

LE DOSSIER

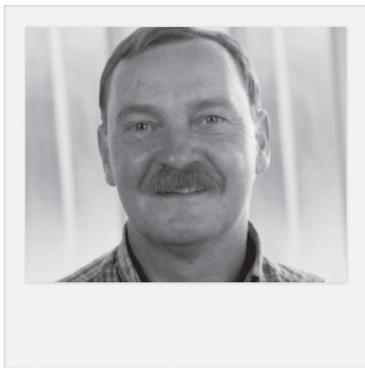
Suivi du grand prématuré par le pédiatre

Particularités du programme vaccinal du prématuré

RÉSUMÉ : Les prématurés nés avant 33 semaines d'âge gestationnel justifient le maintien d'une primo-vaccination par trois injections respectivement à 2, 3 et 4 mois d'âge chronologique, non seulement pour le vaccin pneumococcique conjugué mais aussi pour les vaccins combinés hexavalents ou pentavalents.

Comme chez les enfants nés à terme, l'âge du rappel du vaccin hexa- ou pentavalent et du vaccin pneumococcique conjugué est de 11 mois. La première dose du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole et le vaccin méningococcique C conjugué sont effectués à 12 mois. Il faut y ajouter, à partir de l'âge de 6 mois, le vaccin antigrippal chez ceux qui présentent une maladie pulmonaire chronique.

Les risques d'apnées et/ou de bradycardie et/ou de désaturation font recommander la première vaccination sous surveillance cardiorespiratoire pendant 48 heures avant la sortie de l'hôpital. Cette date peut être avancée à 6 semaines. Les doses suivantes peuvent être administrées, sans précaution particulière, à tous ceux n'ayant pas posé de problème lors de la première vaccination et pour ceux suffisamment stables pour être déjà à domicile à l'âge de 60 jours. La vaccination de l'entourage doit être vérifiée et mise à jour.



→ J. GAUDELUS

Hôpitaux universitaires
Paris-Seine-Saint-Denis, Service de
Pédiatrie, Hôpital Jean-Verdier,
Université Paris 13, BONDY.

Les enfants nés prématurément (avant 37 semaines d'aménorrhée [SA]: 7 à 8 % des naissances en France et surtout les "grands prématurés" nés avant 33 SA [1 prématuré sur 5]) 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 de leur immaturité immunitaire et de leurs faibles taux d'anticorps d'origine maternelle.

Les compétences immunitaires du nouveau-né dépendent de la maturation prénatale (chaque semaine supplémentaire d'âge gestationnel voit augmenter les réponses aux antigènes). 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

[1]. Les anticorps d'origine maternelle sont transmis essentiellement pendant le 3^e trimestre de la gestation, et leur taux à la naissance dépend directement de l'âge gestationnel.

Les prématurés ont un risque augmenté vis-à-vis d'infections à prévention vaccinale

Il s'agit essentiellement de :

- **la coqueluche**: la grande majorité des décès qui y sont associés surviennent chez des enfants âgés de moins de 3 mois, trop jeunes pour avoir initié ou complété leur vaccination ;
- **les infections invasives à pneumocoque**: le risque est pratiquement décuplé pour les enfants nés avant 32 SA ;
- et **les infections invasives à Hib**.

LE DOSSIER

Suivi du grand prématuré par le pédiatre

Réponses immunitaires du prématuré aux antigènes du calendrier vaccinal

Les vaccins dont nous disposons en France sont utilisables chez les prématurés : les vaccins pentavalents (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *Hæmophilus b*) et le vaccin hexavalent (auquel se surajoute l'hépatite B). Toutes les études dont on dispose ont été effectuées avec trois doses en primo-vaccination [2-7].

Chez les prématurés de moins de 32 SA, en utilisant un vaccin pentavalent contenant un vaccin coquelucheux acellulaire avec trois doses à 2, 3 et 4 mois, on ne retrouve pas de différence entre les prématurés et les enfants nés à terme, aussi bien en termes de pourcentage d'enfants séroprotégés qu'en termes de moyenne géométrique des taux d'anticorps (MGT) pour le **tétanos** et la **diphtérie** [2]. Quant à la **poliomyélite**, dans une population de 50 prématurés d'âge gestationnel de 28,5 SA après administration d'un vaccin pentavalent à 2, 3 et 4 mois, Slack *et al.* [4] ont montré que tous les enfants avaient un titre $\geq 1/8$ pour les sérotypes 1, 2 et 3. Il n'existait pas de différence significative par rapport aux enfants à terme. La MGT est, en revanche, diminuée chez les prématurés de manière significative pour les anticorps anti-polio 2 et 3 [5].

