

Mises au point interactives – Actualités en vaccinologie...



É. LAUNAY
Pédiatrie générale et
infectiologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Comment vacciner les prématurés ?

La vaccination des prématurés et notamment des grands et des extrêmes prématurés peut être la source de craintes et de questionnements, pouvant aboutir à un retard vaccinal dommageable. Il a en effet été montré que le retard vaccinal était d'autant plus important que le nouveau-né était prématuré, de petit poids de naissance et avec des comorbidités. Les plus fragiles apparaissent donc les moins bien protégés. Pourtant, une étude récente menée en Allemagne sur 8 401 prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée (SA) a montré que les nouveau-nés vaccinés dans les temps avaient significativement moins d'infections respiratoires basses de type bronchite déclarées par leur parent à 5 ans, indépendamment d'autres facteurs comme l'âge gestationnel, la bronchodysplasie ou l'exposition au tabac [1].

Un levier pour contrer ce retard vaccinal est l'initiation, dès l'hospitalisation en néonatalogie, de la vaccination. Ainsi, il est important de bien connaître les données cliniques et scientifiques sur lesquelles se baser pour définir un schéma vaccinal optimal pour cette population. Il a été montré que la sensibilisation des équipes de néonatalogie à l'importance de la vaccination des prématurés était un moyen efficace d'éviter le retard vaccinal [2, 3].

Maturation du système immunitaire et vaccination

Le premier élément à prendre en considération est l'immaturité mais également le processus de maturation postnatale du système immunitaire. Concernant

l'immunité passive par les anticorps maternels, ces derniers ne passent que très peu la barrière placentaire avant 28 SA, le coefficient de transfert est ainsi estimé à 0,1 entre 17 et 22 SA, 0,5 entre 28 et 30 SA, et supérieur à 1 à terme. Concernant l'immunité innée, les nouveau-nés prématurés ont un nombre de neutrophiles accru mais une fonctionnalité moindre, avec un pouvoir d'oxydation et de chimiotactisme réduit. La concentration du complément est moindre avec une capacité d'opsonisation et de lyse également diminuée, et les récepteurs *Toll-Like* sont également moins représentés à la surface des cellules et moins fonctionnels. La réponse innée est donc plutôt anti-inflammatoire qu'inflammatoire.

Sur le plan de l'immunité adaptative, les lymphocytes T sont nombreux mais naïfs et la réponse antigène spécifique est donc retardée. Il en est de même pour les lymphocytes B, avec peu de lymphocytes B mémoire et une moindre expression des récepteurs permettant l'interaction cellule présentatrice d'antigène-lymphocytes T-lymphocytes B. La réponse humorale est plus lente et moins durable.

Rappelons enfin que la réponse immunitaire adaptative est thymo-dépendante jusqu'à l'âge de 2 ans, d'où l'inefficacité des vaccins non conjugués à une protéine. Si le système immunitaire du prématuré est encore plus immature que celui du nouveau-né, la maturation du système immunitaire débute dès la naissance, permettant donc de débiter la vaccination dès 8 semaines (voire 6 semaines) [4].

L'immaturité du système immunitaire met les prématurés particulièrement à

risque d'infections, dont certaines sont évitables par la vaccination. Ainsi, il a été montré que le risque d'infection invasive à pneumocoque était 2,6 et 9,1 fois supérieur pour les nouveau-nés de petit poids de naissance ou nés avant 32 semaines en comparaison aux nouveau-nés à terme, avec un surrisque persistant plusieurs années (IRR ajusté de 1,83 à 5 ans) [5]. De même, une prématurité était retrouvée chez près de 10 % des enfants avec une méningite à *Haemophilus influenzae* b dans une étude française de 2001 à 2006 [6].

Il existe également un risque accru d'apnées et de ventilation en cas de coqueluche pour les enfants nés prématurés en comparaison aux enfants nés à terme, avec un OR ajusté à 1,8 et 2,8 respectivement [7]. Des études ont aussi montré un risque majoré d'hospitalisation en cas de grippe, avec un risque instantané estimé par le *hazard ratio* ajusté à 4,07 pour les prématurés nés avant 32 SA en comparaison à ceux nés après 37 SA [8].

