

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en infectiologie et vaccinologie ?



É. LAUNAY

Pédiatrie générale et infectiologie
pédiatrique, CHU de Nantes.

Cette année encore, la COVID a occupé une place importante dans l'actualité avec un variant Omicron beaucoup plus contagieux qui a changé la donne en termes de nombre de cas pédiatriques et une campagne vaccinale pour les 5-11 ans qui n'a pas eu le succès escompté. En parallèle, les autres infections "classiques" de l'enfance sont revenues en force.

D'autres alertes ont également occupé la scène avec une recrudescence d'hépatites sévères (non ABCDE) ainsi que l'observation de cas de variole du singe en dehors des zones habituelles à l'échelon international ou encore une épidémie de SHU (Syndrome hémolytique et urémique) en France.

Du côté des vaccinations, un retard vaccinal majeur à l'échelon mondial a permis la recrudescence de cas de rougeole, diphtérie et de poliomyélite.

En France, une augmentation des cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae* amorcée depuis 2018 se confirme.

La vaccination anti-méningococcique B est apparue au calendrier vaccinal après une recommandation en 2021 ainsi que la vaccination anti coqueluche des femmes enceintes.

La vaccination anti rotavirus a fait l'objet d'une nouvelle recommandation après une suspension qui datait de 2015.

Enfin des études prometteuses concernant un anticorps monoclonal à longue demi-vie anti VRS laissent espérer la diminution du fléau annuel des infections à VRS des nourrissons sur le système de soin.

Omicron : le(s) variant(s) qui change (nt) la donne

La très forte contagiosité du variant Omicron BA.1 (et plus généralement des variants Omicron) a été à l'origine d'une importante vague pédiatrique avec un nombre plus important d'hospitalisations [1]. Cependant, une partie de ces enfants étaient hospitalisés pour une cause et dépistés positif au SARS-CoV-2 du fait d'une politique de test systématique.

Cette vague d'hospitalisations pédiatriques est restée bien inférieure (dix fois moins d'hospitalisations au pic) à celle observée chez les adultes. Plusieurs études se sont intéressées aux enfants hospitalisés avec une infection à SARS-CoV2 et ont mis en évidence une fréquence plus importante d'atteintes respiratoires hautes, notamment de laryngites par rapport aux vagues précédentes [2-4].

Le virus SARS-CoV-2 semblait plus souvent responsable de laryngite chez les enfants que le virus de la grippe mais moins que les virus para-influen-

zae. Une fréquence plus importante de crises fébriles a également été rapportée. Une étude menée au Qatar sur 985 enfants hospitalisés avec une infection à SARS-CoV-2 variant Delta et 985 avec variant Omicron, appariés sur un score de propension basé sur l'âge, le sexe, la présence de comorbidités et la nationalité, a montré une moindre sévérité du variant Omicron comparé au variant Delta [5].

Une étude menée aux États-Unis a également révélé un moindre taux d'admission en soins intensifs avec les variants Omicron en comparaison au pré-Delta et au Delta, ainsi qu'une forte proportion d'enfants avec des comorbidités (70 %) parmi les enfants hospitalisés (obésité, diabète, affections neurologiques, immunodépression) [4]. Cette moindre sévérité s'est également traduite par une moindre incidence de PIMS après la vague Omicron qu'après les précédentes [1]. Il est également possible que la vaccination ait permis de réduire l'incidence des PIMS notamment chez les adolescents.

Une étude de Lévy *et al.* menée en France du 1^{er} septembre au 31 octobre 2021 chez

I L'année pédiatrique

les adolescents de 12 à 17 ans atteints d'un PIMS et déclarés à Santé Publique France, a ainsi démontré une réduction de risques instantanés de près de 90 % de développer un PIMS chez les adolescents vaccinés (au moins une dose) par rapport aux vaccinés (HR : 0,9 ; IC 95 % : 0,04-0,21) [6].

Une hypothèse avancée pour expliquer la moindre incidence de PIMS après les vagues Omicron, est qu'un PIMS survient essentiellement après un premier épisode d'infection à SARS-CoV-2.