1. Vaccins coquelucheux acellulaires

En utilisant l'Infanrix Quinta contenant comme antigènes coquelucheux PT (toxine pertussique), FHA (hémagglutinine filamenteuse) et PRN (pertactine) à 2, 3 et 4 mois, il a été montré que la MGT est comparable pour les Ac FHA et les Ac PRN chez 130 enfants prématurés par rapport à 54 enfants nés à terme. Pour les Ac PT, il existe une diminution significative de la réponse en MGT (prématurés : 21 [IC 95 % = 18,4-23,9]; enfants nés à terme : 33,4 [IC 95 % = 28,2-39,5]; $p < 0,001$) [2].

2. *Hæmophilus b*

Dans une série de 107 enfants prématurés de moins de 32 SA, vaccinés par Infanrix Quinta à 2, 3 et 4 mois, la réponse immunitaire mesurée par la MGT est significativement plus basse (0,27 $\mu\text{g/mL}$ [IC 95 % = 0,21-0,35]) que chez les enfants à terme (0,81 $\mu\text{g/mL}$ [IC 95 % = 0,52-1,25]; $p < 0,001$). Seuls 55 % des prématurés atteignent le taux de 0,15 $\mu\text{g/mL}$ et moins d'un quart (21 %) à un niveau $> 1,0 \mu\text{g/mL}$, comparativement aux enfants nés à terme chez qui 80 % atteignent le taux de 0,15 $\mu\text{g/mL}$ et 46 % le taux de 1 $\mu\text{g/mL}$; $p = 0,001$ [6].

3. Hépatite B

Plusieurs études ont montré que la proportion de répondeurs et les taux d'anticorps sont plus faibles chez les prématurés que chez les enfants nés à terme. Chez les enfants nés de mère Ag HBs positive, il est indispensable d'administrer le vaccin dans les premières heures de vie quel que soit le poids de naissance ou l'âge gestationnel. Chez les enfants de moins de 2 000 g, cette première dose n'est pas comptée dans le programme vaccinal, et ces enfants doivent recevoir trois doses supplémentaires : la première de ces trois doses étant donnée à 1 mois et la dernière avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la troisième et la quatrième dose. Un contrôle sérologique, 1 mois après la troisième ou quatrième dose suivant les cas, est indispensable. Les enfants de mère Ag HBs négative seront vaccinés en l'absence de risque particulier à partir de l'âge de 2 mois, comme cela est recommandé dans le calendrier vaccinal. Le vaccin hexavalent est utilisable dès l'âge de 2 mois.

4. Pneumocoque

Après trois doses de vaccin, les prématurés fabriquent des Ac vis-à-vis des

sept sérotypes vaccinaux avec des taux d'Ac plus faibles, en particulier pour les sérotypes les moins immunogènes, mais considérés comme suffisants à la protection contre les maladies invasives à pneumocoque [8, 9].

5. Vaccins rotavirus

Les deux vaccins disponibles ont été étudiés chez le prématuré [10, 11], y compris chez le grand prématuré comparativement à un placebo. Les effets indésirables, qu'ils soient graves ou non, surviennent avec une fréquence comparable dans le groupe vacciné et le groupe placebo. L'immunogénicité, évaluée par le taux de séroconversion des IgA spécifiques antirotavirus pour le vaccin vivant atténué d'origine humaine (Rotarix), après administration de la deuxième dose, est de 85,7 % (IC 95 % = 79,0-90,9) dans le groupe vacciné et de 16 % (IC 95 % = 8,8-25,9) dans le groupe placebo. Pour le vaccin vivant pentavalent réassortant bovin-humain (RotaTeq), l'efficacité a été évaluée après trois doses par la réduction du taux d'hospitalisation et de recours aux urgences pour gastroentérite aiguë à rotavirus, qui a été de 100 % (IC 95 % = 82,2-100) par rapport au groupe placebo. Toutes sévérités confondues, la diminution des diarrhées à rotavirus a été de 73 % (IC 95 % = -2,2-95,2) [11].

