

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?



J. PAUTRAT

Pneumopédiatre, PARIS.

Nirsévimab : à grande attente, grande déception

Nous l'attendions tous, Sanofi et AstraZeneca l'ont fait. Le "vaccin" anti-VRS, ou plus exactement anticorps monoclonal anti-VRS à demi-vie prolongée, a fait irruption le 15 septembre en France, après plusieurs mois d'annonces. Les ordonnances étaient prêtes, les parents surmotivés grâce aux publicités accrues sur la dangerosité de la bronchiolite à VRS. Et la nouvelle tombe dès la 1^{re} semaine : rupture de stock. Idem en Europe et aux États-Unis. Les stocks prévus ont été sous-estimés par rapport à la quasi-totale adhésion parentale, qui n'était pas facile à prévoir. C'est là tout le paradoxe français : après les parents d'adolescents prêts à falsifier des carnets de santé pour ne pas vacciner leur

progéniture contre le COVID, on aurait pu penser qu'il en serait de même pour le nirsévimab, d'autant que se sont les bébés qui sont ciblés.

Le nirsévimab est le premier anticorps monoclonal à forte affinité et longue demi-vie dirigé contre le VRS ; sa cible est la protéine F sous sa forme pré-fusionnelle. Il inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule (**fig. 1**).

Le VRS est dangereux pour les plus vulnérables, c'est-à-dire les plus de 65 ans, les moins de 5 ans, et ceux ayant une pathologie chronique pulmonaire ou cardiaque. En 2019, on estimait le VRS responsable de 33 millions d'infections

des voies aériennes respiratoires inférieures, et de 101 400 décès d'enfants dans le monde.

Pour revenir un peu en arrière [1], la recherche du vaccin a débuté dans les années 1960, avec un 1^{er} vaccin inactivé dans le formol : il provoqua une réponse inflammatoire pulmonaire sévère durant l'infection naturelle à VRS de l'enfant, entraînant 2 décès. La recherche a ensuite été stoppée de nombreuses années. Finalement, tout s'est accéléré en 2023, avec l'approbation en Europe et aux États-Unis d'Arexvy, 1^{er} vaccin anti-VRS pour les plus de 60 ans, puis un 2^e aux US, l'Abrysvo pour les femmes enceintes, puis le Beyfortus aux États-Unis et en Europe pour les moins de 1 an. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) va mettre en place un groupe de travail pour déterminer la stratégie à adopter pour les plus de 60 ans et les femmes enceintes, réponse prévue au printemps 2024.

En effet, en ciblant les plus âgés (les potentiels grands-parents) et les femmes enceintes, cela permettra aussi de protéger les nouveau-nés et nourrissons du VRS. GSK et Pfizer ont commercialisé 2 anticorps pour les plus de 60 ans. Les mamans vaccinées entre leur 24^e et 36^e semaines d'aménorrhée (SA) peuvent passer leurs anticorps anti-VRS

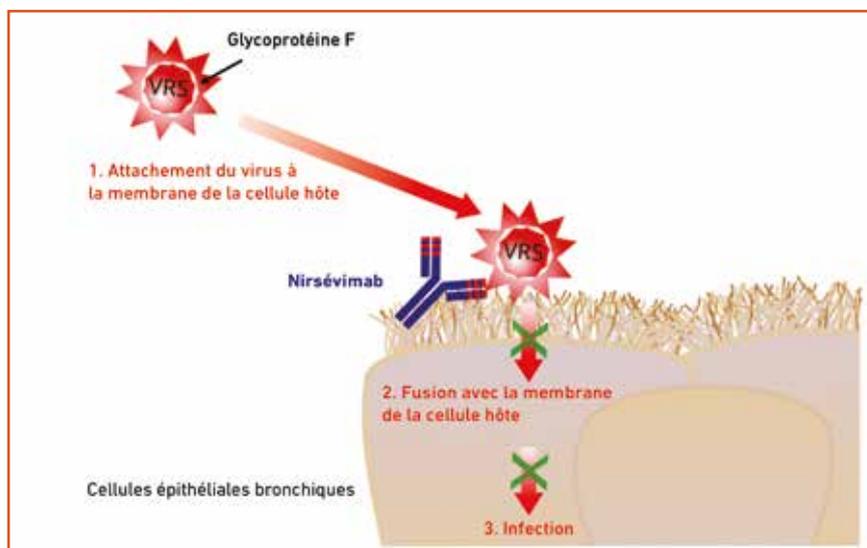


Fig. 1 : Mécanisme d'action du nirsévimab, (Acthera, service d'Immunologie, Université de Lille).

