

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en vaccinologie et infectiologie ?



E. GRIMPREL

Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

L'année 2018 aura été celle de l'extension de l'obligation vaccinale en France, dont il faut analyser l'impact et préparer l'avenir en poursuivant l'effort de rétablissement de la confiance de notre population en la prévention vaccinale. Elle aura été également celle des bilans de nos incapacités et la confirmation du formidable succès des campagnes vaccinales bien menées ailleurs dans le monde. Elle aura également été celle de l'évaluation de nos pratiques, condition indispensable au progrès notamment en thérapeutique antibactérienne.

Vaccinologie

1. L'obligation vaccinale maintenue et élargie en France : un premier bilan

Le 1^{er} janvier 2018 était mise en place en France l'extension de l'obligation vaccinale à l'issue d'un long et difficile débat. Rappelons que la situation de la France avec la cohabitation de 3 vaccins obligatoires et de 8 vaccins recommandés n'était plus tenable [1]. Si l'idéal était de supprimer toute obligation comme dans d'autres pays européens, le climat de forte réticence vis-à-vis de la vaccination qui régnait en France, largement soutenu par les lobbys anti-vaccinaux et relayé par les médias et les réseaux sociaux, rendait ce projet irréaliste et dangereux. L'extension transitoire était donc la seule issue possible et la décision de notre ministre, Agnès Buzyn, a été saluée par la quasi-totalité des sociétés savantes et des syndicats médicaux. Une seule société, le

Collège national des généralistes enseignants, s'était exprimée *via* son conseil scientifique contre cette décision, estimant qu'il s'agissait d'une "mauvaise stratégie" qui ne "réglerait pas le problème de l'insuffisance de couverture vaccinale", risquait d'être "contre-productive, et de renforcer la défiance d'une partie de la population" et de "compliquer le travail des médecins qui vaccinent" [2-3]. Le premier bilan, plus de 6 mois après la mise en place de la mesure ne confirme pas ces craintes, au contraire.

Une enquête menée par InfoVac auprès de 349 pédiatres et 329 généralistes en juin-juillet 2018 a été présentée le 12 octobre 2018 aux Journées de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire [4]. Les résultats sont clairs : 59 % des pédiatres et 39 % des généralistes estiment que cette mesure a facilité la vaccination dans leur cabinet et 2,4 % et 5,8 % seulement que cela l'a compliquée. Par ailleurs, seulement 24 % des pédiatres et 33 % des généralistes indiquent que les parents posent plus de questions et 34 % et 16 % disent qu'ils en posent moins. Enfin, pour 53 % des pédiatres et 43 % des médecins généralistes, les parents hésitants sont plus faciles à convaincre et, pour seulement 5,5 % et 8 %, sont plus difficiles à convaincre.

Les premières données de couverture vaccinale (CV) issues de l'enquête Vaccinoscopie (Institut des mamans) montrent une augmentation de la couverture vaccinale chez le nourrisson de 6 à 8 mois pour les vaccins hexavalents

(CV à 96,8 %, soit une augmentation de 8,1 % pour la valence hépatite B), et les vaccins méningococciques C (CV passée de 43 % en 2017 à 74,2 % pour les 6 premiers mois de 2018) [5]. Une augmentation de CV a également été observée par Santé Publique France en dehors du nouveau périmètre de l'obligation (rattrapage vaccinal) pour la vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole et Papillomavirus [6]. S'il est bien entendu encore trop tôt pour mesurer l'impact durable de cette mesure, ces premiers résultats montrent l'arrêt de l'effritement continu à la baisse des couvertures vaccinales observé en France depuis 2016.

2. Second bilan : mortalité et séquelles indues par défaut de vaccination

Une étude récente réunissant deux équipes d'Inserm et quatre services de réanimation pédiatrique et néonatale de la région ouest en France a évalué le nombre de décès et de séquelles sévères qui auraient pu être évités par l'application du calendrier vaccinal chez l'enfant entre 2009 et 2014 [7].

Pour cela, les auteurs ont recherché de façon prospective et systématique tous les

L'année pédiatrique

enfants de 1 mois à 16 ans qui sont décédés avant l'admission ou ont été admis en unité de soins intensifs pour une infection bactérienne communautaire sévère. Pour cette seule région, on comptabilise pendant la période de l'étude 124 nourrissons et enfants (âge médian : 26 mois) atteints d'infection invasive méningococcique sérogroupée ($n = 75$) ou d'infection pneumococcique sévère ($n = 49$). Parmi eux, on recense 20 décès (16 %) et 12 enfants atteints de séquelles graves (10 %).

