

Introduction

Les prématurés nés à < 37 semaines et les enfants dont le poids de naissance est < 2500g présentent un risque accru d'infections (coqueluche, influenza, *Haemophilus influenzae*, pneumocoques) ainsi qu'une morbidité et une mortalité plus élevées que les enfants nés à terme (Red Book 2012). La cause réside dans la présence d'une moindre quantité d'anticorps maternels, l'immaturité du système immunitaire (Davis et al. 1999) et la présence de formes de comorbidité qui rendent ces enfants plus sensibles aux infections. Il est possible de prévenir un grand nombre de ces infections grâce à une vaccination administrée en temps utile. Comparés aux enfants nés à terme, les prématurés présentent souvent une réponse immunitaire plus faible après vaccination. En outre, leur réponse en anticorps diminue plus rapidement après une primovaccination. Par ailleurs, la réponse immunitaire après vaccination de rappel est très bonne, même chez les prématurés dont la réponse immunitaire après primovaccination n'était pas optimale (Davis et al. 1999). Le palivizumab (Synagis®) contient des anticorps monoclonaux administrés chaque mois aux prématurés à titre préventif contre les infections à VRS mais n'exerce pas d'influence sur la réponse aux vaccins (Red Book 2012).

Une vaccination administrée en temps utile selon l'âge chronologique et non selon l'âge corrigé est très importante pour les prématurés.

Les différences suivantes par rapport au calendrier vaccinal de base sont recommandées pour les prématurés:

- ⇒ **Une dose supplémentaire du vaccin anti-pneumococcique conjugué est administrée à l'âge de 12 semaines**
- ⇒ **Les vaccins normalement administrés à l'âge de 15 mois sont administrés à ces enfants de manière anticipée à l'âge de 13 mois (4^{ème} dose du vaccin hexavalent et vaccin contre le méningocoque C).**
- ⇒ **Pour les prématurés (< 2000 g) de mères porteuses de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, une dose de vaccin supplémentaire contre l'hépatite B est administrée à l'âge de 4 semaines (outre la dose de vaccin donnée à la naissance).**

Sécurité

Les prématurés supportent généralement bien les vaccins (Faldella et al. 2007). Chez les prématurés instables, des cas d'apnée et de bradycardie sont toutefois décrits après administration du vaccin hexavalent (Schulzke et al. 2005; Ellison et al. 2005; Carbone et al. 2008; Flatz-Jequier et al. 2008; Buijs and Boersma 2012). Le risque de récurrence se situe aux environs de 20 % lors de la 2^{ème} dose (Faldella et al. 2007; Flatz-Jequier et al. 2008). **Le CSS recommande que les prématurés hospitalisés, vaccinés pour la première fois, soient placés sous monitoring cardiorespiratoire lors de l'administration du vaccin et ce durant au moins 48h avant de quitter l'hôpital, d'autant plus si leur poids est encore < 2000g au moment de la vaccination.**

Les ex-prématurés qui ont présenté un incident cardiorespiratoire tel que apnée et bradycardie après l'administration de leur première dose de vaccin doivent de préférence être placés en observation cardiorespiratoire durant 24 à 48 heures après l'administration de la 2^{ème} dose de vaccin. Aucune mesure particulière ne doit être prise chez les prématurés n'ayant pas manifesté de problème lors de la première administration du vaccin ou ayant déjà quitté l'hôpital au moment de la première vaccination.

Immunogénicité

Vaccin hexavalent (DTaP-IPV-Hib-Hep B).

Le CSS recommande d'avancer l'administration de la dose de rappel du vaccin hexavalent de 15 mois à 13 mois chez les prématurés.

Après une primovaccination (schéma 8-12-16 semaines), tous les titres géométriques des anticorps contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite B et en particulier les titres contre la polio-3 sont plus bas chez les nourrissons nés avant terme par rapport à ceux nés à terme. Il ressort toutefois d'études que les titres atteints sont suffisamment élevés pour obtenir une protection (séroprotection) (Slack et al. 2004; Omenaca et al. 2007).

Haemophilus influenzae type b (Hib)

Le CSS recommande d'avancer l'administration de la dose de rappel du vaccin Hib (faisant partie du vaccin hexavalent) de 15 mois à 13 mois chez les prématurés.