L'année pédiatrique

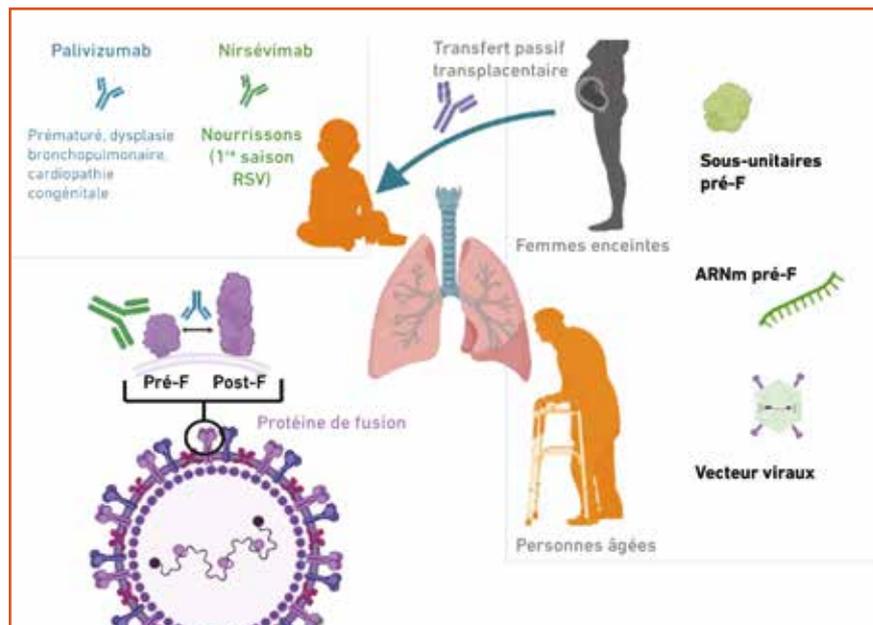


Fig. 2 : Stratégies de prévention des infections à VRS chez les populations à risque (nourrissons et personnes âgées), (SFM-microbiologie.org, décembre 2022).

aux bébés, les protégeant dès leur 1^{er} jour de vie, et ce jusqu'à l'âge de 6 mois ; cela aurait la même efficacité que le nirsevimab (fig. 2).

L'effet préventif du nirsevimab est démontré uniquement pour les bronchiolites à VRS sévères, qui entraînent souvent une hospitalisation. Mais cet anticorps pourrait aussi avoir des impacts sur d'autres pathologies : en effet, plusieurs études [2, 3] suggèrent qu'une part importante des infections invasives à pneumocoque sont attribuables à une infection préalable à VRS, surtout chez le nourrisson.

Rhinovirus et VRS

Maintenant qu'un traitement préventif existe pour le VRS, la prochaine cible sera peut-être le rhinovirus. Le VRS

Progrès de la prise en charge	Corticoïdes prénataux 1970	Surfactant exogène 1980	Nouvelles techniques de VNI 2013		
Définitions de la DBP	1967 Northway	1988 Shanon	2001 – Jobe NHLBI "nouvelle DBP"	2003 – Walsh Épreuve de sevrage	2018 NCIDH 2018
Déterminant principal	Lésions induites par la ventilation et l'O ₂		Immaturité pulmonaire		
Type de prématurité	32-36 SA	< 1500 g	< 32 SA	< 32 SA	< 32 SA
Critères diagnostiques	O ₂ et Rx thorax	O ₂	O ₂	O ₂	O ₂ et Rx thorax
Moment évaluation	28 jours	36 semaines APM	28 jours 36 semaines APM	36 semaines APM	36 semaines APM
Cible de SpO ₂	non	non	non	> 90 %	90-95 %
Sous-groupes	Oui, selon devenir (stades 1 à 4, aigu à chronique)	non	Oui, selon sévérité (léger – modéré – sévère)	non	Oui, selon sévérité (I à III)
Diagnostic possible si décès avant date d'évaluation	non	non	non	non	Grade IIIa

Tableau 1 : Évolution des définitions de la dysplasie bronchopulmonaire (d'après Pierro et al.). La partie supérieure de la figure représente les avancées thérapeutiques majeures qui ont influencé l'évolution de la définition de la DBP. La partie inférieure de la figure détaille les définitions et souligne leurs différences. Abréviations: DBP (dysplasie bronchopulmonaire), NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), NICHD (National Institute of Child Health and Human Development), APM (âge post-menstruel).

