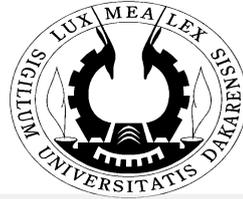


**DIPLOME  
INTER-UNIVERSITAIRE INTERNATIONAL  
DE VACCINOLOGIE**



ANNEE 2016 - 2017



N° 098

**Vaccinations des enfants nés prématurément**

MEMOIRE SOUTENU ET PRESENTE PAR

**Le 08 Décembre 2016**

Par

**DR SIDI MOHAMED OULD EL HACEN**

**MEMBRES DU JURY**

<b><u>PRESIDENT:</u></b>	Mr Cheikh Saad Bouh BOYE	Professeur Titulaire
<b><u>MEMBRES :</u></b>	Mr Alioune DIEYE	Professeur Titulaire
	Mr Ousmane NDIAYE	Professeur Titulaire
	Mr Boubacar CAMARA	Professeur Titulaire
<b><u>DIRECTEUR DE MEMOIRE :</u></b>	Mr Ousmane NDIAYE	Professeur Titulaire
<b><u>CO-DIRECTEUR DE MEMOIRE:</u></b>	Mr Assane DIENG	Assistant

## ***REMERCIEMENTS***

- 1) Au collège de professeurs engagés dans l'initiation du DIUI de vaccinologie merci pour votre tolérance et votre patience.
  
- 2) Aux autres étudiants de la promotion du DIU de vaccinologie, merci pour la convivialité et le partage

## Liste des tableaux et figure

Tableau I : Influence de l'âge gestationnel sur les taux d'anticorps maternels chez les enfants prématurés (g/l) .....	5
Tableau II : Réponses vaccinales des enfants nés prématurément .....	12
Tableau III : Comparaison de l'immunisation après vaccination entre des enfants nés à.....	13
Tableau IV : Caractéristiques de la population d'étude .....	14
Tableau V : Taux de couverture vaccinale selon les groupes de valences et selon l'âge réel .....	15
Tableau VI : Calendrier vaccinal du prématuré .....	18
Tableau VII : vaccination des enfants nés avant 33 semaines ou d'un poids de naissance inférieur à 1500 g .....	19
Tableau VIII : Vaccination de l'entourage des enfants nés prématurément .....	20
Figure 1 : Taux Ig G en fonction de l'Age gestationnel.....	6

## SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	1
1) Définition .....	2
2) Epidémiologie de la prématurité .....	2
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	4
I. PARTICULARITE IMMUNOLOGIQUE DU PREMATURE:.....	5
II. RAPPEL SUR LA VACCINATION .....	6
1. BCG .....	6
2. Vaccination combinée diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire/Haemophilus influenzae type b (DTPa-IPV/Hib) .....	7
3. Vaccination contre l'hépatite B .....	7
4. Le vaccin antigrippal .....	8
5. Vaccination rougeole-oreillons-rubéole .....	8
6. Vaccination contre les pneumocoques .....	8
7. Les vaccins rotavirus .....	9
8. Prophylaxie passive des enfants nés prématurément (SynagisW) .....	9
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL</b> .....	10
I. MATERIEL ET METHODE.....	11
1. Matériel.....	11
2. Méthode .....	12
II. RESULTATS.....	15
III. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	15
1. Faut-il vacciner les prématurés .....	17
2. Risque liée à la vaccination chez le prématuré .....	18
3. Calendrier vaccinal du prématuré.....	18
4. Vaccination des enfants nés avant la 33e semaine de gestation ou de poids de naissance de moins de 1500 g .....	18
5. Recommandations de vaccination de l'entourage des enfants nés prématurément .....	19
CONCLUSION .....	21
BIBLIOGRAPHIE .....	23

# **INTRODUCTION**

## 1) Définition :

La prématurité est une naissance après une grossesse d'une durée inférieure à 37 semaine d'aménorrhée (SA) déterminée à partir de la date des dernières règles. C'est en fait l'âge post-menstruel qu'on assimile à l'âge gestationnel(AG).

En pratique détermination de l'AG par la date des dernières règles

par l'échographie précoce (au mieux 10 – 14 SA)

par le score post-natals (Dubowitz,Farr,Ballard)

La prématurité peut être associée à une croissance normale (NN eutrophique), ralentie avec un poids de naissance insuffisant pour le terme (NN hypotrophe), voire excessive avec un poids de naissance élevé pour le terme (NN macrosome)

Classification en trois sous-catégories: selon l'AG

- prématurité modérée 32 SA + 6 jours
- grande prématurité < 33 SA
- très grande prématurité ou extrême prématurité <28 S

La classification est pertinente car les problèmes vont croissant avec la diminution de l'AG.

## 2) Epidémiologie la prématurité [1,2] :

### ○ Dans le monde :

On estime à 15 millions le nombre de bébés prématurés chaque année, ce qui représente plus d'un bébé sur 10. Or plus d'un million d'enfants décèdent chaque année en raison de complications liées à la prématurité. Bon nombre de survivants souffrent d'une incapacité à vie, notamment en matière d'apprentissage, et de troubles visuels et auditifs.

A l'origine de près d'un million de décès par an en 2015, la prématurité représente la première cause de mortalité néonatale.

Sur 184 pays, le taux des naissances prématurées varie entre 5% et 18% des bébés nés.