6. BCG

La prématurité n'est pas en soi un facteur de risque, sauf peut-être de faire une forme grave compte tenu de l'immaturité immunitaire. Dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, la vaccination est pratiquée dès la naissance (programme élargi de vaccination) dans la mesure où, pour être efficace, le vaccin doit être administré avant tout contact avec un bacille tuberculeux. Les données publiées à propos de la vaccination BCG des prématurés concernent avant tout les

réactions tuberculiques post-BCG. Elles ne montrent pas de différence par rapport aux enfants nés à terme. Dans notre pays où l'incidence est basse (7,2 pour 100 000), cette vaccination peut être recommandée à partir de l'âge de 1 mois, avant la sortie, chez les enfants à risque.

7. Grippe

Aucune étude n'existe chez les nourrissons de moins de 6 mois, qu'ils soient nés à terme ou prématurément. Pratiquement tous les prématurés produisent des Ac vis-à-vis des trois souches vaccinales à un taux considéré comme suffisant à la protection. Comparativement à 40 enfants nés à terme, 40 prématurés avaient une immunogénicité comparable ou supérieure après vaccination antigrippale par un vaccin trivalent après deux doses [12].

8. Rougeole

La vaccination précoce (avant 12 mois) des nourrissons nés à terme est limitée par l'immaturité immunitaire et par la persistance des Ac maternels. La perte de protection induite par les Ac maternels est très rapide chez le prématuré à cause du faible taux d'Ac maternels transmis mais également d'une décroissance rapide des taux d'Ac transmis, ce qui augmente le risque d'infection.

9. Vaccin méningococcique C conjugué

Cette vaccination ne pose pas de problème particulier chez le prématuré dans la mesure où elle est recommandée à l'âge de 1 an. Elle est possible avant l'âge de 12 mois si nécessaire. Les seules données disponibles concernent un schéma à trois doses en primo-vaccination données respectivement à 2, 3 et 4 mois. Lorsque les enfants sont vaccinés avant 12 mois, un rappel est indispensable dans la 2^e année.

Tolérance des vaccins chez le prématuré

La réactogénicité locale (douleur, gonflement) et systémique (fièvre, irritabilité) a beaucoup diminué depuis l'utilisation des vaccins acellulaires contre la coqueluche. Diverses études ont montré que les prématurés de moins de 33 semaines pouvaient présenter lors de la vaccination une recrudescence 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, l'instabilité clinique et la présence d'apnées avant la vaccination [13].

Les propositions admises au niveau international sont donc de vacciner sous surveillance cardiorespiratoire pendant 48 heures les enfants prématurés de moins de 33 SA et/ou d'un poids inférieur à 1500 g, qui sont encore hospitalisés. Tout doit être fait, dans la mesure du possible, pour initier les vaccinations de ces enfants avant leur retour à domicile. Si, lors de cette première injection, l'enfant a présenté une apnée, bradycardie et/ou désaturation, la seconde dose sera faite en milieu hospitalier et sous surveillance compte tenu du risque de récurrence évalué autour de 20 %. Si, en revanche, il n'y a pas eu d'effet indésirable lors de la première injection, la seconde injection peut être faite en ambulatoire sans précaution particulière. Les enfants suffisamment stables pour être déjà à domicile ne nécessitent, sauf cas particulier, aucune précaution particulière.

Vaccination de l'entourage

La protection des enfants nés prématurément pendant les premiers mois de vie repose en grande partie sur la prévention des contagions. Au-delà des règles d'hy-

giène de base, certaines vaccinations des parents, des grands-parents, de la fratrie ainsi que des personnels ayant l'enfant en garde – effectuées avant ou juste après la naissance – permettent de diminuer considérablement le risque d'exposition. Il est donc nécessaire de vérifier et, si besoin, de mettre à jour les vaccinations de l'entourage particulièrement pour la coqueluche : vaccination de rappel des parents d'enfants nés prématurément, non antérieurement rappelés à l'âge adulte dont la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 5 ans ; revaccination si délai de plus de 10 ans depuis la dernière injection effectuée à l'âge adulte ; mise à jour des vaccins des grands-parents, des frères et des sœurs. Ces vaccinations peuvent être proposées dans le service durant l'hospitalisation. La (les) personne(s) ayant la garde de l'enfant, comme le personnel de santé qui s'occupe de ces enfants, doivent également bénéficier d'une mise à jour régulière de leurs vaccins.