Si la vaccination des adolescents a été un succès, les taux de couverture des 5-10 ans et des 10-11 ans sont restés très faibles, aux alentours de 5 et 10 % respectivement. Omicron avait déjà infecté beaucoup d'enfants quand la campagne de vaccination a été lancée en pleine période de vacances scolaires. De plus, la moindre gravité d'Omicron et la moindre incidence des PIMS n'ont pas plaidé pour la relance d'une campagne de vaccination massive des 5-11 ans. Cependant les études mettent en évidence un surrisque de forme sévère chez les enfants avec comorbidités, il est donc important de sensibiliser les médecins à la vaccination des enfants à risque de forme grave dès 5 ans.

Les données d'efficacité du vaccin chez les 5-11 ans sur les variants Omicron ont révélé une efficacité moindre que celle observée chez les adolescents, quel que soit le variant. Une étude menée en Italie sur les données administratives de 2 965 918 enfants a ainsi montré une efficacité sur l'infection de 29,4 % chez les enfants ayant reçu deux doses et 41,1 % sur les infections sévères (hospitalisations et décès) [7]. D'autres études, toutes menées aux États-Unis sur le variant Omicron, ont révélé :

- une efficacité vaccinale contre l'infection (symptomatique ou non) de 31 % chez les 5-11 ans dans un délai de 14 à 82 jours après la 2^e dose vs 59 % chez les 12-15 ans [8] ;

- une efficacité de 46 % sur les consultations aux urgences chez les 5-11 ans, vs 83 % chez les 12-15 ans [9] ;
- une efficacité de 68 et 74 % sur les hospitalisations après deux doses (vs 40 et 92 % chez les 12-15 ans) ;
- une efficacité de 79 % contre les formes sévères [9,10].

Il a également été montré une diminution assez rapide de l'efficacité avec, dans une autre étude menée aux États-Unis, une diminution du ratio d'incidence (infection chez les non vaccinés/infection chez les vaccinés) de 2,9 à 13 jours de la 2^e dose à 1,1 dans les 28 à 34 jours [11].

Le retour des autres infections quand on ne les attendait pas...

Déjà bien amorcé en 2021, le retour des épidémies s'est confirmé en 2022. Ainsi l'épidémie de bronchiolites a été décalée de l'hiver 2020 au printemps 2021 et l'épidémie d'infections à entérovirus (pied-main-bouche) en septembre 2021.

Une étude française sur les données de consultations de 107 pédiatres formés à l'inféctiologie pédiatrique (PARI) a ainsi mis en évidence le décalage de ces épidémies en 2021 ainsi qu'une augmentation globale de 5 % des infections surveillées avec notamment une augmentation des otites, gastro-entérites, bronchiolites et entéroviroses avec un *odds ratio* (OR) allant de 1,1 à 1,5 comparé à la saison 2018-2019. Alors que l'épidémie de grippe avait été inexistante en 2021, un pic important a été observé au printemps 2022, en décalage par rapport aux épidémies hivernales habituelles [12].

De nouvelles alertes sanitaires

>>> Au début du mois d'avril, une alerte émanant d'Écosse faisait état d'un nombre anormalement élevé d'hépatites sévères avec des transaminases supérieures à 100 fois la normale et non en lien avec des hépatites A, B, C, D ou E.

En juillet, l'OMS recensait 1 010 cas dans 35 pays avec 22 cas de décès dont la moitié en Europe et 27 % en Grande-Bretagne. Ces enfants étaient majoritairement âgés de moins de 5 ans (76 %). Parmi ces 1 010 cas, une PCR SARS-CoV-2 était positive dans 78 cas et une infection à adénovirus était documentée dans 209 cas. Parmi les cas testés pour l'adénovirus (ADV) en Europe, 52 % étaient positifs (N = 193). Parmi les cas testés par PCR SARS-CoV-2, 16 % étaient positifs en Europe (N = 335), 8 % aux États-Unis (N = 197) et 8 % au Japon (N = 59) [13].

La physiopathologie de ces hépatites n'est pas élucidée. Plusieurs hypothèses ont été avancées, parmi lesquelles :

- une réponse inadaptée à une infection à ADV par manque d'exposition à ce virus lors de la pandémie du fait des mesures barrières ;
- une pré-infection à SARS-CoV-2 ou à un autre virus déclenchant une réponse inadaptée à l'infection à ADV ;
- une co-infection à SARS-CoV-2 [14].

