

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en vaccinologie et infectiologie ?



E. GRIMPREL

Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

L'année 2017 a été particulièrement riche dans les domaines de l'infectiologie et de la vaccinologie en pédiatrie. La polémique sur l'obligation vaccinale a dominé les débats en France pendant cette année. L'observation des pays voisins nous montre à la fois des succès (vaccination méningococcique au Royaume-Uni) mais aussi des échecs que nous partageons (avec la nouvelle épidémie de rougeole en Europe). En infectiologie, l'effort doit être soutenu pour réduire et optimiser l'usage des antibiotiques, en communautaire et à l'hôpital, notamment chez le nouveau-né.

Vaccinologie

1. De la réticence vaccinale en France à l'obligation vaccinale

Rappelons que l'année 2016 se terminait tristement par un constat navrant désignant la France comme le pays où la réticence à la vaccination était la plus élevée au monde, atteignant 40 % de la population [1], et où le risque de non vaccination était particulièrement élevé à la fois dans la population mais également chez les médecins en cas de levée de l'obligation vaccinale pour le D.T. Polio (respectivement 20 et 15 %) [2]. Rappelons également que début 2017, le comité d'orientation de la conférence citoyenne dirigée par le professeur Alain Fisher rendait ses conclusions et expliquait que si la levée de l'obligation vaccinale était en effet souhaitable, elle n'était pas réalisable en l'état et qu'au contraire, il semblait opportun d'élargir cette obligation à l'ensemble du calendrier vaccinal du nourrisson [2].

Le changement de gouvernement suite à l'élection présidentielle a conduit la nouvelle ministre, le professeur Agnès Buzin, à traiter en priorité ce sujet brûlant puisque le Conseil d'État avait mis en demeure les autorités sanitaires françaises de trouver une solution à l'impasse que représentait l'obligation vaccinale restreinte à trois vaccins et l'impossibilité d'obtenir en France, comme partout ailleurs, un vaccin DTP adapté au nourrisson. Dans ces circonstances, et compte tenu du risque important de baisse des couvertures vaccinales du nourrisson, la seule solution possible pour notre ministre était d'entériner les propositions de la concertation citoyenne et d'annoncer la mise en place d'une obligation vaccinale élargie aux vaccins chez le nourrisson pour janvier 2018. Elle a fait preuve dans cette situation d'un courage politique et d'une qualité rare de communication auxquels nous n'étions pas habitués. Souhaitons-lui de réussir et surtout apportons-lui tout notre soutien dans l'application de cette mesure qui ne manquera pas de faire réagir bruyamment les associations et les lobbys anti-vaccinaux.

2. Réponse à l'échec de la vaccination méningococcique C conjuguée.

Sur le front des infections invasives méningococciques, nous disions l'an passé que la stratégie française de vaccination du nourrisson jusqu'à l'adulte de 24 ans avec le vaccin méningococcique C conjugué avait abouti à un échec puisque les couvertures vaccinales nécessaires pour induire une indispensable immunité collective, n'avaient pas été obtenues. La conséquence était, qu'au lieu de voir

baisser les infections invasives à méningocoque C, leur incidence avait paradoxalement augmenté, en particulier chez le nourrisson de moins d'un an, population à haut risque qui avait été volontairement écartée par la stratégie choisie.

Il fallait donc réagir et c'est la raison pour laquelle la vaccination du jeune nourrisson avant un an a été ajoutée au calendrier vaccinal 2017 [3]. Le choix de l'âge de cinq mois peut paraître curieux puisque les Anglais ont choisi de vacciner plus tôt. Mais ce choix reposait sur l'AMM qui n'autorise la vaccination à une seule dose avant 1 an avec le seul vaccin Neisvac qu'à partir de l'âge de quatre mois, et sur la volonté de ne pas surcharger la vaccination du nourrisson de quatre mois avec trois injections au lieu de deux. Cette décision ne dispense bien entendu pas de renforcer la couverture vaccinale d'une part dans la tranche des nourrissons de 1 an (qui ne dépasse pas les 70 %) mais bien entendu également dans les tranches plus âgées

L'année pédiatrique

(jusqu'à l'âge de 24 ans) afin d'obtenir enfin cette immunité de groupe qui permettra de protéger les plus jeunes et les plus fragiles.