Les résultats sont édifiants puisque les cas prévenibles par la vaccination représentent 18 infections sur 124 (15 %, IC 95 % : 9, 22), 5 décès sur 20 (25 %, IC 95 % : 9, 49) et 3 séquelles graves sur 12 (25 %, IC 95 % : 0, 54). Les schémas vaccinaux méningococcique C conjugué et pneumococcique conjugué (7 puis 13-valent) étaient incomplets pour au moins un de ces deux programmes de vaccination chez 61 % des enfants (71/116). Ainsi, la vaccination aurait pu éviter un quart des décès et séquelles graves dans cette région. Peu d'actions de prévention simple sont aussi efficaces...

3. La vaccination HPV prévient les cancers invasifs liés aux papillomavirus humains : la première confirmation

Un des principaux arguments utilisés par les opposants à la vaccination HPV en France, incluant certains médecins, était que le vaccin n'avait pas démontré son efficacité sur la prévention du cancer invasif du col utérin. Cet argument était malhonnête et spécieux puisqu'en effet il faut environ une dizaine d'années pour que l'infection dégénère au stade de cancer invasif et le recul n'était alors pas encore suffisant pour l'affirmer bien que toutes les études d'efficacité jusqu'à ce jour démontraient un impact spectaculaire de la vaccination sur la réduction des lésions précancéreuses en particulier de haut grade. Le temps est venu pour clore définitivement cet argumentaire puisque, pour la première fois, une étude finlandaise montre un réel impact [8].

Cette étude longitudinale effectuée sur les données du registre finlandais a surveillé 9529 jeunes filles vaccinées entre 14 ans et 19 ans et comparé leur évolution à 17838 jeunes filles non vaccinées avec l'un des deux vaccins disponibles à l'époque, bivalent et tétravalent. Aucun cancer invasif lié à l'HPV n'a été observé dans le groupe vacciné par opposition à 10 cancers dans le groupe non vacciné (huit cancers du col utérin, un cancer oropharyngé et un cancer de la vulve). Ces résultats attribuent une efficacité clinique de 100 % et sont statistiquement significatifs avec certes un intervalle de confiance large (IC 95 % : 16-100) compte-tenu des effectifs réduits. Aucune différence n'a été observée pour les cancers non liés à l'HPV.

La journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire a également rapporté les dernières études d'efficacité en vie réelle dans les pays qui ont su mettre en place une vaccination avec une couverture vaccinale élevée [4]. Selon les études et les pays, une réduction de 80 à 90 % de la prévalence des quatre virus oncogènes (6, 11, 16 et 18) est observée ainsi qu'une réduction de 46 à 75 % des lésions de haut grade. Une étude Cochrane rassemblant 26 essais portant sur plus de 73 000 femmes vaccinées montre que globalement, la vaccination réduit les lésions de haut grade liées aux HPV vaccinaux de façon très importante la faisant passer de 164 pour 10 000 à 2 pour 10 000 sujets vaccinés. Enfin, la bonne tolérance des vaccins est confirmée sur un effectif de plus de 270 millions de doses distribuées dans le monde pendant 10 années d'utilisation. Aucune association n'a été démontrée à ce jour entre la vaccination et la survenue de maladies auto-immunes ainsi que de ces curieux syndromes appelés "syndrome douloureux régional complexe", ou "tachycardie posturale orthostatique".

4. Tolérance de la vaccination méningococcique B au Royaume-Uni

La vaccination protéique méningococcique B protéique (vaccin

4CMenB – Bexsero) a été mise en place au Royaume-Uni en 2015 chez le nourrisson selon un schéma de primo-vaccination à 2 doses (8 semaines et 16 semaines) puis rappel à 1 an. Comme c'est la règle au Royaume-Uni, la campagne de vaccination a été remarquablement bien mise en place et a abouti rapidement (en une année) à des couvertures vaccinales très élevées (95,8 % après 1 dose et 87,8 % après 1 dose de primo vaccination chez le nourrisson de moins de 6 mois avec une efficacité de la primovaccination estimée supérieure à 82 % chez le nourrisson).

Les autorités anglaises rapportent maintenant les données de surveillance concernant la tolérance du vaccin à partir de leur système passif de déclaration d'effet indésirable (*Yellow Card*) commun aux professionnels de santé et à la population (déclaration par voie postale, internet et smartphone) auxquelles s'ajoutent les données de pharmacovigilance issues des industriels [9].

