

## L'année pédiatrique

# Quoi de neuf en infectiologie et vaccinologie pédiatriques ?



**N. OULDALI**

PU-PH, Service de Pédiatrie générale, Maladies infectieuses et Médecine interne pédiatrique, CHU Robert Debré, PARIS.  
Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques ; INSERM UMR 1137 IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution), Université PARIS CITE.

### Prévention des bronchiolites à VRS : une avancée majeure, de nombreux challenges

Les dernières années ont été marquées par une recrudescence massive des infections respiratoires basses à VRS, avec un hiver 2022-23 que nul pédiatre, ambulatoire ou hospitalier, n'est près d'oublier. Afflux massif de patients en cabinet, aux urgences, saturations de capacités d'hospitalisation en secteurs conventionnels ainsi qu'en soins intensifs et réanimation, nécessité de transférer des patients sur plusieurs centaines de kilomètres : il était urgent d'apporter une solution pour éviter de se retrouver à nouveau dans une telle situation. Avec un sens du timing remarquable, ce ne sont pas un mais deux produits qui ont obtenu une AMM en 2023 dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS du nourrisson de moins de 1 an : le nirsevimab, anticorps monoclonal de demi-vie prolongée, et l'Abrysvo, vaccin bivalent recombinant pour la femme enceinte [1, 2].

Ainsi, la France a été l'un des tous premiers pays au monde à implémenter à l'échelle nationale le nirsevimab l'hiver 2023-24, qui était indiqué pour tout nourrisson né après l'épidémie de VRS de l'hiver précédent [1]. Quelques mois à peine après le début de cette campagne, plusieurs études ont pu apprécier l'efficacité en vie réelle de ce produit. Une première étude ayant impliqué des services de réanimation pédiatrique a comparé le taux d'immunisation préalable par nirsevimab parmi des nourrissons

hospitalisés pour bronchiolite à VRS, comparés à des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite à un autre pathogène respiratoire [3]. Alors que la proportion d'enfants immunisés par le nirsevimab était de 16 % (37/238) dans le groupe bronchiolite à VRS, elle était de 42 % dans le groupe contrôle (21/50), permettant de calculer une efficacité en vie réelle de 76 % (IC95 % : 49-89) dans la prévention des bronchiolites à VRS nécessitant des soins en réanimation [3].

De la même façon, en hospitalisation conventionnelle, une étude française multicentrique ayant inclus 1035 nourrissons a estimé une efficacité en vie réelle de 83 % (IC95 % : 73-89) dans la prévention des hospitalisations pour bronchiolites à VRS [4]. Des chiffres similaires ont été obtenus *via* des études conduites aux urgences pédiatriques (efficacité 83 %, [IC95 % : 71-90]) [5], ou même en pédiatrie ambulatoire (efficacité 80 %, [IC95 % : 68-87]) [6]. Toutes ces études, réalisées en un temps record, mettent en évidence l'efficacité remarquable de cet anticorps monoclonal pour tous les niveaux de sévérité de la bronchiolite à VRS. Une étude de modélisation a ainsi estimé que près de 5800 hospitalisations avaient été évitées en France durant l'hiver 2023-24 [7].

Fort de ce succès, la campagne de nirsevimab 2024-25 a commencé le 15 septembre dernier, et se poursuivra jusqu'à la fin de la saison épidémique. S'il est bien sûr trop tôt pour estimer son impact, deux points d'attention majeurs sont à considérer. Le premier concerne les

premiers chiffres de couverture : si cette dernière paraît satisfaisante en maternité, elle est très largement suboptimale en ambulatoire, où la majorité des nourrissons de moins de 1 an nés avant le début de la campagne restent encore non immunisés. Le nirsevimab n'étant quasiment pas disponible en PMI, seuls les pédiatres ambulatoires et médecins généralistes peuvent contribuer à optimiser cette couverture. Le deuxième point est le reste à charge conséquent pour les familles n'ayant pas de complémentaire santé, de l'ordre de 300 €. Ce reste à charge est susceptible de creuser encore d'avantage les inégalités sociales de santé en lien avec ce pathogène, dont on sait déjà qu'il touche de façon disproportionnée les familles les plus précaires. Le récent avis de la HAS, considérant que le service médical rendu du nirsevimab est "modéré", ne permettra pas un meilleur remboursement pour l'année à venir, voire pourrait mettre en péril la mise à disposition du nirsevimab en maternité [8]. Ceci n'incite pas à l'optimisme quant à la généralisation de l'administration de cet anticorps de façon équitable pour toutes les familles, y compris les plus précaires, alors même

## ■ L'année pédiatrique

que l'efficacité de ce produit ne fait désormais plus aucun doute.

