

■ Questions flash – Actualités en vaccinologie pédiatrique

Comment vacciner un nourrisson issu d'une grossesse sous biothérapie ?

→ **M.-A. DOMMERGUES**

Service de Pédiatrie,
Centre hospitalier de Versailles,
LE CHESNAY.

Les biothérapies sont de plus en plus utilisées dans des pathologies variées. La littérature actuelle sur l'utilisation de ces molécules pendant la grossesse est également croissante mais reste limitée.

■ Quel passage placentaire ?

Les IgG et de faibles taux d'IgA sont les seuls anticorps transmis de la mère au fœtus. Ce transfert *via* des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines sur le placenta progresse de façon linéaire en cours de grossesse. Entre 17 et 22 semaines d'aménorrhée (SA), le fœtus dispose de 5 à 10 % des taux d'anticorps maternels, alors que les concentrations fœtales deviennent supérieures à celles de la mère à terme. L'affinité du type d'IgG pour le récepteur au fragment Fc des immunoglobulines est variable, avec un transport préférentiel des IgG1.

Ainsi, les anticorps monoclonaux entiers avec un domaine Fc, particulièrement de type IgG1, sont transmis à des taux élevés au fœtus. Les formules ne contenant pas la portion Fc ou constituées de sous-classe d'IgG passant moins la barrière placentaire, comme les IgG2, auront peu d'effet biologique sur le fœtus et le nouveau-né.

■ L'exemple des anti-TNF α

L'infliximab, anti-TNF α de type IgG1 entière, passe bien à travers le placenta

avec une concentration fœtale/maternelle supérieure à 100 %. Le décès par BCGite disséminée d'un enfant de mère traitée par infliximab pendant toute la grossesse a été rapporté après vaccination par le BCG à l'âge de 3 mois. Depuis, les enfants de mère traitée par infliximab, adalimumab et golimumab sont considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois suivant la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. L'adalimumab et le golimumab sont également des IgG1 entières.

En revanche, d'autres anti-TNF α n'ont pas la même structure. Ainsi, l'éta-nercept (protéine de fusion avec un fragment Fc remanié d'IgG1) ou le certolizumab (fragment Fab' d'anticorps pégylé) ont un passage placentaire réduit. La concentration plasmatique au cordon est inférieure à 8 % de la concentration maternelle pour le premier et à 3 % pour le second. Il faut également tenir compte de leur demi-vie d'élimination pour évaluer leur persistance chez le nourrisson, courte pour l'éta-nercept (3 jours) et plus longue pour le certolizumab (14 jours en moyenne). Compte tenu des éléments disponibles et malgré un passage placentaire faible, les enfants de mère traitée par éta-nercept ou certolizumab sont à considérer de principe comme immunodéprimés pendant respectivement les 15 jours ou 2,5 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il faudra différer l'administration des vaccins vivants au-delà des 15 premiers jours ou 2,5 mois de vie (en se basant sur la demi-vie d'élimination chez l'adulte).

Pour les autres biothérapies, rarement utilisées pendant la grossesse, on recommande généralement, par analogie aux anti-TNF (surtout si IgG1), de différer les vaccins vivants au-delà de l'âge de 6 mois. Le Centre de référence sur les agents tératogènes met régulièrement à jour toutes les données disponibles pour chaque molécule.

Quelles conséquences sur la réponse immune du nourrisson ?

Le temps moyen d'élimination des biothérapies passant le placenta est variable, de 4 mois pour l'adalimumab et de 7,3 mois pour l'infliximab dans une étude évaluant la persistance de ces molécules chez des nourrissons de mères traitées pendant la grossesse. Les auteurs de cette étude préconisent d'éviter d'administrer un vaccin vivant avant l'âge de 12 mois. Nous disposons cependant de données rassurantes concernant la vaccination BCG de nourrissons exposés en anténatal à un anti-TNF α : on ne retrouve aucun effet indésirable s'ils sont vaccinés après 6 mois.

La réponse immune aux vaccins inactivés semble conservée mais des études complémentaires sont nécessaires. Après une primovaccination en 3 doses à 2-4-6 mois de nourrissons de mères traitées par anti-TNF α , les taux de séroprotection contre le tétanos et *Hemophilus* sont inférieurs à ceux que l'on attendait. La réponse immune à la vaccination contre l'hépatite B d'enfants exposés *in utero* à un anti-TNF α est excellente avec un schéma vaccinal à 4 doses, mais il faut souligner que le schéma français ne comporte que 3 doses. Ainsi, en l'absence de données suffisantes concernant l'impact éventuel de ces biothérapies pendant la grossesse sur la réponse vaccinale du nourrisson, certains experts en vaccinologie proposent un schéma vaccinal dit renforcé (3 doses de vaccin hexavalent et de vaccin pneumococcique en primovaccination puis un rappel).