Pendant la période comprise entre le 1^{er} septembre 2015 et le 31 mai 2017, plus de 3 millions de doses de vaccin ont été administrées sur une population de 1,29 millions d'enfants âgés de 2 à 18 mois. Les autorités ont recommandé l'administration prophylactique de paracétamol pour les deux doses de primovaccination à 8 et 16 semaines compte tenu de la réactogénicité observée en co-administration avec les autres vaccins du calendrier au cours des études cliniques. Les effets indésirables rapportés en population générale ont été comparés aux symptômes attendus (ratio observé/attendu, ajusté sur l'âge). Pendant cette période, 902 effets indésirables suspectés ont été déclarés, parmi eux, 366 correspondaient à des réactions locales (41 %) et 364 à de la fièvre (40 %) et 160 réactions locales correspondaient à un nodule persistant au site d'injection sans autre symptôme associé.

Des effets suspectés plus rares ont été rapportés tels que 55 crises convulsives

L'année pédiatrique

(ratio O/A = 0,13 ; IC 95 % : [0,10-0,17]), trois syndromes de Kawasaki (ratio O/A = 1,40 ; IC 95 % : [0,29-4,08]), et trois cas de mort subite du nourrisson (ratio O/A = 0,44 ; IC 95 % : [0,12-1,14]). Aucun excès de notification de ces symptômes n'a été ainsi observé (ratio O/A < 1).

Les analyses écologiques ont révélé des taux de saisie similaires dans les 7 jours suivant une vaccination de routine entre les périodes précédant et suivant l'introduction de la vaccination Bexsero, avec des ratios de taux d'incidence de 1,30 (IC 95 % : [0,65-3,00]) à l'âge de 2 mois, 1,53 (IC 95 % : [0,49-4,74]) à l'âge de 4 mois et 1,26 (IC 95 % : [0,69-2,32]) à l'âge de 12 mois.

5. La campagne de vaccination grippe 2018 : les vaccins tétravalents

Cette année, et pour la première fois, des vaccins grippaux injectables tétravalents seront disponibles chez l'enfant. Ils contiennent une seconde souche de type B et ont donc un intérêt potentiel en couvrant mieux les différentes souches circulantes chaque hiver. Rappelons que l'an dernier l'efficacité du vaccin trivalent était restée modeste du fait de la circulation d'une souche B non incluse dans le vaccin. Deux des vaccins disponibles ont une AMM pédiatrique, dès l'âge de six mois (Fluarix tetra® et Vaxigrip tetra®), le troisième vaccin n'a obtenu d'AMM qu'à partir de 18 ans, faute d'étude disponible (Influvac tetra®). Avec ces vaccins, l'administration d'une demi-dose n'est pas recommandée avant l'âge de 3 ans. Les arguments de tolérance qui sous-tendaient cette recommandation n'étaient pas réellement fondés. En revanche, persiste la nécessité d'administrer deux doses à un mois d'intervalle lors de la première année de vaccination de l'enfant avant 8 ans.

Enfin et malheureusement, le vaccin nasal atténué tétravalent (Fluenz Tetra®) ne sera toujours pas disponible cet hiver en France. C'est fort dommage car ce vaccin avait démontré une efficacité nettement supérieure chez l'enfant

de plus de 2 ans par rapport aux vaccins injectables et ce, au moins pendant les premières années de vie.

Infectiologie

1. Traitement des infections urinaires à bactérie E-BLSE et amikacine IV

L'observatoire pédiatrique national des pyélonéphrites (infections urinaires fébriles) à entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE) a été créé par le réseau GPIP/ACTIV regroupant 24 centres pédiatriques (services de pédiatrie et d'urgence) et leurs services de microbiologie répartis sur 6 régions en France (Île-de-France, Hauts-de-France, Pays de la Loire, Auvergne-Rhône-Alpes, Normandie, Provence-Alpes-Côte d'Azur). Les premiers résultats portant sur la période comprise entre mars 2014 et mars 2017, ont été publiés [10] et colligent 301 patients d'âge médian de 1 an (IQR 0,02 ± 17,9) dont 44,5 % étaient des garçons. La notion d'infection urinaire antérieure était retrouvée dans 27,3 % des cas et de malformation urinaire dans 32,6 % des cas.