L'année pédiatrique

est connu pour être un fardeau économique en termes d'hospitalisation pour les nourrissons, mais le rhinovirus en est aussi un pour les enfants et les adolescents : on sait en effet qu'en infectant le nourrisson, il augmente le risque d'asthme chez l'enfant et l'adolescent, de façon plus significative que le VRS [4]. Une méta-analyse de 2022 [5] décrit d'une part 8 études montrant que les enfants du groupe avec bronchiolite à rhinovirus avaient plus de risques de développer en âge préscolaire des sifflements récurrents que ceux du groupe avec bronchiolite à VRS (OR 4,11 ; 95 % CI 2,24-7,56) ; d'autre part, la méta-analyse de 9 autres études montrait que les enfants atteints de bronchiolite à rhinovirus étaient plus à risque de développer de l'asthme dans l'enfance.

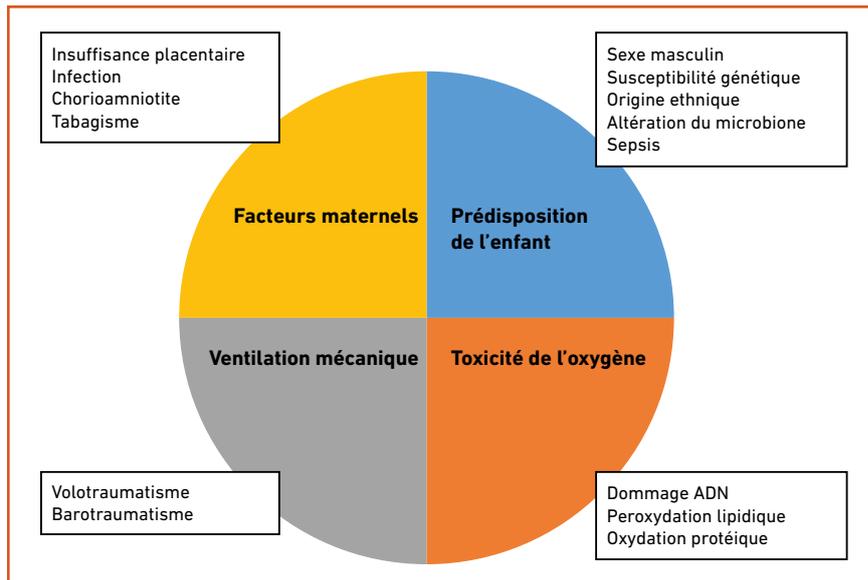


Fig. 3 : Illustration des facteurs de risque de DBP.

PNDS dysplasie bronchopulmonaire DBP

Le nirsévimab, avec son injection unique, va probablement détrôner l'historique palivizumab et ses injections mensuelles, notamment chez le prématuré avec dysplasie bronchopulmonaire. L'HAS a publié en 2023 un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Il rappelle qu'elle survient principalement chez les enfants nés avant 32 SA, et que son diagnostic repose sur l'évaluation de la nécessité d'une oxygénothérapie et/ou d'un support ventilatoire à 36 semaines d'âge post-menstruel (APM) (*tableau 1*). L'évolution respiratoire des enfants atteints de DBP est le plus souvent favorable avec le temps, mais dans certains cas, on peut observer des altérations de la fonction respiratoire à long terme. Ce PNDS rappelle dans un premier temps la physiopathologie de la DBP, les facteurs de risque (*fig. 3*), les actions de prévention et l'histoire naturelle de la DBP. Il décrit les modalités de prescription et de suivi d'une oxygénothérapie de longue durée (OLD) (*fig. 4*). Ensuite, il précise de façon détaillée la prise en charge nutritionnelle, car-