La réponse en anticorps Hib est plus faible chez les prématurés, même après 3 doses selon le schéma à 8-12-16 semaines. Ce sont principalement les enfants de très faible poids de naissance (< 1000g) et les grands prématurés (< 28 semaines) qui présentent une réponse non optimale (seulement 60 % de séroprotection) après primovaccination. Outre la prématurité en soi, d'autres facteurs jouent également un rôle dans la réponse immunitaire contre Hib chez les prématurés. Ainsi, un retard de croissance postnatal où le poids à l'âge de 6 mois reste inférieur au 10^{ème} percentile, semble constituer le principal facteur négatif qui interfère avec la réponse immunologique après la vaccination contre Hib.

En outre, les anticorps protecteurs disparaissent plus rapidement chez les prématurés que chez les nourrissons nés à terme, de sorte que plus de 20% des prématurés vaccinés ne sont plus protégés au moment de la dose de rappel à l'âge de 15 mois. Cependant, la réponse immunitaire est comparable à celle des enfants nés à terme (100 %) après la (4^{ème}) dose de rappel (Heath et al. 2003; Omenaca et al. 2007). Ceci illustre l'importance de la dose de rappel et de son administration anticipée.

Hépatite B (Hep B)

Pour les prématurés dont le poids à la naissance est < 2000g et nés de mères porteuses de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, il faut prévoir, outre la dose de vaccin Hep B et des immunoglobulines hyperimmunes (300UI) dans les 12h suivant la naissance, une dose complémentaire de vaccin contre l'hépatite B à l'âge de 4 semaines.



A l'âge de 8 semaines débutera le calendrier vaccinal classique au moyen du vaccin hexavalent (schéma: 8-12-16 semaines et 13 mois). Dans ce groupe, un contrôle sérologique des Ag HBs et des anticorps HBs doit être réalisé un mois après la dernière dose de vaccin à 13 mois (Lau et al. 1992; Belloni et al. 1998; Mast et al. 2005):

- les nourrissons HBsAg-négatifs avec un taux d'anticorps anti- HBs >10 mIU/mL sont protégés
- les nourrissons HBsAg-négatifs avec un taux d'anticorps anti- HB <10 mIU/mL doivent être revaccinés par une 2^e série de 3-doses avec un contrôle sérologique 1-2 mois après la dernière dose de la 2^e série.

(voir également fiche spécifique pour les enfants de mères porteuses de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B).

Méningocoques du sérogroupe C.

Le CSS recommande de ne pas différer la vaccination anti-méningococcique. Cette vaccination sera dès lors administrée en même temps que le vaccin hexavalent à l'âge de 13 mois (Collins et al. 2005).

Vaccin antipneumococcique conjugué (PCV)

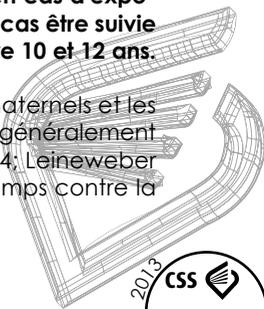
Le CSS recommande un schéma vaccinal contre le pneumocoque en 3+1 à l'âge de 8-12-16 semaines et 12 mois pour les prématurés plutôt qu'un schéma en 2+1 afin d'obtenir une réponse immunitaire maximale après la primovaccination.

Après une vaccination au moyen du PCV selon le schéma 8-12-16 semaines, les prématurés présentent une réponse immunitaire moindre mais néanmoins satisfaisante pour la plupart des sérotypes présents dans le vaccin antipneumococcique. Les titres d'anticorps diminuent toutefois rapidement chez les prématurés de sorte qu'à l'âge de 12 mois, ils ne possèdent plus qu'une protection modérée contre la plupart des sérotypes (variant de 44 % à 70 %) (Shinefield et al. 2002; Ruggeberg et al. 2007). Une étude allemande n'a toutefois pas pu démontrer d'incidence accrue des infections invasives à pneumocoques chez les prématurés vaccinés selon le schéma 3+1 (Ruckinger et al. 2010). Il existe suffisamment de données pour dire que les prématurés possèdent une bonne mémoire immunitaire malgré une réponse moindre après la première série de vaccinations.

Rougeole-Rubéole-Oreillons (RRO)

Tout comme pour les enfants nés à terme, le CSS recommande d'administrer une dose supplémentaire de vaccin (à partir de l'âge 6 mois) de RRO en cas d'exposition accrue à la rougeole. Cette dose supplémentaire doit en tout cas être suivie du schéma complète recommandé classiquement à 12 mois et entre 10 et 12 ans.