L'utilisation récente d'antibiotiques est le principal facteur associé à une infection à E-BLSE suivie par une hospitalisation antérieure et des antécédents de voyage. Avant les résultats de l'antibiogramme, les antibiotiques les plus prescrits étaient les céphalosporines de troisième génération PO ou IV (75,5 %). Seuls 13 % et 24 % des enfants ont reçu de l'amikacine en monothérapie pour le traitement empirique ou définitif, alors que 88,7 % des enfants avaient des isolats sensibles à l'amikacine permettant d'éviter l'exposition à un antibiotique plus sélectionnant comme une céphalosporine de troisième génération, une quinolone ou un carbapénème.

Au total, 23,2 % des enfants ont reçu des carbapénèmes en thérapie empirique et/ou définitive alors que dans 97,3 % des cas, une alternative aux carbapé-

nèmes était possible (notamment l'amikacine). Le cotrimoxazole (24,5 %), la ciprofloxacine (15,6 %) et l'association clavulanate ± céfixime (31,3 %) ont été les options orales les plus fréquemment prescrites après l'obtention de l'antibiogramme. Seulement 1,3 % avaient un traitement efficace existant autre que les carbapénèmes sans option de traitement oral (résistant au cotrimoxazole, à la ciprofloxacine/acide nalidixique et à la combinaison AC-céfixime > 1 mg/L MIC). Enfin, le délai d'apparition de l'apyrexie et la durée du séjour à l'hôpital ne différaient pas selon que l'antibiothérapie initiale choisie était ou non adaptée.

Ainsi, l'amikacine se confirme comme le choix empirique le plus adapté pour la prise en charge thérapeutique hospitalière ou ambulatoire des pyélonéphrites aiguës du nourrisson (à risque ou non de E-BLSE). Son usage est la règle au CHI de Créteil depuis plusieurs années et l'équipe médicale a récemment rapporté son expérience par une étude descriptive monocentrique rétrospective réalisée pendant 20 mois [11]. Les données de 151 patients dont 90 cas classés comme infection urinaire fébrile certaine ou hautement probable ont été analysées (âge médian 3,3 ans). *Escherichia coli* a été retrouvé dans 89 cas. Chez tous les patients, la fièvre a été résolue dans les 72 heures suivant le début du traitement par amikacine et seulement 5,3 % des enfants restaient fébriles après 48 heures. La durée moyenne du traitement à l'amikacine était de 3,05 ± 0,13 jours avant le début du traitement par voie orale (guidé par un test de sensibilité aux antibiotiques). La monothérapie à l'amikacine IV se confirme comme étant efficace et sûre pour la prise en charge initiale des pyélonéphrites aiguës chez l'enfant.

2. Baisse des prescriptions d'antibiotiques : impact des recommandations du GPIP

Une étude multicentrique prospective a été conduite à partir de 7 services d'urgences pédiatriques français dans l'objectif

L'année pédiatrique

d'évaluer l'impact des recommandations nationales d'antibiothérapie des infections respiratoires aiguës en pédiatrie publiées en 2011. Entre novembre 2009 et octobre 2014, plus de 2 242 000 patients atteints d'infection respiratoire aiguë ont été inclus. Cette période d'analyse a permis d'observer les changements de prescription entre les périodes précédant et suivant les recommandations. Les résultats montrent une baisse significative et importante des prescriptions d'antibiotiques entre 2009 et 2014, à hauteur de 31 %. Ceci représente un total de plus de 13 000 prescriptions évitées. Plus intéressant encore est la diminution de fréquence de 66,5 % à 9,3 % des prescriptions d'antibiotiques à large spectre comme les céphalosporines injectables et orales au profit de l'amoxicilline, molécule actuellement recommandée [12].

3. Peut-on réduire la durée de traitement antibiotique des infections pulmonaires communautaires chez l'enfant ?

Réduire la pression de sélection antibiotiques est devenu une priorité de santé publique en France comme dans le reste du monde devant la montée des résistances des bactéries responsables d'infections communautaires et hospitalières. Ceci passe par la non prescription d'antibiotiques dans les situations où celui-ci n'est pas nécessaire mais également par la réduction de la durée du traitement lorsque cela est possible. Cela nécessite que les études soient effectuées montrant la sécurité et l'efficacité des traitements courts. Peu d'études ont été réalisées en pédiatrie sur ce sujet. Ceci a pu être démontrée pour la réduction de 10 à 5 jours de traitement par amoxicilline dans les angines à streptocoque A chez l'enfant. Par contre, chez le nourrisson atteint d'otite moyenne aiguë purulente, la durée d'antibiothérapie doit réellement être de 10 jours sous peine de s'exposer un risque d'échec ou de récurrence plus élevé. La question est posée pour les pneumonies et une seule étude à ce jour est disponible chez l'en-