A l'échelle mondiale, la prématurité est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. Dans presque tous les pays disposant de données fiables, les taux de naissances prématurées sont en hausse.

Les taux de survie présentent des inégalités frappantes d'un pays à l'autre. Dans les pays à faible revenu, la moitié des bébés nés à 32 semaines (deux mois trop tôt) décèdent en raison d'un manque de soins réalisables et abordables comme le maintien au chaud, l'allaitement et les soins de base pour traiter les infections et les problèmes respiratoires. Dans les pays à revenu élevé, la quasi-totalité de ces bébés survivent.

○ **En Afrique :**

Plus de 60% des naissances prématurées surviennent en Afrique et en Asie du Sud, mais il s'agit vraiment d'un problème planétaire. Dans les pays les plus pauvres, on compte en moyenne 12% de bébés nés prématurément contre 9% dans les pays à revenu plus élevé. Au sein même des pays, les familles les plus modestes présentent un risque accru.

Le Nigeria et la République démocratique du Congo compte parmi les 10 pays qui possèdent les taux les plus élevés de naissances prématurées, avec respectivement un nombre de 773 600 naissances et 341 400 naissances.

Parmi les 10 pays qui détiennent les taux de naissances prématurées les plus faibles pour 100 naissances vivantes, 8 sont en Afrique

- Malawi: 18,1 pour 100
- Comores: 16,7
- Congo: 16,7
- Zimbabwe: 16,6
- Guinée équatoriale: 16,5
- Mozambique: 16,4
- Gabon: 16,3
- Mauritanie: 15,4

○ **Au Sénégal :**

Une étude réalisée par Cissé et Coll en 1998 avait montré une prévalence de 28 pour mille soit 2,8%

**PREMIERE PARTIE :**  
**REVUE DE LA LITTERATURE**

## I. PARTICULARITE IMMUNOLOGIQUE DU PREMATURE [3,4] :

- Barrières naturelles (peau et muqueuses) sont fines, donc perméabilité aux agents pathogènes
- Insuffisance en immunoglobuline et faiblesse de leur transfert par la mère.
- Les anticorps maternels sont transmis essentiellement pendant le troisième trimestre de la gestation et leur taux à la naissance dépend directement de l'âge gestationnel. Le coefficient de transfert des anticorps de la mère au nouveau-né est de 0,1 entre 17 et 22 SA, autour de 0,5 entre 28 et 30 SA pour être au-dessus de 1 chez l'enfant à terme.

**Tableau I : Influence de l'âge gestationnel sur les taux d'anticorps maternels chez les enfants prématurés (g/l)**

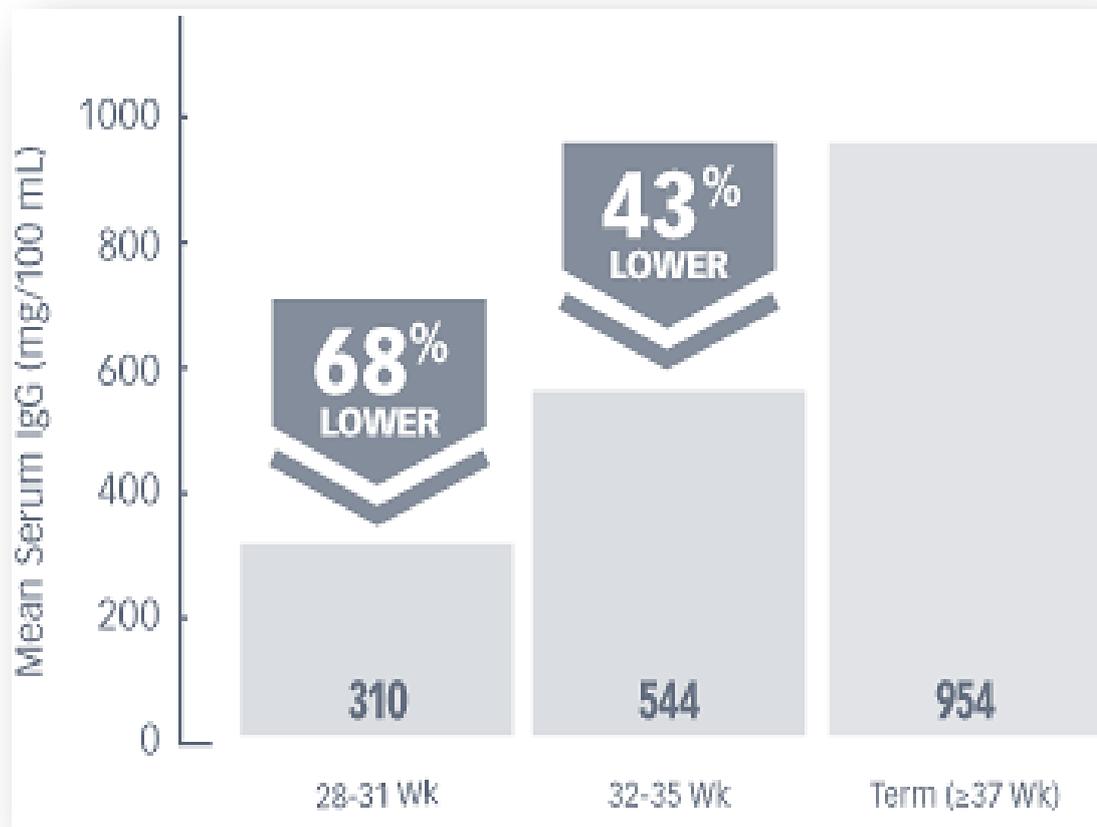
Âge gestationnel (semaines)	Âge			
	Naissance	2-3 semaines	4-5 semaines	6-7 semaines
<i>IgG1</i>				
35-37	5,95 ± 1,86	5,23 ± 1,33	ND	ND
31-34	3,75 ± 0,73	3,53 ± 0,65	2,52 ± 0,44	ND
27-30	2,71 ± 0,65	2,96 ± 0,56	2,15 ± 0,35	1,73 ± 0,36
<i>IgG2</i>				
35-37	1,74 ± 0,75	1,58 ± 0,46	ND	ND
31-34	1,11 ± 0,32	1,20 ± 0,28	0,69 ± 0,21	ND
27-30	0,91 ± 0,36	1,38 ± 0,90	0,89 ± 0,53	0,64 ± 0,23