Du côté anglo-saxon, l'efficacité des stratégies vaccinales n'est plus à démontrer pour le méningocoque C. Selon les pays et les situations épidémiologiques, ces stratégies ont pu être élargies aux autres sérogroupes, en particulier W et Y par l'utilisation de vaccin tétravalents conjugués dont l'efficacité clinique sur le terrain à la fois au Royaume-Uni a été manifeste [4].

Au Royaume-Uni, encore, la campagne de vaccination contre les infections méningococciques B (avec le vaccin protéique 4CMenB – Bexsero) a commencé en 2015 et montre désormais un impact tout à fait significatif manifeste dans la population vaccinée de moins d'un an mais également l'année suivante chez les nourrissons d'un à deux ans [5]. En revanche, rappelons que cette vaccination n'a pas été étendue, pour l'instant, aux autres groupes d'âge et qu'aucune immunité de groupe n'a pu ainsi être mise en place.

3. La rougeole toujours et encore

Le second front particulièrement inquiétant en Europe est celui de la rougeole. Une augmentation massive du nombre de cas (plus de 11 000) a été enregistrée sur une grande partie du continent européen en particulier la Roumanie où plus de 6 000 cas étaient enregistrés l'an passé [6]. La France n'échappe pas à la règle puisque l'on observe également une augmentation du nombre de cas déclarés avec malheureusement le décès d'une enfant non vaccinée cette année à Marseille. Rappelons que ces flambées épidémiques sont prévisibles et surviennent dans les pays où une couverture vaccinale élevée à plus de 95 % n'a pas été obtenue. La dernière épidémie est survenue en France entre 2009 et 2011 et une nouvelle épidémie était attendue. Il est à craindre que l'année 2018 voie

encore augmenter le nombre de cas dans notre pays.

4. Vaccination HPV en France, toujours en panne, à l'arrivée des vaccins de seconde génération

La vaccination HPV reste en panne dans notre pays et fait craindre qu'une génération soit perdue pour l'effet protecteur de ses vaccins sur les lésions cancéreuses du col de l'utérus mais également des cancers de la vulve, du vagin et du canal anal. Notre population et une grande partie des médecins restent réticentes sinon opposées à cette vaccination et ce, malgré l'accumulation de résultats d'impact observés dans de nombreux pays. La pharmacovigilance a accumulé également des résultats très rassurants en ce qui concerne la tolérance de ces vaccins. Seule l'étude française conduite par l'ANSM a retrouvé une faible association entre vaccination HPV et survenue de syndromes de Guillain-Barré [7]. Les États-Unis et plus récemment l'Angleterre ont publié leurs propres résultats montrant l'absence de démonstration d'un risque augmenté de survenue de cette pathologie neurologique chez les vaccinés [8].

Enfin, le vaccin Gardasil 9 dont la protection s'étend à 5 génotypes additionnels par rapport à la version tétravalente a obtenu une AMM américaine en 2014 et européenne en 2015. Il a fait l'objet d'une recommandation française en février 2017 proposant de terminer le schéma débuté avec l'ancien vaccin sans *switch* du fait de l'absence de données disponibles sur ce type de schéma [3]. Les données sont en train d'apparaître sur l'immunogénicité et l'efficacité d'un schéma vaccinal réduit à 1 seule dose [9] et pourraient éventuellement faire évoluer les recommandations dans les années à venir. Plus surprenant a été l'octroi par la commission de transparence d'une estimation basse de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de type 5 par rapport à la version tétravalente [10]. Pourtant, ces 5 génotypes additionnels seraient responsables de 15 à 20 % des cancers du col de l'utérus et de

5 à 14 % des localisations ano-génitales. L'efficacité sur les cancers ORL n'est pas encore établie mais faute de données disponibles.

Au total, la vaccination HPV notamment avec le vaccin à spectre élargi représente un espoir majeur de lutte contre nombre de cancers chez la femme comme chez l'homme et mériterait d'être mieux appliquée dans notre pays. L'absence de vaccination à l'école ou au collège est clairement un handicap en France car seuls les pays qui ont développé ce type de stratégie ont pu obtenir de fortes couvertures et des résultats épidémiologiques significatifs.

Infectiologie

1. Impact inattendu de la vaccination pneumococcique conjuguée sur les otites

Une importante étude prospective a été conduite entre 2004 et 2015 en Israël explorant l'étiologie bactérienne des otites moyennes aiguës purulentes prélevées pour culture chez des nourrissons et des enfants de moins de trois ans [11]. Cette étude a pu ainsi comparer la période prévacinale aux deux périodes post vaccinales ayant suivi la mise en place de la vaccination conjuguée à 7 puis à 13 valences permettant ainsi de mesurer l'impact de la vaccination sur cette pathologie.