■ Conclusion

Les pédiatres doivent penser à interroger la mère sur les traitements reçus pendant la grossesse avant de vacciner un nourrisson. L'effet immunosuppresseur des biothérapies maternelles sur l'enfant dépend du passage transplacentaire de la molécule, de sa demi-vie

d'élimination et de la date de la dernière injection. Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant 6 mois en cas de passage placentaire, ce délai pouvant être raccourci en cas de demi-vie courte. Les vaccins inactivés doivent tous être faits dès 8 semaines de vie selon le calendrier vaccinal. Un schéma de primovaccination renforcé avec une dose supplémentaire à 3 mois est discuté.

POUR EN SAVOIR PLUS

- PALMEIRA P, QUINELLO C, SILVEIRA-LESSA AL *et al.* IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*, 2012; 2012:985646.
- Centre de référence sur les agents tératogènes : www.lecrat.fr
- PARK SH, KIM HJ, LEE CK *et al.* Safety and optimal timing of BCG vaccination in infants born to mothers receiving anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2020;jjaa099.
- LUU M, BENZENINE E, BARKUN A *et al.* Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed in utero to anti-TNFα agents: a French nationwide population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019;50:1181-1188.
- BEAULIEU DB, ANANTHAKRISHNAN AN, MARTIN C *et al.* Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018;16:99-105.
- DE LIMA A, KANIS SL, ESCHER JC *et al.* Hepatitis B vaccination effective in children exposed to anti-tumour necrosis factor alpha in utero. *J Crohns Colitis*, 2018;12:948-953.

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

Quel délai entre deux vaccins vivants ?

→ M.-A. DOMMERGUES

Service de Pédiatrie,
Centre hospitalier de Versailles,
LE CHESNAY.

Il est depuis longtemps recommandé de faire deux vaccins vivants atté-

nués soit le même jour, soit à au moins un mois d'écart. Cette règle concerne uniquement les vaccins viraux vivants (par exemple rougeole-oreillons-rubéole [ROR] et fièvre jaune [VFJ] ou varicelle) et ne s'applique pas entre les vaccins viraux et bactériens. Il n'y a pas de délai à respecter entre un vaccin BCG et un vaccin contre les rotavirus par exemple. En effet, l'un est un vaccin vivant bactérien qui répond à une immunité de type cellulaire et l'autre est un vaccin vivant viral qui passe par une immunité de type tissulaire locale et humorale.

Pourquoi ce délai d'un mois entre deux vaccins viraux vivants ?

Ce délai d'un mois repose sur une seule étude et un risque théorique. Quand on vaccine avec un vaccin vivant, on induit une sécrétion d'interférons qui risquent de neutraliser la réplication d'un deuxième virus vivant vaccinal. Petralli, en 1965, retrouvait une réponse humorale contre la variole diminuée lorsque ce vaccin était administré 4 à 20 jours après un vaccin contre la rougeole [1]. Il s'agit de la seule étude ayant montré ce type d'interférence entre deux vaccins vivants administrés à moins d'un mois d'écart.

Ce délai minimal d'un mois est-il justifié ?

Deux études confirment qu'un délai plus court ne semble pas altérer la réponse immunitaire. Des nourrissons de 9 à 15 mois vaccinés contre la fièvre jaune et la rougeole, soit le même jour, soit avec un délai de 7 à 28 jours, ont un taux de séroprotection équivalent contre les deux maladies [2]. L'étude de Goujon, comparant la réponse humorale au vaccin amaril et au vaccin ROR chez des enfants âgés de 6 à 24 mois vaccinés avant un voyage en zone d'endémie amarile, retrouve des résultats comparables [3]. Tous les enfants vaccinés avec un délai de 1 à 27 jours (n = 62) et tous

ceux avec un délai > 27 jours (n = 19) entre les deux vaccins avaient un titre protecteur d'anticorps anti-amarils.

La pratique de deux vaccins viraux vivants le même jour est-elle justifiée ?

Trois études suggèrent, pour l'association concomitante des vaccins fièvre jaune et ROR, une immunogénicité moindre.

Dans l'étude de Goujon, seuls quatre enfants n'étaient pas immunisés vis-à-vis de la fièvre jaune [2]. Ils appartenaient tous au groupe d'enfants vaccinés avec ROR et VFJ le même jour (n = 50). Les auteurs déconseillent d'administrer ces deux vaccins le même jour : "Nos résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative si l'intervalle entre les deux vaccins est supérieur à 24 h, mais la réponse immunitaire semble être réduite quand les deux vaccins sont administrés en même temps."

Une étude publiée en 2011 évaluant la réponse immune d'enfants à l'administration concomitante des vaccins ROR et VFJ retrouve une diminution de celle-ci mais il faut noter que la population étudiée est constituée de jeunes enfants de moins de 2 ans [4]. Dans cette étude randomisée, incluant 1 769 nourrissons de 12 mois, la réponse immune est plus faible quand les vaccins sont administrés le même jour en comparaison avec des vaccins injectés à au moins 30 jours d'écart : 90 % de séroconversion vs 97 % pour la rubéole, 61 vs 71 % pour les oreillons et 70 vs 87 % pour la fièvre jaune.

