



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Erika LINDER

le 30 octobre 2015

VACCINATION DTP - COQUELUCHE ET
***HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE B DU GRAND PREMATURE.**
COMPARAISON RANDOMISEE
DE DEUX SCHEMAS DE PRIMO-VACCINATION :
TROIS *VERSUS* DEUX DOSES.
RESULTATS PRELIMINAIRES

Examineurs de la thèse :

M. Jean-Michel HASCOËT	Professeur	Président
M. Thierry MAY	Professeur	Juge
Mme Rachel VIEUX	Professeur	Juge
M. Riad HATAHET	Docteur en Médecine	Juge
Mme Audrey ROUSSEL	Docteur en Médecine	Juge

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS

concernant la thèse intitulée :

VACCINATION DTP - COQUELUCHE ET

***HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE B DU GRAND PREMATURE.**

COMPARAISON RANDOMISEE DE DEUX SCHEMAS DE PRIMO-VACCINATION :

TROIS *VERSUS* DEUX DOSES.

RESULTATS PRELIMINAIRES

Les données présentées dans cette thèse le sont sous réserve de l'acceptation finale des comités sollicités.



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -

Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER - Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim
OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'Urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) - *Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) - *Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) - *Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) - *Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A) - Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) - *Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) - *Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997) - *Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001) - *Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005) - *Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007) - *Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009) - *Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011) - *Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012) - *Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions pour votre disponibilité et vos conseils.

Je vous remercie de m'accueillir, prochainement, dans votre service.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Membre de jury,

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous sommes honorés de votre présence dans le jury de notre thèse et nous vous en remercions. Nous espérons que la lecture de notre travail vous a été intéressante.

Veillez recevoir l'expression de notre respect cordial.

A notre Maître, Membre de jury, et Directrice de thèse,

Madame le Professeur Rachel VIEUX

Professeur de Pédiatrie

Nous avons réfléchi et construit ce beau projet ensemble. Tout au long de l'élaboration de cette étude et jusqu'à la rédaction de cette thèse, tu m'as encadrée avec rigueur, disponibilité et bienveillance. Tes encouragements ont été très précieux pour moi. Merci de ta confiance et de ta sympathie au cours de ces trois dernières années.

Tu as accepté de juger ce travail pour mon plus grand honneur.

Merci pour tes conseils et ton implication concernant mon avenir.

J'ai eu la chance d'avoir pu apprendre à Nancy à tes côtés. Ta douceur auprès des enfants et ton écoute bienveillante des familles sont un exemple pour moi.

Avec toute mon admiration.

Avec toute ma gratitude et tout mon respect sincère.

Je te remercie.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Riad HATAHET

Docteur en médecine, Praticien hospitalier de Pédiatrie

Je suis très honorée de ta présence dans mon jury de thèse.

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger notre travail. Nous en sommes très reconnaissantes.

J'ai eu la chance d'avoir travaillé à tes côtés. Tu m'as connu "bébé docteur"; je suis fière de te montrer que j'ai grandi !

Ta force de travail, ta gentillesse, ta bonne humeur et ton amour pour les enfants nous servent de référence.

Avec toute mon admiration.

Avec toute ma considération et mon profond respect.

Je te remercie.

A notre Juge,

Madame le Docteur Audrey ROUSSEL

Docteur en médecine, Praticien hospitalier de Pédiatrie

L'objectif a largement été atteint grâce à notre beau partenariat thionvillo-nancéen! Merci pour ton enthousiasme tout au long de cette étude. Merci pour ta rigueur et ta fidélité.

Ta présence dans mon jury de thèse est un honneur pour moi.

Le métier de pédiatre-néonatalogue est une vocation pour toi, et tu sais très bien la communiquer. Ton enseignement, ton encadrement, et ton soutien lors de mes premiers pas de jeune interne m'ont permis de mieux prendre mon envol (et m'a valu quelques kilo de chocolats !!). Travailler à tes côtés a été un réel plaisir.

Avec toute ma reconnaissance.

Avec toute mon amitié et mon profond respect.

Je te remercie.

A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce "VacciPrema",
je vous remercie de l'intérêt que vous avez exprimé pour cette étude.

Et en particulier,

A toute l'équipe de néonatalogie et de consultation pédiatrique du CHR de Thionville. Je remercie sincèrement le Dr Marc FELDMANN pour son implication dans ce travail.

Une pensée toute particulière et un hommage au Dr CAPOLAGHI, qui avait montré un vif intérêt pour cette étude.

A l'équipe de néonatalogie de la Maternité Régionale de Nancy, médecins seniors, internes, infirmières et secrétaires. Un grand merci à Mélanie et Laëtitia, pour leur assiduité et leur aide précieuse; à Marion et Emilie, pour la réalisation de toutes ces consultations supplémentaires; à Nathalie pour sa patience; à Sylvie pour sa participation au travail de saisie.

A tous les enfants et leurs familles.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat et qui ont participé à ma formation,

A l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers et Chefs de clinique,

Merci de m'avoir transmis votre amour de la médecine.

Et en particulier,

Les équipes de Pédiatrie et de Néonatalogie de Forbach pour leur gentillesse et leur soutien lors de mes premiers pas d'interne en pédiatrie. J'adresse une pensée particulière au Dr Maher DALATI pour m'avoir fait partager son expérience, et à Nicole HATAHET pour sa gentillesse et son accueil.

L'équipe de Pédiatrie du CHR de Metz pour leur professionnalisme et leur jovialité.

L'ensemble de l'équipe d'Hémo-cancérologie Pédiatrique pour son encadrement et ses qualités humaines, et en particulier le Docteur Audrey CONTET, pour sa gentillesse et son travail remarquable auprès des enfants et de leur famille. Durant ce semestre, vous m'avez appris beaucoup plus que des connaissances techniques.

L'équipe de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy qui m'a fait apprécier encore un peu plus la néonatalogie et m'a donné envie de revenir parmi eux.

L'équipe du service de Médecine Infantile III, secteur 1 et en particulier le Docteur Amélie BRETON pour sa confiance.

Toute l'équipe de Réanimation Pédiatrique, pour son encadrement et ses compétences. Je suis ravie de venir prochainement travailler à vos côtés. Un grand merci à Chef Ombeline et à Cristina.

L'équipe de Réanimation Médicale adulte de l'Hôpital Central, pour leur bonne humeur, leur confiance et leur patience avec "la pédiatre". Merci pour votre accueil, vous m'avez réconcilié avec la médecine adulte.

L'ensemble des équipes de Réanimation Néonatale, Soins Intensifs et Néonatalogie du CHU de Strasbourg, pour leur chaleureux accueil en terres alsaciennes, leur gentillesse et leur encadrement. Je remercie sincèrement le Dr Dominique ASTRUC et le Pr Pierre KUHN. Un grand merci à Tata Laurence et à Tata Olfa !

A tous mes co-internes et amis d'internat,

Aurore, Elise, Sandy, Aude, Julie, Alicia, Martin, Edouard, Claire-Marie, Eléonore, Claire L, Prisca, Fidélia, Aris, Emily, Tara, Anne, Emmeline L, Apolline, Sébastien, Péguy, Florence, Julie B, Kévin, Thomas, Nouchan, Rostane, Jérôme, Claire B, Mathilde, Olivier, Ann, Audrey M, Marie-Aude, Laure-Anne, Anaïs, Lorène, Jeanne, Marie, Julia, Jessica, Isabelle, Françoise, Emeline, Antonin, Emilie, Kaci, Audrey B, Laurianne, Laëtitia, Arthur, Barbara, Chloé, Maëlle ... et les autres ...

pour tous les bons moments passés en stage à vos côtés.

A mes proches,

A Marc, pour ton amour. Je ne sais comment te remercier pour ta patience, tes encouragements, ton aide au quotidien durant toutes ces années.

A mes parents, pour votre amour, votre présence et votre soutien indéfectible durant toutes ces années. Je suis fière de vous montrer que je suis désormais pédiatre.

A mon frère, pour ta présence et ton secours précieux pour la résolution de mes problèmes informatiques.

A mes grands-parents, Mamie, Papy, Nanie, Dady, vous qui avez toujours cru en moi.

A ma marraine, tu as toujours été là pour moi.

A mon filleul Elliot, et à sa sœur Léa, avec toute ma tendresse.

A mes beaux-parents, pour leur accueil et leur gentillesse.

A toute ma famille ...

Je ne peux pas citer chacun d'entre vous, mais vous êtes tous importants à mes yeux.

A ma meilleure amie. Pour tous ces bons (et parfois plus difficiles) moments de la vie passés ensemble depuis 23 ans. A nos confidences, à nos fous rires, à nos soirées pyjama, à nos goûters d'anniversaire, à nos "porte-à-porte", à nos voyages, à nos tours de vélo, à nos barbecues A notre amitié. Merci d'être là.

A mes amis ...

Aux enfants, pour leur innocence.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION DETAILLEE 22

ARTICLE 54

INTRODUCTION DETAILLEE

SOMMAIRE

1. La vaccination	25
1.1. Objectifs de la vaccination	25
1.2. Principes de la vaccination	25
1.3. Différents types de vaccins.....	27
1.3.1. Les vaccins vivants.....	27
1.3.2. Les vaccins inertes ou inactivés	27
2. Principales pathologies à protection vaccinale chez le nourrisson.....	29
2.1. <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib).....	29
2.1.1. Bactériologie	29
2.1.2. Clinique	29
2.1.3. Epidémiologie	29
2.1.4. Vaccination anti-Hib	30
2.2. Coqueluche.....	32
2.2.1. Bactériologie	32
2.2.2. Clinique	32
2.2.3. Epidémiologie	33
2.2.4. Immunité et vaccination anti- <i>pertussis</i>	34
2.3. Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite	36
2.3.1. Diphtérie.....	36
2.3.2. Tétanos	36
2.3.3. Poliomyélite.....	37
3. Nourrissons nés prématurés : Immaturité - Vulnérabilité aux infections -	
Importance des vaccinations	38
3.1. Immaturité du système immunitaire.....	38
3.1.1. Immaturité de l'immunité innée.....	39
3.1.2. Immaturité de l'immunité adaptative	40
3.2. Faibles taux d'anticorps maternels.....	40
3.3. Immaturité et altérations des barrières	41
3.4. Facteurs iatrogènes et comorbidités surajoutées	42
3.5. Vaccination du nourrisson né prématuré.....	43
4. Vaccin combiné Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche-Hib +/-	
Hépatite B et schémas de primo-vaccination.....	45
4.1. Vaccin combiné.....	45
4.2. Schéma de primovaccination à trois doses	46
4.3. Schéma de primovaccination simplifié à deux doses	47
5. Problématique actuelle	49
6. Bibliographie de l'introduction détaillée	51

1. La vaccination

1.1. Objectifs de la vaccination

La vaccination est un objectif majeur de Santé Publique. En effet, si elle contribue à assurer une prévention individuelle vis-à-vis d'une pathologie infectieuse donnée, elle contribue également à assurer une protection de la collectivité vis-à-vis de certaines maladies à transmission interhumaine. Le maintien d'une couverture vaccinale élevée constitue donc un élément clé dans le contrôle des maladies infectieuses, permettant de protéger une population contre une maladie donnée. Il s'agit de l'immunité de groupe.