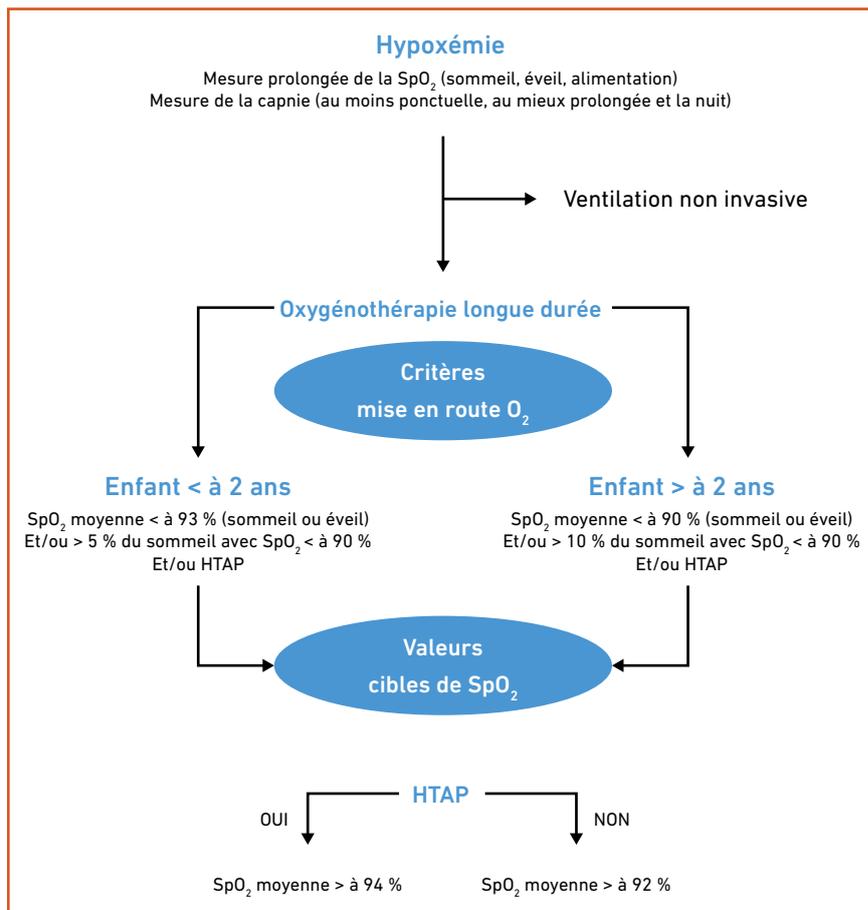


Fig. 4 : Prise en charge de l'hypoxémie chronique chez le nourrisson (d'après Aubertin et al.).

diague, respiratoire, neurodéveloppementale en néonatalogie, avant la sortie de l'hôpital puis au long cours, rappelant aussi l'importance de la prise en charge de l'environnement au retour à domicile (quand intégrer la 1^{re} collectivité, prévention du tabagisme). Son objectif est d'harmoniser les prises en charge, notamment avec des outils objectifs comme l'oxymétrie pour l'évaluation de l'oxygénothérapie, et le partenariat indispensable entre le néonatalogue et le pneumopédiatre, surtout avant la sortie de l'hôpital. Enfin, il insiste sur le fait que les corticoïdes inhalés ne sont pas à mettre en place de façon systématique, mais uniquement en cas de signes d'hyperréactivité bronchique.

Syndrome post-infectieux et trouble fonctionnel respiratoire TFR

Le 7 novembre, le Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (Covars) a émis un avis sur le syndrome post-COVID (SPC), ses enjeux médicaux, sociaux et économiques, et les perspectives d'amélioration de sa prise en charge. Il inclut ce syndrome plus largement sous le terme des "syndromes post-infectieux". En effet, bientôt 4 ans après le début de la pandémie, de nombreuses questions persistent concernant la définition du SPC, ses mécanismes, son diagnostic et son traitement. Ce SPC toucherait des centaines de milliers de personnes en France. Ce qui rend difficile sa définition et sa prise en charge vient du fait de la multiplicité de symptômes : plus de 200 ont été rapportés dans la littérature ; il s'agit d'une atteinte multisystémique qui peut toucher tous les organes. Sa définition est donc évolutive et non encore consensuelle. Le Covars appelle à une prise en charge holistique de ces patients.