fant. Cette étude prospective et randomisée a été réalisée chez le nourrisson et l'enfant de 6 mois à 5 ans présentant une pneumopathie alvéolaire suspectée d'origine pneumococcique devant une élévation des polynucléaires neutrophiles sanguins [13]. Le traitement était l'amoxicilline orale à la dose de 80 mg/kg en trois prises par 24 heures. Dans cette étude pilote, le taux de guérison était similaire, c'est-à-dire non statistiquement différent, selon que la durée de traitement était de 5 jours ou de 10 jours. En revanche, le risque d'échec était augmenté si la réduction baissait jusqu'à trois jours. Cette étude nécessite d'être reconduite afin de vérifier sa validité mais elle suggère dès à présent qu'en cas d'infection pulmonaire communautaire non compliquée chez l'enfant, un traitement oral de 5 jours réparti en 3 prises par jour devrait suffire.

4. Réduction des bactériémies du nourrisson après mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée

Une étude rétrospective récente a été conduite aux États-Unis dont l'objectif était de mesurer l'incidence des bactériémies chez le nourrisson et l'enfant fébriles de 3 à 36 mois et de comparer cette incidence avant et après la mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée 7- (VPC7) puis 13-valente (VPC13) [14]. L'étude rétrospective a été conduite en ambulatoire dans les "walk-in clinics" pédiatriques et aux urgences. Pendant la période d'étude comprise entre septembre 1998 et août 2014, plus de 57 000 hémocultures ont été réalisées. La mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée a entraîné une réduction de 93,3 % des bactériémies à pneumocoque, l'incidence baissant de 162/100 000 à 10/100 000 (post-VPC7) puis 3,5/100 000 (post-VPC13). Pendant ce temps, les bactériémies à *Escherichia coli*, à salmonelles et à staphylocoque doré ont représenté 77 % des bactériémies augmentant ainsi en pourcentage mais non en effectif. Le risque

aujourd'hui qu'un nourrisson fébrile sans foyer clinique documenté à l'examen clinique et après test urinaire à la bandelette réactive ait une bactériémie occulte à pneumocoque est devenu très faible.

5. Fièvre du nourrisson : toujours plus d'algorithmes

La mise en place d'algorithmes décisionnels incluant la clinique et quelques examens complémentaires simples comme la C-réactive protéine sérique ou le dosage sérique de la procalcitonine permettent aujourd'hui de réduire encore plus les antibiothérapies injustifiées dans les conditions de sécurité très acceptables [15]. Mais de nouvelles techniques biologiques complexes, sont en train d'apparaître comme par exemple des tests utilisant plusieurs biomarqueurs [16]. À l'heure de l'intelligence artificielle, la prudence reste de mise face à des "progrès" technologiques toujours plus séduisants. Comme toujours, un nouvel outil nécessitera un apprentissage studieux avant d'en acquérir la maîtrise et ces méthodes ne devront pas se substituer à l'approche clinique initiale qui restera indispensable dans ce domaine.

6. Que penser ou craindre des PCR syndromiques ?

Dans le même état d'esprit, on peut légitimement s'interroger aujourd'hui sur l'intérêt et l'utilisation des nouveaux outils diagnostiques biologiques moléculaires qui sont mis à notre disposition pour un diagnostic plus rapide d'infection bactérienne ou virale. Il s'agit essentiellement des PCR dite "syndromiques" ou multiplex PCR, utilisées désormais largement dans les hôpitaux mais également dans un seul échantillon de faire en quelques heures une identification bactérienne ou virale sur un panel très étendu d'agents infectieux.

Ces examens permettent un rendu de résultat en quelques heures (2 à 4) et sont

vantés pour leur sensibilité et leur intérêt économique par la réduction potentielle des coûts thérapeutiques dans une prise en charge optimisée. Si aujourd'hui personne ne remet en cause l'intérêt d'un examen de ce type dans les infections neuro-méningées par exemple, celui-ci est beaucoup plus discutable pour les infections respiratoires et les infections digestives [17]. En effet, dans ces situations, le prélèvement biologique est issu d'un lieu non stérile et siège d'une colonisation multi-microbienne permanente.