Dans une autre étude randomisée réalisée en Gambie chez 1 504 nourrissons de 9-10 mois, le taux de séroconversion est similaire en cas d'administration simultanée ou séparée dans le temps des vaccins poliomyélite injectable, rougeole-rubéole et fièvre jaune [5]. En

Questions flash – Actualités en vaccinologie pédiatrique

revanche, la réponse humorale est moins bonne en cas de co-administration de ces vaccins pour la rubéole et la fièvre jaune, les taux d'anticorps obtenus étant plus bas pour ces deux valences vaccinales.

Cependant, les conséquences cliniques de cette moindre immunogénicité n'ont jamais été rapportées.

Doit-on toujours décaler dans le temps les injections de VFJ et ROR ?

Les résultats de ces études incitent à ne pas faire les VFJ et ROR le même jour. Depuis la parution de l'étude de Goujon notamment, certains centres de vaccination internationaux refusent de pratiquer ces vaccins le même jour, ce qui est délétère en cas de départ imminent dans un pays endémique pour ces maladies. Que les deux vaccins soient administrés le même jour ou à plusieurs jours d'écart, l'important est de ne pas prendre le risque de laisser partir un voyageur sans être vacciné contre la fièvre jaune et la rougeole. C'est ce que stipulent les dernières recommandations sanitaires aux voyageurs : "Il faut éviter une co-administration des vaccins amaril et ROR. Il est préférable de respecter un délai minimum d'un mois entre l'injection du vaccin amaril et le ROR (quel que soit l'ordre d'administration). Cependant, en cas de départ imminent en zone d'endémie amarile, les vaccins amaril et ROR peuvent être administrés à n'importe quel intervalle, y compris simultanément (dans des sites d'injection différents)"[6].

En pratique, les études disponibles remettent en cause la règle appliquée depuis plus de 40 ans pour les vaccins ROR et FJ : on peut les administrer à n'importe quel intervalle en évitant une co-administration le même jour. Actuellement, cela n'est pas extrapolable aux autres vaccins viraux vivants atténués.

BIBLIOGRAPHIE

1. PETRALLI JK, MERIGAN TC, WILBUR JR. Circulating interferon after measles vaccination. *N Engl J Med*, 1965;273: 198-201.
2. MICHEL R, BERGER F, RAVELONARIVO J *et al.* Observational study on immune response to yellow fever and measles vaccines in 9–15-month old children. Is it necessary to wait 4 weeks between two live attenuated vaccines? *Vaccine*, 2015;33:2301-2306.
3. GOUJON C, GOUGEON M, BOUCHAUD O *et al.* Chronovac voyageur : étude de l'immunité vis-à-vis de la fièvre jaune et de la rougeole chez des enfants vaccinés avant un départ en zone d'endémie amarile. *Med Mal Infect*, 2017;47:S132-S133.
4. NASCIMENTO SILVA JR, CAMACHO LA, SIQUEIRA MM *et al.*; Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*, 2011;29:6327-6334.
5. CLARK ED, SAIDU Y, ADETIFA JU *et al.* Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine when given with measles-rubella combined vaccine and yellow fever vaccine and when given via different administration routes: a phase 4, randomised, non-inferiority trial in The Gambia. *Lancet Global Health*, 2016;4:e534-e547.
6. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 1^{er} juin 2021.

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

Vaccin contre l'encéphalite à tiques : quelles indications ?

→ M.-A. DOMMERGUES

Service de Pédiatrie,
Centre hospitalier de Versailles,
LE CHESNAY.

Le virus de l'encéphalite à tiques (TBE) circule dans une vaste région qui s'étend du nord de l'Asie à l'Europe.

Chez l'homme, la maladie est due à 3 sous-types du virus de la TBE : européen, transmis par la tique *Ixodes ricinus*, extrême oriental et sibérien, tous deux transmis par *Ixodes persulcatus*. Le pourcentage de tiques infectées par ces virus varie considérablement au cours du temps et selon les endroits (1 à 30 %).

Le principal mode de transmission du virus à l'homme se fait par la piqûre d'une tique infectée, essentiellement du printemps à l'automne. Plus rarement (1 % des cas), l'ingestion de lait non pasteurisé infesté (secondaire à une virémie chez la chèvre ou la vache) est en cause.

La maladie, souvent asymptomatique, se déclare après une phase d'incubation de 2 à 28 jours. Les symptômes, lorsqu'ils sont présents, sont de type grippal. Puis, après quelques jours sans symptôme (cette phase n'est pas systématique), le système nerveux central est atteint chez 5 à 15 % des personnes infectées, ce qui se manifeste sous la forme d'une méningite (45 % des cas), d'une méningo-encéphalite (45 % des cas) ou d'une méningo-encéphalomyélite/-radiculite (10 % des cas). Il n'est pas rare que des troubles résiduels durent plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Certains patients ont des séquelles permanentes. Le décès survient dans 1 % des cas, touchant essentiellement des patients âgés. Ce taux de létalité est plus important pour les sous-types extrême oriental et sibérien. En règle générale, les jeunes enfants (avant 6 ans) sont moins souvent et moins gravement malades que les adultes.

