

Faudra-t-il vacciner les enfants contre le Covid-19?

Dre CHRISTIANE S. EBERHARDT^{a,b,c} et Pre CLAIRE-ANNE SIEGRIST^{a,b}

Rev Med Suisse 2021; 17: 353-7

Des efforts considérables sont entrepris pour développer rapidement des vaccins contre le Covid-19 qui protègent les adultes vulnérables contre ses complications, limitant ainsi les impacts sanitaires et socio-économiques de cette pandémie. Pour justifier une vaccination des enfants, rarement atteints d'un Covid-19 sévère, les vaccins contre cette maladie devront avoir pleinement démontré leur sécurité et leur efficacité dans la prévention des complications et surtout dans la transmission virale. Cet article résume les types de vaccins actuellement testés et discute des aspects pratiques et éthiques d'une vaccination contre le Covid-19 pédiatrique. Il examine également l'effet déjà délétère de la pandémie sur la couverture vaccinale de routine des enfants et insiste sur la nécessité absolue de vacciner tous les enfants sans prendre de retard sur les recommandations.

Do we need a pediatric COVID-19 vaccine?

Considerable efforts have been undertaken to quickly develop COVID-19 vaccines that protect vulnerable adults against severe disease and thus limit the socio-economic and public health impact of the current pandemic. To justify COVID-19 vaccination for the pediatric population, which rarely suffers from severe COVID-19, vaccines will need to have fully demonstrated safety and efficacy in preventing complications and viral transmission. This article summarizes the different vaccine platforms that are currently being tested and discusses practical and ethical aspects of childhood COVID-19 vaccination. It also examines the already deleterious effects of the pandemic on routine childhood vaccine coverage and insists on the imperative to vaccinate all children timely as recommended by national immunization programs.

INTRODUCTION

Plus de 50 millions de cas de Covid-19, causés par le coronavirus SARS-CoV-2, ont été rapportés au cours des 11 derniers mois (état de novembre 2020) et ce nombre est en augmentation permanente. La plupart des personnes infectées ressentent des symptômes respiratoires et de la fièvre, les cas plus sévères et parfois fatals étant surtout décrits chez des personnes âgées ou atteintes de certaines comorbidités. Les enfants sont au contraire plus souvent asymptomatiques ou paucisymptomatiques¹ et présentent un très faible risque de

mortalité.^{1,2} De plus, l'incidence du Covid-19 semble bien plus faible chez les jeunes enfants, dont le rôle dans la transmission virale est controversé. Même si le virus peut être détecté chez les enfants de tous âges,³ ces derniers sont infectés par les contacts étroits, donc plutôt infectés par les contacts familiaux avec des adultes que l'inverse.^{4,5} Si, durant la première vague au printemps 2020, les écoles ont été fermées pour aider à freiner la pandémie, il reste à démontrer que cette mesure spécifique a été efficace pour ralentir la propagation du virus – et non les nombreuses autres mesures qui y étaient associées.⁶

Étant donné l'impact du Covid-19 sur les systèmes de santé et l'économie, une course aux vaccins a commencé dès la publication des données de séquençage du virus en janvier 2020. La protéine Spike (S) de la surface du SARS-CoV-2 a été identifiée comme la cible principale des vaccins car elle contient le domaine de liaison au récepteur (RBD, Receptor Binding Domain) qui permet l'entrée du virus dans la cellule hôte et contre laquelle des anticorps neutralisants ont été décrits.⁷ Plus de 200 vaccins font actuellement l'objet d'essais précliniques, utilisant des méthodes conventionnelles (vaccins à base de protéines, à sous-unités ou inactivés) ou novatrices, tels que les vaccins génétiques ou à vecteurs viraux.⁸ La quasi-totalité des essais de vaccins en phase 2 et 3 sont axés sur la vaccination des adultes par précaution et parce que ce sont eux qui présentent l'essentiel des complications. À ce jour, très peu de vaccins sont testés chez l'enfant – même si les excellents résultats d'efficacité récemment annoncés vont permettre l'initiation de telles études. Toutefois, la possibilité de contrôler la circulation virale en induisant une immunité populationnelle suffisante à la protection de tous – et donc la nécessité de la vaccination des enfants – doit encore être définie.

Cet article résume les plateformes vaccinales actuellement testées et leur utilisation potentielle chez les enfants et met en perspective les considérations pratiques et éthiques de la vaccination des enfants contre le Covid-19.

