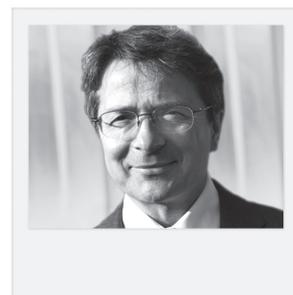


Quoi de neuf en infectiologie pédiatrique?



→ **E. GRIMPREL**
Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Trousseau, PARIS.

C'est un exercice difficile que de succéder à Antoine Bourrillon pour ce rendez-vous annuel d'infectiologie pédiatrique. Souhaitons que les lecteurs aient une certaine indulgence pour ce premier essai.

L'année 2015 aura malheureusement été particulièrement polluée par l'abondance des "polémiques", pétitions et autres messages antivaccinaux activement véhiculés sur le Web. Heureusement, l'année 2015 aura été riche de nouvelles données dans ce domaine de la vaccinologie et de ses impacts épidémiologiques. En voici une sélection parmi les plus importants.

Les vaccins méningococciques

1. Vaccination méningococcique B

Le vaccin Bexsero (*Novartis vaccines and diagnostics*) est actuellement le seul vaccin protéique ayant obtenu une AMM européenne (2013) pour la prévention des infections invasives méningococciques (IIM) de séro groupe B, chez l'adulte et l'enfant mais également chez le nourrisson à partir de 2 mois. Un second vaccin protéique (Trumenba, Pfizer) a obtenu en 2015 une AMM américaine (FDA) pour la même indication, mais limitée à l'adolescent et l'adulte jeune (entre 10 et 25 ans) [1].

De ce fait, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) n'a, à ce jour, donné

d'avis de recommandation que pour le Bexsero, en limitant l'indication aux sujets à risque élevé de contracter une IIM et aux situations épidémiologiques et épidémiques particulières [2]. Cette restriction est justifiée par de multiples raisons, en particulier le manque de données d'efficacité clinique, l'absence de démonstration d'un effet sur le portage et sur la constitution d'une immunité du groupe et la crainte d'une durée de protection limitée dans le temps.

Ce vaccin a fait l'objet d'une campagne de vaccination à large échelle, en 2014, dans une région du Québec (56 000 sujets). Une couverture vaccinale élevée a été obtenue avec 83 % pour une dose et 73 % pour deux doses [3]. Cette expérience a permis de fournir des données de tolérance rassurantes chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte [4]. La surveillance des IIM sur le terrain a montré une efficacité encourageante puisqu'aucun cas d'IIM B n'a été rapporté chez les sujets vaccinés sur les trois derniers trimestres de 2014. Ce vaccin a également été utilisé aux États-Unis à l'occasion de deux épidémies survenues dans des populations d'étudiants en 2013 [5]. Ici encore, la tolérance clinique du vaccin a été jugée bonne, et son efficacité a pu être démontrée sur le phénomène épidémique. Ces données restent cependant insuffisantes pour démontrer une immunité de groupe dans la population vaccinée, et nous devons attendre les résultats du Royaume-Uni qui, le premier, déploiera "à l'anglaise" (c'est-à-dire de façon efficace avec une excellente couverture

vaccinale) une stratégie de vaccination universelle.

2. Vaccination méningococcique conjuguée C

- **Durée de protection des vaccins méningococciques C conjugués (MenCC)**

La protection vaccinale contre les IIM repose sur la présence, à des taux définis, d'anticorps circulants à activité bactéricide (hSBA > 8). La mesure de ces taux d'anticorps à distance d'une vaccination permet de définir un état de "séroprotection" résiduelle. Plusieurs études nous montrent la baisse rapide de ces taux d'anticorps après vaccination et la nécessité de rappels pour maintenir une protection individuelle, en l'absence de mise en place d'une immunité de groupe. Cela est particulièrement vrai lorsque la primo-vaccination a été effectuée tôt chez le nourrisson. Ainsi, après une primo-vaccination MenCC à 2, 3, 4 mois suivie d'un rappel Hib-MenC-TT à 12-15 mois, la moitié seulement des sujets vaccinés restent séroprotégés à l'âge de 5 ans [6]. Il semble exister par ailleurs une différence selon le type de vaccin utilisé.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Le taux de séroprotection résiduelle à 5 ans le plus élevé (59,3 %) est obtenu avec le vaccin conjugué à la protéine tétanique (MenC-TT) vs 44,8 % avec un vaccin conjugué avec la protéine CRM méningococcique (MenC-CRM).

Une autre étude montre l'absence de séroprotection tardive (15 % seulement) chez les adolescents vaccinés avec une seule dose de vaccin conjugué entre 1 et 4 ans, et justifie la nécessité du rappel à l'adolescence des sujets ayant été vaccinés dans les premières années de vie. L'adolescence représente en effet le second pic épidémiologique des infections méningococciques et, par conséquent, un risque d'exposition important [7].