ND : non déterminé.

- Déficit en fraction C3 du complément
- Malgré son immaturité à la naissance, le système immunitaire se constitue précocement pendant la vie fœtale.
- Chez l'enfant né prématuré, le taux de lymphocytes (T, B et helper) est inférieur à celui observé chez le nouveau-né à terme, et cette différence persiste à l'âge de 7 mois pour les lymphocytes T.

Le répertoire des lymphocytes B est également plus restreint initialement, bien que rien ne suggère que cela restreigne la capacité de reconnaissance antigénique.

- La maturation postnatale qui débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement se fait chez le prématuré à une vitesse comparable à celle de l'enfant à terme.



**Figure 1 : Taux Ig G en fonction de l'Age gestationnel**

## II. RAPPEL SUR LA VACCINATION :

La vaccination est un acte qui vise à conférer à un organisme la capacité de lutter efficacement contre les agents d'une maladie donnée.

Il s'agit de l'une des stratégies les plus efficaces pour améliorer la survie des nouveau-nés en général, des prématurés en particulier.

### **Réponse aux antigènes du calendrier vaccinal [5,6, 7, 8, 9,10] :**

#### **1. Vaccin bilié de Calmette et Guérin(BCG):**

Dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, la vaccination est pratiquée à la naissance (programme Elargi de vaccination) dans la mesure où pour être efficace le vaccin doit être administré avant tout contact avec un bacille tuberculeux.

Il n'existe pas de différence dans la positivation des réactions tuberculiques chez prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines vaccinés à la naissance par rapport aux nourrissons nés à terme vaccinés dans les mêmes conditions et par rapport aux prématurés vaccinés quatre à huit semaines après la naissance.

La réponse induite au BCG est semblable chez les enfants nés à terme ou prématurément.

## **2. . Vaccination combinée diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire/*Haemophilus influenzae* type b (DTPa-IPV/Hib) :**

Les prématurés de 32 à 36 semaines d'âge gestationnel (AG) vaccinés à deux, trois et quatre mois contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin coquelucheux a germe entier) et la poliomyélite développent après trois injections des anticorps spécifiques comparables à ceux mesurés chez un groupe témoin d'enfants nés à terme même si les taux sont moindres après la première injection. Chez les enfants nés avant 32 semaines voire à 26 et 27 semaines les taux d'anticorps sont moindres mais semblent suffisants pour assurer une protection, et le risque de contracter le tétanos, la diphtérie et la poliomyélite est devenu faible dans les pays industrialisés.

Pour le vaccin contre le *Haemophilus influenzae b* (Hib), on considère habituellement que le seuil de protection est de 0,15 mg/ml et que le taux de protection de longue durée est de 1 mg/ml.

Chez des prématurés d'un AG moyen de 28 semaines vaccinés par un vaccin Hib conjugué à la protéine de la membrane externe du méningocoque (PRP-OMP) à 2 et 4 mois, la réponse anticorps est significativement moindre après 2 doses que chez les nouveau-nés à terme (seulement 53 % des prématurés ont un taux d'anticorps supérieur à 1 mg/ml versus 92 % des nouveau-nés à terme).

## **3. Vaccination contre l'hépatite B :**

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée dès la naissance pour les enfants de mères HBsAg positives. Les premières études avaient déjà mis en évidence des taux de séroconversion plus faibles chez les enfants vaccinés à un poids inférieur à 2000 g.

Depuis, de nombreuses études ont confirmé que des taux protecteurs d'anticorps peuvent être induits chez les prématurés, la proportion de répondeurs et les taux d'anticorps restant cependant plus faibles que chez les enfants nés à terme.

Il est important de souligner que les réponses vaccinales peuvent être nettement plus faibles chez les prématurés de mère HBsAg positives, vaccinés dès leur premier jour de vie, rendant indispensable l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et un contrôle sérologique 1 mois après la 3e dose de vaccin.

#### **4. Le vaccin antigrippal :**

Les prématurés atteints de maladie pulmonaire chronique (dysplasie broncho-pulmonaire) doivent au moins dans les 2 premières années, être vaccinés avant la saison grippale dès qu'ils sont âgés de 6 mois.

Il est nécessaire de faire 2 demi-doses de vaccin sous-unitaire ou fragmenté à 4 semaines d'intervalle la première année.