En pneumologie pédiatrique, la plainte principale post-COVID est la dyspnée. L'hôpital Robert-Debré de Paris a créé, en 2018, une unité spécialement dédiée

aux dyspnées de l'enfant (à l'hôpital de jour ou HDJ). L'équipe multidisciplinaire est composée de physiologistes, pneumopédiatres, cardiologues, professeurs en activité physique adaptée, kinés et psychologues. Une étude [6] a suivi 74 patients, avec dyspnée d'effort évoluant depuis 1,8 an en moyenne, au moins 3 mois après leur prise en charge en HDJ, de 2018 à 2021. Les étiologies retrouvées étaient un trouble fonctionnel respiratoire (77 %), une faible condition musculaire (50 %), un asthme induit par l'effort (27 %), une dyspnée sans cause retrouvée (12,2 %), un COVID long (2,7 %), une hypoplasie pulmonaire sur hernie diaphragmatique (1,4 %), une fistule pleuro-oesophagienne post-chirurgie de duplication œsophagienne (1,4 %) et un syndrome d'Ehlers-Danlos (1,4 %). Les résultats montraient d'une part que les exercices de respiration étaient bénéfiques sur la dyspnée : ceux qui appliquaient les exercices de respiration plus de 4 fois par semaine n'avaient quasiment plus ou plus du tout de dyspnée (66 %), confirmant d'autres études [7]. D'autre part, que quelle que soit la cause de la dyspnée, la rééducation respiratoire était efficace. Enfin, l'amélioration de la dyspnée n'était pas liée à une prise en charge psychologique après l'HDJ. Sur ce dernier point psychologique, cette étude avait des biais car la prise en charge psychologique n'a pas été poursuivie chez de nombreux patients, et les prises en charge en externes différaient les unes et des autres.

Une étude allemande [8] s'est, elle, intéressée au profil psychologique d'enfants et adolescents suivis pour trouble fonctionnel respiratoire (TFR), en les comparant à un groupe contrôle, par des questionnaires psychologiques. Cette étude prospective multicentrique non randomisée comprenait 106 patients (âge moyen 12,6 ans) et 58 contrôles (âge moyen 11,9 ans). Elle montrait des scores significativement plus élevés chez les patients avec TFR pour des comportements d'anxiété/dépression ($p = 0,002$)

et schizoïdes/obsessionnels ($p = 0,001$) que dans le groupe contrôle.

L'étude de l'équipe de l'hôpital Robert-Debré n'a pas trouvé de lien entre l'amélioration de la dyspnée et un score bas ou élevé au questionnaire de Nijmegen, supposé être un reflet de l'hyperventilation. Une autre étude récente pédiatrique parisienne [9] s'est intéressée à l'impact du syndrome d'hyperventilation SHV sur le contrôle de l'asthme. 112 enfants asthmatiques, ayant un âge médian de 13,9 ans, ont été inclus. Ils ont été considérés comme ayant un SHV si le test d'hyperventilation HVT était positif. L'étude a montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de nombre d'exacerbation d'asthme, de score au test de contrôle de l'asthme ACT, et de fonction respiratoire, entre les enfants asthmatiques avec un THV positif et ceux avec un THV négatif. De plus, la sensibilité et la spécificité du questionnaire de Nijmegen étaient basses.

Une étude en cours sur la population de l'HDJ dyspnée à Robert-Debré montre aussi que le questionnaire de Nijmegen n'est pas corrélé au résultat du test d'hyperventilation, et que le THV lui-même n'est pas corrélé aux symptômes de l'enfant.

Il n'existe donc en l'état actuel de nos connaissances aucun test fiable pour faire le diagnostic de SHV ou de façon plus large de troubles fonctionnels respiratoires TFR de l'enfant. On peut donc se demander, puisque la rééducation respiratoire et la réassurance semblent efficaces quelle que soit la cause de la dyspnée, s'il est vraiment utile d'essayer de classifier et de définir des critères diagnostiques basés sur des supposées dysfonctions physiologiques. Et si finalement tout se passait dans le cerveau ? C'est l'hypothèse du Dr Peiffer [10], qui explique dans cet article, à travers le modèle du cerveau bayésien, que finalement ce n'est pas ce qui est perçu qui est important, mais comment le patient le perçoit.