Le second produit récemment implémenté pour lutter contre les infections à VRS du nourrisson est l'Abrysvo. À la suite des résultats d'un essai randomisé de phase III retrouvant une efficacité remarquable dans la prévention des bronchiolites à VRS de l'enfant de moins de 6 mois [9], une campagne de vaccination des femmes enceintes, entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, a débuté le 15 septembre également [2]. Les premières données de couverture paraissent également encourageantes pour un vaccin femme enceinte. Cependant, il est à noter que le démarrage tardif de la campagne limitera pour cette année l'impact de ce vaccin, les enfants nés en début d'épidémie n'ayant pas eu la possibilité d'en bénéficier. Un démarrage plus précoce de cette campagne, dès le début de l'été, permettrait probablement d'optimiser le bénéfice de cette vaccination afin de protéger les petits nourrissons dès le début de la saison de VRS à l'avenir.

Au total, ces deux nouveaux produits, s'ils sont utilisés de façon pertinente et mis à disposition de tous les nourrissons indépendamment des revenus des familles, devraient permettre de réduire de façon décisive le fardeau associé au VRS en pédiatrie.

Une mobilisation forte de la communauté pédiatrique, mais aussi de gynécologie obstétrique et de médecine générale, ainsi qu'une sensibilisation des pouvoirs publics seront nécessaires afin d'y parvenir.

### ■ Évolution du pathogène, évolution du programme vaccinal

#### 1. Infections à pneumocoque

Le pneumocoque est un pathogène exclusivement humain, dont la niche écologique est le nasopharynx du jeune

enfant. Près d'une centaine de sérotypes ont été identifiés à ce jour. Ne bénéficiant pas de la technologie pour cibler tous ces sérotypes simultanément, plusieurs firmes ont développé des vaccins conjugués ciblant les sérotypes les plus fréquemment impliqués dans les infections invasives. Ainsi, des vaccins à 7 puis à 13 valent ont été implémentés en France aux cours des 20 dernières années. Après une baisse majeure de l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant et l'adulte en France, une ré-ascension des cas a été observée ces dernières années, en lien avec l'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin conjugué à 13 valences (VPC13) [10, 11]. Les derniers rapports du centre national de référence des pneumocoques font ainsi état de plusieurs sérotypes en nette augmentation dans les infections invasives [12]. De plus, le niveau de résistance aux antibiotiques de ces sérotypes émergents est également en augmentation [13]. Ce phénomène, dit de remplacement, est lié au fait que la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux du nasopharynx des jeunes enfants a laissé vacante une place dans cette niche écologique, qui a été progressivement occupée par ces sérotypes émergents non couverts par le VPC13 [13].

Pour lutter contre ce phénomène, deux nouveaux vaccins, à 15 et 20 valences, ont été développés. Le vaccin à 15 valences est désormais recommandé depuis 2024 en alternative au 13 valent, selon un schéma identique à trois injections (2, 4 et 12 mois) [14]. Le vaccin à 20 valences bénéficie d'une AMM européenne pour un schéma en quatre injections, et une recommandation française est attendue sous peu pour pouvoir positionner ce vaccin en pédiatrie, qui remplace notamment la combinaison PCV13 + vaccin polysaccharidique à 23 valences chez l'enfant et l'adulte à risque élevé d'infection à pneumocoque. Ces deux vaccins devraient donc permettre de réduire à nouveau l'incidence des infections invasives à pneumocoque, mais nécessiteront tout de même une

surveillance active de ce pathogène, qui a prouvé par le passé qu'il était capable d'une évolution adaptative inattendue pour échapper à une pression de sélection vaccinale ou antibiotique.