En 2019, 25 pays européens rapportaient 3 411 cas de TBE, soit un taux de 0,7/100 000. Les cas étaient plus fréquents chez les hommes et dans la tranche d'âge 45-64 ans, avec un caractère toujours saisonnier (95 % des cas entre mai et novembre). Le pays rapportant la plus forte incidence est la République tchèque, où la vaccination est obligatoire mais non remboursée. La situation en Europe n'est pas figée.

On constate l'émergence de nouvelles zones à risque ou de nouveaux foyers, notamment en Allemagne et en Suisse. L'augmentation est également jugée majeure en Suède.

Est considérée comme exposée toute personne séjournant dans les biotopes à tiques des zones d'endémie. Les tiques vivent dans des endroits moyennement humides situés dans les forêts de feuillus et mixtes, dans les buissons en lisière de forêts et dans les clairières, ainsi que dans les haies et zones de hautes herbes. On trouve des tiques sur la végétation jusqu'à une hauteur de 1,5 m. Elles sont rares dans les jardins bien entretenus et dans les squares. À ce jour, aucune région située à plus de 1 000 m d'altitude n'est connue pour abriter des tiques infectées par le virus de la TBE.

Comparée à d'autres pays européens, à ce jour, la France est un pays à faible incidence de TBE. La vaccination contre la TBE n'y est pas recommandée en dehors de situations à risque : **pour les voyageurs devant séjourner en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie jusqu'à 1 500 m d'altitude, du printemps à l'automne**. Les pays européens actuellement concernés sont : l'Allemagne, l'Autriche, l'Estonie, la Finlande, la Lettonie, la Lituanie, la Pologne, la République tchèque, la Russie occidentale, la Slovaquie, la Slovénie, la Suède et la Suisse. Cette vaccination est à discuter au cas par cas pour les destinations suivantes : l'Albanie, l'Arménie, la Belgique, la Biélorussie, la Bosnie, la Bulgarie,

la Croatie, le Danemark, la France, la Hongrie, l'Italie, le Kazakhstan, la Macédoine, la Moldavie, le Monténégro, la Norvège, les Pays-Bas, la Roumanie, la Serbie et l'Ukraine. Hors Europe, elle est à discuter : en Chine (nord-est et nord-ouest), en Corée du Sud, au Japon, au Kirghizstan, en Mongolie et en Russie orientale. Cette liste est mise à jour annuellement (recommandations sanitaires aux voyageurs, *BEH* numéro spécial).

En France, trois vaccins inactivés, préparés à partir de deux souches différentes (Ticovac adulte à partir de 16 ans, Ticovac enfant de 1 à 15 ans, Encepur à partir de 12 ans), sont disponibles. Ils sont produits sur fibroblastes d'embryons de poulet, inactivés au formol et utilisent de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. La fréquence des rappels varie selon les pays. Le schéma vaccinal recommandé en France est rappelé dans le **tableau I**.

Actuellement, seule la Suisse recommande un intervalle de 10 ans entre la primovaccination, le premier rappel et entre chaque rappel. Comme la maladie tend à être plus grave et la réponse immunitaire plus faible chez les sujets âgés de 50 à 60 ans et plus, il peut être prudent de maintenir des intervalles de 3-5 ans entre les rappels dans ces classes d'âge, en attendant de disposer de données plus précises. Un schéma vaccinal accéléré est possible en cas d'immunisation rapide nécessaire :

- Ticovac : J0, J4, M5-M12 ;
- Encepur : J0, J7, J21.

L'interchangeabilité entre les 2 vaccins est possible sauf en cas de schéma accéléré. On vaccinera de préférence l'hiver pour être protégé durant la période à risque.

Une séroconversion est obtenue 14 jours après la 2^e dose. Cette vaccination confère une protection supérieure à 96 % contre les différents sous-types de virus. L'allergie à l'œuf ne contre-indique pas cette vaccination, qui est par ailleurs autorisée pendant la grossesse (recommandée chez la femme enceinte si l'incidence de la maladie est élevée soit > 5 cas/100 000 habitants). Ces vaccins sont en général bien supportés. Des réactions locales (rougeur, douleur, tuméfaction) sont observées chez environ un tiers des personnes vaccinées. Les réactions générales sont des céphalées, de la fatigue et des myalgies. La fièvre est rare.

L'Autriche est actuellement le seul pays d'Europe avec une recommandation universelle de cette vaccination. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande la vaccination de tous les sujets de plus de 1 an (ou plus de 3 ans pour le vaccin russe) dans les pays où le taux d'incidence de la maladie est supérieur à 5/100 000 (pays européens actuellement concernés : République tchèque, Estonie, Lettonie, Lituanie et Slovénie). Même si le risque de séquelles neurologiques chez l'enfant est beaucoup plus faible que chez l'adulte, il est estimé entre 0 et 10 %.

La vaccination doit être complétée par des mesures individuelles de protection contre les piqûres de tiques : porter des vêtements bien fermés, éviter les sous-bois, utiliser un répulsif, chercher les tiques sur le corps. En cas de piqûre, enlever la tique le plus vite possible et désinfecter, consigner la date de la piqûre. Il faut souligner que l'extraction rapide ne permet pas toujours d'éviter l'infection car le virus est transmis en début de repas sanguin (logé dans les glandes salivaires de la tique).