PLATEFORMES VACCINALES PRINCIPALES ET LEUR PROFIL DE SÉCURITÉ/UTILISATION ACTUELLE CHEZ LES ENFANTS

Les différents types de vaccins peuvent être caractérisés par leur capacité à induire des réponses des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ (afin d'abrèger l'infection virale et réduire les complications) et/ou des taux élevés d'anticorps neutralisants (potentiellement suffisants pour prévenir l'infection et réduire la transmission). À ce jour, les vaccins génétiques ARNm/ADN et à vecteurs viraux induisent principalement des réponses

^aCentre de vaccinologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bCentre de vaccinologie et d'immunologie néonatale, Département de pathologie et immunologie et Département de pédiatrie générale, Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^cEmory Vaccine Center, Emory University, 1510 Clifton Road NE, Atlanta, GA 30322, États-Unis
christiane.eberhardt@hcuge.ch | claire-anne.siegrist@unige.ch

cellulaires T – avec des taux variables d'anticorps neutralisants. Les vaccins à sous-unité adjuvantés peuvent induire des taux plus élevés d'anticorps neutralisants – mais pas de cellules T CD8⁺ (tableau 1). Les types de vaccins décrits ci-après sont actuellement testés et administrés par voie intramusculaire. Les avantages potentiels de l'administration intranasale pour induire une immunité au niveau des muqueuses sont discutés ailleurs.⁹

Vaccins à ARNm/ADN

Les vaccins génétiques utilisent les mécanismes de transcription et de traduction de la cellule de l'hôte pour exprimer l'antigène vaccinal codé par les séquences de nucléotides injectées. Il existe différents mécanismes de transfection de l'ADN ou de l'ARN dans les cellules hôtes: les vaccins contre le Covid-19 à base d'ARNm les encapsulent dans des lipides qui jouent en plus un rôle d'adjuvant.

Un gros avantage de ce type de vaccin est sa rapidité de production et donc sa capacité de produire un nombre très élevé de doses. Un facteur compliquant son utilisation à grande échelle est la nécessité d'un stockage à basse température,⁹ même si les vaccins à ARNm peuvent être conservés au frigo quelques jours (Pfizer), voire 1 mois (Moderna). De plus, seuls quelques essais cliniques de phase 1 ont été publiés avec ces nouvelles technologies, par exemple contre la rage et la grippe, ce qui implique que très peu de données de sécurité sont disponibles.

Pour le SARS-CoV-2, les vaccins à base d'ARN sont parmi les candidats les plus avancés. Le vaccin mRNA-1273 (Moderna),

qui encode une forme de préfusion stabilisée de la protéine S, est administré via des particules lipidiques. En phase 1, il a induit de bonnes réponses anticorps avec capacité de pseudo-neutralisation semblable chez des jeunes adultes¹⁰ et des personnes âgées.¹¹ Une réactogénicité dose-dépendante a été observée, surtout dans le groupe qui recevait 250 µg, avec des symptômes locaux et généraux fréquents après la 2^e dose.¹⁰ Cela a conduit au choix d'une dose de vaccin de 100 µg pour les études ultérieures. Les événements indésirables de grade 3 (graves) après l'administration de 100 µg dans l'étude de phase 3 consistent en des réactions locales apparues chez moins de 7% des participants et des réactions systémiques chez moins de 16% des participants après la 2^e dose.¹² Une étude de phase 3 avec 30000 participants a commencé fin juillet 2020, avec une efficacité très élevée (94,1%).¹² À ce jour, aucune information n'est disponible sur des essais pédiatriques.

Pfizer/BioNTech ont testé 4 vaccins différents à base de nanoparticules lipidiques à ARN (BNT162). Le vaccin BNT162b1, encodant seulement le RBD, a induit des réponses cellulaires B et T jusqu'au jour 43^{13,14} avec des événements de grade 3 survenus chez 2 des 36 participants.¹³ Le vaccin BNT162b2 encodant la protéine S entière a été sélectionné et testé dans un essai de phase 2 et 3 incluant plus de 40000 participants. Les données indiquent une réactogénicité moins importante par rapport au vaccin BNT162b1, avec des événements graves survenus chez moins de 4% des participants,¹⁵ une immunogénicité comparable¹⁶ et une efficacité à court terme de 95%.¹⁵