Immunogénicité est comparable ou supérieure après vaccination antigrippale par un vaccin trivalent après deux doses.

#### **5. Vaccin anti rougeole–oreillons–rubéole :**

La vaccination précoce de nourrissons nés à terme est limitée par l'immaturation immunitaire et la persistance des anticorps maternels. Ainsi, la vaccination avant l'âge de 9 mois induit des taux d'anticorps plus faibles, même si les réponses cellulaires sont maintenues.

La perte rapide des anticorps maternels contre la rougeole chez les enfants nés prématurément les met à risque précoce d'infection, mais facilite les réponses vaccinales en diminuant le risque d'interférences. Les réponses vaccinales d'enfants nés prématurément sont semblables à celles des enfants à terme lorsque la vaccination est effectuée à l'âge de 15 mois.

#### **6. Vaccin anti pneumocoques :**

Plusieurs études ont démontré l'immunogénicité d'un vaccin anti pneumococcique conjugué heptavalent, administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou 2,4 et 6 mois.

Malgré des taux d'anticorps plus faibles chez les enfants nés prématurément, en particulier pour les serotypes les moins immunogènes, pratiquement tous les enfants atteignent des taux d'anticorps supérieurs à ceux considérés comme suffisants, à la protection contre les maladies invasives à pneumocoques.

L'induction de la mémoire immunitaire, essentielle à la protection, a été formellement démontrée par des réponses semblables à un vaccin polysaccharidique donné à l'âge de 12 mois, plus de 93 % des enfants atteignant alors un taux protecteur contre tous les serotypes.

Ainsi, comme pour la vaccination Hib, l'administration de 3 doses de vaccin conjugué contre les pneumocoques permet une protection précoce, mais transitoire, à moins d'être réactivée par un rappel vaccinal à l'âge de 12 mois.

#### **7. Les vaccins rotavirus :**

Les quelques données disponibles dans la littérature autorisent leur utilisation chez les enfants nés prématurément.

La tolérance de ces vaccins est comparable à celle des enfants nés à terme.

#### **8. Prophylaxie passive des enfants nés prématurément (SynagisW) :**

Sur la base des données actuelles ne démontrant pas d'efficacité du palivizumab (SynagisW) sur la mortalité ou sur le taux d'intubation des prématurés exposés au VRS et sur des coûts très importants, la prophylaxie par palivizumab n'est pas recommandée de routine aux prématurés.

Son administration peut cependant être considérée pour diminuer le risque d'hospitalisation (d'environ 40 %) chez les nourrissons de moins de 12 mois avec une DBP oxygène-dépendante à domicile, ou avec une DBP modérée à sévère à la sortie de l'hôpital.

Le cas échéant, cette prophylaxie n'interfère pas avec les vaccinations qui ne doivent donc pas être retardées dans leur administration.

## **DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL**

## **I. MATERIEL**

La recherche a été effectuée sur internet en Septembre 2016, avec les mots clés suivants : vaccinations des enfants nés prématurément, vaccination et prématurité sans restriction de langage.

Les données obtenues ont été analysées pour retenir des articles détaillés dans la partie bibliographie.

## **II. METHODE**

La méthodologie avait consisté en une synthèse et une discussion d'articles.

### III. RESULTATS

➤ Réponse vaccinale à divers Ag [4, 8,9, 10,11].

**Tableau II : Réponses vaccinales des enfants nés prématurément**

Reference	Période d'étude	Nb enfant recrutés	Ville/ Pays	COUVERTURE
Rubia Khalak, MD*; Michael E. Pichichero, MD‡; and Carl T. D'Angio, MD*1998	January 1, 1992, and December 1, 1992.	33(Preterm = 16, Term = 17)	*Department of Pediatrics, Neonatology, University of Rochester, New York / USA	Tétanos > 0,01 UI/mL 100% Diphtérie > 0,1 UI/mL 100 % anti-polio > 1/8 (sérotypage 1) 100 %
Slack MH, Cade S, Schapira D, et al. 2004	May 2002 and March 2003	50 très grands prématurés (âge gestationnel moyen = 28,5 semaines)	Royal Hampshire County Hospital, Winchester; and Princess Anne Hospital, Southampton / Angleterre	titres protecteur à la diphtérie, le tétanos et les trois types de poliovirus avec > la réalisation de 80 %
D. Pinquiere*, C. Adde-Michelaa,b, D. Ploinc, C. Levequea, S. Marreta, le réseau de Périnatalité en Haute Normandie	Tous les enfants (23 SA < terme < 33 SA) âgés de plus de 2 ans vus en consultation pour ce suivi de cohorte au cours du premier semestre 2003 ont été inclus.	87 enfants prématurés (< 33 SA) survivants de la cohorte HandiNord 2000	Rouen,(Haute Normandie) hospices civils de Lyon( Lyon), CHU de Tours( Tours) / France	Seuls 28 % des enfants prématurés satisfaisaient aux recommandations françaises pour les valences DTPCoqHib, ROR et Hépatite B à l'âge de 2 ans ; 94% avaient reçu le BCG à 2 ans
Lilian S. R. Sadeck1, José L. A. Ramos2	January of 1999 and March of 2001	35 preterm and 21 full-term infants	, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo / Brazil	anticorps protectrice (anti-HB > 10 Mui à 92.6 % et 100 % d'enfants en bas âge prématurés et à terme/terme de PN réponse protectrice 75 et 100 % de nouveau-nés avec PN 1,500 g et > 1,500 g

➤ **Efficacité des vaccins chez le prématuré [4,8].**

Comparaison des taux d'anticorps chez des enfants prématurés et des enfants nés à terme après un recul de 3 ans (étude de Khalak et al en 1998).