Enfin, la persistance des anticorps après rappel chez l'adolescent semble meilleure que chez le nourrisson, et ce y compris avec les vaccins tétravalents conjugués. Mais ce résultat ne concerne que les valences C, W et Y et non la valence A [8]. Cela doit donc rendre prudent en cas de voyage en zone d'exposition (Afrique), et justifie un éventuel rappel vaccinal.

• Schémas réduits de vaccination méningococcique C conjuguée chez le nourrisson

Plusieurs études ont comparé des schémas de primo-vaccination à une seule dose vs deux doses chez le nourrisson avant 1 an avec les vaccins MenC-TT (NeisVac) et MenC-CRM (Menjugate). Seul le vaccin MenC-TT permet d'obtenir, avec une seule dose, un taux de séroprotection élevé en attendant l'âge du rappel dans la seconde année de vie. Ces résultats ont permis de modifier l'AMM de ce vaccin (NeisVac) pour autoriser un schéma de primo-vaccination réduit à une dose unique chez les nourrissons âgés de plus de 4 mois, schéma de primo-vaccination identique à celui préconisé déjà chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte [9, 10].

Vaccination coqueluche de la femme enceinte et cocooning

Tous les pays industrialisés ont axé leur politique vaccinale coqueluche sur l'objectif de protection des jeunes nourrissons de moins de 3 mois non encore protégés par la vaccination.

Le *cocooning*, qui consiste en la vaccination de l'entourage proche de ces jeunes nourrissons, est une stratégie qui a été développée en premier en France. Son efficacité reste actuellement médiocre, essentiellement du fait d'une mauvaise application des recommandations et d'une couverture vaccinale très insuffisante dans la population concernée, en particulier chez les parents.

Même si certaines études pilotes locales ont démontré la faisabilité de cette stratégie en vaccinant en maternité ou après la sortie au décours de l'accouchement [11], elle nécessite le déploiement d'efforts considérables qui ne semblent pas raisonnablement généralisables à l'ensemble du pays.

Il existe une alternative à cette stratégie qui consiste à vacciner la femme enceinte pendant le dernier trimestre de grossesse. Cette vaccination permet d'obtenir un double effet : protéger la femme enceinte et réduire son risque de transmission *post-partum*, mais également transmettre aux nouveau-nés des anticorps maternels qui lui conféreront une protection passive de quelques semaines en attendant qu'il soit vacciné.

Ce concept de vaccination *per partum* à double impact est déjà validé pour la grippe, et la France recommande la vaccination grippale de la femme enceinte depuis plusieurs années dans cet objectif [12]. Ce même concept a été appliqué depuis 2012 avec succès pour la vaccination coqueluche au Royaume-Uni, à la suite d'un pic épidémique important de coqueluche survenu en 2011 et

accompagné d'une surmortalité significative chez le jeune nourrisson par rapport aux années précédentes.

Cette stratégie a été appliquée une fois de plus "à l'anglaise" – c'est-à-dire avec une excellente couverture vaccinale, supérieure à 80 % chez les femmes enceintes – et a permis de confirmer la très bonne tolérance du vaccin dans cette population et de démontrer son importante efficacité chez le jeune nourrisson (environ 90 %) [13, 14].

Vaccination rotavirus et invaginations intestinales aiguës (IIA)

Les vaccins rotavirus de seconde génération Rotarix et RotaTeq ont tous les deux obtenu une AMM européenne en juin 2006. Le CTV via le HCSP donnera trois avis successifs concernant ces vaccins :

>>> Le premier avis, en 2006, conclut à l'absence de recommandation universelle avec comme principal argument la nécessité d'améliorer d'abord la prise en charge des gastro-entérites en France et de réévaluer le rapport bénéfice/risque du vaccin, avec un recul plus important sur ses effets indésirables.

>>> Le second avis de 2010 est une révision du premier avis ; il maintient l'absence de recommandation universelle avec, parmi les arguments retenus, l'absence d'impact sur la mortalité par gastro-entérite à rotavirus, la révélation d'un signal d'alerte sur un risque d'IIA post-vaccinale et le problème de la présence d'ADN de circovirus porcin dans les préparations vaccinales.

>>> Le troisième avis, en 2013, propose une recommandation universelle de vaccination rotavirus chez le nourrisson, avis soutenu cette fois-ci par les données épidémiologiques concernant le poids des infections à rotavirus, les démonstrations

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

multiples et univoques de l'impact épidémiologique bénéfique de la vaccination dans les pays ayant utilisé ce vaccin, la démonstration d'une immunité de groupe et la mesure d'un taux faible de risque d'IIA post-vaccinale estimé entre 1 et 6 cas pour 100 000 vaccinés, soit un taux très inférieur à celui retrouvé avec le premier vaccin rotavirus RotaShield qui avait mené à son retrait [14]. Cet avis sera, d'une certaine manière, contredit par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui jugera, dans ses avis successifs de 2014 et 2015, le service médical rendu comme "insuffisant" pour les deux vaccins Rotarix et RotaTeq, interdisant tout espoir d'obtenir un prix de remboursement par l'Assurance Maladie [15, 16].