Les objectifs de cette vaccination préventive sont donc la réduction du nombre de décès liés à la pathologie et à ses complications, et la diminution de la morbidité dans la population générale ou dans une population particulière (une classe d'âge donnée comme les nourrissons, les femmes en âge de procréer, les personnes âgées; ou les personnes exposées à un risque infectieux particulier dans le cadre professionnel par exemple), et/ou la baisse du nombre de cas d'infection et le risque de transmission interhumaine. Il y a parfois un objectif d'éradication de la maladie comme pour la variole, la rougeole ou la poliomyélite.

1.2. Principes de la vaccination

La vaccination consiste en l'administration d'un agent pathogène (préparation antigénique dérivée de ou similaire à l'agent infectieux) au sein de l'organisme du patient afin de stimuler son système immunitaire. Son objectif est de permettre à l'individu de développer une protection active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse : il s'agit de l'immunoprophylaxie active.

La primovaccination a pour effet d'activer les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B des centres germinatifs, ce qui permet la production d'anticorps par les plasmocytes, à taux

faibles après une période de latence, puis de réaliser en 3 à 6 mois la maturation d'affinité des anticorps et surtout d'induire une mémoire immunitaire. Les rappels vaccinaux permettent d'améliorer la réactivité du système immunitaire car la quantité de lymphocytes T et d'anticorps peut décroître avec le temps. Ils ont pour objectif d'obtenir une réponse immunitaire rapide, intense et persistant durablement.

L'immunogénicité relative des différents vaccins et antigènes influence la proportion d'enfants atteignant des taux d'anticorps associés à une séroprotection.

La capacité du système immunitaire à assumer ces fonctions est acquise dès l'âge de 2 mois que ce soit chez les nourrissons nés à terme ou chez les nourrissons nés prématurés (1).

L'efficacité protectrice induite par les vaccins actuels est essentiellement conférée par l'induction d'anticorps. La réponse à un vaccin peut être déterminée de deux façons. Premièrement, l'efficacité peut être "mesurée" par la capacité d'un vaccin à prévenir la maladie clinique (efficacité engendrée par la protection individuelle mais aussi l'immunité de groupe). Deuxièmement, l'immunogénicité d'un vaccin ou d'un schéma vaccinal pour une population donnée peut être appréciée par le dosage des taux d'anticorps vaccinaux. Idéalement, il y aurait une corrélation directe entre l'immunogénicité et l'efficacité. La plupart des études d'efficacité vaccinale utilise cette corrélation pour estimer la protection conférée via la mesure de la réponse immunologique individuelle (basée sur un taux d'immunoglobulines (Ig) présumé protecteur).

1.3. Différents types de vaccins

1.3.1. Les vaccins vivants

Ces vaccins sont des agents infectieux atténués : ils restent capables de se multiplier chez l'Homme et entraînent une infection inapparente ou atténuée stimulant l'immunité spécifique protectrice contre l'agent infectieux pathogène. Ces vaccins ne sont pas dépourvus de risques infectieux, notamment chez les patients immunodéprimés.

1.3.2. Les vaccins inertes ou inactivés

Les agents infectieux inactivés sont incapables de se multiplier. Composés des structures antigéniques de l'agent infectieux, ils permettent au sujet vacciné de développer une réponse adaptée et protectrice.

Dans ce groupe, on distingue deux types de vaccins :

- Les vaccins à germes entiers : agent bactérien ou viral entier inactivé par procédé physique ou chimique. Leur immunogénicité est souvent bonne mais ils peuvent induire des effets indésirables.

- Les fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales : particules virales déshabitées, anatoxines, antigènes capsulaires ou membranaires. Leur immunogénicité est souvent moins bonne mais ils entraînent moins d'effets secondaires.

Les antigènes protéiques sont immunogènes précocement mais les réponses anticorps aux vaccins protéiques n'ont pas les caractéristiques des réponses totalement matures d'emblée. Elles sont en général plus lentes, plus faibles et moins prolongées.

Les antigènes polysaccharidiques/polyosidiques ne sont immunogènes qu'après 18 à 24 mois de vie. La réponse immune est de courte durée.

Les vaccins conjugués sont obtenus en assemblant des polysides spécifiques à une protéine porteuse, permettant de produire une réponse immunitaire plus intense et plus durable. Cette conjugaison les rend immunogènes dès l'âge de 2 mois.

2. Principales pathologies à protection vaccinale chez le nourrisson

2.1. *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

2.1.1. Bactériologie

La bactérie *Haemophilus influenzae* est un coccobacille Gram négatif qui existe sous la forme encapsulée ou non capsulée selon les souches. Les souches encapsulées sont classées selon la composition de la capsule polysaccharidique : 6 sérotypes (a, b, c, d, e et f) ont été identifiés.

2.1.2. Clinique

Ces bactéries colonisent le nasopharynx humain à partir duquel elles peuvent se transmettre à d'autres individus par le biais de gouttelettes de sécrétions nasopharyngées. Seule une très faible proportion de personnes porteuses de Hib présentera une infection clinique, mais ces personnes jouent un rôle important dans la dissémination bactérienne inter-humaine.

Suite à la colonisation du nasopharynx, l'infection à Hib peut soit provoquer une maladie dite à Hib invasive par invasion bactériémique et propagation secondaire à d'autres sites (provoquant méningite, pneumopathie, péricardite, ostéomyélite, arthrite septique, cellulite, ethmoïdites et épiglottite) - il s'agit le plus fréquemment de souches encapsulées - soit provoquer, par propagation locale, une infection non invasive à type de sinusite, conjonctivite et d'otite moyenne aiguë - il s'agit dans ce cas le plus souvent de souches non encapsulées. Le sérotype b est responsable d'environ 95% des maladies invasives à *Haemophilus influenzae*.

2.1.3. Epidémiologie

Plus de 90% des cas de forme invasive concernent des enfants de moins de 5 ans (2). L'incidence de la maladie est relativement faible pendant les 2 premiers mois de vie en raison

de la protection conférée par les anticorps maternels passés à travers le placenta. Ainsi, ce sont les enfants de 4 à 18 mois qui supportent la plus forte charge de morbidité. Cette bactérie est, dans les premières années de vie, l'une des principales causes de méningite bactérienne, provoquant le décès dans au moins 3% des cas malgré un traitement adéquat, et des séquelles neurologiques importantes dans 10 à 15% des cas survivants (3). Dans une étude menée en France au début des années 2000, le premier facteur de méningites à Hib était la prématurité (4). Le risque relatif, rapporté par une étude menée au Royaume-Uni et en Irlande, pour les enfants nés prématurés de développer une maladie à Hib était de 1,5 comparé aux enfants nés à terme (5). Dans une autre étude menée en Angleterre, la prématurité était le principal facteur de risque d'infection invasive à Hib et d'échec de vaccination avec le vaccin Hib conjugué (6).

2.1.4. Vaccination anti-Hib

La capsule du Hib, principal facteur de virulence de ce micro-organisme, est composée d'unités polymères répétitives de Ribosyl et Ribito-Phosphate (PRP). Les anticorps vaccinaux anti-capsule assurent une protection de type T-indépendante.

Un vaccin avec polysaccharide capsulaire du type b seul est inefficace chez l'enfant de moins 18 mois en raison d'une faible immunogénicité des antigènes polysaccharidiques chez les jeunes enfants et leur incapacité à induire une mémoire immunologique (7).

Une conjugaison entre ce polysaccharide et les antigènes protéiques T-dépendants, nommés protéines porteuses permet d'induire une réponse immunitaire en lymphocytes B T-dépendante, qui génère une immunité de longue durée et une mémoire immunologique. Elle permet une immunogénicité plus grande et donc un vaccin plus efficace. La protéine porteuse actuellement la plus utilisée est l'anatoxine tétanique (PRP-T), notamment dans les vaccins INFANRIX HEXA®, INFANRIX QUINTA® et PENTAVAC®.

Les études d'immunogénicité chez l'Homme et chez l'animal ont établi qu'un titre d'IgG anti-PRP de 0,15 µg/mL était nécessaire pour conférer une protection vaccinale à court terme

contre les maladies à Hib invasives. Des études en population ont fixé un titre à 1 µg/mL, mesuré un mois après l'achèvement de la série de primovaccination, comme le seuil requis pour conférer une protection à long terme contre les formes invasives à Hib (2,8).

Des essais contrôlés randomisés et des études épidémiologiques ont démontré que ces vaccins protégeaient efficacement contre les maladies à Hib, diminuaient la colonisation nasopharyngée par Hib et fort probablement induisaient une immunité collective lors de l'utilisation à grande échelle (2,9).