#### 2. Infections à méningocoque

Le méningocoque est un pathogène comprenant différents sérogroupes, dont l'évolution épidémiologique est dépendante de mécanismes clonaux que nous sommes, jusqu'à ce jour, incapables de prédire. Comme pour le pneumocoque, les souches de méningocoques impliquées dans les infections invasives de l'enfant ont progressivement changé en France ces dernières années [15]. Alors que les sérogroupes B et C étaient de loin les plus fréquents, on observe récemment une ascension importante des cas d'infections invasives liées aux sérogroupes Y et W [15]. Dans ce contexte, plusieurs modifications importantes du calendrier vaccinal sont décidées. Après la recommandation d'une vaccination généralisée contre le méningocoque de séro groupe B validée depuis 2022, de nouvelles recommandations HAS publiées en 2024 remplacent la vaccination méningocoque C par un vaccin tétravalent ciblant les sérogroupes A, C, Y W, avec un schéma comprenant des injections à 6 et 12 mois puis une injection entre 11 et 14 ans. Ce changement devrait être intégré dans le calendrier vaccinal 2025, et permettra de lutter efficacement pour l'augmentation de l'incidence des infections invasives en lien avec ces sérogroupes.

Une fois de plus, l'exemple du méningocoque montre que les stratégies vaccinales d'un pays doivent être régulièrement reconsidérées, et tenir compte de l'évolution épidémiologique des pathogènes ciblés, qui peut être à la fois rapide et imprévisible.

#### ■ Conclusion

Au total, cette année encore a été marquée par des modifications épidémiologiques

importantes pour de nombreux pathogènes responsables d'infections pédiatriques communautaires sévères. Ces évolutions mettent en exergue la nécessité d'adapter les programmes de prévention vaccinale de façon régulière, et représentent un réel défi pour les communautés pédiatrique et de médecine générale quant à notre capacité à diffuser ces informations et à appliquer ces changements de façon rapide, afin d'optimiser l'impact de santé publique. Il est également de notre responsabilité de nous assurer que l'équité d'accès à ces différents traitements préventifs est bien garantie, afin de lutter contre des inégalités sociales de santé qui restent encore marquées dans notre pays.

## BIBLIOGRAPHIE

- Haute Autorité de Santé. Nirsévimab (Beyfortus) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2023 [cited 2023 Nov 1]; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveau-nes-et-les-nourrissons](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveau-nes-et-les-nourrissons)
- Haute Autorité de Santé. ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) - Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez les nourrissons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2024 Nov 25]; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3535401/fr/abryssvo-vaccin-du-virus-respiratoire-syncytial-bivalent-recombinant-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nourrissons](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3535401/fr/abryssvo-vaccin-du-virus-respiratoire-syncytial-bivalent-recombinant-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nourrissons)
- PAIREAU J, DURAND C, RAIMBAULT S *et al.* Nirsevimab effectiveness against cases of respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalised in paediatric intensive care units in France, September 2023-January 2024. *Influenza Other Respir Viruses*, 2024;18:e13311.
- ASSAD Z, ROMAIN AS, AUPIAIS C *et al.* Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *N Eng J Med*, 2024; 391:144-154.
- CARBAJAL R, BOELLE P-Y, PHAM A *et al.* Real-world effectiveness of nirsevimab immunisation against bronchiolitis in infants: a case-control study in Paris, France. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024;8:730-739.
- LAASSOUED L, LEVY C, WERNER A *et al.* Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in pediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *Lancet Regional Health - Europe*, 2024;44:101007.
- BRAULT A, PONTAIS I, ENOUF V *et al.* Effect of nirsevimab on hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France, 2023-24: a modelling study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024;8:721-729.
- BEYFORTUS (nirsévimab) - Virus respiratoire syncytial [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2024 [cited 2024 Nov 25]; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial)
- KAMPMANN B, MADHI SA, MUNJAL I *et al.* Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*, 2023;388: 1451-1464.
- OULDALI N, LEVY C, VARON E *et al.* Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:983-991.
- OULDALI N, VARON E, LEVY C *et al.* Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:137-147.
- VARON E. Rapports/Publications. Centre national de référence des pneumocoques. [Internet]. Centre National de Référence des Pneumocoques. 2024 [cited 2024 Nov 25]; Available from: <https://cnr-pneumo.com/rapports-publis>
- RYBAK A, LEVY C, OULDALI N *et al.* Dynamics of antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae in france: a pediatric prospective nasopharyngeal carriage study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)*, 2023;12:1020.
- 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 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2023 [cited 2024 Apr 8]; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3457417/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-vaxneuvance-chez-l-enfant-de-6-semaines-a-18-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457417/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-vaxneuvance-chez-l-enfant-de-6-semaines-a-18-ans)
- Rapports d'activité du CNR des Méningocoques et haemophilus influenzae [Internet]. Institut Pasteur. 2024 [cited 2024 Nov 25]; Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae-rapports-d-activite>

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: invitations en congrès (Pfizer, Sanofi, GSK, MSD).