Les jeunes enfants sont également la source principale de contagion par les bactéries encapsulées (Hib, pneumocoque). Les enfants de la fratrie de moins de 2 ans doivent être à jour de leur vaccination contre le pneumocoque, et ceux de moins de 5 ans être à jour de leur vaccination contre l'*Hæmophilus influenzae* b. Tout l'entourage de l'enfant né prématurément doit être vacciné contre la grippe pendant les deux premiers hivers.

Enfin, les risques d'exposition à la rougeole justifient d'appliquer les recommandations de rattrapage à l'entourage : pour la rougeole, tous les sujets nés depuis 1980 doivent avoir reçu deux doses de vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole [14].

Conséquences pratiques

Les enfants prématurés doivent être vaccinés dès l'âge de 2 mois (à 2 mois

LE DOSSIER

Suivi du grand prématuré par le pédiatre

d'âge chronologique) **par les mêmes vaccins et avec les mêmes doses que les enfants nés à terme.** Les enfants les plus à risque sont les grands prématurés (< 33 SA) qu'il est nécessaire de protéger au mieux. La quasi-totalité des études comparant l'immunogénicité des vaccins chez les grands prématurés et chez les enfants nés à terme a été réalisée avec des schémas de primo-vaccination en trois injections. Ces schémas permettent d'obtenir pour la plupart des valences et pour la majorité des patients une immunité considérée comme protectrice.

Pour les valences comme tétanos, diphtérie et polio, le pourcentage d'enfants ayant des taux protecteurs après la troisième injection est comparable à ceux obtenus chez les enfants nés à terme. Pour d'autres valences (coqueluche, pneumocoque, Hib, hépatite B), l'immunogénicité est nettement moins bonne, ce qui fait craindre que le passage à deux doses ne permette pas, d'une part, de protéger suffisamment à court terme ces prématurés et, d'autre part, laisse craindre une moins bonne réponse immunitaire après le rappel à 11 mois. De plus, la majorité de ces enfants devant être vaccinés avant la sortie de l'hôpital, nombre d'entre eux seront vaccinés plus tôt, dès 6 semaines. **L'ensemble de ces éléments nous paraît justifier le maintien d'une primo-vaccination en trois doses chez les prématurés de moins de 33 SA suivant un schéma 3 + 1, non seulement pour le pneumocoque comme c'est recommandé [14] mais aussi pour les autres antigènes.**

Un avis récent du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) [15] estime qu'il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques justifiant de recommander un calendrier vaccinal renforcé (c'est-à-dire trois doses au lieu de deux en primo-vaccination) pour l'immunisation des nourrissons nés prématurés contre la diphtérie, le tétanos, la polio-

myélite, la coqueluche et les infections à *Hæmophilus influenzae* b. Ces données épidémiologiques sont cependant obtenues dans des programmes de vaccination de type 3 + 1, sauf exception et sauf dans certains pays du Nord de l'Europe où le schéma de vaccination est de 2 + 1 mais avec une première dose donnée à 3 mois, ce dont nous ne voulons pas précisément pour protéger le plus vite possible ces enfants contre la coqueluche. Enfin, cette argumentation épidémiologique est basée sur une excellente immunité de groupe en particulier vis-à-vis de l'*H. influenzae* b, argument susceptible d'être remis en cause tous les jours compte tenu de l'ambiance qui entoure les vaccins et la vaccination dans notre pays [16]. De plus, pour la coqueluche, des données récentes montrent que les vaccins acellulaires réduisent peu ou pas le portage, et peu la contagiosité [17] conduisant à privilégier la protection individuelle.

Pour le GPIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique) de la Société Française de Pédiatrie et InfoVac, l'ensemble de ces éléments justifie le maintien d'une primo-vaccination en trois doses chez les prématurés de moins de 33 SA suivant un schéma 3 + 1, non seulement pour le pneumocoque comme c'est recommandé [14] mais aussi pour les autres antigènes.

Les risques d'apnées et/ou de bradycardie et/ou de désaturation font recommander la première vaccination à l'âge de 2 mois sous surveillance cardio-respiratoire pendant 48 heures avant la sortie de l'hôpital. Cette date peut être avancée à 6 semaines pour les enfants qui peuvent sortir avant l'âge de 2 mois; la seconde dose sera alors faite à l'âge de 3 mois et la troisième à l'âge de 4 mois.