**Tableau III : Comparaison de l'immunisation après vaccination entre des enfants nés à terme et des enfants prématurés.**

Taux d'anticorps	Prématurés (%)	À terme (%)	<i>p</i>
Tétanos > 0,01 UI/mL	100	100	NS
Diphtérie > 0,1 UI/mL	100	100	NS
Anticorps anti-PRP* (0,15 (g/ml	100	94	NS
Anticorps anti-PRP* > 1,0 (g/ml	50	88	NS
Anticorps anti-HbS > 10 mUI/ml	75	71	NS
Anticorps neutralisants anti-polio ≥ 1/8 (sérotipe 1)	100	94	NS
Anticorps neutralisants anti-polio ≥ 1/8 (sérotipe 2)	100	100	NS
Anticorps neutralisants anti-polio ≥ 1/8 (sérotipe 3)	75	100	NS

➤ **Etude de la couverture vaccinale des grands prématurés**

Population d'étude de couverture vaccinale des grands prématurés à l'âge de 6 et 24 mois.

Cohorte 2000 de HandiNord ;

Réseau de périnatalité en haute Normandie (CHU ROUEN)

**Tableau IV : Caractéristiques de la population d'étude [6].**

Population de l'étude.	Groupe selon l'âge gestationnel			Population totale (n = 87)
	< 28 SA (n = 16)	28-29 SA (n = 22)	30-32 SA (n = 49)	
Inborn : n (%)	14 (88)	20 (91)	40 (82)	74 (85)
Singleton : n (%)	13 (81)	14 (73)	27 (73)	65 (75)
Sexe ratio : F/M	7/9	7/15	21/28	35/52
Poids (g) : moyenne, [min-max]	868, [550-1240]	1221, [760-1540]	1654, [923-2550]	1400, [550-2550]
Hypotrophie (< 10 <sup>e</sup> percentile) (%)	5 (31)	3 (14)	3 (6)	11 (13)
Poids de naissance < 1000 g : n (%)	12 (75)	5 (23)	2 (4)	19 (21)
Poids de naissance < 1500 g : n (%)	16 (100)	20 (91)	13 (27)	49 (55)
O <sub>2</sub> à j28 : n (%)	14 (88)	7 (32)	3 (6)	24 (28)
O <sub>2</sub> à 36 SA : n (%)	8 (50)	4 (18)	3 (6)	15 (17)
Durée de séjour (j) : moyenne, [min-max]	111, [61-197]	74, [50-132]	54, [28-415]	69, [28-415]

SA : semaines d'aménorrhée ; F : féminin ; M : masculin ; O<sub>2</sub> : oxygénothérapie.

## ➤ Couverture vaccinale des grands prématurés

Les taux de couverture vaccinale à 4, 6, 18 et 24 mois révolus selon les groupes de valences et selon l'âge réel ; Cohorte 2000 de HandiNord (ROUEN)

**Tableau V : Taux de couverture vaccinale selon les groupes de valences et selon l'âge réel [11].**

<b>Formule vaccinale</b>	<b>Taux de couverture (n = 87) (%)</b>
<b>DTPCoq Hib</b>	
3 doses à la fin du 4 <sup>e</sup> mois	0
3 doses à la fin du 6 <sup>e</sup> mois	45
3 doses à la fin de la 2 <sup>e</sup> année	99
4 doses à la fin du 18 <sup>e</sup> mois	28
4 doses à la fin de la 2 <sup>e</sup> année	83
<b>ROR</b>	
1 dose à la fin du 18 <sup>e</sup> mois	74
1 dose à la fin de la 2 <sup>e</sup> année	95
<b>Hépatite B</b>	
1 dose à la fin de la 2 <sup>e</sup> année	46
2 doses + rappel à la fin de la 2 <sup>e</sup> année	31
<b>BCG</b>	
À la fin du 6 <sup>e</sup> mois	53
À la fin de la 2 <sup>e</sup> année	94
<b>4 DTPCoqHib + ROR</b>	
À la fin du 18 <sup>e</sup> mois	22
À la fin de la 2 <sup>e</sup> année	81
<b>4 DTPCoqHib + ROR + Hépatite à la fin de la 2<sup>e</sup> année</b>	28

*DTPCoqHib : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus Influenzae b ; ROR : rubéole-oreillons-rougeole. BCG : Vaccin antituberculeux par multiponcture : Monovax<sup>®</sup>.*

## IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

### 1. Faut-il vacciner les prématurés ? [3, 4, 12,13]

Les enfants nés prématurément sont particulièrement vulnérables aux risques infectieux, dont certains sont évitables par la vaccination. Deux pratiques vaccinales empiriques étaient en vigueur dans les années 1980 pour la vaccination des enfants nés prématurément : celle de retarder la vaccination en la corrigeant pour l'âge gestationnel, en attendant 2 à 3 mois après le terme prévu pour donner la première dose et celle de vacciner les prématurés au moyen d'une demi-dose de vaccin.