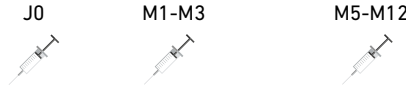
Ticovac	Encepur
3 doses : J0 M1-M3 M5-M12  1^{er} rappel 3 ans après - Rappels suivants : - /5 ans pour 16-59 ans - /3 ans pour ≥ 60 ans	3 doses : J0 M1-M3 M5-M12  1^{er} rappel 12-18 mois après - Rappels suivants : - /5 ans pour 12-49 ans - /3 ans pour ≥ 50 ans

Tableau I : Schéma vaccinal recommandé en France.

Questions flash – Actualités en vaccinologie pédiatrique

La vaccination reste la méthode de prévention la plus fiable.

POUR EN SAVOIR PLUS

- KAISER R. Tick-borne encephalitis. *Infect Clin North Am*, 2008;22:561-575.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. ECDC Annual epidemiological report for 2019; 24 mars 2021. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2019
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 1^{er} juin 2021.
- STEFFEN R. Tick-borne encephalitis in children in Europe: epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis*, 2019;10:100-110.
- Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011;86:241-256.

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

Doit-on vacciner tous les enfants contre la varicelle ?

→ É. LAUNAY

Pédiatrie générale et infectiologie pédiatrique, CHU de NANTES.

La varicelle est l'expression clinique de la primo-infection au virus varicelle-zona (VZV). Selon les données de Santé publique France, on dénombre chaque année environ 700 000 cas dont 90 % concernent des enfants de moins de 10 ans, 3 000 hospitalisations dont 75 % sont des enfants de moins de 10 ans et 20 décès dont 30 % avant 10 ans, soit 6 décès par an [1]. Si l'infection est bénigne dans la très vaste majorité des cas, elle est responsable d'un inconfort certain pour l'enfant et d'un absentéisme parental, et peut faire l'objet de complications cutanées mais également neurologiques (cérébellite et vascula-

rite) [2]. On estime à 2,2 % le nombre de surinfections cutanées, pouvant aller de la simple impétiginisation à la dermohypodermite nécrosante liée à des streptocoques du groupe A particulièrement virulents.

Alors que la vaccination anti-varicelle est recommandée chez tous les nourrissons dans de nombreux pays aux conditions économiques et sanitaires comparables à la France (Italie, Luxembourg, Allemagne, Canada, États-Unis), la recommandation française ne concerne que les enfants et adultes de plus de 11 ans non immunisés ou l'entourage des personnes à risque de varicelle grave (immunodéprimés). Les données d'efficacité vaccinale provenant des pays ayant implémenté cette vaccination ont été agrégées dans une méta-analyse qui suggère une efficacité de 81 % (IC 95 % : 78-84 ; I² : 88 %) sur toutes les formes de varicelle après une dose, de 92 % (IC 95 % : 88-95 ; I² : 57 %) après 2 doses et de 98 % (IC 95 % : 97-99 ; I² : 85 %) sur les formes modérées et sévères après une dose [3]. Deux vaccins ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et peuvent s'administrer à partir de 12 mois en 2 doses avec un intervalle d'au moins 6 semaines entre les 2 doses.

La réticence à l'implémentation d'une vaccination de l'ensemble des nourrissons est née d'une étude publiée en 2002 par Brisson *et al.*, qui ont proposé une modélisation de l'évolution de l'incidence des zozonas en cas de vaccination généralisée des enfants contre la varicelle, en se basant sur la constatation que les adultes vivant dans des foyers avec de jeunes enfants avaient une meilleure immunité anti-varicelle et faisaient moins de zozonas. Cette modélisation prévoyait une augmentation des zozonas avec un pic environ 20 ans après le début de la vaccination généralisée [4].

Les données publiées récemment sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona aux États-Unis n'ont pas confirmé cette

hypothèse. La vaccination a été implémentée chez les nourrissons entre 12 et 18 mois aux États-Unis dès 1996 avec un schéma à une dose puis à 2 doses en 2006, avec également une vaccination anti-zona pour les plus de 60 ans puis pour les plus de 50 ans en 2011. Ces données montrent que l'incidence de la varicelle a chuté chez les moins de 10 ans et n'a pas augmenté dans les autres classes d'âge. Quant à l'incidence du zona, elle a diminué chez les moins de 17 ans et l'élévation de l'incidence observée avant la vaccination ne s'est pas accélérée chez les adultes, y compris chez ceux non ciblés par la vaccination anti-zona [5]. Une étude comparant la réponse humorale et cellulaire des adultes de plus de 50 ans dans des pays à différents niveaux de circulation virale de la varicelle dans la population (vaccination large, pas de vaccination, vaccination partielle) n'a pas mis en évidence de différence significative, réfutant l'hypothèse de l'importance de stimulation exogène pour maintenir une immunité efficace [6, 7].