>>> En mai, des cas de variole du singe étaient signalés dans plusieurs pays sans notion de voyage dans les régions d'Afrique où le virus est connu pour circuler. En France, à la date du 27 septembre 2022, 3 999 cas ont été rapportés principalement chez des hommes adultes (plus de 97 % des cas adultes sont des hommes) avec seulement 10 cas survenus chez des enfants de moins de 15 ans ce qui est concordant avec les données internationales (<https://www.sante-publiquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-de-variole-du-singe-point-de-situation-au-27-septembre-2022>).

Le virus de la variole du singe est un orthopoxvirus simien (une zoonose), mais il peut y avoir des transmissions interhumaines par contact étroit (contact prolongé en face à face, contact direct avec peau ou muqueuses lésées, contact avec fluide corporel). L'incubation est de 5 à 21 jours, les symptômes décrits lors de l'épidémie actuelle associent

des signes généraux variables (fièvre, asthénie, céphalées, douleurs diffuses, adénopathies) précédant une éruption vésiculeuse pouvant toucher le visage, les paumes des mains, les plantes des pieds, l'aine et les zones génitales et/ou anales. Une atteinte des muqueuses peut également s'observer. L'évolution est spontanément résolutive en deux à trois semaines. Les enfants de moins de 5 ans avaient été identifiés dans de précédentes études comme plus à risque de formes sévères mais provenaient essentiellement de pays d'Afrique où l'état de santé des enfants est peu comparable à celui des pays à hauts revenus.

Il existe un vaccin 3^e génération Imvanex (vaccin vivant atténué non répliquatif de la souche Ankara [MVA-BN]) mais il n'y a aucune -ou sporadiques- données sur son utilisation chez les enfants. Certains pays recommandent la vaccination systématique des enfants avec un contact significatif, même en l'absence de données pédiatriques du vaccin utilisé, arguant que, par le passé, des vaccins utilisant la même souche vaccinale MVA (utilisée comme vecteur pour des vaccinations anti Ebola ou tuberculose, notamment) à des doses plus élevées ont été administrés chez l'enfant sans effets secondaires notables [15]. La HAS ne recommande pas de prophylaxie post-exposition vaccinale systématique mais conseille une vaccination au cas par cas selon l'exposition et le risque individuel (immunodépression).

>>> En début d'année 2022, une épidémie de syndromes hémolytique et urémique (SHU) liée à un *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) 026 : H11 contaminant des pizzas (farine) a compté 46 cas (entre le 1^{er} janvier et le 14 avril 2022) chez des enfants, dont deux sont décédés. L'âge médian de ces enfants étaient de 7 ans. Les EHEC sont des STEC (*E. coli* sécrétant de shigatoxines) pathogènes. Si la souche O157 : H7 est la plus connue comme responsable de SHU, la 026 : H11 est désormais plus fréquemment en cause (CNR *E. coli*) dans des épidémies de SHU.

Il est donc important de rappeler les mesures de prévention de ces infections potentiellement mortelles :

- lavage des mains avant la préparation et la consommation des repas ;
- cuisson à cœur de la viande, notamment la viande de bœuf ;
- pas de préparations à base de farine crue ;
- pas de produits à base de lait cru avant l'âge de 6 ans.

Un retard vaccinal historique à l'échelle mondiale et la résurgence de "vieilles infections"

Les confinements liés à la crise COVID ont été responsables d'un retard vaccinal historique à l'échelle mondiale. En effet, en juillet l'UNICEF et l'OMS faisaient état d'un retard de vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche sur l'année 2021 de 25 millions d'enfants (2 millions de plus qu'en 2020 et 6 millions de plus qu'en 2019). Parmi ces 25 millions d'enfants, 18 millions n'avaient reçu aucune dose. Il s'agit du plus grand recul ininterrompu des vaccinations en 30 ans. La couverture pour la première dose du vaccin anti rougeole est également tombée à 81 % avec, là encore, près de 25 millions d'enfants non vaccinés et près de 15 millions qui n'ont pas reçu la 2^e dose.

Concernant la vaccination anti-poliomyélite, 6,7 millions d'enfants supplémentaires n'ont pas reçu la troisième dose en 2021 en comparaison à 2019.

C'est dans ce contexte de recul vaccinal que le nombre de cas de rougeole a augmenté de 79 % début 2022 comparativement à 2021, avec des épidémies dans plusieurs pays d'Afrique et de Méditerranée orientale.