C'est finalement en avril 2015 que le coup de grâce tombera avec un rapport du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) émanant de l'ANSM, qui analysera les données d'effets indésirables déclarés en France entre 2006 et 2014. Bien que le taux de notification des IIA dans les 7 jours suivant la vaccination rotavirus soit trouvé conforme aux estimations établies par les études publiées et dûment mentionnées dans l'AMM des vaccins et dans l'avis du HCSP, c'est la révélation de deux décès par IIA survenus après vaccination qui conduira le CTPV à estimer que le taux de notification est "préoccupant", à souligner la gravité de ces cas d'invagination et à "s'interroger" sur le bien-fondé de la recommandation du HCSP [17].

Les termes de ce rapport officiel conduiront le CTV à donner en urgence un avis de suspension de la recommandation de vaccination rotavirus en France.

Malgré ce rapport qui a été communiqué aux autorités européennes, aucun autre pays à ce jour – européen ou extra-européen – ayant mis en place une stratégie de vaccination universelle du nourrisson, n'a confirmé la justesse de

la décision française et remis en cause sa politique vaccinale, au contraire [18]. On peut en effet s'interroger sur la qualité des données de ce rapport et de leur interprétation.

>>> Les deux décès sont survenus avant 2013, et ont été rapportés avec retard à la pharmacovigilance ; ils n'ont donc pas pu être analysés par le CTV lors de la publication de son avis de recommandation en 2013.

>>> Sur ces deux décès, un seul peut être raisonnablement attribué à la vaccination rotavirus étant survenu dans les 7 jours suivant la première dose de vaccination, période où le risque est maximal. Cependant, l'autopsie a retrouvé l'existence d'un mésentère commun complet, pouvant à lui seul expliquer la survenue de l'IIA. Le second est survenu plus de 7 jours après la troisième dose de vaccin, situation où le risque d'IIA post-vaccinale n'a pas été établi.

>>> Enfin et surtout, dans les deux cas, un retard au diagnostic majeur (plus de 48 heures) explique à lui seul, et de façon évidente, l'évolution fatale.

À ce stade, la situation semble pour le moment bloquée en France pour revenir sur l'avis du HCSP et mettre en place une vaccination rotavirus universelle chez le nourrisson, et une réévaluation scientifiquement irréprochable des données françaises de pharmacovigilance semble un préalable indispensable.

Cela dit, bien que faible, le risque d'IIA existe bien après vaccination rotavirus, et les questions soulevées sont celles de notre capacité à accepter un tel risque, même minime, dans l'état actuel de défiance d'une partie grandissante de notre population vis-à-vis des vaccinations et notre capacité à améliorer la prise en charge des IIA en général, qu'elles soient post-vaccinales ou spontanées.

Impact de la vaccination pneumococcique 13-valente (PCV13)

L'impact du vaccin pneumococcique 13-valent a été largement démontré en France et ailleurs, et rapporté l'an passé par Antoine Bourrillon dans cette même revue. L'équipe française d'ACTIV, par ses réseaux d'études et de surveillance et ses observatoires, confirme ces informations avec des données supplémentaires.

Les résultats des 13 années de l'enquête de surveillance, réalisée par ACTIV sur le portage nasopharyngé du pneumocoque chez les patients présentant une otite moyenne aiguë, ont été récemment publiés [19]. Le groupe comporte 121 pédiatres, qui ont rassemblé un total de 7 991 patients. Il a été ainsi possible d'analyser la fréquence du portage et surtout les sérotypes de pneumocoque retrouvés pendant trois périodes consécutives : 2001-2006, soit la période précédant la mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée 7-valente (PCV7) ; 2006-2010, soit pendant la période d'utilisation du PCV7 ; puis 2012-2014, après la mise en place de la vaccination PCV13 (la période 2010-2011 étant considérée comme une période de transition). Cette étude montre bien l'efficacité initiale du PCV7 sur les sept sérotypes vaccinaux, mais elle montre également ensuite le phénomène d'échappement rapide avec le remplacement sérotypique qui a considérablement réduit l'impact potentiel de ce vaccin sur les infections invasives. La bonne nouvelle est que, depuis l'utilisation du PCV13, les six sérotypes vaccinaux de remplacement dont la fréquence était montée à 21 % sous PCV7 a chuté depuis le PCV13 à 3,5 %, témoignant de l'impact fort de ce vaccin sur le portage. La conséquence de cette évolution sérotypique a été la réduction importante du portage des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline,

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

qui est passé de 67 % en 2001 à 33 % en 2014 [19].