Enfin, les infections à rotavirus sont également particulièrement sévères chez les nourrissons nés prématurés, avec un risque d'hospitalisation 2,6 fois supérieur à celui d'un enfant né à terme en cas d'infection [9]. L'efficacité de la vaccination anti-rotavirus a d'ailleurs été démontrée dans cette population, avec une efficacité vaccinale pour prévenir les hospitalisations liées au rotavirus chez les moins de 5 ans de 93 % (70-98 %) chez les enfants nés avec un poids de naissance inférieur à 1 500 g, 98 % (93-100) chez ceux nés avec un poids de naissance inférieur à 2 500 g et 91 % (90-92) chez ceux nés avec un poids de naissance normal [10].

■ Réponse vaccinale

La réponse vaccinale (immunogénicité) est également un élément indispensable à prendre en compte. Les études sur ce sujet sont peu nombreuses, avec des populations hétérogènes concernant le terme de naissance et les schémas vaccinaux administrés. Les études comparent le plus souvent la réponse des nourrissons nés prématurés à des nourrissons nés à terme pour un même schéma vaccinal et concernent dans la large majorité des cas des schémas à 3 doses pour les valences du vaccin hexavalent (DTPCaHib VHB). Les réponses vaccinales sont évaluées par le taux de séroprotection (lorsque le seuil de protection est bien défini) ou par le taux d'anticorps exprimés par la moyenne géométrique (GMT).

Des études suggèrent ainsi que les réponses vaccinales de séroconversion et de GMT anti-tétaniques et anti-diphtériques des nourrissons nés prématurés sont comparables à celles des nourrissons nés à terme après la 2^e dose d'un vaccin hexavalent fait à 2 et 4 mois. De même, la réponse à la vaccination inactivée anti-poliomyélite assure une séroprotection de 100 %.

La réponse à la valence coqueluche acellulaire semble cependant moindre chez le prématuré né avant 31 SA, notamment pour l'antigène de la toxine pertussique, ainsi que pour la valence *Haemophilus influenzae* de type b chez les moins de 30 SA après 2 doses faites à 2 et 4 mois [11, 12]. La réponse sérologique à la valence hépatite B est également moins bonne chez le prématuré.

Concernant la vaccination antipneumococcique conjuguée, si la séroprotection obtenue après la 3^e dose est similaire chez le prématuré avant 32 SA, les taux d'anticorps sont moindres. Une étude comparant le taux de séroprotection de 62 nourrissons nés prématurés (médiane à 33 SA) à 60 nourrissons à terme avec un schéma à 2-3 et 4 mois a montré une réponse comparable. La réponse à la

vaccination anti-rotavirus a été étudiée avec le Rotarix après un schéma vaccinal à 2 doses espacées de 4 à 10 semaines et une première dose faite entre 6 et 12 semaines de vie chez 147 nourrissons nés avant 37 SA. Chez 85,7 % des nourrissons, on observait une séroconversion IgA, avec 76 % chez les 27-30 SA et 88 % chez les 31-36 SA.

Il n'existe pas de données spécifiques sur la réponse vaccinale à la vaccination anti-méningocoque B, des études de tolérances ont été faites en Grande Bretagne où la vaccination est implémentée dès 2 mois, y compris chez les extrêmes prématurés. L'administration de paracétamol après la vaccination minimise les incidents mais ne dispense pas d'une surveillance monitorée, notamment pour ceux nés avant 28 SA [13]. Il existe peu de données sur la vaccination contre la rougeole dans cette population, une étude comparant l'immunogénicité des enfants prématurés à 15 mois d'un vaccin trivalent rougeole-oreillon-rubéole (ROR) a montré une réponse comparable aux nourrissons à terme. Chez l'enfant à terme, il a été montré que la réponse

est moins bonne avant 12 mois. Enfin, la vaccination grippale faite à l'âge de 6 mois permet d'obtenir une séroprotection avec un GMT > 1/32, quel que soit le terme de naissance.

Au vu de ces éléments d'immunogénicité, un schéma renforcé de primovaccination est donc licite pour le prématuré avant 33 SA pour le vaccin hexavalent et avant 37 SA pour le vaccin anti-pneumocoque. En effet, si l'immunité de groupe pourrait compenser l'insuffisance de la réponse immunitaire pour certains sérotypes de pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae* type b, elle n'est pas suffisante pour la coqueluche et l'hépatite B, et le caractère très mouvant de l'épidémiologie du pneumocoque impose la plus grande prudence, justifiant donc des vaccinations renforcées (**tableau I**).