L'année pédiatrique

Et le pneumocoque ?

Le 12 novembre est la journée mondiale de la pneumonie. L'occasion de faire un point sur les nouveautés.

En termes de vaccination anti-pneumococcique, la HAS [11] a publié, en juillet 2023, un avis sur la place d'un nouveau vaccin Vaxneuvance chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque.

Vaxneuvance est un vaccin pneumococcique conjugué dirigé contre 15 sérotypes pneumococciques. Il est autorisé dans l'Union européenne depuis décembre 2021 pour les adultes, et une extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en octobre 2022 chez les nourrissons à partir de 6 semaines de vie, les enfants et les adolescents. La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de 2 sérotypes (22F et 33F, responsables respectivement de 5,1 % et 1,71 % des bactériémies et 0 % et 5,88 % des méningites à pneumocoque en 2020) justifient l'utilisation de Vaxneuvance en alternative au vaccin à 13 valences VPC13. Mais il n'est pas encore disponible.

En termes d'antibiothérapie, une équipe italienne [12] s'est intéressée à la revue de la littérature sur la durée de l'antibiothérapie dans les pneumonies aiguës communautaires (PAC) de l'enfant ; en effet, plus la durée de prise d'antibiotique est longue, plus le risque de résistance aux antibiotiques augmente. Cette étude montre que, chez les enfants de moins de 5 ans, ayant une PAC sans signe de gravité, une durée d'amoxicilline de 5 jours serait aussi efficace que les 7 à 10 jours classiquement recommandés. Ils n'ont pas trouvé de données suffisamment fiables pour réduire cette durée d'antibiothérapie chez les plus de 5 ans. Et de conclure aussi que peut-être, au final, les pneumopathies sans signe de gravité du petit étant souvent virales,

une stratégie, comme celle pour les otites moyennes aiguës, d'observation et réévaluation, pourra être proposée dans le futur. Depuis les multiples confinements de la pandémie COVID, les ruptures de stock en médicaments, et particulièrement en amoxicilline [13], inquiètent : cette stratégie pourrait aussi participer à pallier ce problème.

Et la grippe ?

N'oublions pas la nouveauté 2023 à propos de la grippe : en février, la HAS [14] a recommandé l'extension de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités de 2 à 18 ans. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin administré par voie intranasale Fluenz Tetra, compte tenu de la meilleure acceptabilité chez l'enfant. En cas d'indisponibilité de ce vaccin, ce qui est le cas actuellement car il n'est pas encore commercialisé, la HAS rappelle que les quatre autres vaccins antigrippaux Fluarixtetra, Vaxigriptetra, Influvac Tetra et Flucelvax Tetra, qui disposent d'une AMM chez l'enfant, peuvent être utilisés, sans préférence. Et pour les enfants de moins de 2 ans ? La HAS estime que l'intégration de cette vaccination dans le calendrier vaccinal soulève des questions d'acceptabilité et rappelle que les données disponibles dans cette tranche d'âge sur l'efficacité du vaccin demeurent limitées. La HAS rappelle aussi que la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année à partir de 6 mois pour les personnes à risque de grippe sévère ou

compliquée et en particulier pour les femmes enceintes (quel que soit le trimestre de la grossesse) et l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque de grippe grave (personnes résidant sous le même toit, assistant(te) maternel(le), professionnels de santé et personnes en contact régulier avec le nourrisson) (**tableau II**).