La vaccination Hib a été introduite en France en 1992, et constitue actuellement le seul moyen de contrôler les infections invasives à Hib. L'OMS considère cette vaccination comme une intervention sanitaire hautement efficace. Depuis son introduction dans de nombreux pays, les maladies à Hib invasives ont diminué de plus de 90%. La couverture vaccinale élevée a permis la mise en place d'une immunité de groupe, qui protège les nourrissons âgés de moins de 2 mois non encore vaccinés, et a permis la quasi-disparition de cette pathologie chez le jeune enfant en France (10).

2.2. Coqueluche

2.2.1. Bactériologie

Pathogènes humains exclusifs, *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis* sont deux coccobacilles Gram négatif responsables des syndromes coquelucheux chez l'Homme.

2.2.2. Clinique

La coqueluche est une maladie respiratoire hautement contagieuse, habituellement non fébrile. Le taux d'attaque peut atteindre 80%. Il n'existe pas de portage asymptomatique. La transmission s'opère par gouttelettes des voies aériennes lors de contacts directs avec des personnes infectées.

La forme clinique dite « classique » associe une phase catarrhale d'environ une semaine, suivie par une période de 3 à 4 semaines de toux quinteuse, répétitive, volontiers émétisante, cyanosante et s'accompagnant parfois de reprise inspiratoire difficile et sonore. Une toux irritative séquellaire invalidante peut persister plusieurs semaines.

Le nourrisson non vacciné est à risque de « coqueluche maligne » associant détresse respiratoire et défaillance multi-viscérale pouvant conduire au décès de l'enfant.

Les tableaux cliniques de l'adolescent et de l'adulte sont de gravité variable. Touchant les personnes antérieurement vaccinées ou infectées par cette bactérie, l'infection est souvent méconnue car elle peut être pauci- voire asymptomatique. Le diagnostic doit être évoqué devant toute toux sans cause évidente, persistante ou s'aggravant au-delà de 2 semaines, surtout si à recrudescence nocturne et insomniente¹ (11).

¹ <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/COQUELUCHE.pdf>

2.2.3. Epidémiologie

Grâce à une couverture vaccinale importante et à une grande efficacité du vaccin anti-coqueluche, introduit en France en 1959, une chute rapide et importante du nombre de cas de coqueluches et de la mortalité associée à cette infection bactérienne a été constatée. Mais cette pathologie n'avait pas disparu et persistait en particulier chez les nourrissons durant les premiers mois de vie. La résurgence de la coqueluche a été observée au début des années 1990 en France comme dans d'autres pays occidentaux, avec des modifications concernant les caractéristiques épidémiologiques. En effet, dans les pays qui vaccinent leurs nourrissons contre la coqueluche, les adolescents et les jeunes adultes représentent désormais le réservoir essentiel de la maladie. Il existe dans les pays n'ayant pas une couverture vaccinale importante, une recrudescence des infections à *Bordetella pertussis* chez le très jeune nourrisson (12,13). De récentes épidémies ont été enregistrées en Europe et en Amérique du Nord.

La coqueluche, tout comme le Hib, fait l'objet d'une surveillance épidémiologique spécifique. En France, le réseau hospitalier de surveillance épidémiologique et microbiologique de la coqueluche, nommé Renacoq est opérationnel depuis 1996. Une étude française publiée en 2007 (14), basée sur les données du réseau Renacoq révèle que la plupart des décès liés à la coqueluche surviennent chez des enfants âgés de moins de 6 mois et surtout de moins de 3 mois, ayant déjà éliminé les anticorps maternels et trop jeunes pour avoir débuté ou complété leur schéma vaccinal.

Ce risque d'infection grave affecte plus particulièrement les enfants nés prématurés, et les enfants de très petit poids de naissance (12) dont les risques d'apnées sont plus élevés que chez l'enfant né à terme.

2.2.4. Immunité et vaccination anti-pertussis

L'immunité acquise après la maladie ou la vaccination est élevée. Le degré de protection résiduelle de tout individu vis-à-vis d'une réinfection symptomatique est souvent imprévisible car il dépend du délai écoulé depuis le dernier contagé (généralement méconnu) ou la dernière injection vaccinale.

La durée de la protection après maladie (immunité naturelle) est estimée à 12-15 ans. Cependant après la maladie, elle diminue spontanément et rapidement avec le temps. Elle est susceptible de se renforcer à l'occasion de contacts avec un sujet malade et contagieux. Il est possible de contracter la maladie plusieurs fois dans une vie.

L'immunité vaccinale est de plus courte durée.

Les vaccins coquelucheux à germes entiers (*Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*) ont montré une très bonne immunogénicité mais ils sont également très réactogènes et donc sources d'effets secondaires avec mauvaise tolérance tant sur plan local que sur le plan général : réaction inflammatoire locale douloureuse, réaction générale fébrile avec risque de convulsions hyperthermiques et complications plus rarement décrites comme le syndrome des cris persistants et la réaction d'hypotonie-hyporéactivité.

Les vaccins purifiés dits "acellulaires" ont été introduits dans les années 1990 et ont été disponibles en France à partir de 1998. La composition de ces vaccins est complexe. Parmi les protéines bien connues et susceptibles d'induire une protection chez l'Homme, les antigènes actuellement stables et purifiables en grande quantité pour être incorporés dans différentes préparations vaccinales sont la toxine pertussique (PT), et plusieurs adhésines : l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN) et certains agglutinogènes fimbriaux (AGG) (15). Tous les vaccins actuels contiennent au moins la PT et certains contiennent en plus une ou plusieurs adhésines.

La tolérance des vaccins acellulaires est améliorée par rapport à celle des vaccins à germes entiers.

L'immunogénicité de ces vaccins est satisfaisante, à la fois pour la primovaccination et pour le rappel. De récentes données épidémiologiques sont en faveur d'une efficacité plus durable pour le vaccin entier que pour le vaccin acellulaire (16). Bien que l'efficacité du vaccin acellulaire ait été démontrée par plusieurs études contrôlées randomisées, les études épidémiologiques montrent une recrudescence récente des cas de coqueluches aux USA et dans de nombreux autres pays (17). Les vaccins actuels et/ou les programmes de vaccination ne contrôlent pas cette pathologie infectieuse aussi bien que souhaité.

A la différence des autres vaccins (DTP, Hib), les taux d'anticorps vaccinaux anti-pertussiques sont mal corrélés à l'efficacité clinique. Il n'existe pas de réel consensus sur le taux d'Ac nécessaire.

Les données de la littérature suggèrent que les enfants nés prématurés et à terme ayant reçu trois doses de vaccins acellulaires à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois répondaient de manière égale à FHA et PRN mais la réponse était réduite pour la PT (18).

La stratégie vaccinale vis-à-vis de la coqueluche en France ne vise pas à éliminer la maladie mais à prévenir les cas graves affectant les nourrissons les plus jeunes d'où l'importance également de la vaccination de l'entourage et la stratégie dite du "cocooning" (19).

2.3. Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite

2.3.1. Diphtérie

Cette maladie à déclaration obligatoire est due à une Corynébactérie du complexe diphtheriae. Les trois espèces - *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Corynebacterium pseudotuberculosis* - sont capables de produire la toxine diphtérique qui est essentiellement la responsable des manifestations cliniques.

La généralisation de la vaccination est effective en France depuis 1945. Le vaccin est composé de la toxine diphtérique purifiée et inactivée.

Aucun cas autochtone n'a été enregistré depuis plus de vingt ans en France. Les rares cas importés de zones encore endémiques comme le Sud-Est asiatique, et à un moindre degré, l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient et l'Afrique sont survenus chez des personnes non ou incomplètement vaccinées. La situation a été bien contrôlée en Europe malgré la persistance d'une circulation de la bactérie notamment en Ukraine, Lettonie et Russie (10).

Les études cliniques ont démontré que plus de 98% des enfants prématurés ayant reçu un vaccin combiné avec la valence diphtérique à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois avaient des taux d'anticorps (mesurés 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale) $\geq 0,1$ IU/ml (protection considérée comme optimale) ou un titre multiplié par 4 (20,21).

2.3.2. Tétanos

L'agent infectieux, *Clostridium tetani* est un bacille anaérobie et sporulé qui produit une neurotoxine puissante, la tétanospasmine.

Cette maladie, non contagieuse, est également à déclaration obligatoire en France. Le vaccin est constitué de l'anatoxine tétanique. Malgré la généralisation de la vaccination, le tétanos n'a pas totalement disparu en France : quelques dizaines de cas sont déclarés chaque année. Ils concernent surtout les personnes âgées et notamment les femmes.

Les études cliniques ont démontré que plus de 98% des enfants prématurés ayant reçu un vaccin combiné avec la valence tétanique à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois avaient des taux d'anticorps (mesurés 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale) $\geq 0,1$ IU/ml (protection considérée comme optimale) ou un titre multiplié par 4 (18,20-23).

2.3.3. Poliomyélite

Le virus de la poliomyélite fait partie de la famille des picornavirus et appartient au genre des entérovirus. Les poliovirus se répartissent en 3 sérotypes.

Le premier vaccin anti-poliomyélitique oral a été introduit en France en 1958. Le vaccin actuellement utilisé dans les pays occidentaux est injectable et contient les 3 sérotypes de virus inactivés.

Depuis 1988, cette maladie fait l'objet d'un plan d'éradication par l'OMS. Le bilan 2012 de l'OMS rapportait encore trois pays endémiques (Afghanistan, Nigéria et Pakistan) et un pays avec rétablissement d'une transmission active à partir de cas importés (Tchad). Aucun cas n'a été observé sur le territoire français depuis vingt ans.

Les études montrent que les prématurés sont protégés contre les poliovirus de type I, II et III après un schéma vaccinal à 2, 3 et 4 mois avec le vaccin inactivé.

En France, les vaccinations anti-diphtérique, anti-tétanique et anti-poliomyélitique sont obligatoires depuis respectivement 1938, 1940 et 1964.

3. Nourrissons nés prématurés : Immaturité - Vulnérabilité aux infections - Importance des vaccinations

Les enfants nés prématurément, soit avant 37 semaines d'aménorrhées (SA) et davantage encore les grands prématurés nés avant 33 SA, les très grands prématurés nés avant 28 SA et les extrêmes prématurés nés avant 25 SA sont particulièrement vulnérables aux risques infectieux. Pour ces enfants, le risque de développer une infection grave est plus grand. Certaines de ces infections sont évitables par la vaccination.