■ Tolérance

La tolérance de la vaccination dans cette population fragile est essentielle. Il a ainsi été montré un risque de malaise

	Vaccinations recommandées (obligatoires)	En attente de remboursement (et position dans le calendrier)	En attente de recommandations
2 mois	Hexavalent et PCV 13 (BCG si à risque)		Rotavirus (RV1/RV5)
3 mois	Hexavalent et PCV 13	Méningocoque B	Rotavirus (RV5)
4 mois	Hexavalent et PCV 13		Rotavirus (RV1/RV5)
5 mois	Méningocoque C	Méningocoque B	
11 mois	Hexavalent et PCV 13		
12 mois	ROR et méningocoque C		
13-15 mois	ROR	Méningocoque B	VZV (2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle)
En cas d'hépatite B et de naissance à 32 SA ou moins ou avec un poids de naissance inférieur à 2 000 g : 1 dose de vaccin à la naissance associée à des immunoglobulines spécifiques, une dose à 1 mois, 1 dose à 2 mois (avec l'hexavalent) et une dose entre 6 et 12 mois.			

Tableau I : Proposition de calendrier vaccinal adapté au prématuré de moins de 33 SA (pour les moins de 37 SA, un schéma à 2 doses suffit pour le vaccin hexavalent).

Mises au point interactives – Actualités en vaccinologie...

avec bradycardie et/ou apnées chez des prématurés avant 33 SA ou à moins de 1 500 g. Il est donc recommandé d'initier les vaccinations en milieu hospitalier sous surveillance scopée pendant 48 heures.

En l'absence d'incident, les doses vaccinales suivantes peuvent alors avoir lieu au cabinet ou en PMI (protection maternelle et infantile), dans le cas contraire, une hospitalisation doit être programmée pour vaccination sous surveillance. Si l'enfant est né avant 33 SA mais sortant avant 60 jours, on peut soit le vacciner à 6 semaines, soit le vacciner en cabinet ou en PMI à 8 semaines, considérant en effet que ces enfants sortants avant J60 sont des enfants très stables et non à risque d'incident.

BIBLIOGRAPHIE

1. FORTMANN I, DAMMANN M-T, HUMBERG A *et al.* Five year follow up of extremely low gestational age infants after timely or delayed administration of routine vaccinations. *Vaccines*, 2021;9:493.
2. ROUERS EDM, BERBERS GAM, VAN DONGEN JAP *et al.* Timeliness of immunisations in preterm infants in the Netherlands. *Vaccine*, 2019;37: 5862-5867.
3. SISSON H, GARDINER E, WATSON R. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature. *J Clin Nurs*, 2017;26:4094-4104.
4. GOENKA A, KOLLMANN TR. Development of immunity in early life. *J Infect*, 2015; 71:S112-S120.
5. RIISE ØR, LAAKE I, VESTRHEIM D *et al.* Preterm children have higher risk than full-term children of invasive pneumococcal disease during the first 2 years of life. *Pediatr Infect Dis J*, 2018;37: e195-200.
6. POP-JORA D, DABERNAT H, LEVY C *et al.* Surveillance des méningites à *Haemophilus influenzae* de l'enfant en France, 2001-2006. *Arch Pediatr*, 2008; 15:S148-S153.
7. VAN DER MAAS NAT, SANDERS EAM, VERSTEEGH FGA *et al.* Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness. *BMC Infect Dis*, 2019;19:919.
8. HAUGE SH, BLASIO BF, HÅBERG SE *et al.* Influenza hospitalizations during childhood in children born preterm. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021;irv.12908.
9. ROUÉ J-M, NOWAK E, LE GAL G *et al.* Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol*, 2014;21:1404-1409.
10. DAHL RM, CURNS AT, TATE JE *et al.* Effect of rotavirus vaccination on acute diarrheal hospitalizations among low and very low birth weight us infants, 2001–2015. *Pediatr Infect Dis J*, 2018;37: 817-822.
11. ROUERS EDM, BRUIJNING-VERHAGEN PCJ, VAN GAGELDONK PGM *et al.* Association of routine infant vaccinations with antibody levels among preterm infants. *JAMA*, 2020;324:1068.
12. GAGNEUR A, PINQUIER D, QUACH C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccines Immunother*, 2015;11: 2556-2563.
13. DUBUS M, LADHANI S, VASU V. Prophylactic paracetamol after meningococcal B vaccination reduces post-vaccination fever and septic screens in hospitalized preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:78-80.

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