Au vu de ces différents éléments, il est donc licite de proposer la vaccination anti-varicelle à l'ensemble des nourrissons (à l'exception de ceux avec une immunodépression cellulaire) à partir de 12 mois, avec un schéma à 2 doses espacées d'au moins 6 semaines. Cette vaccination n'est pas remboursée et une dose coûte environ 40 euros.

BIBLIOGRAPHIE

1. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/varicelle
2. BLUMENTAL S, SABBE M, LEPAGE P. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. *Arch Dis Child*, 2016;101:16-22.
3. MARIN M, MARTI M, KAMBHAMPATI A *et al.* Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2016;137:e20153741.
4. BRISSON M, GAY NJ, EDMUNDS WJ *et al.* Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against

chickenpox. *Vaccine*, 2002;20: 2500-2507.

5. WOLFSON LJ, DANIELS VJ, ALTLAND A *et al.* The impact of varicella vaccination on the incidence of varicella and herpes zoster in the United States: updated evidence from observational databases, 1991-2016. *Clin Infect Dis*, 2019; 70:995-1002.
6. CARRYN S, CHEUVART B, POVEY M *et al.* No consistent evidence of decreased exposure to varicella-zoster virus among older adults in countries with universal varicella vaccination. *J Infect Dis*, 2021;jiab500.
7. GERSHON AA, GERSHON MD. Widespread use of varicella vaccine does not reduce immunity to zoster of others. *J Infect Dis*, 2021;jiab501.

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

Pourquoi et comment vacciner les garçons contre les papillomavirus ?

→ É. LAUNAY

Pédiatrie générale et infectiologie pédiatrique, CHU de NANTES.

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus ubiquitaires et pour lesquels la majorité des adultes sont infectés dans les premières années suivant le début de l'activité sexuelle. Il existe de nombreux sérotypes parmi lesquels certains sont à haut risque oncogène, notamment les sérotypes 16 et 18 (mais également les sérotypes 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59). D'autres sérotypes sont peu oncogènes comme le 6 et le 11, et sont responsables de verrues ano-génitales ou plus rarement de papillomatose respiratoire.

La majorité des manifestations cliniques des HPV sont représentées par les verrues génitales, qui concernent hommes et femmes à parts égales avec au total 100 000 cas par an. Elles sont bénignes mais potentiellement invalidantes. Les

lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN2+) concernent quant à elles plus de 30 000 femmes par an, les cancers du col de l'utérus environ 3 000 femmes par an, puis par ordre décroissant viennent ensuite les cancers de la sphère ORL (environ 1 500 cas dont 1 200 hommes), de l'anus (environ 1 400 dont une majorité de femmes), de la vulve et du vagin (environ 200), et du pénis (environ 90). La pathologie liée aux HPV concerne donc les deux sexes.

Les vaccins disponibles en France sont un vaccin bivalent (ciblant les sérotypes oncogènes 16 et 18) et un vaccin nonavalent (ciblant les sérotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

En France, la vaccination avec le vaccin nonavalent est recommandée pour l'ensemble des adolescents filles et garçons de 11 à 19 ans depuis fin 2019, avec un remboursement effectif pour les garçons depuis janvier 2021. Jusqu'alors, la vaccination était recommandée uniquement pour les filles à partir de 11 ans et jusqu'à 19 ans, et pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans. L'élargissement de cette vaccination est justifié par l'intérêt d'une protection individuelle des garçons également concernés par la pathologie liée aux HPV, mais aussi par l'intérêt d'un renforcement de l'immunité collective. La couverture vaccinale pour les HPV chez les filles est en effet insuffisante même si en progression en 2020, à 40,7 % chez les filles de 15 ans *versus* 34,9 % en 2019 (données Santé publique France).

La vaccination non genrée devrait permettre d'optimiser cette couverture en renforçant l'acceptabilité et en évitant de préjuger des préférences sexuelles des adolescents. Une étude randomisée en *cluster* dans 33 communautés territoriales en Finlande avec 3 bras – vaccination non genrée, vaccination des filles uniquement et vaccination par l'hépatite B (contrôle) – a ainsi mis en évidence une meilleure protec-

tion individuelle (+40 %) et collective (+150 %) de la vaccination non genrée en comparaison à la seule vaccination des filles [1].

Les données d'efficacité de la vaccination ont été agrégées en méta-analyses en 2019 et ont mis en évidence une réduction des verrues génitales de 67 % (RR: 0,33; IC 95 % : 0,24-0,46) chez les femmes de 15-19 ans, de 54 % (RR: 0,46; IC 95 % : 0,36-0,60) chez celles de 20-24 ans et de 31 % (RR: 0,69; IC 95 % : 0,53-0,89) chez celles de 25-29 ans. Chez les hommes, la réduction d'incidence des verrues génitales était de 48 % (RR: 0,52; IC 95 % : 0,37-0,75) chez les 15-19 ans et de 32 % (RR: 0,68; IC 95 % : 0,47-0,98) chez les 20-24 ans. La réduction des lésions précancéreuses du col était de 51 % (RR: 0,49; IC 95 % : 0,42-0,58) chez les 15-19 ans et de 31 % (RR: 0,69; IC 95 % : 0,57-0,84) chez les 20-24 ans [2].