La fragilité particulière de ces enfants résulte essentiellement de l'immaturité du système immunitaire (d'autant plus importante que la prématurité est grande), de leurs faibles taux d'anticorps d'origine maternelle (d'autant plus faibles que la prématurité est grande) et des séquelles potentielles occasionnées par la prématurité elle-même et/ou par les soins prodigués. Les compétences immunitaires du nouveau-né dépendent de la maturation prénatale : chaque semaine supplémentaire d'âge gestationnel va augmenter les réponses aux antigènes ; et de la maturation post-natale qui débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement.

3.1. Immaturité du système immunitaire

Le système immunitaire du nourrisson né prématuré est caractérisé par une immaturité plus importante que chez l'enfant né à terme (24).

Il est immature tant sur le plan quantitatif que qualitatif, et concerne l'immunité innée et l'immunité adaptative. Quelques exemples sont présentés ci-dessous.

3.1.1. Immaturité de l'immunité innée

Le processus de reconnaissance des pathogènes par les cellules dendritiques et les macrophages apparaît comme étant déficient chez le prématuré avec pour conséquence surajoutée une diminution de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires.

Le taux de facteur de croissance granulocytaire G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) est significativement plus bas chez ceux nés avant 32 SA (25).

L'activité migratoire des neutrophiles dans l'objectif d'un recrutement sur le site de l'infection apparaît réduite chez le nouveau-né à terme et prématuré.

Le nouveau-né a un nombre important de précurseurs neutrophiliques circulants (myéloblastes, myélocytes, métamyélocytes notamment) avec des réserves médullaires en précurseurs granulocytaires faibles soit un pool de stockage plus faible que chez l'adulte. De plus, le taux de polynucléaires neutrophiles diminue durant les six premières semaines de vie, et est d'autant plus bas que l'enfant est né prématuré et/ou avec un très petit poids de naissance. L'activité des cellules Natural Killer (NK) est moindre chez le nouveau-né à terme et prématuré que chez l'adulte.

A l'âge de 8 semaines (correspondant à l'âge de la première dose vaccinale), l'enfant né prématuré a, en nombre absolu, une quantité moins élevée de lymphocytes (lymphocytes T, lymphocytes B et lymphocytes T auxiliaires) et un ratio CD4/CD8 plus bas que chez l'enfant né à terme (26).

Les protéines du complément commencent à être synthétisées à partir du 2^e trimestre de gestation; le taux et l'activité du complément sérique sont diminués chez le prématuré (particulièrement chez le moins de 32 SA).

3.1.2. Immaturité de l'immunité adaptative

Le prématuré a par exemple des capacités réduites à produire des anticorps contre certains antigènes bactériens et des taux élevés de lymphocytes T et B encore phénotypiquement immatures (27). Les études suggèrent que les nouveau-nés ont une fonction Th1 (cellulaire) suboptimale comparée à l'adulte au profit d'une réponse immunitaire plutôt orientée Th2 (humorale) (7). La réponse humorale se fait de façon prédominante en IgM chez le nourrisson. La maturation post-natale du système immunitaire du prématuré se fait indépendamment de l'âge gestationnel et à la même vitesse que chez l'enfant né à terme. La réponse immunitaire sera d'autant plus importante que l'âge réel de l'enfant est avancé. Au terme de la première année de vie, la maturation immunitaire est considérée comme identique chez les enfants nés à terme et ceux nés prématurés (28).

3.2. Faibles taux d'anticorps maternels

Très tôt, le fœtus est capable de générer une réponse humorale face à une infection ou à un vaccin. Les IgM sont présentes à partir de 20 SA environ; les IgG sont produites en réponse à une infection dès 25-27 SA (18).

Mais la majeure partie des Ig fœtales sont d'origine maternelle. Grâce au récepteur néonatal pour le fragment Fc des Ig (29), ces anticorps sont transmis par transport actif à travers le placenta à partir de 17 SA environ (30). Ce sont principalement des IgG (environ 97%, majoritairement des IgG₁ et IgG₃) puisque les IgM (environ 2,9%) et les IgA (environ 0,2%) ne sont que faiblement transportés. Le taux d'IgG dans la circulation fœtale est positivement corrélé à l'âge gestationnel : le coefficient de transfert des anticorps maternels est de 0,1 entre 17 et 22 SA ; de 0,5 entre 28 et 30 SA et >1 à terme (31). Vers 33 SA, les taux d'Ig maternelles dans la circulation maternelle et fœtale sont équivalents. Ces Ig maternelles étant transmises

essentiellement pendant le 3^e trimestre de grossesse, leur taux à la naissance dépend directement de l'âge gestationnel (32,33).

Les enfants nés prématurément possèdent donc un faible taux d'immunoglobulines G d'origine maternelle (immunoprophylaxie passive). Alors que les enfants nés à terme ont un taux d'IgG d'environ 10 g/L (soit les taux maternels $\pm$ 5-10%), ces taux sont beaucoup plus bas chez les enfants nés prématurément, et davantage encore chez ceux ayant un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (34-36).

Les taux d'anticorps maternels circulant dans le sang de l'enfant diminuent rapidement après la naissance, et ainsi, la protection immunitaire est rapidement pauci-efficace. Les immunoglobulines contre la coqueluche et contre *Haemophilus influenzae* b sont déjà absentes à l'âge de 2 mois post-natal chez la majorité des prématurés (37,38).

Les anticorps maternels transmis par l'allaitement ne traversent pas la muqueuse digestive : la séroprotection contre ces maladies n'est ni plus élevée, ni plus prolongée chez les enfants allaités (28).

3.3. Immaturité et altérations des barrières

La prédisposition aux infections est également majorée par les fonctions encore non optimales des barrières immunitaires (39) (qui appartiennent également à l'immunité innée).

La peau est une barrière physique dont la principale fonction est la prévention des pertes hydriques transcutanées mais elle joue également un rôle dans le contrôle des infections bactériennes. La maturation de cette barrière n'est obtenue que 2 à 4 semaines après la naissance chez le nouveau-né à terme, et jusqu'à 8 semaines chez le nouveau-né prématuré (particulièrement chez ceux nés avant 28 SA). Pendant cette période où la peau n'est pas

encore entièrement fonctionnelle, avec une fonction altérée du *stratum corneum*, le risque d'infection notamment à Staphylocoques à coagulase négative est augmenté.

Contrairement à la peau qui a une structure formée de plusieurs couches superposées, les épithéliums digestifs et des voies aériennes inférieures sont constitués d'une couche unique recouverte d'un mucus, le tout formant une barrière physique empêchant la pénétration des pathogènes. De plus le péristaltisme digestif réduit le temps de contact entre le pathogène et la surface de l'entérocyte, ce qui limite la capacité du micro-organisme à se fixer à la cellule et à initier un processus infectieux chez l'hôte. Le mécanisme de péristaltisme intestinal mature normalement lors du 8^e mois de grossesse et est donc immature chez le prématuré. Le mucus recouvrant les cellules des voies respiratoires permet de piéger les particules étrangères inhalées, et la toux et/ou la déglutition permet de les éliminer. La concentration de ce mucus est plus faible chez le prématuré. Le réflexe de toux est diminué voire absent chez les nouveau-nés.

Des études ont montré que la peau, le poumon et les cellules épithéliales de l'intestin secrètent de façon constitutive ou inductible plus de 1200 peptides antimicrobiens différents. L'enfant prématuré a des taux plus faibles de défensines dans le tissu pulmonaire et intestinal comparé à l'adulte.

Ces barrières subissent, de plus, les séquelles notamment pulmonaires inhérentes à la prise en charge médicale de la prématurité comme la ventilation artificielle (broncho-dysplasie et risque augmenté de pathologies pulmonaires infectieuses : grippe, coqueluche, Hib).

3.4. Facteurs iatrogènes et comorbidités surajoutées

Les réponses immunitaires sont également impactées par des facteurs iatrogènes anté- et post-nataux : exposition aux corticoïdes, transfusions de produits dérivés du sang comme les immunoglobulines IV par exemple.

Une étude a montré qu'il existe une diminution du titre des anticorps chez les enfants prématurés traités par dexaméthasone dans le cadre d'une maladie pulmonaire chronique comparativement à un groupe ne recevant pas cette corticothérapie (40).

Les données concernant l'impact des transfusions sur la réponse immunitaire du prématuré sont actuellement insuffisantes.

3.5. Vaccination du nourrisson né prématuré

La protection des enfants nés prématurés pendant les premiers mois de vie repose en grande partie sur la prévention du contag, avec notamment la vaccination des personnes de l'entourage et les règles d'hygiène de base telles que le lavage des mains.

De nombreuses études démontrent la capacité des nourrissons nés prématurés à produire des réponses vaccinales suffisantes à la protection (18). La maturation des réponses immunitaires est un phénomène progressif qui débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement et se ferait chez le prématuré à une vitesse comparable à celle observée chez l'enfant né à terme.

Cependant, des études montrent des taux d'anticorps vaccinaux moins élevés chez le grand prématuré comparé à l'enfant né à terme (41). L'importance de la réponse immunitaire chez les prématurés semble donc être directement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance.

Dans les pays industrialisés, le risque de contracter le tétanos, la diphtérie ou la poliomyélite est faible pour la population générale et pour l'enfant né prématuré. En revanche, le risque d'infections graves est particulièrement élevé pour l'*Haemophilus influenzae* b, la coqueluche et le pneumocoque, ce qui invite à vacciner le plus tôt possible contre ces agents infectieux.

Compte tenu de tous les facteurs de vulnérabilité de l'enfant prématuré et de la maturation post-natale du système immunitaire, il est recommandé de débiter la vaccination le plus tôt

possible dès l'âge de 2 mois d'âge chronologique - celle-ci peut être avancée à l'âge de 6 semaines si l'enfant est susceptible de sortir d'hospitalisation avant ses 2 mois - en utilisant les mêmes vaccins et les mêmes doses que pour les enfants nés à terme (42,43).