Concernant la rougeole, sauf cas particulier (voyage en pays d'endémie, contact avec un rougeoleux), il n'y a pas lieu de modifier les recommandations chez les prématurés par rapport à ce qu'elles sont chez le nouveau-né à terme. Si on doit vacciner avant 12 mois, le vaccin monovalent doit être utilisé, qu'il faudra compléter après 12 mois par deux injections de vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole à au moins 1 mois d'intervalle [18]. Le BCG sera effectué aux enfants nés prématurément avec les mêmes indications que pour les enfants nés à terme, avant le retour à domicile de l'enfant à partir de l'âge de 1 mois. Le vaccin rotavirus peut être débuté dès 6 semaines d'âge chronologique.

Le vaccin contre la grippe est recommandé pour les prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique (bronchodysplasie pulmonaire) à partir de l'âge de 6 mois, puis chaque année

- 2 mois, 3 mois, 4 mois, 11 mois : hexavalent de préférence ou pentavalent. Vaccin pneumococcique conjugué 13 valents.
- À partir de 6 mois : grippe deux injections (demi-dose) à 1 mois d'intervalle.
- À 12 mois : rougeole-oreillons-rubéole n° 1 et méningocoque C conjugué.
- BCG à partir de 1 mois avant la sortie chez les enfants à risque.
- Vaccin rotavirus : - 2, 3 mois si vaccin monovalent ;
- 2, 3, 4 mois si vaccin recombinant réassortant pentavalent.
- Dès la 2^e année, le calendrier vaccinal est le même que celui des enfants nés à terme.

TABLEAU I : Calendrier vaccinal des grands prématurés < 33 SA.

en automne au moins pendant les deux premières années. La vaccination comporte, lors de la première vaccination, deux injections d'une demi-dose de vaccin à 1 mois d'intervalle puis une seule demi-dose l'année suivante. Le vaccin conjugué contre le méningocoque C sera proposé (sauf cas particulier) à 12 mois comme pour les enfants nés à terme.

Le calendrier vaccinal du prématuré de moins de 33 semaines d'âge gestationnel est présenté dans le **tableau I**.

Bibliographie

1. BONHOEFFER J, SIEGRIST CA, HEATH PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child*, 2006;91:929-935.
2. SLACK MH, SCHAPIRA D, THWAITES RJ *et al*. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule. Response of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004;89:57-60.
3. VAZQUEZ L, GARCIA F, RÜTTIMANN R *et al*. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr*, 2008;97:1243-1249.
4. SLACK MH, CADE S, SCHAPIRA D *et al*. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child*, 2005;90:338-341.
5. BAXTER D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Human Vaccines*, 2010;6:506-511.
6. SLACK HM, SCHAPIRA D, THWAITES R *et al*. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids, acellular pertussis, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 2001;184:1617-1620.
7. OMENACA F, GARCIA-SCILLA J, GARCÍA-CORBEIRA P *et al*. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*, 2005;116:1292-1298.
8. MOSS SJ, FENTON AC, TOOMEY JA *et al*. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol*, 2010;17:1810-1816.
9. D'ANGIO CT, HEYNE RJ, O'SHEA TM *et al*. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very low birth weight, premature infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2010;29:600-606.
10. OMENACA F, SARLANGUE J, SZENBORN L *et al*. and ROTA-54 Study Group. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants : a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31:487-493.
11. GOVEIA MG, RODRIGUEZ ZM, DALLAS MJ *et al*; Rest study team. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2007;26:1099-1104.
12. D'ANGIO CT, HEYNE RJ, DUARA S *et al*. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low birth weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:570-574.
13. KLEIN NP, MASSOLO ML, GREENE J *et al*. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 2008;121:463-469.
14. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique. *Bull Epidemiol Hebd*, n°14-15 du 19 avril 2013 ; p.129-158.
15. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche acellulaire, la Poliomyélite, les infections à Haemophilus b et l'Hépatite B des prématurés. 22 mai 2015. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=>
16. GAUDELUS J, DE PONTUAL L. Refus vaccinal. *Rev Prat Med Gen*, 2015;29:329-333.
17. World Health Organisation. Weekly epidemiological record N° 35, 2015, 90, 433-60 Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015.
18. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois du 28 juin 2013. www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=362

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