La population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes a fait l'objet d'une analyse spécifique mettant en évidence une réduction des lésions précancéreuses anales de 77,5 % (39,6-93,3 %) chez les vaccinés non infectés par des HPV au préalable et de 50,3 % (25,7-67,2 %) qu'ils soient infectés ou non avant la vaccination et/ou qui n'ont pas reçu l'ensemble des trois doses [2].

La vaccination avec le vaccin nonavalent doit donc être proposée chez tous les enfants et adolescents à partir de 11 ans et jusqu'à 19 ans, avec un schéma à 2 doses espacées de 6 mois de 11 à 14 ans révolus puis un schéma à 3 doses (M0-M2-M8) entre 15 et 19 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. VÄNSKÄ S, LUOSTARINEN T, BAUSSANO I *et al.* Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. *J Infect Dis*, 2020;222: 948-956.
2. DROLET M, BÉNARD É, PÉREZ N *et al.*; HPV Vaccination Impact Study Group.

Questions flash – Actualités en vaccinologie pédiatrique

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019;394:497-509.

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

Quel(s) vaccin(s) contre les méningocoques proposer à l'adolescence ?

→ R. COHEN

ACTIV, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, CRÉTEIL, GPIP, Groupe de Pathologie Infectieuse pédiatrique, PARIS, Unité Court Séjour, Petits nourrissons, Service de Néonatalogie, CHI CRÉTEIL, Clinical Research Center (CRC), CHI CRÉTEIL.

Il existe de multiples raisons pour vacciner les adolescents contre les infections invasives à méningocoques (IIM). La première est que le deuxième pic d'incidence des IIM survient entre 14 et 20 ans [1]. La deuxième est que le portage du méningocoque dans le rhino- et l'oropharynx est plus élevé dans cette tranche d'âge qu'à n'importe quel autre âge de la vie : si un vaccin réduit le portage, on peut escompter un effet de groupe (immunité de troupeau) sur l'ensemble de la population, notamment les nourrissons. La troisième est que, quel que soit le vaccin (vaccin contre le méningocoque B, vaccin conjugué contre les méningocoques C mais aussi W, Y et A), lorsque la vaccination a eu lieu dans les deux premières années de vie, la durée de protection n'excède pas quelques années (probablement moins de 5 pour la majorité des vaccinés) : un rappel à l'adolescence est donc nécessaire.

Deux raisons supplémentaires plaident en faveur de la vaccination des adoles-

cents : la gravité plus grande des IIM dans cette tranche d'âge [2] et la plus grande durée de protection induite par les vaccins.

Épidémiologie des IIM

Les IIM comportent non seulement les méningites et les purpura *fulminans* mais aussi des bactériémies isolées, des pneumonies et des arthrites. L'épidémiologie des IIM est de mieux en mieux connue et diffère en fonction des pays et du temps. En France, les IIM bénéficient d'une surveillance d'une excellente qualité coordonnée par le Centre national de référence dirigé par Taha [1]. Il existe dans le temps des variations d'incidence et de sérotypes induites par l'émergence successive de complexes clonaux hyper-virulents [1].

Les deux pics de fréquence pour les sujets jeunes sont : les 3 premières années de vie et la tranche d'âge 14-22 ans (**fig. 1**). Le portage des méningocoques est maximal chez les adolescents et les adultes jeunes.

Le sérotype B est prédominant à tout âge, mais moins chez les adolescents : > 70 % chez les nourrissons, un peu moins de 50 % chez les adolescents [1]. Le sérotype C, depuis l'obligation vaccinale, est devenu très rare. Depuis quelques années, le sérotype W et, à

un degré moindre, le sérotype Y sont en augmentation en France comme dans de nombreux pays européens. Chez les adolescents, les sérotypes C, W et Y réunis sont plus importants que le B (**fig. 2**).

Enfin les mesures d'hygiène imposées par la pandémie ont entraîné un effondrement des IIM.

Vaccins contre les méningocoques

Il faut distinguer les sérotypes A, C, Y et W et le sérotype B. Pour les premiers, des vaccins conjugués ont été mis au point, efficaces à la fois pour la protection individuelle contre les IIM et également sur le portage de ces méningocoques, laissant escompter un effet de groupe marqué. De plus, chez l'adolescent, ces vaccins exercent une protection bien plus prolongée que chez les nourrissons. Certains d'entre eux induisent une immunité puissante semblant se prolonger une dizaine d'années et couvrant le deuxième pic épidémique [3, 4].

Pour le méningocoque B, les deux vaccins disponibles donnent une bonne protection individuelle mais n'ont aucun effet sur le portage de ce sérotype, donc pas d'effet collectif attendu. De plus, la durée de protection n'est pas connue.