A la naissance, 62 % des prématurés n'ont déjà plus d'anticorps maternels et les prématurés nés à moins de 28 semaines de grossesse ne possèdent généralement plus d'anticorps antirougeoleux à l'âge de 3 mois (Linder et al. 2004; Leineweber et al. 2004). De ce fait, les prématurés sont protégés moins longtemps contre la



rougeole. Par ailleurs, le manque de protection passive fait en sorte que l'interférence avec la réponse immunitaire au vaccin contre la rougeole est moindre (Ichikawa et al. 2013). On devrait donc pouvoir vacciner les prématurés plus tôt que les enfants nés à terme contre la rougeole. Les données récentes en matière d'immunogénicité du vaccin contre la rougeole chez les prématurés montrent qu'une première administration à 6 mois peut constituer une option pour la vaccination antirougeoleuse, certainement si l'enfant peut être exposé à la rougeole (Cherry et al. 1973; Gans et al. 2004). On ne dispose toutefois d'aucune donnée encore au sujet de l'immunogénicité à long terme de ce schéma anticipé chez les prématurés.

Rotavirus

Tout comme pour les enfants nés à terme, le CSS recommande de vacciner le nourrisson prématuré au moyen du vaccin contre le rotavirus (vaccin pentavalent ou monovalent) à partir de l'âge de 6 semaines mais avant 16 semaines afin de pouvoir clôturer la vaccination complète (2 doses de vaccin monovalent ou 3 doses de pentavalent) respectivement avant l'âge de 24 semaines (vaccin monovalent) ou de 32 semaines (vaccin pentavalent).
(voir fiche vaccination contre le rotavirus/fiche vaccination de rattrapage).

Les prématurés courent un risque accru de complications associées au rotavirus, comme la déshydratation. Le tableau clinique peut en outre être différent. Une dilatation intestinale, du sang dans les fèces et une entérocolite nécrotisante, avec ou sans perforation, se manifestent plus souvent chez les prématurés présentant une gastro-entérite à rotavirus (Johansen et al. 2008; Shim et al. 2012).

Actuellement, la sécurité et l'efficacité tant du vaccin monovalent que du vaccin pentavalent contre le rotavirus chez les prématurés sont étayées par des données suffisantes (Goveia et al. 2007; Omenaca et al. 2012). Il ne semble pas exister d'interférence entre l'allaitement et l'immunogénicité du vaccin vivant contre le rotavirus. Après administration d'immunoglobulines ou transfusions sanguines, il n'est pas nécessaire de reporter la vaccination contre le rotavirus comme c'est le cas pour les autres vaccins vivants. Vu le risque théorique de transmission horizontale du virus vivant contenu dans le vaccin à des patients immunodéprimés de l'unité, l'hygiène des mains durant la vaccination et la semaine suivante est d'une importance capitale.

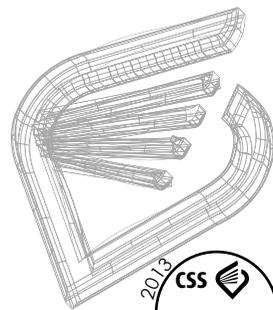
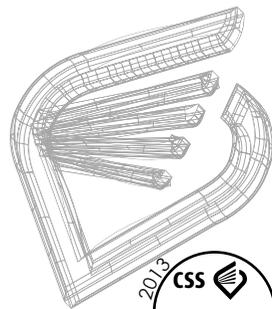


Schéma vaccinal pour les prématurés

	0 semaine	4 semaines	8 semaines	12 semaines	16 semaines	6 - 9 mois	12 mois	13 mois
Diphtérie			X	X	X			X ⁵
Tétanos			X	X	X			X ⁵
Coqueluche			X	X	X			X ⁵
Haemophilus influenzae type b			X	X	X			X ⁵
Polio			X	X	X			X ⁵
Hépatite B	(X ¹)	(X ¹)	X	X	X			X ⁵
Pneumocoques PCV			X	X ²	X		X	
Méningocoques C								X ⁵
Rougeole								
Oreillons						_3	X ³	
Rubéole						_3	X ³	
Rota			X ⁴	X	X	_3	X ³	