Des études menées entre 1985 et 1990 ont clairement démontré que ces pratiques empiriques n'étaient ni justifiées ni optimales. Ainsi est née la recommandation actuelle de ne plus retarder la vaccination des enfants nés prématurément et de les vacciner « au même âge chronologique que les enfants nés à terme et avec les mêmes doses de vaccin ».

Cependant, plusieurs études conduites en Europe et aux Etats-Unis au cours des 10 dernières années ont montré que certains risques d'infections précoces sont significativement plus élevés chez les prématurés que chez les enfants nés à terme.

Les calendriers de vaccination ont évolué dans de nombreux pays Européens vers une vaccination plus précoce (début à 2 mois plutôt que 3 mois), incluant des intervalles plus courts (1 mois plutôt que 2 mois) afin d'assurer une protection vaccinale suffisamment précoce en particulier contre la coqueluche et les infections invasives à *Haemophilus influenzae b*.

D'une manière générale les recommandations suivantes peuvent être formulées :

- Le BCG peut être effectué dès la naissance chez le prématuré de 32 à 36 semaines d'AG. Chez les prématurés d'AG inférieur, le BCG sera administré à une semaine de vie si le risque d'exposition à l'infection tuberculeuse est élevé. S'il est faible, il faut attendre 3 à 6 mois pour vacciner ;
- les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite par le vaccin inactivé, Hib sont bien tolérées et efficaces dès l'âge de deux à trois mois.  
Chez les grands prématurés (AG inférieure à 32 semaines), la première injection vaccinale doit être effectuée avant leur sortie de l'hôpital, sous surveillance cardiorespiratoire, en raison du risque d'apnée attribué à la valence coquelucheuse ;
- pour l'hépatite B, du fait de la corrélation entre le poids de naissance et la réponse immunitaire, la vaccination, toujours bien tolérée, ne doit être initiée que lorsque le poids de l'enfant atteint 2 000 g. Le rappel un an après la 3<sup>e</sup> dose est capital. Par ailleurs, la vaccination, associée aux immunoglobulines spécifiques est indiquée à la naissance chez les prématurés nés de mère antigène HBs positive quel que soit leur poids ;
- la première dose de vaccin ROR peut être avancée à 9 mois ;
- les prématurés peuvent être vaccinés contre la grippe dès le 6<sup>e</sup> mois. Cette vaccination est particulièrement importante chez ceux présentant une bronchodysplasie pulmonaire.

## **2. Risque liée à la vaccination chez le prématuré [4, 6, 12,13] :**

La réactogénicité locale et systémique (fièvre, irritabilité) a beaucoup diminué depuis l'utilisation de vaccins acellulaires contre la coqueluche.

Diverses études dont 2 études récentes effectuées précisément en Europe ont montré que les prématurés de moins de 33 semaines (ou d'un poids inférieur à 1500 g) pouvaient présenter lors de la vaccination une augmentation ou une recrudescence de phénomènes à type d'apnées, de bradycardies et/ou de désaturation, en particulier chez les enfants suffisamment instables pour nécessiter encore une hospitalisation à 60 jours de vie.

Les facteurs de risque sont maintenant bien identifiés : le faible âge gestationnel et la présence d'apnées avant la vaccination.

Les enfants les plus sujets à ces effets secondaires sont ceux ayant une dysplasie broncho-pulmonaire, ceux ayant présenté précédemment des épisodes d'apnées et ceux ayant nécessité une CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) nasale prolongée.

C'est ainsi, les prématurés nés avant 33 semaines ou inférieurs à 1500 g peuvent réagir par des apnées, des bradycardies ou des épisodes de désaturations lors des vaccinations. La vaccination peut redéclencher ces manifestations cardiorespiratoires, en particulier chez les enfants suffisamment instables pour nécessiter encore une hospitalisation à 60 jours de vie.

Le consensus international est donc de vacciner sous monitoring cardiorespiratoire pendant 48 heures les enfants prématurés de moins de 33 semaines et/ou d'un poids inférieur à 1 500 g. Tout doit être fait, dans la mesure du possible, pour vacciner ces enfants avant leur sortie à 60-70 jours de vie, l'âge de la vaccination pouvant être avancé si les enfants sont parfaitement stables à 50 jours de vie. Si, lors de cette première injection, l'enfant a présenté une apnée, bradycardie et/ou désaturation, la deuxième dose sera faite également sous monitoring pendant 48 heures, même si cela implique une réhospitalisation compte tenu du risque de récurrence évalué autour de 20 %. Si, par contre, il n'y a pas eu d'effet indésirable lors de la première injection, la deuxième injection peut être faite à domicile sans précaution particulière. Les enfants suffisamment stables pour être déjà à domicile à l'âge de 60 jours ne nécessitent aucune précaution particulière. Ces recommandations permettent d'affiner et de préciser les conditions optimales de la vaccination des enfants nés prématurément.



La vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR) est recommandée à 9 mois (6 mois en cas de risques élevés, p. ex. cas dans l'entourage) et à 12 mois, même en dehors d'une épidémie. Une 3e dose de vaccin ROR n'est pas nécessaire.

Si souhaitée, la vaccination complémentaire contre les méningocoques C est recommandée entre 12 et 15 mois.