Dans ces prélèvements, la détection par une méthode aussi sensible que la PCR ne permet pas de présumer de l'implication de l'agent bactérien dans la symptomatologie observée. Ainsi, il n'est pas rare de "diagnostiquer" des multi-infections respiratoires ou digestives (parfois à 2, voire 3 germes) sans pour autant savoir si l'un des agents infectieux identifié est réellement responsable de la pathologie observée. Ceci n'est pas trop grave en cas d'infection virale puisqu'il n'y a pas réellement d'option thérapeutique, mais cela est plus ennuyeux en cas d'infection digestive bactérienne ou parasitaire car un faux diagnostic de présomption peut conduire à décider d'une antibiothérapie totalement inutile.

Par exemple, que faire d'une PCR syndromique positive à salmonelle non typhoïdique (salmonelle dite mineure) en cas de diarrhée aiguë même fébrile ? Il est facile de prévoir que de nombreux patients seront désormais traités par antibiotiques alors que nos recommandations précisent que l'antibiothérapie n'est utile et donc recommandée pour ce type de pathogène qu'en cas de terrain à risque d'infection systémique comme le nourrisson de moins de trois mois, les sujets immunodéprimés ou drépanocytaires, ou l'enfant cliniquement septique [18]. Ici encore, c'est l'analyse sémiologique clinique attentive du patient qui doit permettre de juger de la décision thérapeutique et non pas un quelconque test rapide, ultra- voire trop sensible. Comme souvent, les Anglais

ont "tiré les premiers" en se positionnant contre l'utilisation en routine de ces méthodes au cours des infections digestives [19].

BIBLIOGRAPHIE

1. HCSP Haut conseil de santé publique. Avis relatif à la politique vaccinale et à l'obligation vaccinale en population générale (hors milieu professionnel et règlement sanitaire international) et à la levée des obstacles financiers à la vaccination. 13 mars 2013 et 6 mars 2014. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>
2. https://abonnes.lemonde.fr/idees/article/2017/07/13/l-obligation-de-vaccination-risque-d-etre-contre-productive_5159826_3232.html?
3. SAINT-LARY O, RENARD V. Obligation de vaccination : la balance bénéfice/risque semble défavorable. *Le Quotidien du Médecin*. 23 novembre 2017. N° 9622. https://www.lequotidiendumecin.fr/opinions/debat/2017/11/27/debats_855533
4. http://gpip.sfpediatrie.com/sites/default/files/u12550/jpipa_2018_a1_jgeg-def.pdf
5. COHEN R *et al.* Impact of mandatory vaccination extension on infant vaccine coverages: Promising preliminary results. *Med Mal Infect*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.10.004>
6. <https://www.apmnews.com/depeche/85883/325737/davantage-d-enfants-vaccinesen-2018-y-compris-parmi-ceux-non-vises-par-l-extension-de-l-obligation-vaccinale-ministere>
7. LUOSTARINEN T *et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*, 2018;142:2186-2187.
8. BRYAN P *et al.* Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018;6:395-403.
9. MADHI F *et al.* Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS ONE*, 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190910>.
10. POEY N, MADHI F, BISCARDI S *et al.* Aminoglycosides monotherapy as first-line treatment for febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:1104-1107.
11. OULDALI N *et al.* Impact of Implementing National Guidelines on Antibiotic Prescriptions for Acute Respiratory Tract Infections in Pediatric Emergency Departments: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis*, 2017;65:1469-1476.
12. GREENBERG D *et al.* Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:136-142.
13. GREENHOW TL *et al.* Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics*, 2017;139.
14. GOMEZ B *et al.* Validation of the Step-by-Step approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*, 2016;138.
15. SRUGO I *et al.* Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics*, 2017;140: e20163453.
16. BINNICKER MJ. 2015. Multiplex molecular panels for diagnosis of gastrointestinal infection: performance, result interpretation, and cost-effectiveness. *J Clin Microbiol*, 53:3723-3728.
17. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:132-152.
18. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg26/resources/integrated-multiplex-pcr-tests-for-identifying-gastrointestinal-pathogens-in-people-with-suspected-gastroenteritis-xtag-gastrointestinal-pathogen-panel-filmarray-gi-panel-and-faecal-pathogens-b-assay-pdf-1053693615301>
19. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg26/resources/integrated-multiplex-pcr-tests-for-identifying-gastrointestinal-pathogens-in-people-with-suspected-gastroenteritis-xtag-gastrointestinal-pathogen-panel-filmarray-gi-panel-and-faecal-pathogens-b-assay-pdf-1053693615301>

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