Comme on pouvait s'y attendre une très importante réduction des otites purulentes à pneumocoque a été observée (plus de 70 % de réduction entre 2004-2008 et 2014-2015). Mais de façon inattendue, une réduction d'incidence de la même ampleur (78 %) a également été observée pour les otites à *Haemophilus influenzae* non typables et une diminution de 53 % a été observée pour les otites purulentes à culture négative.

Cette observation permet de proposer un modèle de pathogénie de l'otite moyenne

L'année pédiatrique

aiguë chez le nourrisson. Les premiers épisodes d'otite purulente surviennent précocement chez le très jeune nourrisson et sont souvent sévères, en rapport le plus souvent avec une infection à pneumocoque. Les otites purulentes récidivantes ou récurrentes surviennent plus tard chez le nourrisson et concernent en premier *Haemophilus influenzae* qui est le pathogène le plus fréquemment retrouvé, seul, ou en association avec d'autres germes. Ces otites récurrentes sont dites complexes car elles rechutent souvent et sont difficiles à stériliser de façon durable du fait de la présence d'un biofilm.

On peut ainsi émettre l'hypothèse que la vaccination pneumococcique précoce permettrait d'éviter les premiers épisodes d'otite à pneumocoque qui créent des lésions durables de l'oreille moyenne et un état favorable à la survenue d'otites récurrentes ou complexes [12]. On comprend ainsi que l'impact de la vaccination pneumococcique dépasse largement l'effet sur les otites purulentes à pneumocoque mais s'étend également aux otites secondaires complexes dues aux autres germes, ce qui potentialise de façon inattendue l'impact de cette vaccination.

2. Infections pneumococciques résiduelles après vaccination : penser à rechercher un terrain favorisant

L'étude de Greenberg montre qu'une co-infection avec un virus respiratoire de type VRS est plus souvent associée à des infections pulmonaires de sérotypes non invasifs [13]. Ces sérotypes restent actuellement portés puisqu'ils ne figurent pas au vaccin conjugué 13 valent et sont donc désormais responsables des pneumonies bactériennes communautaires pneumococciques résiduelles malgré l'impact important de la vaccination. Cela confirme aujourd'hui que la survenue d'une infection sévère ou invasive dans une population vaccinée est désormais plus souvent associée à un terrain favorisant qu'il faut savoir rechercher. Ce terrain peut être un déficit immunitaire local

(coïnfection virale par exemple) mais également général.

Ce constat confirme également l'observation française de l'absence de réduction des cas de méningite à pneumocoque dans ces populations. Cette étude a montré, à partir d'une série de méningites à pneumocoque issue de l'observatoire GPIP/ACTIV chez des enfants de plus de cinq ans, que plus d'un tiers d'entre elles survenait sur un terrain de ce type associant un ou plusieurs facteurs de risques tels qu'une brèche ou une fistule méningée (23 %) et/ou un déficit immunitaire dans 18 % des cas [14].

3. Nouvelles recommandations de l'HAS pour l'infection néonatale

De nouvelles recommandations de bonnes pratiques ont été élaborées en 2017 par la Société française de néonatalogie et la Société française de pédiatrie sous le label de la HAS concernant la prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce [15]. Leurs objectifs principaux sont d'aider à identifier les nouveau-nés à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP), de rationaliser la pratique des examens complémentaires et d'aider au choix entre la décision d'antibiothérapie ou une simple surveillance de ces nouveau-nés afin d'éviter qu'ils ne soient, comme c'est trop souvent le cas encore, systématiquement traités par antibiotiques, alors que le risque global d'infection vraie est faible.

Ces recommandations sont très riches et ne peuvent être résumées en quelques lignes, le document mérite donc d'être lu en détail. On peut toutefois retenir que les facteurs de risques d'infection bactérienne précoce sont peu modifiés et restent réduits à la notion de colonisation bactérienne à streptocoque du groupe B (SGB), aux antécédents d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse ainsi qu'aux classiques critères que sont la durée de rupture des membranes prolongée au-delà de 12 heures, la pré-

maturité spontanée et inexplicée et la présence d'une fièvre maternelle en *per partum*. Les signes cliniques pouvant faire évoquer une infection précoce du nouveau-né restent peu spécifiques et sont résumés à la fièvre ou l'hypothermie, les signes respiratoires, hémodynamiques, neurologiques et digestifs.