- 1 Si la mère est porteuse d'Ag HBs: administrer toujours à la naissance des immunoglobulines hyperimmunes (300 UI IM). Si l'enfant pèse < 2000g à la naissance et que la mère est porteuse d'Ag HBs: 2 doses supplémentaires du vaccin Hep B (1/2 dose du vaccin adulte ou une dose de vaccin pédiatrique). Si l'enfant pèse > 2000g et que la mère est porteuse d'Ag HBs: une dose supplémentaire du vaccin Hep B à la naissance suffit.
- 2 vaccin antipneumococcique à 13 valences PCV: schéma en 3+1 doses pour tous les prématurés en raison d'une réponse immunitaire moindre.
- 3 Dose RRO anticipée. En cas d'exposition accrue, une dose supplémentaire du vaccin RRO à partir de l'âge de 6 mois, suivie du schéma complet recommandé classiquement avec une dose à 12 mois et 'une dose de rappel entre 10 et 12 ans.
- 4 Administrer la première dose de vaccin contre le rotavirus au plus tôt à l'âge de 6 semaines. Toujours avant l'âge de 16 semaines. Pas d'interférence avec une transfusion de sang ou d'immunoglobulines. L'allaitement n'est pas une contre-indication.
- 5 dose de rappel du vaccin hexavalent à 13 mois plutôt qu'à 15 mois, également pour tous les prématurés.



References

Report of the Committee on Infection Diseases. American Academy of Pediatrics, Section 1: Active and Passive Immunization. Immunization in Special Clinical Circumstances. Preterm and Low Birth Weight Infants. Red Book 2012, 69-71. 2013.

Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998;87:336-338.

Buijs SC, Boersma B. [Cardiorespiratory events after first immunization in premature infants: a prospective cohort study]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156:A3797.

Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:e1085-e1090.

Cherry JD, Feigin RD, Shackelford PG, Hinthorn DR, Schmidt RR. A clinical and serologic study of 103 children with measles vaccine failure. *J Pediatr* 1973;82:802-808.

Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour G, Tighe H, Archer M, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:966-968.

Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 1999;282:867-874.

Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *J Paediatr Child Health* 2005;41:441-443.

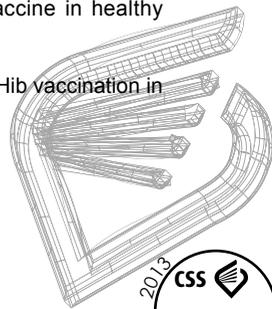
Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 2007;25:1036-1042.

Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr* 2008;153:429-431.

Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, Rinki M, DeHovitz R, Beeler J, et al. Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. *J Infect Dis* 2004;190:83-90.

Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1099-1104.

Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child* 2003;88:206-210.



Ichikawa T, Tsuji A, Fujino M, Kusano R, Sugiyama R, Oomori S, et al. Effect of early measles vaccination (AIK-C strain) for preterm infants. *Pediatr Int* 2013;55:163-168.

Johansen K, Hedlund KO, Zwegyberg-Wirgart B, Bennet R. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: report from an 11-year surveillance. *Scand J Infect Dis* 2008;40:958-964.

Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962-965.

Leineweber B, Grote V, Schaad UB, Heining U. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:361-363.

Linder N, Tallen-Gozani E, German B, Duvdevani P, Ferber A, Sirota L. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004;22:1509-1514.

Mast E., Margolis H., Fiore A, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Part 1: immunization of infants, children, and adolescents.

MMWR 2005;54: No. RR-16: 1-31 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5416.pdf>
Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 Dec 7;56(48):1267. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Feb 17;55(6):158-9.

Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Torres V. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics* 2007;119:e179-e185.

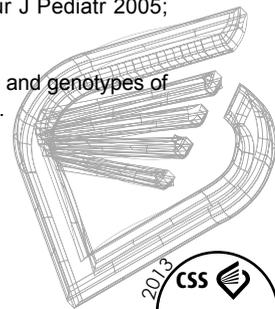
Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:487-493.

Ruckinger S, van der LM, von KR. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis* 2010;10:12.

Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, Johnson N, Sinha R, Everest N, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007;25:264-271.

Schulzke S, Heining U, Lucking-Famira M, Fahrenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 2005; 164:432-435.

Shim JO, Son DW, Shim SY, Ryoo E, Kim W, Jung YC. Clinical characteristics and genotypes of rotaviruses in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatol* 2012;53:18-23.



Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:182-186.

Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Schapira C, Bamber J, Burrage M et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F57-F60.