Les vaccins à ADN sont actuellement en phase 1 et 2 d'essai. Il est impossible de savoir si la réactogénicité ainsi que l'immu-

TABLEAU 1

Types de vaccins actuellement testés avec quelques exemples testés en phase 3 (état: décembre 2020)

Les vaccins à virus inactivé ou à sous-unité induisent des réponses du centre germinale et donc des réponses des cellules B/anticorps et des cellules T CD4⁺. Les vaccins à ARN et à vecteur viral peuvent en outre induire des réponses des cellules T CD8⁺ – car la cellule hôte infectée présentera la protéine exprimée en interne sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité CMH-I.
ARNm: ARN messenger; EI: effets indésirables.

| Type de vaccin | Exemple | Entreprise | Nombre de doses | EI de grade 3 | Test dans population pédiatrique | Réf. |
|---|--|--|-----------------|------------------------------------|----------------------------------|-------|
| ARN/ADN (réponse anticorps/cellules T CD4⁺ et cellules T CD8⁺) | | | | | | |
| ARNm | mRNA-1273 | Moderna | 2 | < 16% après la 2 ^e dose | Débuté | 10-12 |
| ARNm | BNT162b2 | Pfizer/BioNTech | 2 | < 4% | > 12 ans | 13-16 |
| Vaccins à base de vecteurs viraux (réponse anticorps/cellules T CD4⁺ et cellules T CD8⁺) | | | | | | |
| Adénovirus humain | Ad5-nCov | CanSino Biologics | 1 | 10% | Prévu | 20,21 |
| | Ad26.COVS.2 | Janssen Vaccines & Prevention | 1 | 11% | Inconnu | 22 |
| Adénovirus simien | ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) | University of Oxford et AstraZeneca | 1-2 | Aucun | Enfants de 5 à 12 ans | 25 |
| Vaccins à base de protéines, de sous-unités et inactivés (réponse anticorps/cellules T CD4⁺) | | | | | | |
| Inactivé | PICoVacc (CoronaVac) | Sinovac | 2 | Aucun | Prévu | 26 |
| Inactivé | BBIBP-CoV | Beijing Institute of Biological Products et Laboratorio Elea Phoenix | 2 | Aucun | Inconnu | 34 |
| Inactivé | Novel Coronavirus Pneumonia vaccine (Vero cells) | Wuhan Institute of Biological Products et Henan Provincial CDC | 2 | Aucun | À partir de 6 ans | 27 |
| Sous-unitaire | NVX-CoV2373 | Novavax | 2 | Aucun | Inconnu | 7 |

nogénicité et l'efficacité de ces vaccins génétiques seront comparables chez les adolescents et les jeunes enfants. L'induction relativement modeste d'anticorps neutralisants suggère que ces vaccins pourraient être plus adaptés à diminuer des complications qu'à prévenir la transmission, ce qui limiterait leur utilité pour la vaccination pédiatrique.

Vaccins à base de vecteurs viraux

Les vaccins à vecteurs viraux portent un morceau de la séquence génétique de l'antigène du SARS-CoV-2 dans leur génome. Après vaccination, le vecteur infecte la cellule (sans pouvoir s'y multiplier) et l'antigène viral est rapidement exprimé. Cet antigène est ensuite soit sécrété, induisant des réponses des cellules B/anticorps, soit digéré et présenté aux cellules T CD8⁺ cytotoxiques.¹⁷ Une des limites de cette approche est que la présence d'anticorps préexistants contre le vecteur neutralise le vaccin avant qu'il ne puisse infecter les cellules hôtes. C'est pourquoi, des virus xénotropes tels que l'adénovirus du chimpanzé, certains adénovirus humains rares, le virus modifié de la vaccine Ankara (MVA), le virus de la variole aviaire (FP) ou le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) sont fréquemment utilisés.