Le consensus international est de vacciner sous *monitoring* cardiorespiratoire pendant 48 heures les enfants prématurés nés à moins de 33 semaines d'aménorrhée et/ou avec un poids inférieur à 1500 grammes qui sont encore hospitalisés à 60 jours de vie. Les enfants suffisamment stables pour être déjà à domicile à l'âge de 60 jours ne nécessitent aucune précaution particulière (28).

4. Vaccin combiné Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche-Hib +/- Hépatite B et schémas de primo-vaccination

4.1. Vaccin combiné

La combinaison de valences vaccinales dans une même suspension injectable permet de réduire le nombre des injections et donne la possibilité d'immuniser rapidement contre de nombreux risques infectieux. L'utilisation de ces vaccins combinés contribue au succès d'une politique de vaccination telle que proposée par le calendrier vaccinal.

Les vaccins combinés pentavalents INFANRIX QUINTA[®] (Laboratoire GlaxoSmithKline [GSK]) (44) et PENTAVAC[®] (Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD) (45), et hexavalent INFANRIX HEXA[®] (Laboratoire GSK) (46) ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché pour la primovaccination des nourrissons respectivement en 1997, 1998 et 2000. Pour une dose standard de 0,5 millilitres, ces trois vaccins contiennent ≥ 30 UI d'anatoxine diphtérique, ≥ 40 UI d'anatoxine tétanique, 2 ou 3 antigènes de *Bordetella pertussis* (25 µg d'anatoxine pertussique, 25 µg d'hémagglutinine filamenteuse, 8 µg de pertactine), 3 virus inactivés de la poliomyélite (40 Unités antigène D [UD] du type 1 [souche Mahoney], 8 UD du type 2 [souche MEF-1], et 32 UD du type 3 [souche Saukett]) et 10 µg de polysaccharide d'*Haemophilus influenzae* type b (phosphate de polyribosylribitol [PRP]) conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice.

INFANRIX HEXA[®] contient, de plus, 10 µg d'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

PENTAVAC[®] ne contient pas l'antigène pertactine de *Bordetella pertussis*.

Ces trois vaccins commercialisés en France diffèrent également par la quantité de protéine vectrice du PRP qu'ils renferment : environ 25 µg d'anatoxine tétanique pour INFANRIX HEXA[®], environ 30 µg pour INFANRIX QUINTA[®] et 18 à 30 µg pour PENTAVAC[®].

L'immunogénicité des vaccins combinés actuellement disponibles a été démontrée chez les enfants nés prématurés pour la coqueluche, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (47). Les taux d'anticorps sont moindres mais semblent suffisants pour assurer une protection (23). Pour *Haemophilus influenzae* type b, certaines études montrent un taux d'anticorps significativement plus bas chez les prématurés comparés aux nourrissons nés à terme, après 3 doses (2, 3 et 4 mois) (38,48) ou après 2 doses (2 et 4 mois) (37), et d'autres études des taux similaires (49).

La vulnérabilité des prématurés aux infections justifie de les protéger par les vaccinations existantes, mais l'immaturité immunologique des systèmes innés et adaptatifs signifie que selon l'antigène vaccinal, la réponse immunogène pourra être sub-optimale.

4.2. Schéma de primovaccination à trois doses

Le schéma de primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* de type b comportant 3 doses réalisées à l'âge de 2, 3 et 4 mois, avec un rappel à 16-18 mois a prouvé son efficacité.

L'utilisation du vaccin pentavalent ou hexavalent (Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche acellulaire-Hib +/- Hépatite B [DTPCaHib +/- VHB]) à 2, 4 et 6 mois montrent que 98% des enfants prématurés obtiennent des taux d'anticorps anti-diphtériques considérés comme protecteurs (49); les mêmes résultats ont été observés pour les anticorps anti-tétaniques (21), anti-poliomyélitiques et anti-pertussiques. Concernant Hib et VHB, la réponse immune était plus faible chez le prématuré comparé aux nourrissons nés à terme (47).

4.3. Schéma de primovaccination simplifié à deux doses

En France, le calendrier vaccinal 2013 a réduit le nombre d'injections vaccinales recommandées en supprimant notamment l'injection DTPCaHib à l'âge de 3 mois et en avançant le rappel à 11 mois, en population générale (50). L'objectif étant la simplification du calendrier, pour permettre d'améliorer l'acceptabilité de la vaccination et d'accroître la couverture vaccinale, tout en gardant une efficacité comparable (10,51).

Quatre pays européens (Finlande, Italie, Danemark, Suède) ont adopté pour les nourrissons un schéma vaccinal de primovaccination simplifié à 2 doses espacées de 2 mois avec un rappel à 11-12 mois pour les vaccins DTPCaHib. Les études immunologiques tout comme l'expérience de ces pays et l'efficacité sur le terrain ont permis d'établir l'équivalence d'un schéma de primovaccination à 3 doses (2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois) et d'un schéma réduit de 2 doses (3, 5 mois). La protection à long terme repose sur l'administration d'une dose de rappel à l'âge de 11-12 mois chez l'enfant né à terme.

Ce schéma débutant tardivement à l'âge de 3 mois n'a pas été jugé acceptable pour la France en raison d'un risque d'augmentation du nombre de coqueluches précoces.

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 primovaccination en trois injections.

Une étude ancienne utilisant un vaccin Hib PRP-T dans un schéma 2, 4 et 12 mois a montré une réponse plus faible chez le prématuré après 2 doses mais pas après les 3 doses (52).

La démonstration de l'efficacité du schéma simplifié dans la population générale des nourrissons a entraîné son adoption par la France. Chez le nourrisson né à terme, il n'existe pas d'argument laissant à penser qu'un schéma 2, 4 mois serait moins immunogène qu'un schéma 3, 5 mois (10).

Ce schéma simplifié n'a donc pas encore été testé chez les nourrissons prématurés. Aucune recommandation particulière concernant ces enfants ne figure dans le calendrier officiel français de vaccinations.

Il est à souligner que pour cette population d'enfants vulnérables la prévention des infections invasives à pneumocoque par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent a été maintenu à trois doses à 2, 3 et 4 mois en primovaccination.

5. Problématique actuelle

Les études évaluant l'immunogénicité des différentes valences vaccinales en comparant le prématuré et le nouveau-né à terme sont relativement peu nombreuses, et réalisées sur un nombre assez restreint de patients. La très grande majorité des études ont comporté 3 injections en primovaccination (53).

Actuellement aucune étude n'a permis de démontrer l'équivalence des deux schémas vaccinaux pour cette population d'enfants vulnérables nés prématurés.

En l'absence de recommandation vaccinale spécifique, le nouveau schéma de primovaccination DTPCaHib en vigueur depuis le printemps 2013 s'applique aux nourrissons nés grands prématurés. Le nouveau schéma vaccinal 2013 serait donc moins efficace chez le nourrisson né grand prématuré, notamment pour l'*Haemophilus influenzae* de type b, et la coqueluche.

Le Haut Conseil de la Santé Publique admet pourtant le risque théorique, pour les valences coqueluche et *Haemophilus influenzae* b, d'une protection moindre quelques mois après la fin de la primovaccination.

Et comme l'a récemment souligné Le Groupe Pathologie Infectieuse Pédiatrique, bien qu'il n'y ait pas de preuve clinique, cette situation fait craindre d'une part une protection insuffisante à court terme, et d'autre part, une moins bonne réponse immunitaire après le rappel à 11 mois. Ainsi, la Société Française de Pédiatrie préconise depuis l'automne 2014 de garder un schéma de primovaccination à 3 doses dans cette population d'enfants vulnérables nés avant 33 semaines d'aménorrhée (42).

Notre étude a donc pour objectif de comparer l'efficacité de la réponse immunologique contre l'*Haemophilus influenzae* de type b et la coqueluche, d'un point de vue biologique, du vaccin

combiné DTPCaHib, selon le nouveau schéma vaccinal 2013 comportant uniquement 2 injections en primovaccination, *versus* 3 injections comme recommandées par l'ancien schéma vaccinal, chez des nourrissons nés grands prématurés, suivis de façon prospective dans le cadre d'une étude interventionnelle analytique randomisée.

6. Bibliographie de l'introduction détaillée

1. Saliou P, Ajjan N, Guérin N. Efficacité et tolérance des vaccinations chez les prématurés. Archives de Pédiatrie. 2002; 9: 629-637.
2. Position de l'OMS sur la vaccination anti-*Haemophilus influenzae* type b. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2013; 88(39): 413-428.
3. Guide des vaccinations. Direction Générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. Edition 2012. Saint-Denis, INPES, collection Varia, 2012, 488 pages.
4. Pop-Jora D, Dabernat H, Levy C, Lécuyer A, Cohen R, Grimprel E et le Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire National des méningites. Surveillance des méningites à *Haemophilus influenzae* de l'enfant en France, 2001-2006. Archives de Pédiatrie. 2008; 15 (Suppl. 3): 148-53.
5. Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, Moloney AC, Ramsay ME, Moxon ER. Hib vaccination in infants born prematurely. Archives of Disease in Childhood. 2003; 88: 206-210.
6. Heath PT, Booy R, Griffiths H, Clutterbuck E, Azzopardi HJ, Slack MP, Fogarty J, Moloney AC, Moxon ER. Clinical and immunological risk factors associated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure in childhood. Clinical Infectious Disease. 2000; 31: 973-980.
7. Klouwenberg PK, Bont L. Neonatal and infantile immune responses to encapsulated bacteria and conjugate vaccines. Clinical and Developmental Immunology. 2008; 2008: 10 pages.
8. Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins JB. Preparation, characterization and immunogenicity of *Hemophilus influenzae* type b polysaccharide protein conjugates. Journal of Experimental Medicine. 1980; 152(2): 361-376.
9. Low N, Redmond SM, Rutjes AW, Martinez-Gonzalez NA, Egger M, Di Nisio M, Scott P. Comparing *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine schedules. A systematic review and meta-analysis of vaccine trials. Pediatric Infectious Disease Journal. 2013; 32(11): 1245-1256.
10. Avis sur la simplification du calendrier vaccinal. Haut Conseil de la Santé Publique. 21 décembre 2012. (Site internet : www.hcsp.fr).
11. *Bordetella pertussis* : Guide EFICATT "Exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir en milieu de travail". (Site internet : <http://www.inrs.fr>).
12. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported *pertussis* and hospitalization associated with *pertussis* in low birth weight children. Journal of Pediatrics. 1996; 128(5): 654-659.
13. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe in 2009. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. (Website: <http://ecdc.europa.eu>).