Un élément nouveau et essentiel de ces recommandations touche à la prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques avec facteur de risque d'INBP. Les recommandations laissent désormais une place importante à la surveillance simple mais rapprochée et attentive de certains nouveau-nés pendant les premières heures de vie, selon un protocole et des critères précis, en évitant ainsi leur mise systématique ou aveugle sous antibiotiques. Ces nouveau-nés seront classés en trois catégories selon leur niveau de risque et chaque catégorie sera associée à une surveillance particulière en termes de fréquence et de durée.

L'autre élément nouveau concerne les explorations complémentaires à effectuer à la naissance avec en particulier la suppression de la pratique systématique du prélèvement gastrique et des prélèvements périphériques en se focalisant sur l'hémoculture, la ponction lombaire et le frottis placentaire, les cultures du placenta en cas de forte suspicion de chorio amniotite. Les examens non bactériologiques tels que la numération formule sanguine et le dosage sérique de la CRP ne sont plus recommandés dans la démarche diagnostique de l'INBP. Ils restent cependant recommandés à l'instauration d'une antibiothérapie lorsqu'elle a été décidée après 12 heures de vie et sont à répéter dans les 24 à 48 heures après le début de l'antibiothérapie afin d'aider à l'arrêt de celle-ci.

Enfin, l'antibiothérapie a également été revue et simplifiée pour une antibiothérapie moins large dans les situations où le niveau de risque est le plus bas. Ainsi, chez le nouveau-né de plus

L'année pédiatrique

de 34 semaines suspect d'INBP et symptomatique mais sans signe de gravité, c'est l'association amoxicilline et gentamicine qui doit être privilégiée. L'utilisation du céfotaxime à plus large spectre est réservée aux situations avec signes de gravité. Enfin, la réévaluation de l'antibiothérapie doit être systématique à 48 heures de traitement comme cela devrait d'ailleurs être le cas dans n'importe quelle situation infectieuse en dehors de l'infection néonatale.

En complément à ces recommandations et allant dans le même sens, une étude rétrospective a été effectuée chez de grands prématurés de petits poids (inférieur à 1500 g) nés par césarienne pour éclampsie [16]. Ces nouveau-nés sont très fréquemment traités par antibiotiques compte tenu des circonstances pathologiques de leur naissance et de leur grande prématurité. Cette étude montre qu'en l'absence de critères de risque d'infection materno-fœtale (travail prématuré, rupture de la poche des eaux prolongée au-delà de 12 heures et signes maternels de chorio-amnionite), le risque infectieux est très faible : 1 cas pour 591 (1,7 %) en l'absence de critère d'IMF comparé à 45/2019 (21 %) en leur présence, soit une réduction d'un facteur 12. Ce travail, bien que rétrospectif, montre des résultats très significatifs et devrait nous aider à réduire nos antibiothérapies inutiles et délétères en période néonatale y compris dans des situations difficiles touchant à la grande prématurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. LARSON HJ *et al.* The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*, 2016;12:295-301.
2. <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>
3. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf
4. CAMPBELL H, EDELSTEIN M, ANDREWS N *et al.* Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*, 2017;15:23.
5. PARIKH SR *et al.* Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*, 2016;388:2775-2782.
6. <https://www.mesvaccins.net/web/news/10828-l-epidemie-de-rouge-ole-continue-sa-progression-en-europe>
7. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea5e12b-9c18ae41c2b8163ae5d7cb6f3.pdf
8. ANDREWS N *et al.* No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*, 2017;35:1729-1732.
9. SANKARANARAYANAN R *et al.* Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2016;17:67-77.
10. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15867_GARDASIL_9_PIC_INS_Avis3_CT15867.pdf
11. BEN-SHIMOL *et al.* Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*, 2016;59:1724-1732.
12. DAGAN R *et al.* Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*, 2016;16:480-492.
13. GREENBERG D *et al.* Nasopharyngeal pneumococcal carriage during childhood community-acquired alveolar pneumonia: Relationship between specific serotypes and co-infecting viruses. *J Infect Dis*, 2016;215:1111-1116.
14. HÉNAFF F *et al.* Risk factors in children older than 5 years with pneumococcal meningitis : data from a national network. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:457-461.
15. <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/wp-content/uploads/2017/02/LABEL-HAS-RECOMMANDATIONS-INBP.09.2017.pdf>
16. MUKHOPADHYAY S, PUOPOLO KM. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants. Opportunities for Antibiotic Stewardship. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:477-481.

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