Les enfants nés de mères AgHBs positives doivent recevoir dès la naissance, une première dose de vaccin HBV et des immunoglobulines, suivies de 2 à 3 doses additionnelles avant un contrôle sérologique.

Ceux susceptibles d'être exposés à la tuberculose dans leur première année de vie devraient être vaccinés (BCG) avant la sortie de néonatalogie. Tout délais dans l'application de ces recommandations augmente la période de vulnérabilité des enfants nés prématurément (tableau VI).

**Tableau VII : vaccination des enfants nés avant 33 semaines ou d'un poids de naissance inférieur à 1500 g [2].**

Âge (mois)	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, Hib, ± HB	Pneumocoques	Grippe <sup>b</sup>	Rougeole Oreillons Rubéole	Méningocoques <sup>c</sup>	Autres
Naissance						
2	DTP <sub>1</sub> -IPV/Hib ± HB	PCV7				HBV <sup>d</sup> , BCG <sup>e</sup>
3	DTP <sub>2</sub> -IPV/Hib ± HB	PCV7				
4	DTP <sub>3</sub> -IPV/Hib ± HB	PCV7				
6			Grippe <sup>b</sup>			
9				ROR		
12		PCV7		ROR		
12-15	DTP <sub>4</sub> -IPV/Hib ± HB <sup>a</sup>				MCV-C <sup>c</sup>	
12-24			Grippe <sup>b</sup>			

*D : diphtérie ; T : tétanos ; P<sub>1</sub> : coqueluche ; IPV : polio ; PCV : pneumocoques ; R : rougeole ; O : oreillons ; R : rubéole ; MCV : méningocoques ; Hib : Haemophilus influenzae type b.*

<sup>a</sup> Le rappel DTPa-IPV/Hib ± HB est nécessaire précocement (entre 12 et 15 mois au plus tard) pour réactiver l'immunité mémoire.

<sup>b</sup> Vaccination grippe (octobre-janvier) dès l'âge de 6 mois, pendant les deux premiers hivers. La vaccination nécessite 2 fois une demi-dose de vaccin, à 4 semaines d'intervalle la première année.

<sup>c</sup> Vaccination complémentaire, si souhaitée. Il n'y a pas de données montrant une augmentation des risques des enfants nés prématurément.

<sup>d</sup> Vaccination des enfants nés de mères HBsAg positives.

<sup>e</sup> Vaccination à la sortie de néonatalogie si risque élevé d'exposition à la tuberculose dans la première année de vie.

## 5. Recommandations de vaccination de l'entourage des enfants nés prématurément [3,6] :

La protection des enfants prématurés pendant leurs premiers mois de vie repose en grande partie sur la prévention des contagions. Au-delà des règles d'hygiène de base (lavage des mains, etc.), certaines vaccinations de parents et de la fratrie effectuées avant ou juste après la naissance permettent de diminuer considérablement le risque d'exposition.

Le risque élevé de complications graves en cas de coqueluche chez un enfant prématuré justifie la mise à jour des vaccins des frères et sœurs.

Le rôle majeur des parents dans la transmission de la coqueluche aux nourrissons souligne l'intérêt particulier d'une vaccination de rappel contre la coqueluche (vaccin dTpa ou dTpa-IPV) des parents d'enfants prématurés dont la dernière dose de vaccin coqueluche date de plus de 10 ans.

Les jeunes enfants étant la source principale de contagion par les bactéries encapsulées (Hib, pneumocoques), la mise à jour de leur immunité est indispensable.

Tout l'entourage devrait bénéficier d'une vaccination contre la grippe pendant les 2 premiers hivers des enfants nés prématurément.

Enfin, les risques élevés d'exposition à la rougeole et la varicelle justifient la vérification de l'immunité et/ou la vaccination de tout l'entourage familial (y compris les enfants de moins de 12 ans n'ayant pas encore eu la varicelle).

**Tableau VIII : Vaccination de l'entourage des enfants nés prématurément**

<b>Maladies</b>	<b>Recommandations</b>
Coqueluche	Mise à jour (rattrapage) de l'immunité vaccinale de la fratrie de moins de 16 ans Éventuellement rappel vaccinal pour les parents (en cours d'évaluation)
Hib	Mise à jour (rattrapage) de l'immunité vaccinale de la fratrie de moins de 5 ans
Pneumocoques	Mise à jour (rattrapage) de l'immunité vaccinale de la fratrie de moins de 2 ans
Grippe	Vaccination de l'entourage familial et des professionnels de santé, personnel de crèche, etc. (2 premiers hivers)
ROR	Mise à jour (rattrapage) de l'immunité de tout l'entourage familial
Varicelle	Mise à jour (rattrapage) de l'immunité de tout l'entourage familial

*R : rougeole ; O : oreillons ; R : rubéole.*

## **V. CONCLUSION**

L'abstention vaccinale n'est pas sans inconvénient chez le prématuré, fragile et sensible aux infections, l'apparition d'une maladie infectieuse, microbienne ou virale, ayant souvent un rôle aggravant sur son état général.

La maturation immunitaire du prématuré dépend comme chez le nouveau-né à terme de la durée d'exposition postnatale et donc de l'âge chronologique et non de l'âge gestationnel.

Les prématurés doivent être vaccinés dès l'âge de deux mois suivant le programme du calendrier vaccinal habituel auquel il faut ajouter à partir de six mois le vaccin antigrippal chez ceux présentant une maladie pulmonaire chronique.