14. Briand V, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood *pertussis* based on hospital surveillance data. *Vaccine*. 2007; 25: 7224-7232.
15. Grimpel E, Bégue P. Les vaccins coquelucheux acellulaires. *Antibiotiques*. 2002; 4: 103-107.
16. Liko J, Robinson SG, Cieslak PR. Priming with whole-cell *versus* acellular *pertussis* vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368: 581-582.
17. Chiappini E, Stival A, Galli L, De Martino M. *Pertussis* re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13(151):12 pages.
18. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Human Vaccines*. 2010; 6(6): 506-511.
19. Avis relatif à la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez l'adulte dans le cadre du cocooning et dans le cadre professionnel. Haut Conseil de la Santé Publique. 20 février 2014. (Site internet : <http://www.sante.gouv.fr>).
20. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Schapira C, Bamber J, Burrage M, Southern J, Andrews N, Miler E. Acellular *pertussis* vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2004; 89: 57-60.
21. Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatrica*. 2008; 97: 1243-1249.
22. Berrington JE, Fenton AC, Cant AJ, Spickett GP, O'Keeffe M, Matthews JN. Reduced anti-PRP antibody response to Hib immunisation in preterm (<32 weeks) UK infants who received inactivated polio (eIPV). *Vaccine*. 2007; 25(49): 8206-8208.
23. D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae*, and polio immunizations. *Pediatrics*. 1995; 96: 18-22.
24. Lequien P. La vaccination et la grande prématurité. *Archives de Pédiatrie*. 2002; 9(Suppl. 4): 431-434.
25. Chirico G, Ciardelli L, Cecchi P, De Amici M, Gasparoni A, Rondini G. Serum concentration of granulocyte colony stimulating factor in term and preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 1997; 156(4): 269-271.
26. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Archives of Disease in Childhood*. 2006; 91: 929-935.
27. Schelonka RL, Infante AJ. Neonatal immunology. *Seminars in Perinatology*. 1998; 22(1): 2-14.
28. Office fédéral de la santé publique, Unité de direction santé publique, Division maladies transmissibles, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatalogie, Société suisse de pédiatrie, Romain O. Vaccinations des enfants nés prématurément. Extraits des "Directives et recommandations suisses" de janvier 2009. *Archives de Pédiatrie*. 2009; 16: 1175-

29. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003; 21: 3365-3369.
30. Englund JA. The influence of maternal immunization on infant immune responses. *Journal of Comparative Pathology*. 2007; 137: S16-S19.
31. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996; 36(5): 248-255.
32. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatric Research*. 1986; 20(9): 899-904.
33. Van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, Van Gageldonk PG, Van der Klis FR, Van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies specific for *pertussis*, diphtheria, tetanus, *haemophilus influenzae* type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29(9): 801-805.
34. Kemp AS, Campbell DE. The neonatal immune system. *Seminars in Neonatology*. 1996; 1: 67-75.
35. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1994; 1: 667-669.
36. Malek A, Sager R, Schneider H. Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1994; 32: 8-14.
37. Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics*. 1995; 96: 216-219.
38. Berrington JE, Cant AJ, Matthews JN, O'Keeffe M, Spickett GP, Fenton AC. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants in the United Kingdom: effects of diphtheria/tetanus/acellular *pertussis*/Hib combination vaccine, significant prematurity, and a fourth dose. *Pediatrics*. 2006; 117: e717-724.
39. Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. *Human Vaccines*. 2010; 6: 494-505.
40. Robinson MJ, Campbell F, Powell P, Sims D, Thornton C. Antibody responses to accelerated Hib immunisation in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 1999; 80(1): F69-71.
41. Baxter D, Ghebrehewet S, Welfare W, Ding DC. Vaccinating premature infants in a special care baby unit in the UK. Results of a prospective, non-inferiority based, pragmatic case series study.

Human Vaccines. 2010; 6: 512-520.

42. Gaudelus J, Pinquier D, Romain O, Thiebault G, Vie le Sage F, Dommergues MA, Hau I, Bakhache P, Virey B, Dufour V, Parez N, Guerin N, Aujard Y, Weil-Olivier C, Cohen R, Groupe pathologie infectieuse pédiatrique. Le nouveau calendrier vaccinal est-il adapté à l'ancien prématuré? Archives de Pédiatrie. 2014; 21(9): 1062-1070.
43. Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. Pediatrics. 2003; 112: 193-198.
44. HAS Commission de la Transparence du 20 septembre 2006 : INFANRIX QUINTA. (Site internet : <http://www.has-sante.fr>).
45. HAS Commission de la Transparence du 4 janvier 2012 : PENTAVAC. (Site internet : <http://www.has-sante.fr>).
46. HAS Commission de la Transparence du 26 juin 2013 : INFANRIX HEXA. Site internet : <http://www.has-sante.fr>).
47. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, Dal-Ré R. 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(6): 1292-1298.
48. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Burrage M, Southern J, Andrews N, Borrow R, Goldblatt D, Miller E. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Journal of Infectious Diseases. 2001; 184: 1617-1620.
49. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, Borrow R, Miller E. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. Archives of Disease in Childhood. 2005; 90: 338-341.
50. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013, du ministère des Affaires sociales et de la Santé, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH n° 14-15/2013. (Site internet : <http://www.sante.gouv.fr>).
51. Floret D. Simplification du calendrier vaccinal. Journal des Anti-infectieux. 2013; 15: 102-109.
52. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. Pediatric Infectious Disease Journal. 1996; 15(6): 525-529.
53. Gaudelus J, Cohen R, Aujard Y. Calendrier vaccinal du prématuré. Journées Parisiennes de Pédiatrie. 3 octobre 2014 (Site internet : <http://www.jppediatrie.com>).

ARTICLE

***Haemophilus influenzae* type b and *Pertussis* immunisation in very premature-born infants.**

Randomised controlled trial: three *versus* two-doses primary vaccination scheme

ABSTRACT

Background: Immature immune response in preterm-born infants increases the risk of infections. The 3-doses primary vaccination scheme against Diphtheria, Tetanus, Poliomyelitis, Acellular *pertussis* and *Haemophilus influenzae* type b (DTPaP-Hib) at ages 2, 3 and 4 months has proven its effectiveness. The simplified 2-doses vaccine schedule at ages 2 and 4 months is recommended in France since 2013.

Objectives: To compare the biological immune response of 2 doses of DTPaP-Hib combined vaccines during the primary immunisation schedule in preterm-born, to the 3-doses scheme.

Methods: Prospective randomised multicentre trial in two French neonatal intensive care units, including infants born < 33 weeks gestation from December 2013 to May 2015. Infants randomised in group A received 3 vaccine doses *versus* 2 in infants in group B.

Results: 183 infants born 29.1 ± 2.2 weeks gestation were included, 51% were boys. Neonatal characteristics did not differ among groups. At five months, *i.e.* one month after the last vaccine dose, the concentration of anti-Hib antibodies was 1.2 ± 2.9 in group A *versus* 1.6 ± 4.4 $\mu\text{g/mL}$ in group B, $P=0.52$. 38% infants in group A and 28% in group B had acquired long-term immunity, $P=0.54$.

Pertussis antibody titre was, respectively in group A and group B, absent: 7% *vs.* 10% in group B, low: 42% *vs.* 43%, effective: 51% *vs.* 47%, $P=0.77$. *Pertussis* immune response was significantly lower in more immature infants ($r=0.18$, $P=0.03$).

Conclusion: Biological immune response against *Haemophilus influenzae* b and *Bordetella pertussis* was surprisingly low and not different after a 3 or 2-doses primary vaccination scheme in very preterm infants.

INTRODUCTION

Infants born prematurely are at greater risk of infection because of the immaturity of their innate and adaptive immune system (1,2) due to an altered function of external barriers (3), and low levels of maternal immunoglobulins. Indeed, the placental transport of immunoglobulins predominantly occurs during the third trimester and is proportional to gestational age (4-10). Moreover, the immune protection is rapidly inefficient as the level of maternal antibodies decreases rapidly in the neonates' blood (11). Hence, in most preterm infants, no immunoglobulins against *pertussis* and *Haemophilus influenzae b* (Hib) can be detected as soon as 2 months of postnatal age (12,13).

Iatrogenic factors such as antenatal or postnatal steroids (14), blood and immunoglobulin transfusions, may impair the immune response in preterm infants. Intensive medical care frequently causes iatrogenic injuries such as pulmonary sequelae of mechanical ventilation. This could additionally weaken the immune system of preterm infants.

Furthermore, preterm and low birth-weight infants experience higher rates of infectious diseases than term-born babies. While diphtheria, tetanus and poliomyelitis are now relatively rare, *Bordetella pertussis*, Hib and *Streptococcus pneumoniae* are over-expressed in this vulnerable sub-population (15,16). Not only the incidence, but also the severity of these diseases are greater in the youngest children, and may even be fatal in very young infants.

Fortunately vaccination is surely one of the most efficient ways to prevent such diseases in preterm-born infants. Knowing preterm-born infants are able to give a humoral response to infection and to produce sufficient antibodies after vaccine injection at an early gestational age to generate vaccine-mediated protection (4), the severity of vaccine-preventable diseases precludes any delay in initiating the administration of the vaccines. Indeed, available data support early immunisation without correction for gestational age or birth-weight, because the

speed of maturation in preterm infants would be comparable to that observed in full-term born children (15,17). Hence immunisation of preterm infants is usually recommended to follow national infant programs. However neonatologists stay cautious because studies show lower rates of vaccine antibodies among very preterm infants compared to term infants (18) as the immune response seems proportional to gestational age and birth-weight (19,20).