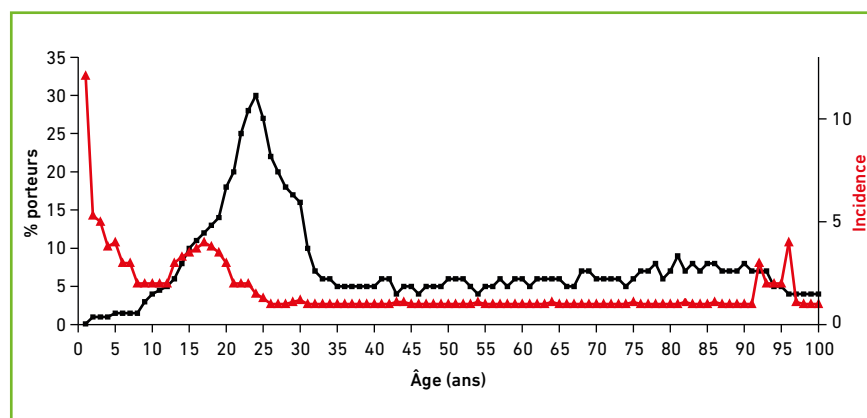


Fig. 1 : Incidence (en rouge) et pourcentage de porteurs en fonction de l'âge.

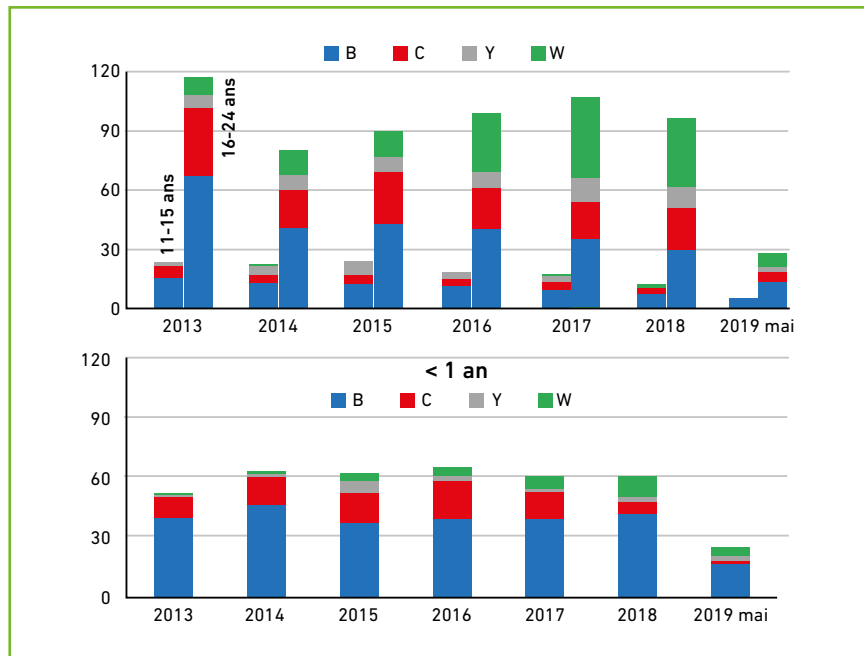


Fig. 2 : Répartition des sérotypes en fonction de l'âge.

Quels vaccins proposer aux adolescents ?

InfoVac, depuis des années, comme la majorité des pays européens limitrophes (Angleterre, Belgique, Hollande, Luxembourg, Suisse, Italie, Espagne, Portugal), recommande la vaccination contre ACYW. La dernière décision de la Haute Autorité de santé (HAS) ne recommandant pas cette vaccination vient s'ajouter à d'autres qui nous paraissent complètement incompréhensibles [5].

Concernant le vaccin contre le méningocoque B, du fait des incertitudes sur la

durée de protection, de la longue période de susceptibilité des adolescents et de l'absence d'effet sur le portage, aucun pays européen ne le recommande à l'adolescence.

Quand vacciner ?

Le carrefour vaccinal de 11-12 ans est le moment idéal :

- à 11 ans, proposer un DTCaP + le vaccin nonavalent contre le papillomavirus humain (HPV) ;
- à 11,5 ou 12 ans, proposer un vaccin ACYW conjugué + le vaccin nonavalent contre le HPV.

Sans oublier les autres vaccins recommandés dans cette tranche d'âge :

- le vaccin contre la varicelle pour ceux qui n'ont pas fait la maladie dans l'enfance ;
- le rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B : trop d'enfants dans cette tranche d'âge n'ont bénéficié que de l'administration du pentavalent nourrisson.

BIBLIOGRAPHIE

1. www.pasteur.fr/fr/file/38558/download
2. GUIDDIR T, GROS M, HONG E *et al.* Unusual initial abdominal presentations of invasive meningococcal disease. *Clin Infect Dis*, 2018;67:1220-1227.
3. BORJA-TABORA CFC, PEYRANI P, WEBBER C *et al.* A phase 2b/3b MenACWY-TT study of long-term antibody persistence after primary vaccination and immunogenicity and safety of a booster dose in individuals aged 11 through 55 years. *BMC Infect Dis*, 2020;20:426.
4. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquad-fi-epar-product-information_fr.pdf
5. www.has-sante.fr/jcms/p_3183910/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y-revision-de-la-strategie-vaccinale-et-determination-de-la-place-des-vaccins-meningococciques-tetravalents

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