Chez les enfants, des vaccins à base de vecteurs ont été testés contre le paludisme, la tuberculose et le virus Ebola, ce dernier étant le plus avancé. Le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP peut être utilisé à partir d'un an. L'intensité et la fréquence des effets indésirables décelés chez plus de 10 000 enfants (âgés de 1 à 5 ans) étaient similaires à celles observées chez des adultes.¹⁸ Un autre vaccin basé sur un adénovirus de chimpanzé (ChAd3-EBO-Z) a été testé dans un essai de phase 2 chez 600 enfants. Le vaccin était généralement sûr, bien que des symptômes locaux aient été signalés plus fréquemment chez les jeunes enfants. Des symptômes généraux ont été décrits par la moitié des sujets, principalement de la fièvre (1-5 ans) et des maux de tête (13-17 ans), mais des événements graves ont été enregistrés chez seulement 1% des participants.¹⁸

À noter que le profil de réactogénicité/sécurité des vaccins à vecteurs viraux dépend à la fois du vecteur lui-même et de l'antigène du virus étranger inséré – qui peut modifier son tropisme. Par exemple, l'arthrite virale et les vésicules cutanées, induites par le vaccin, ont été causées par le VSV-ZEBOV¹⁹ mais pas par d'autres constructions du VSV, ni par ChAd3-EBO-Z.

Les plateformes de vecteurs viraux les plus avancées contre le SARS-CoV-2 sont basées sur les adénovirus. Le vaccin recombinant basé sur l'adénovirus de type 5 (Ad5) humain, développé par Sinovac, a été testé chez presque 500 adultes dans des études de phase 1 et 2.^{20,21} Les effets indésirables de grade 3 étaient proportionnels à la dose et ont été observés chez environ 10% des participants. Les réponses des anticorps et des cellules T étaient encore détectables 28 jours après la vaccination.^{20,21} D'autres essais de phase 2 sont en cours chez les adultes de 60 ans et prévus chez les enfants. Malheureusement, la forte prévalence de l'immunité contre l'Ad5 limite l'utilisation de ce vaccin – et tout particulièrement une administration de 2 doses.

Le vaccin Ad26.COV2.S de Janssen s'est révélé immunogénique dans des essais de phase 1 et 2, avec une réponse anticorps et

cellulaire T après seulement une dose, mais a induit des effets indésirables de grade 3 chez 11% des participants.²² Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase 3.

L'adénovirus simien utilisé du ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) a été précédemment testé dans des études de phase 1 pour la vaccination contre le Middle East Respiratory Syndrome (MERS) et la grippe, montrant une réponse immunitaire transitoire nécessitant des rappels avec un vecteur viral hétérologue.^{23,24} Ce vaccin ChAdOx1 nCoV-19, également appelé AZD1222, a montré dans une étude de phase 1 et 2 des taux d'anticorps anti-S relativement modestes après une dose mais augmentant après un rappel au jour 28 (n = 10). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé²⁵ et des essais de phase 2 et 3 sont actuellement en cours, incluant un groupe d'enfants âgés de 5 à 12 ans. Un récent communiqué de presse indique une efficacité moyenne de 70%, dépendante de la concentration virale utilisée pour la première dose. L'utilité de ce type de vaccin chez les enfants dépendra également de leur capacité à réduire la transmission de la maladie.

Vaccins à base de protéines, de sous-unités et inactivés

Les vaccins à base de protéines ou inactivés sont actuellement utilisés pour la vaccination usuelle des enfants – la plupart du temps en combinaison avec des adjuvants à base de sel d'aluminium.

CoronaVac est un vaccin chinois à virus inactivé adjuvanté d'aluminium décrit comme efficace dans des modèles animaux. Des essais cliniques de phase 1 et 2 ont montré un vaccin sans événements indésirables de grade 3. Suite à l'administration de deux doses, une séroconversion a été observée chez plus de 90% des 480 participants, avec des taux raisonnables d'anticorps.²⁶ D'autres souches inactivées de SARS-CoV-2 ont montré des profils de sécurité et d'immunogénicité similaires.²⁷ Cependant, le risque des vaccins à base d'aluminium qui induisent principalement des réponses cellulaires T CD4⁺ du type Th2 est de ne pas induire de cellules T CD8⁺ et de provoquer une facilitation de l'infection par des anticorps (Antibody-Dependant Enhancement (ADE)).^{28,29} La prudence est donc de mise.

La conception et la production de candidats vaccins à base de protéines sont plus lentes car l'expression des protéines et leur bonne conformation doivent être confirmées avant d'entrer en phase clinique. Par conséquent, à ce jour, nous disposons principalement de données précliniques ou de phase 1 pour la plupart des vaccins protéiques contre le SARS-CoV-2.