L'étude de Varon *et al.* a analysé l'évolution des sérotypes associés aux infections invasives pneumococcales chez l'enfant de moins de 2 ans, en comparant la période 2008-2009 avant la vaccination PCV13 à la période 2012-2013 [20]. La méthode consiste à comparer la fréquence de représentativité des sérotypes pneumococcales au cours des infections invasives par rapport à leur fréquence retrouvée dans le portage pharyngé. Cela permet de déterminer une surreprésentation éventuelle des sérotypes dont l'*odds ratio* est supérieur à 1, attestant ainsi du pouvoir invasif de ces souches (*disease potential*). On observe depuis 2011 une disparition des sérotypes invasifs 7F, 3, 1 et 19A, témoignant de l'impact du PCV13 sur les sérotypes de remplacement particulièrement invasifs. Actuellement, seul persiste le sérotype 24 F.

Impact des recommandations sur les prescriptions d'antibiotiques en pédiatrie

L'étude de Sellam *et al.* a analysé les prescriptions d'antibiotiques par 27 pédiatres du réseau ACTIV pendant une période de 5 mois, entre octobre 2013 et février 2014 [21]. Cela représente un total de plus de 52 000 consultations dont 10,4 % seulement ont conduit à une prescription d'antibiotique, et dans 72 % des cas pour otite moyenne aiguë. L'amoxicilline a représenté 71 % des prescriptions d'antibiotique contre seulement 6,4 % pour les céphalosporines orales.

Ces résultats sont très encourageants, et montrent le bon respect des recommandations actuelles par les pédiatres, en particulier l'absence de prescription

d'antibiotiques pour les infections virales comme les rhinopharyngites et bronchites. Ces résultats ont cependant été comparés aux prescriptions des médecins généralistes à partir des données de l'IMS Health. Les résultats sont nettement moins bons puisque 21 % des consultations conduisent à une antibiothérapie dont 25 % seulement pour otite moyenne aiguë, l'amoxicilline représente 28 % des prescriptions antibiotiques, et les céphalosporines représentent encore presque 20 %.

Ces résultats démontrent que l'effort en termes de prescription doit être poursuivi et amplifié si l'on veut espérer à terme une réduction réelle et durable de l'antibiorésistance dans notre pays.

Bibliographie

1. <http://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM421139.pdf>
2. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>
3. https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1983_Impact_Vaccination_SerogroupeB_Saguenay.pdf
4. https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1975_Securite_Vaccin_Meningocoque_B.pdf
5. McNAMARA LA, SHUMATE AM, JOHNSEN P *et al.* First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*, 2015;135:798-804.
6. KHATAMI A, SNAPE MD, WYSOCKI J *et al.* Persistence of antibody response following a booster dose of Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine to five years: a follow-up study. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31:1069-1073.
7. GILL CJ, BAXTER R, ANEMONA A *et al.* Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. *Hum Vaccine*, 2010;6:881-887.
8. PACE D, KHATAMI A, MCKENNA J *et al.* Immunogenicity of reduced dose priming schedules of serogroup C meningococcal conjugate vaccine followed by booster at 12 months in infants: open label randomised controlled trial. *BMJ*, 2010;350:h1554.
9. POELLBAUER EM, PAVLOVA BG, FRITSCH S *et al.* Vaccine 2013 Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C®) in infants. *Vaccine*, 2013;31:3611-3616.
10. LEBOUCHER B, SENTILHES L, ABOU F *et al.* Impact of postpartum information about pertussis booster to parents in a university maternity hospital. *Vaccine*, 2012;30:5472-5481.
11. http://www.hcsp.fr/docs/pdf/avisrapports/hcspa20110713_actuategievaccingrippe.pdf
12. DONEGAN K, KING B, BRYAN P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*, 2014;349:g4219.
13. AMIRTHALINGAM G, ANDREWS N, CAMPBELL H *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*, 2014;384:1521-1528.
14. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404>
15. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13564_ROTARIX_PIC_INS_Avis3_CT13564.pdf
16. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13560_ROTATEQ_PIC_INS_Avis3_CT13560.pdf
17. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103887_fr.pdf
18. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-contre-les-rotavirus-RotaTeq-et-Rotarix-et-rappel-sur-la-prise-en-charge-de-l-invasion-intestinale-aigue-du-nourrisson-Point-d-Information>
19. COHEN R, VARON E, DOIT C *et al.* A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*, 2015;33:5118-5126.
20. Varon E, Cohen R, Béchet S *et al.* Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine*, 2015; in press.
21. SELLAM A, CHAHWAKILIAN P, COHEN R *et al.* Impact des recommandations sur la prescription en consultation de ville d'antibiotiques à l'enfant. *Arch Pediatr*, 2015;22:595-601.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.