Further, the immunogenicity of currently available combined vaccines has been demonstrated for *pertussis*, diphtheria, tetanus and polio in preterm infants (21) and the 3-doses primary vaccination scheme against diphtheria, tetanus, polio, *pertussis* and Hib administered at ages 2, 3 and 4 months has proven its effectiveness (4). However data are controversial for Hib with studies documenting suboptimal antibody responses in preterm infants compared to term infants after 3 doses of vaccine (at 2, 3 and 4 months) (13,22) or after 2 doses (at 2 and 4 months) (11), and others stating a similar immune response in preterm and term infants (23).

Four European countries (Finland, Italy, Denmark, Sweden) have adopted a simplified 3-dose vaccine schedule for infants (primary vaccination at age of 3 and 5 months, with a booster at 11-12 months) for Diphtheria-Tetanus-Poliomyelitis-Acellular *pertussis* and Hib (DTPaP-Hib) vaccines. The demonstration of the effectiveness of the simplified schedule has led to its adoption in France since 2013 (10). Yet, no prospective study of immunogenicity has compared the immunisation schedules at 3 - 5 months and 2 - 4 months, especially in preterm-born infants.

The aim of our study was to compare the biological immune response of the administration of 2 doses of DTPaP-Hib combined vaccines during the primary immunisation schedule in infants born < 33 weeks GA, to the 3 vaccine doses scheme.

SUBJECTS AND METHODS

Study design

We performed a prospective randomised controlled trial in two French neonatal intensive care units (NICUs), from December 2013 to May 2015.

The study protocol was approved by the Ethic Committee (Comité de Protection des Personnes - EST III), and conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and the principles of Good Clinical Practice. The study was registered in the ClinicalTrials.gov registry (N° NCT02179996).

Study population

Infants born less than 33 weeks of gestation were selected in two NICUs in Nancy and Thionville, France. They were included after parental written consent.

They were excluded if they had an immunodeficiency disorder diagnosed before or during the study period and also if they had contraindications for the recommended combined vaccine.

Randomisation

Preterm infants were included before the first vaccination at 2 months of age. They were randomised at inclusion time in two different groups (group A and group B) differing on the number of vaccine injections. The randomisation list was computer-generated. The group allocation of each infant was secured in an opaque envelope.

Study intervention

Infants enrolled into group A received 3 doses of vaccines at 2, 3 and 4 months of age (according to the French vaccination schedule effective until spring 2013 (24)).

Infants enrolled in group B received 2 doses of vaccines at 2 and 4 months of age (according to new recommendations in France in 2013 (25)).

Randomisation did not change the number of pneumococcal vaccine (PREVENAR 13®: Pfizer, United Kingdom), which was invariably injected at 2, 3, and 4 months, as currently recommended in very premature infants in France. This is detailed Figure 1.

Premature infants were hospitalised at two months of age for the first vaccine injection with cardiorespiratory monitoring as recommended. If the children did not present apnoea or bradycardia, the following vaccines were administered during the monthly follow-up visits in ambulatory medicine.

Study vaccine

Subjects received the combined hexavalent DTPaP-Hib-HBV vaccine (INFANRIX HEXA®: GlaxoSmithKline [GSK] Biologicals SA, Belgium) at 2 and 4 months of age. Pentavalent vaccine was administered if parents did not wish to immunise their children against hepatitis B virus. Infants enrolled in the group A also had an injection of pentavalent vaccine DTPaP-Hib (INFANRIXQUINTA®: GSK, or PENTAVAC®: Sanofi Pasteur MSD, France) at the 3rd month. The vaccines were administered intramuscularly into the anterolateral side of the thigh. The composition of a dose of vaccine (0.5 mL) has been previously described (26,27).

Laboratory measurements

Venous blood sample (500 µL) was drawn from all subjects at 5 months of age. Administration of oral sucrose with sucking was advocated during venosection.

The blood was centrifuged and serum stored at -20°C until serological tests were performed. Vaccine antibody titres were analysed by BIOMNIS Laboratory in Nancy.

Antibodies to *Haemophilus influenzae* b were quantified using an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) technique described previously (28) (enzymo-immunology). Attainment of IgG anti-PRP (Ribosyl et Ribito-Phosphate) concentrations 1.0 µg/mL has historically been regarded as being indicative of long-term protection.

As there is no established serological correlate of protection for *pertussis* antibodies, the response to *pertussis* antigens is usually defined as the appearance of antibodies in children seronegative prior to vaccine administration. The values used in this study and recommended by the lab were as follows, IgG anti-*pertussis* toxin (PT) concentration <10 kUI/L: no antibody; 10-30 kUI/L: low level; >30 kUI/L: good level. The dosage was derived from the method developed by the Center for Biologic Evaluation and Research (30).

Data collection and handling

Data were collected from medical records, health records, and parents. Information about the parents (date of birth, active or passive smoking, vaccination status) and pregnancy (twinning, antenatal steroid therapy) were collected. Complete antenatal steroid therapy was defined as two doses betamethasone administered to the mother 14 days to 48 hours before delivery. Neonatal data (date of birth, sex, gestational age, type of delivery, weight, height, and head circumference at birth, postnatal steroid therapy, patent *ductus arteriosus* (PDA): PDA treated with ibuprofen, broncho-pulmonary dysplasia (BPD) defined as oxygen dependency at 36 weeks of postnatal age, necrotising enterocolitis (NEC) whatever the grade, uni- or bilateral intraventricular haemorrhages (IVH) grade $\geq$ II and periventricular leukomalacia diagnosed by transfontanellar ultrasound and / or cerebral MRI performed in all very premature infants) were also prospectively recorded.

At each medical exam for vaccination, we recorded weight, height, and head circumference, food, drugs administered and history of DTPaP-Hib's infection. Data were then recorded on EpiData (version 3.1, "The EpiData Association" Odense, Denmark).

Study outcomes and statistical analysis

The primary outcome was *Haemophilus influenzae b* antibody level measured at 5 months.

Secondary outcome was *pertussis* antibody level measured at the same time.

Hib IgG concentration $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ was considered indicating long-term protection against *Haemophilus influenzae b* (31,32). 80% subjects properly vaccinated seemed sufficient to avoid an increase in the incidence of an illness. We determined that 80% subjects in group A should attain a Hib IgG concentration $\geq 1 \mu\text{g/mL}$. To measure a 20% difference in efficient plasma antibody with 80% power, 160 subjects needed to be included in this study, 80 in each group.

Statistical analyses were performed using SAS (version 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.) choosing a type I error of 5%. Intention-to-treat and *per-protocol* analyses were performed. The percentages of children who had reached an effective level of antibodies against *Haemophilus influenzae b* and *pertussis* were compared using Chi-2 tests in bivariate analysis. We also checked for correlation between concentrations of antibodies and continuous variables regarding general characteristics in the neonatal period or during follow-up. Multivariate analysis was performed with a multiple logistic regression analysis, determining an effective level of antibody as dependant variable and neonatal and general characteristics as independent variables. A multiple logistic regression analysis was also performed with the concentration of the antibody as dependant variable.

RESULTS

Study population, randomisation

183 preterm infants born before 33 weeks of gestation were enrolled in the study between December 2013 and May 2015: 150 (82%) infants in Centre 1 and 33 (18%) in Centre 2. 92 infants were randomised in group A and 91 in group B. A detailed flow-chart is presented Figure 2.

General perinatal and neonatal characteristics

94 (51%) were male. Gestational age was (median, range): 30 (24 - 32) weeks gestation. More than a quarter were extremely preterm infants born before 27 weeks gestation. The population's characteristics are presented in Table 1. Except for patent *ductus arteriosus* treated with ibuprofen, IVH and Apgar score at 1 minute, there was no significant difference concerning perinatal and neonatal characteristics between the two groups.

Medical data at 2, 3 and 4 months

The infants' characteristics at each exam are presented in Table 2. There was no significant difference between the two groups for anthropometric data, treatments and food, especially for complete or partial breastfeeding.

Vaccinations

Timing of vaccinations

DTPCaHib (with or without HBV) vaccines were almost always injected the same day as pneumococcal vaccines. All infants received their first immunisation at age (mean, SD): 63 ± 4 days, their second immunisation at 95 ± 10 days and their third immunisation at 128 ± 10 days.

Vaccines injected

Most children were vaccinated with INFANRIX HEXA[®] or INFANRIX QUINTA[®] vaccine. A PENTAVAC[®] dose was used in 8 infants for the vaccine on the third month (6 in group A and 2 in group B). 14 infants had a hexavalent vaccine at 3 months of age. Parents of 9 children refused vaccination against HBV for their child.

Tolerance of the vaccination

Very few side effects to the vaccine were observed apart from apnoea, fever and irritability. No side effect was of importance. No case of Hib or *pertussis* infection was diagnosed in this prospective cohort during the study period.

Medical and general characteristics at the time of vaccine dosage

The antibody assay was performed in 152 children at a mean age of 162 ± 13 days. At 5 months of age, infants in group A *versus* group B respectively weighed 5224 ± 1009 g *vs.* 5233 ± 1014 , $P=0.95$; measured 56.9 ± 3.9 cm *vs.* 57.0 ± 4.7 , $P=0.89$; with a head circumference of 39.7 ± 1.9 cm *vs.* 39.8 ± 2.0 , $P=0.78$. The groups did not differ regarding the treatments administered and food ingested. No child received caffeine. Three infants required oxygen at that time: two in group A and one in group B, $P=0.62$. Ten (12%) children in group A *versus* 6 (7%) in group B were totally or partially fed by maternal milk, $P=0.36$.

Antibody concentrations, intention-to-treat analysis

Detailed results are presented in Table 3.

