup>19</sup> <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>

## Annexes

### Recherche documentaire

#### 1 - Bases de données bibliographiques

La recherche a porté sur les publications dans toutes les langues dans les bases Covid-19 research, Embase et Medline. Des recherches complémentaires ont été menées dans les bases de l'OMS, dans les bases de prépublications et sur le site de Science Direct.

Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes d'interrogation dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline. La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

**Tableau 1** : Stratégie de recherche dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline :

Type d'étude / sujet	Période
Termes utilisés	
<b>PIMS et Covid-19</b>	01/06/2021 – 22/02/2022
Ti(SARS-COV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid-19) OR ti(Covid19) OR ti(2019-nCov) OR ti(Covid)	261 références
AND	
ti("multisystem inflammatory syndrome") OR ti("MIS") OR ti("MIS-C") OR ti("MISC") OR ti(paediatric PRE/0 inflammatory) OR ti(pediatric PRE/0 inflammatory) OR ti(PIMS)	
AND	
ti(adolescent*) OR ti(teen*) OR ti(infant*) OR ti(child*) OR ti(kid*)	
NOT	
EMB.EXACT(letter) OR EMB.EXACT(editorial) OR DTYPE(letter) OR DTYPE(editorial) OR DTYPE(news) OR DTYPE(comment) OR DTYPE(commentary)	
<b>PIMS et vaccins anti Covid-19</b>	01/06/2021 – 22/02/2022
ti(adolescent*) OR ti(teen*) OR ti(infant*) OR ti(child*) OR ti(kid*)	193 références 4 références après dédoublonnage
AND	
ti("multisystem inflammatory syndrome") OR ti("MIS") OR ti("MIS-C") OR ti("MISC") OR ti(paediatric PRE/0 inflammatory) OR ti(pediatric PRE/0 inflammatory) OR ti(PIMS)	
AND	

(ti(vaccination\*) AND ti(Covid)) OR (ti(vaccine\*) OR ti(covid)) OR  
EMB.EXACT.EXPLODE("SARS-CoV-2 vaccine") OR  
MESH.EXACT.EXPLODE("COVID-19 Vaccines")

NOT (EMB.EXACT(letter) OR EMB.EXACT(editorial) OR  
DTYPE(letter) OR DTYPE(editorial) OR DTYPE(news) OR  
DTYPE(comment) OR DTYPE(commentary))

---

## 2 – Veille

Une veille quotidienne systématique a été effectuée dans les bases de prépublications BioRxiv et MedRxiv, dans les bases Covid-19 research, Embase, Medline. Elle est encore en cours.

En parallèle une autre veille, également quotidienne, est menée sur la presse scientifique, les sites de référence des organismes en matière de vaccination ainsi qu'une veille médiatique (cf sites consultés).

## 3 – Sites consultés

Académie nationale de médecine  
Advisory Committee on Immunization Practices US - ACIP  
Agence de la santé publique du Canada  
Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM  
Agence Presse Médicale - APM  
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ  
Annals of Internal Medicine  
Assistance publique – Hôpitaux de Paris - APHP  
Australian Commission on Safety and Quality in Health Care  
Australian Technical Advisory Group on Immunisation AUS – ATAGI  
Bibliothèque des rapports publics  
British medical journal - BMJ  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH  
Catalogue et index des sites médicaux de langue française - CISMeF  
Cell  
Center for Infectious Disease Research and Policy - CIDRAP  
Centers for Disease Control and Prevention – CDC  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE  
Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD  
Centre national de la recherche scientifique - CNRS  
Clinical trials  
Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL  
Cochrane library  
Collège national des généralistes enseignants - CNGE  
Comité consultatif national d'éthique - CCNE  
Comité consultatif national de l'immunisation CA – CCNI  
Conseil supérieur de la santé – Belgique  
Coronavirus (COVID-19) Research Highlights  
COVID-19 Rapid Evidence Reviews database  
Danish health authority - VCH  
Department of health - Australian government  
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques - DREES  
Documentation Française  
EuNetHTA  
European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC  
European medicines agency - EMA  
Eurosurveillance  
Finnish institute for health and welfare - THL

Food and Drug Administration – FDA  
Global research database  
Government of Canada  
Guidelines International Network – GIN  
Haut conseil de la santé publique – HCSP  
Health Cluster Net - HCN  
Health Information and Quality Authority - HIQA  
Health Management and Policy Alert  
Hospimédia  
Infovac  
Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES  
Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM  
Institut national de santé publique du Québec - INSPQ  
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS  
JAMA  
JAMA Internal  
JAMA Oncology  
JAMA Paediatrics  
JIM  
Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK - JCVI  
Journal of Infectious Disease  
King's Fund Library  
Lancet COVID-19 Resource Centre  
Lancet infectious disease  
Le Media Social  
Le Monde  
LitCovid  
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA  
Medscape  
Ministère de la santé Israélien  
Ministère des Solidarités et de la Santé – France  
Ministry of health - New Zealand  
National Advisory Committee on Immunization CA - NACI  
National Health Services - NHS  
National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG  
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE  
National Institute of Mental Health - NIMH  
National Institutes of Health – NIH  
Nature  
Nature medicine  
New England journal of medicine – NEJM  
New York Times  
News In Health - NIH  
Norwegian Institute of Public Health - NIPH  
Novavax  
Novel Coronavirus Information Center  
Omedit Ile de France  
Orphanet  
Pan American Health Organization - PAHO  
Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS  
Public health England - PHE  
République Française  
Research Square  
Robert Koch Institute ALL - RKI  
Santé Canada  
Santé publique France – SPF  
Santé publique Ontario  
Science  
Service Public  
Ständige Impfkommission ALL - STIKO

Strategic Advisory Group of Experts - SAGE  
The conversation  
The International Society for Quality in Health Care - ISQUA  
The Lancet  
The Lancet Oncology  
TIC santé  
Tripdatabase  
Vaccine  
World Health Organization - WHO