Ne pas prescrire les IPP à la légère

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmenteraient le risque d'infection chez le nourrisson [15]. Une étude publiée cette année dans le *JAMA Pediatrics* s'est basée sur la cohorte française mère-enfant EPI-MÈRES, conduite par le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, porté par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Assurance Maladie. En effet, les IPP sont très efficaces, mais souvent probablement surprescrits sur des symptômes corrélés à tort avec un reflux gastro-œsophagien (RGO), comme des pleurs importants, des tortillements, des otites répétées, des toux, etc. Ont été inclus tous les enfants nés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2018, ayant reçu un traitement anti-reflux par IPP, antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2), ou des antiacides/Alginate, soit un total de 1 262 424 enfants. La moitié ont reçu des IPP. On retrouve une hausse d'infections gastro-intestinales (52 %), ORL (47 %), du système nerveux central (31 %), pulmonaire (20 %) et urinaire (20 %). En revanche, il n'a pas été

Vaccins tétravalents : Fluarixtetra, Influvac Tetra, et Vaxigriptetra		
Âges	Dose (mL)	Nombre de doses
À partir de 6 mois	0,5	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5	1

* 2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

Tableau II : Recommandations vaccinales antigrippales du calendrier vaccinal 2022, HAS, février 2023, révision de la stratégie de vaccination pour la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités.

constaté plus d'infections du système musculo-squelettique ni de la peau. Comment expliquer une telle hausse ? L'hypothèse est que, en modifiant le pH gastrique, les IPP modifieraient la flore intestinale et favoriseraient les germes pathogènes ; cette modification du microbiote intestinal pourrait alors jouer sur le système immunitaire. Autre point intéressant : ce risque infectieux est présent quelle que soit la durée d'administration. Est estimé à 10 % le pourcentage d'enfants de moins de 1 an ayant déjà été sous IPP : ne pas les prescrire à la légère, d'autant plus que d'autres études avaient déjà montré l'association des IPP avec des fractures osseuses, des lésions rénales, l'allergie, l'asthme et des maladies inflammatoires du tube digestif. Il faudra définir des critères de prescription des IPP, étant donné que la pH-métrie ou la fibroscopie digestive sont invasives et non accessibles facilement pour tous.

BIBLIOGRAPHIE

1. VENKATESAN P. First RSV vaccine approvals. *Lancet Microbe*. 2023;4:e577.
2. RYBAK A, LEVY C, ANGOULVANT F *et al*. Association of Nonpharmaceutical Interventions During the COVID-19 Pandemic With Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections Among Children in France. *JAMA Netw Open*, 2022;5:2218959.
3. DAGAN R, VAN DER BEEK BA, BEN-SHIMOL S. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*, 2023;90:104493.
4. RUOTSALAINEN M, HYVÄRINEN MK, PIIPPO-SAVOLAINEN E *et al*. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2013;48:633-639.
5. MAKRINIOTI H, KOHEI H, LAKOUMENTAS J. The role of respiratory syncytial virus and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma – A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy and Immunol*, 2022; 33:e13741.
6. COQUELIN F, BOURMAUD A, FUCHS A *et al*. Assessing the impact of the Robert Debré pediatric dyspnea clinic management on patients with unexplained exertional dyspnea. *Respiratory Medicine* (under review), 2023.
7. MAHUT B, FUCHS-CLIMENT D, PLANTIER L *et al*. Cross-sectional assessment of exertional dyspnea in otherwise healthy children. *Pediatr Pulmonol*, 2014;49:772-781.
8. NIGGEMANN B, MAAS R, SUERBAUM C *et al*. Psychological characteristics of functional respiratory disorders in children and adolescents – Pilot study. *Pediatr Pulmonol*, 2022;57:3027-3034.
9. BEAUVAIS M, TAAM RA, NEURAZ A *et al*. Hyperventilation syndrome in children with asthma. *J Asthma*, 2023;60: 1987-1996.
10. PEIFFER C. Puzzled by dysfunctional breathing disorder(s)? Consider the Bayesian brain hypothesis! *Front Neurosci*, 2023;9:17:1270556.
11. Haute Autorité de Santé. “Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans”. Rapport d'évaluation, juillet 2023.
12. PRINCIPI N, AUTORE G, ARGENTIERO A. Short-term antibiotic therapy for the most common bacterial respiratory infections in infants and children. *Front Pharmacol*, 2023;14:11:1174146.
13. COHEN R, PETTOELLO-MANTOVANI M, GIARDINO I. The Shortage of Amoxicillin: An Escalating Public Health Crisis in Pediatrics Faced by Several Western Countries. *J Pediatr*, 2023;257:113321.
14. Haute Autorité de Santé. “Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière: évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité”, février 2023.
15. LASSALLE M, ZUREIK M, DRAY-SPIRA R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatr*, 2023;177:1028-1038.

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