Le vaccin sous-unitaire le plus avancé (NVX-CoV2373 de Novavax) comprend la protéine S complète, adjuvantée avec des saponines Matrix-M1. Il s'est avéré protecteur dans des études animales et dans un essai de phase 1 et 2 avec un régime de deux doses et était à la fois sûr et très immunogène.⁷ Bien qu'il soit difficile de comparer les réponses vaccinales évaluées avec des tests divers, ce vaccin est à ce jour celui qui obtient les taux les plus élevés d'anticorps totalement neutralisants.⁷ Des essais de phase 3 sont actuellement en cours.

En résumé, la plupart des essais actuels de phase 3 sont basés sur de nouveaux types de vaccins ou des adjuvants pour les-

quels les données de sécurité chez les adolescents et les enfants sont très limitées ou absentes. En dehors des vaccins à base d'aluminium, habituellement utilisés chez les enfants mais mal adaptés contre le Covid-19, chaque candidat devra donc faire l'objet d'une évaluation très minutieuse de sa sécurité dans ces populations.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES DE LA VACCINATION DES ENFANTS

Outre les questions pratiques et techniques, il est impératif de discuter de l'éthique concernant la vaccination des enfants contre le Covid-19. L'incidence et la morbidité du Covid-19 étant très faibles chez les enfants, la vaccination ne serait pas entreprise pour leur propre protection mais principalement pour celle des personnes âgées ou à haut risque de leur entourage. Respecter le rapport risques-bénéfiques est donc encore plus délicat. En outre, les vaccins pédiatriques contre le Covid-19 devront s'avérer efficaces pour interrompre ou réduire la transmission du virus. À ce jour, les résultats des essais de vaccins contre le Covid-19 chez l'homme sont axés sur l'induction de la protection individuelle contre la maladie et ne comprennent malheureusement pas la mesure de l'efficacité sur la transmission virale. Après l'autorisation du vaccin et sa mise sur le marché, il faudra en effet les données des essais de phase 4 pour évaluer dans quelle mesure les personnes vaccinées restent – ou non – des transmetteurs du SARS-CoV-2.

Par conséquent, dans un avenir proche, il n'y aura pas de vaccins dont la sécurité et l'efficacité contre les complications et sur la transmission virale auront été démontrées chez les enfants. Et ce même si des autorités sanitaires souhaitaient recommander la vaccination des enfants contre le Covid-19, par exemple aux enfants à haut risque.

Alors que le monde semble attendre qu'un vaccin contre le Covid-19 permette de « reprendre une vie normale », les confinements, les visites médicales restreintes et l'interruption des campagnes de vaccination de masse en raison de la pandémie de Covid-19 ont entraîné une diminution inquiétante de l'administration de vaccins de routine chez les enfants. Aux États-Unis, le taux de couverture vaccinale des enfants a chuté de façon spectaculaire, passant à moins de la moitié chez les nourrissons âgés de 5 à 18 mois, alors qu'il était

d'environ deux tiers au cours du même mois les années précédentes.³⁰ Plus précisément, les commandes de doses de vaccin contre la rougeole ont diminué aux États-Unis au cours du premier trimestre 2020 de plus de 10%,³¹ comme cela a été le cas au Royaume-Uni pendant la période de distanciation sociale.³² Les données de modélisation concernant l'effet de la suspension des cliniques de vaccination de routine en Afrique sont beaucoup plus préoccupantes, car elles font courir aux enfants et à leurs familles un risque bien plus élevé de mourir de la rougeole que du Covid-19.³³

CONCLUSION

En attendant un éventuel vaccin contre le Covid-19 adapté à la population pédiatrique et la démonstration que la vaccination serait indispensable pour protéger les adultes à risque, nous insistons sur l'utilisation des vaccins pédiatriques existants et disponibles qui ont prouvé leur sécurité et leur efficacité depuis des décennies. Il faut nous assurer de continuer à vacciner les enfants sains et vulnérables selon les calendriers vaccinaux recommandés pour protéger nos jeunes patients et éviter à l'avenir d'autres épidémies dues à des maladies évitables par la vaccination telles que la rougeole.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Des vaccins pédiatriques contre le Covid-19 devraient s'avérer sûrs et efficaces pour interrompre la transmission du virus, car la vaccination pédiatrique sera principalement entreprise pour protéger des personnes âgées ou à haut risque
- Afin de respecter le rapport risques-bénéfiques, chaque vaccin devra faire l'objet de tests approfondis et sa sécurité devra être prouvée avant d'être administré aux enfants
- En attendant de savoir si un vaccin contre le Covid-19 adapté à la population pédiatrique sera nécessaire à la protection des adultes à risque et disponible, nous insistons sur la nécessité absolue de vacciner les enfants sains et vulnérables selon les calendriers vaccinaux recommandés pour protéger nos jeunes patients et éviter d'autres épidémies à l'avenir – avec des maladies évitables par la vaccination telles que la rougeole

1 Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882-9.