En Angleterre et aux États-Unis, le virus de la poliomyélite a été détecté dans des eaux usées (souche dérivée d'une souche vaccinale – du vaccin vivant atténué oral –) avec un cas de poliomyélite chez un adulte non vacciné aux États-Unis. La

circulation de ces souches dans les eaux usées combinée à une couverture vaccinale en baisse, pourrait être à l'origine des recrudescences de cas.

Santé Publique France a également alerté sur une augmentation du nombre de cas de diphtérie importée en France et en Europe. Le CNR des corynébactéries a ainsi rapporté 29 cas de diphtérie (toxine +) entre le 30 juin et le 2 septembre 2022 (7 cas d'infection à *C. ulcerans* et 22 cas d'infection à *C. diphtheriae*) avec une recrudescence d'infections cutanées. Dans ce contexte, la mise à jour du calendrier vaccinal doit donc être plus que jamais systématique pour tout enfant vu en consultation ou en hospitalisation.

En décembre 2021, Santé Publique France publiait une note conjointe avec ACTIV et le CNR *Haemophilus* et Meningocoque pour alerter sur une augmentation de 230 % des cas d'infections invasives à *H. influenzae* de type b chez les enfants de moins de 5 ans, y compris chez des enfants correctement vaccinés pour leur âge et ce depuis 2018 (passant de 13 cas en 2018 à 43 cas en 2021). Le même signal est observé au Pays-Bas dans un contexte de modification de composition du vaccin.

Une des hypothèses avancées pour expliquer cette augmentation est la combinaison et la simplification du schéma passant de trois à deux doses en primo-vaccination (en 2013) et d'un rappel trop précoce avant 12 mois limitant l'effet booster. Une vigilance particulière est posée sur ces infections invasives et cette augmentation des cas pourrait amener à une révision du schéma de primo-vaccination. Il est important de rappeler que les nourrissons nés prématurés ont une moins bonne réponse à la valence *Haemophilus*, il est donc licite de proposer dès maintenant une primo-vaccination à trois doses chez ces nourrissons, comme recommandé par des sociétés savantes de pédiatrie (GPIP-ACTIV).

I L'année pédiatrique

De nouvelles recommandations vaccinales

>>> Le calendrier vaccinal paru au mois d'avril comporte désormais la vaccination anti méningocoque B pour tous les nourrissons de moins de 2 ans avec un schéma 3-5 et 12 mois. Cette vaccination ne procurant pas d'immunité de groupe, elle ne fait pas partie des vaccinations obligatoires. Elle a cependant montré son efficacité en vie réelle dans plusieurs pays européens avec une réduction d'incidence des infections invasives à méningocoque B (cf. *L'Année en infectiologie et vaccinologie* de 2021). Ce vaccin est particulièrement réactogène et justifie donc la prescription de paracétamol juste avant la vaccination puis dans les 24 heures suivantes ainsi qu'une information des parents. Cette administration de paracétamol n'altère pas la réponse vaccinale comme cela avait été décrit avec d'autres vaccins.

>>> La vaccination anti-coqueluche (vaccin quadrivalent DTPCa) est désormais recommandée entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée (SA) et ce à chaque grossesse afin de favoriser le transfert passif des anticorps vaccinaux au fœtus et de protéger le nouveau-né dès la naissance. Cette stratégie a montré une efficacité supérieure à celle du cocooning et a été adoptée avant la France dans plusieurs pays à hauts revenus [16]. Elle est complémentaire du cocooning auprès des co-parents, grand-parents ou professionnels de la petite enfance.

>>> La vaccination antirotavirus est à nouveau recommandée après une suspension de recommandation en 2015. En effet, l'apport de données d'utilisation en vie réelle concernant l'efficacité et l'innocuité a motivé cette nouvelle recommandation pour une vaccination déjà conseillée dans beaucoup de pays européens. Ainsi il est apparu que l'incidence des invaginations intestinales aiguës (IIA) n'était pas majorée dans une population d'enfants vaccinés [17], l'infection à rotavirus étant elle-même pourvoyeuse

d'IIA. Il convient cependant d'informer les familles sur le risque individuel d'IIA après rotavirus, comme après une GEA supposée à rotavirus (conseiller la consultation rapide en cas de douleur très intense chez un nourrisson).