Les risques d'apnée et/ou de bradycardie chez les prématurés de moins de 32 semaines d'AG font recommander la première vaccination sous monitoring cardio-respiratoire pendant 48 heures. Chaque fois que possible cette vaccination sera faite avant la sortie de l'hôpital.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE.** National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9;379(9832):2162-72. Estimates from 2010.
2. **C.A.T., Cisse C. Tall-Diaw, S. Sow, M. Bnouhoud, G. Dina, S.L. Martin, F. Diadhiou;**  
Accouchement prématuré : épidémiologie et pronostic au chu de Dakar. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Vol 27, N° 1 -avril 1998 ; p. 71.
3. **C. Aebi, Berne ; R. Anderau (Neucha<sup>^</sup>tel) ; G. Bachmann ;**  
Service de réanimation néonatale, hôpital Antoine-Beclere, France ; Vaccinations des enfants nés prématurément, *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1175-1185.
4. **P. Lequien ;**  
Vaccination et la grande prématurité, *Archive de Pédiatrie* 9 Suppl. (2002) 431s – 434s.
5. **J. Gaudelus\*, S. Lefbvre-Akriche, C. Roumegoux, S. Bolie, C. Belasco ;**  
Vaccination du prématuré, *Archives de pédiatrie* 14 (2007) S24- S30.
6. **J. Gaudelus\*, F. Minier, C. Roumegoux, C. Belasco, S. Bolie, S. Lefevre-Akric he, E. Lachassinne , ;**Vaccination du prématuré, *Archives de Pédiatrie* 2010;17:942-944 .
7. **John P. Mulloolya, Roberleigh Schulera, Jill Mesaa, Lois Drewa, Frank DeStefanob,** the VSD team; Wheezing lower respiratory disease and vaccination of premature infants; *Vaccine* 29 (2011) 7611– 7617.
8. **Rubia Khalak, MD\* ; Michael E. Pichichero, MD ; and Carl T. D’Angio, MD ;** PEDIATRICS Vol. 101 No. 4 April 1998.
9. **M H Slack, S Cade, D Schapira, R J Thwaites, A Crowley-Luke, J Southern, R Borrow, E Miller ;** *Arch Dis Child* 2005;90:338–341. doi: 10.1136/adc.2004.052720.

**10. Lilian S. R. Sadeck, José L. A. Ramos ;**

Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth *Jornal de Pediatria* - Vol. 80, N°2, 2004.

**11. Pinquiera, C. Adde-Michelaa,b, D. Ploinc, C. Levequea, S. Marreta,** le réseau de Périnatalité en Haute Normandie ; Couverture vaccinale des grands prématurés à 6 mois et à 2 ans : étude pilote, Elsevier Masson SAS. 10.1016/j.arcped.2009.09.009, *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1533-1539.

**12. P. Saliou,N.Ajjan,N.Guerin ;**

Efficacité et tolérance des vaccination chez les prématurés, *Arch Pédiatrie* 2002 ;9 ;629-37.

**13. Floret I, B.L. Salle , O. Claris ;**

Faut-il vacciner les prématurés ? *Arch Pédiatre* 1999 ; 6 : 607-9 ; Elsevier, Paris.

## RESUME DU MEMOIRE

Les prématurés sont des enfants à haut risque de contracter des infections, dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination. La vulnérabilité particulière de ces enfants résulte essentiellement de leurs faibles taux d'anticorps d'origine maternelle. Les compétences immunitaires dépendent de la maturation prénatale (chaque semaine supplémentaire d'âge gestationnel voit augmenter les réponses vaccinales) et de la maturation postnatale qui débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement et se fait chez le prématuré à une vitesse comparable à celle observée chez l'enfant à terme.

Deux pratiques vaccinales empiriques étaient en vigueur dans les années 1980 pour la vaccination des enfants nés prématurément : celle de retarder la vaccination en la corrigeant pour l'âge gestationnel, en attendant 2 à 3 mois après le terme prévu pour donner la première dose et celle de vacciner les prématurés au moyen d'une demi-dose de vaccin.

La majorité des études semble démontrer l'efficacité de la vaccination chez l'enfant prématuré. La réponse vaccinale est satisfaisante avec production d'anticorps protecteurs en quantité suffisante pour une immunité correcte. Ainsi, Les résultats des différentes études menées confirment la bonne qualité de l'immunisation des enfants prématurés. Cependant, les taux d'anticorps anti-hépatite B sont peu élevés dans ces études. Des travaux récents semblent attester d'une moins bonne réponse immunitaire au vaccin anti-hépatite B chez le nouveau-né de poids inférieur à 1750 g. Les risques d'apnées et/ou de bradycardie et/ou de désaturation transitoires chez les prématurés de moins de 32 semaines sont rapportés par certains auteurs chez 10 à 12 % des cas.

La plupart des auteurs recommandent de ne plus retarder la vaccination des enfants nés prématurément et de les vacciner « au même âge chronologique que les enfants nés à terme et avec les mêmes doses de vaccin ». Des recommandations plus particulières sont à observer pour la vaccination des prématurés < à 33 SA ou ceux ayant un très petit poids de naissance par rapport au terme.

**Mots clés :** vaccination – enfants – prématurité.