2 Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187-90.

3 L'Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-Competent SARS-CoV-2 in Nasopharynx of Symptomatic Neonates, Children, and Adolescents. *Emerg Infect Dis* 2020;26:2494-7.

4 Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics* 2020;146:e20201576.

5 Maltezou HC, Vorou R, Papadima K, et al. Transmission Dynamics of SARS-CoV-2 within Families with Children in Greece: A Study of 23 Clusters. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.26394.

6 Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian Educational Settings: A Prospective Cohort Study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:807-16.

7 *Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2320-32.

8 Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. Disponible sur : [www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-](http://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines)

vaccines.

9 **Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines in Development. *Nature* 2020;586:516-27.

10 Jackson LA, Anderson EJ, Roup-hael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.

11 Anderson EJ, Roup-hael NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020;383:2427-38.

12 **Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2035389.

13 Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II Study of COVID-19 RNA Vaccine BNT162b1 in Adults. *Nature* 2020;586:589-

93.

14 Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 Vaccine BNT162b1 Elicits Human Antibody and TH1 T Cell Responses. *Nature* 2020;586:594-9.

15 **Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.

16 Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020;383:2439-50.

17 Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, et al. Viral Vectors as Vaccine Platforms: From Immunogenicity to Impact. *Curr Opin Immunol* 2016;41:47-54.

18 Global Advisory Committee on Vaccine

- Safety. Safety of 2 Ebola Virus Vaccines. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2020;95:27-36.
- 19 Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med* 2016;374:1647-60.
- 20 Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and Safety of a Recombinant Adenovirus Type-5-vectored COVID-19 Vaccine in Healthy Adults Aged 18 Years or Older: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Trial. *Lancet* 2020;396:479-88.
- 21 Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vectored COVID-19 Vaccine: A Dose-escalation, Open-label, Non-randomised, First-in-Human Trial. *Lancet* 2020;395:1845-54.
- 22 Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Safety and Immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine Candidate: Interim Results of a Phase 1/2a, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *medRxiv* 2020;epub ahead of print. DOI: 10.1101/2020.09.23.20199604.
- 23 Coughlan L, Sridhar S, Payne R, et al. Heterologous Two-Dose Vaccination with Simian Adenovirus and Poxvirus Vectors Elicits Long-Lasting Cellular Immunity to Influenza Virus A in Healthy Adults. *EBioMedicine* 2018;29:146-54.
- 24 Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, et al. Safety and Immunogenicity of a Candidate Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Viral-vectored Vaccine: A Dose-escalation, Open-label, Non-randomised, Uncontrolled, Phase 1 Trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20:816-26.
- 25 *Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and Immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine against SARS-CoV-2: A Preliminary Report of a Phase 1/2, Single-blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2020;396:467-78.
- 26 Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, et al. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 Years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *medRxiv* 2020;epub ahead of print. DOI: 10.1101/2020.07.31.20161216.
- 27 Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324:951-60.
- 28 *Iwasaki A, Yang Y. The Potential Danger of Suboptimal Antibody Responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20:339-41.
- 29 Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent Enhancement and SARS-CoV-2 Vaccines and Therapies. *Nat Microbiol* 2020;5:1185-91.
- 30 Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, et al. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic – Michigan Care Improvement Registry, May 2016–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:630-1.
- 31 Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:591-3.
- 32 MacDonald NE, Comeau JL, Dube E, Buccini LM. COVID-19 and Missed Routine Immunizations: Designing for Effective Catch-up in Canada. *Can J Public Health* 2020;111:469-72.
- 33 Abbas K, Procter SR, van Zandvoort K, et al. Routine Childhood Immunisation During the COVID-19 Pandemic in Africa: A Benefit-Risk Analysis of Health Benefits Versus Excess Risk of SARS-CoV-2 Infection. *Lancet Glob Health* 2020;8:e1264-e72.
- 34 Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine, BBIBP-CorV: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;21:39-51.

* à lire

** à lire absolument