Un espoir pour la lutte anti VRS

Et pour finir l'année sur une note optimiste, un essai randomisé contre placebo, publié en mars 2022 dans le *New England Journal of Medicine*, a évalué l'efficacité d'un anticorps monoclonal anti VRS à longue demi-vie (le nirsevimab) chez 1 400 enfants (994 recevant l'anticorps et 496 le placebo) nés prématurément à 35 SA ou plus ou à terme. Il a mis en évidence une efficacité (1-risque relatif), dans les 150 jours suivant l'injection, de 75 % [intervalle de confiance à 95 % de 49,6 à 87,1] dans le groupe traité vs le groupe placebo pour les infections à VRS nécessitant un recours médical, et de 62,1 % [IC 95 % -8,6 à 86,8] pour les hospitalisations liées aux infections respiratoires basses dues au VRS.

Il s'agissait d'enfants de moins de 1 an entrant dans leur première saison de VRS, recrutés dans vingt pays de l'hémisphère Nord et un pays de l'hémisphère Sud (Afrique du Sud). Une étude précédente menée chez des prématurés entre 29 et 35 SA sans autre comorbidité de 70,1 % sur les infections respiratoires liées au VRS comparé au placebo. Un large essai ouvert européen (Allemagne, France, Royaume-Uni) est actuellement en cours et prévoit d'inclure 20 000 nouveau-nés et nourrissons de moins d'1 an pour évaluer l'efficacité du nirsevimab sur la réduction des hospitalisations liées au VRS [18].

BIBLIOGRAPHIE

1. Santé Publique France. Situation épidémiologique liée à la COVID-19 chez les 0-17 ans. Point au 29 septembre 2022 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/>

maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/situation-epidemiologique-liee-a-la-covid-19-chez-les-0-17-ans.-point-au-29-septembre-2022 (accessed October 3, 2022).

2. SHOJI K, AKIYAMA T, TSUZUKI S *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 in hospitalized children during the Omicron variant predominant period. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2022;28:1531-1535.
3. TSO WWY, KWAN MYW, WANG YL *et al.* Severity of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 infection in unvaccinated hospitalized children: comparison to influenza and parainfluenza infections. *Emerging Microbes & Infections*, 2022;11:1742-1750.
4. SHI DS, WHITAKER M, MARKS KJ *et al.* Hospitalizations of Children Aged 5-11 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022;71:574-581.
5. BUTT AA, DARGHAM SR, LOKA S *et al.* Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin Infect Dis*, 2022; 75:e361-367.
6. LEVY M, RECHER M, HUBERT H *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*, 2022;327:281-283.
7. SACCO C, DEL MANSO M, MATEO-URDIALES A *et al.* Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy : a retrospective analysis of January-April, 2022. *The Lancet*, 2022;400:97-103.
8. FOWLKES AL, YOON SK, LUTRICK K *et al.* Effectiveness of 2-Dose BNT162b2 (Pfizer BioNTech) mRNA Vaccine in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 5-11 Years and Adolescents Aged 12-15 Years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022;71:422-428.
9. KLEIN NP, STOCKWELL MS, DEMARCO M *et al.* Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5-17 Years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022; 71:352-358.
10. PRICE AM, OLSON SM, NEWHAMS MM *et al.* BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med*, 2022;386:1899-1909.

11. DORABAWILA V, HOEFER D, BAUER UE *et al.* Risk of Infection and Hospitalization Among Vaccinated and Unvaccinated Children and Adolescents in New York After the Emergence of the Omicron Variant. *JAMA*, 2022;327:2242-2244.
12. COHEN PR, RYBAK A, WERNER A *et al.* Trends in pediatric ambulatory community acquired infections before and during COVID-19 pandemic: a prospective multicentric surveillance study in France. *The Lancet Regional Health - Europe*, 2022;22:100497.
13. Organisation Mondiale de la Santé. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country 2022: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> (accessed October 3, 2022).
14. KHADER S, FOSTER I, DAGENS A *et al.* Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children—what is known? *BMC Med*, 2022;20:280.
15. COHEN JM, BAMFORD A, EISEN S *et al.* Care of children exposed to monkeypox. *The Lancet Regional Health - Europe*, 2022;21:100514.
16. BAXTER R, BARTLETT J, FIREMAN B *et al.* Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*, 2017;139:e20164091.
17. BERGMAN H, HENSCHKE N, HUNGERFORD D *et al.* Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021;11:CD008521.
18. HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y *et al.* Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*, 2022;386:837-846.

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