Haemophilus influenzae b

At five months, *i.e.* one month after the last vaccine dose, 47 (31%) infants had produced a titre of antibodies anti-PRP ≥ 1 µg/mL: 24 (38%) children in group A *versus* 23 (28%) in

group B, $P=0.54$. The concentration of anti-PRP antibodies (median, range) was: 0 (0-19) $\mu\text{g/mL}$ in group A *versus* 0 (0-34) $\mu\text{g/mL}$ in group B, $P=0.52$.

Pertussis

Pertussis antibody level was measured in a total of 150 children. At five months, *i.e.* one month after the last vaccine dose, 13 (9%) infants had not produced antibodies, 73 (48.5%) had an effective antibody level, 64 (42.5%) had a low titre. The concentration of *pertussis* antibodies was (median, range): 31 (0-86) kUI/L in group A *versus* 30 (0-158) kUI/L in group B, $P=0.87$.

Per-protocol analysis

Vaccines administered to the children did not respect group randomisation in 21 infants. 12/83 infants randomised Group 1 received 2 vaccine doses and 9/90 infants randomised Group B received 3 vaccine doses.

There was no significant difference in perinatal and neonatal characteristics between the intention to treat analysis and the per-protocol analysis, data not shown.

Results of the *per protocol* analysis regarding antibody concentrations were similar to those in intention-to-treat analysis. More detailed results are presented in Table 3.

Perinatal and neonatal factors associated with the level of antibodies

The level of *pertussis* immunity was significantly lower in more immature infants (median, range): 28 (0-79) kUI/L in infants born 23-27 weeks' gestation, 30 (0-158) kUI/L in those born 28-31 weeks' gestation and 36 (20-79) kUI/L in those born 32-33 weeks' gestation, $P=0.05$.

The level of the *pertussis* immune response had a significant linear association with gestational age: $r=0.18$, $P=0.03$. This tendency was not measured for Hib.

A patent *ductus arteriosus* treated with ibuprofen tended to negatively influence the *pertussis* immune response in these preterm infants (median, range): 28.5 (0-79) kUI/L in group of preterm treated with ibuprofen *versus* 30.5 (0-158) kUI/L in group without ibuprofen, $P=0.07$.

The levels of Hib and *pertussis* antibodies were similar in boys and girls. The concentration of anti-PRP antibodies was (median, range): 0 (0-10) $\mu\text{g/mL}$ in boys *versus* 0 (0-34) $\mu\text{g/mL}$ in girls, $P=0.46$; and the concentration of *pertussis* antibodies was 32 (0-149) kUI/L in boys *versus* 30 (0-158) kUI/L in girls, $P=0.42$.

Perinatal characteristics (twinning, antenatal steroids, type of delivery, small for gestational age, cardiopulmonary adaptation at birth) and neonatal characteristics (BPD with or without steroid therapy, necrotising enterocolitis, IVH, periventricular leukomalacia) did not significantly impact on the immune response, either for Hib or *pertussis*.

In bivariate analysis, parental (mother and/or father) smoking did not significantly change Hib and *pertussis* antibodies titres.

No perinatal or neonatal factor was significantly associated with antibody titre, or effective antibody concentration after adjusting on confounders, in multivariate analysis.

DISCUSSION

Our results help highlight that the biological immune response against *Haemophilus influenzae* b and *Bordetella pertussis* was similar after a 2-doses primary vaccination scheme in comparison to a 3-doses scheme. Yet, it may still be a short cut to hypothesise that the 2-doses scheme seems efficient in infants born < 33 weeks gestation. Indeed, the two primary immunisation schedules stated above do not seem as effective as awaited in this vulnerable population. Few toddlers were immunised at 5 months of age. Moreover, the most immature preterm-born infants did tend to have a lower immune response against *pertussis*. These results are important as almost all currently available studies comparing the immunogenicity of vaccines in full-term and preterm-born infants were performed with a 3-doses primary vaccination schedule (24). Moreover, the vaccine immunogenicity data are somewhat limited in literature in these preterm-born children though they are most vulnerable and need the best protection against infectious disease.

As the immune system matures gradually in early life, the later a single dose is given, the later the last dose of the primary immunisation scheme is given, and the wider the intervals between doses are; then higher are the post immunisation antibody titres (11). Hence, the vaccine injections are less immunogenic when administered early in full-term and premature-born infants. However these latter are particularly vulnerable to whooping cough, *Haemophilus* and pneumococcal mediated infections. This surely motivated French authorities to start vaccinating infants as soon as two months old, and whatever their gestational age, in order not to delay the infants' immunisation. Currently whooping cough is still common in high-income countries with severe cases still occurring in premature-born infants and despite the availability of vaccines. The too high incidence of the disease in such a context of good wide-scale immunisation in young infants may be explained by *i.* the lower efficiency of a-cellular vaccines compared to whole-cell vaccines, *ii.* under-vaccination in some sub-populations *and*

iii. the relatively short duration of post-vaccination immunity (26) as evidenced by studies on disease occurrence in previously vaccinated individuals. Furthermore, recent studies show that the cocooning strategy consisting in vaccinating the closest family members to protect the not yet completely immune infant does not seem sufficient in the context of *pertussis* infections (27). This points out the importance of early and effective vaccination against this infectious disease in this specific population of vulnerable children.

Our study revealed a surprisingly poor anti-PRP antibody response in all infants. These immunogenicity results are consistent with a previous evaluation of a 3-doses primary vaccination scheme at 2, 3 and 4 months with the same hexavalent DTPCaHib-HBV vaccine in premature-born infants. Indeed, in a non-inferiority prospective trial reported by Baxter *et al.* in 2010 (18), including 131 preterm infants ≤ 32 weeks' gestation, authors stated that 68% infants had produced an antibody titre ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ and only 35% had produced a long-term protective Hib antibody titre (≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$) at the age of 5 months. Noteworthy, 32% had an undetectable antibody response. Furthermore, there was no relationship between gestational age and anti-PRP antibody response. Similarly, in another study published by Berrington *et al.* in 2006 (13) and including 166 preterm-born infants, 49% had an anti-PRP antibody titre < 1 $\mu\text{g/mL}$ 6 to 8 weeks after completion of a 3-doses primary immunisation. These deceiving results may be due to the impact of immaturity on the immune system of the preterm-born infants, as many studies revealed that vaccine schedule immunogenicity was significantly worse especially for Hib in preterm than in term infants. Munoz *et al.* reported that among 36 preterm infants with a mean gestational age of 28 weeks' gestation vaccinated at 2 and 4 months of age with a Hib vaccine conjugated with PRP-outer membrane protein of *meningococcus* B (PRP-OMP), only 53% achieved an antibody concentration > 1.0 $\mu\text{g/mL}$ *versus* 92% as reported in term infants (12). In a study including even less infants in 1996, Kristensen *et al.* showed a significantly lower response after a 2-doses scheme at 2 and 4

months of age with a Hib tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in infants born < 30 weeks' gestation (n=8) in comparison to those born after 30 weeks gestation (n=23), $P=0.004$, who had an immune response mimicking that of term infants. Such a difference was not measured any more after the third dose of vaccine administered at 12 months (29).

Slack *et al.* in 2001 studied 105 premature infants <32 weeks' gestation given INFANRIXQUINTA[®] with a 2, 3 and 4 months schedule. Hib IgG concentration was significantly lower in these immature infants: 0.27 $\mu\text{g/mL}$ vs. 0.81 $\mu\text{g/mL}$ in 54 full-term infants, $P<0.001$. Only 55% preterm infants exceeded the protective level $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ compared with 80% for term infants, and 21% versus 46% respectively had a level $> 1.0 \mu\text{g/mL}$, $P=0.003$ (22).

In our study, the biological immune response was higher for *pertussis* than for Hib, since less than 10% had insufficient or no immunisation against whooping cough a month after the primary vaccination scheme. Yet, we measured the antibody of *pertussis* toxin. Literature data hypothesise that the immune response may differ according to other membrane proteins. Indeed, Slack *et al.* in 2004 showed that after a 3-doses scheme at 2, 3 and 4 months of age with a combined DTaP-Hib vaccine, levels of anti-filamentous haemagglutinin (FHA) and anti-pertactin (PRN) antibodies were similar in preterms and in term born infants. However, the anti-PT response was significantly decreased in preterms. FHA, PRN, and PT responses increased with gestational age at birth (25). In 2008, Vazquez *et al.* reported similar observations in 170 preterm infants given hexavalent DTPaP-Hib-HBV vaccines on a 2, 4 and 6 months schedule. One month after vaccine scheme completion, 96% responded to FHA and PRN, with a trend for a lower response to PT, especially among the very low birth-weight infants.

Another interesting finding of the present study was the tendency to a lower concentration of antibodies against *pertussis* in premature born-infants previously treated in the first days of life

with ibuprofen for patent *ductus arteriosus*. A recent randomised, controlled trial showed a modification of the vaccine immune response in children who had prophylactic paracetamol administration within 24 hours following primary and booster vaccinations (30). Ibuprofen and paracetamol are non-selective and reversible COX inhibitors with central and peripheral actions. Research data have proven that the use of ibuprofen after infection or vaccination may reduce host defence (28). The question arises: could the administration of ibuprofen negatively modulate the vaccine immune response for several months? The inhibition of COX-2 decreases prostaglandins (PGE2s) synthesis and also reduces the expression of some other inflammatory mediators especially interleukins. Various interleukins have the function of activating the immune system components. Moreover, there may be a risk to repeatedly inhibit the synthesis of PGE2 in infancy, especially in this context of immaturity too. It could induce difficulties in developing tolerance to food antigens, increasing the risk of immune deviations of allergic or autoimmune type (31). Breastfeeding should provide maternal antibodies and hence passive immunity against bacterial and viral pathogens to the infant. These antibodies do not cross the gastrointestinal mucosa and probably do not directly influence the rate of vaccine antibodies. However, human breast milk may have an immune-modulatory effect on the vaccine response (32). In our study we did not show a correlation but we surely lacked power as few children still had exclusive breastfeeding as infants.

Noteworthy, to our knowledge, our prospective randomised study was the first to compare a primary vaccination schedule with two doses at 2 and 4 months *versus* three doses at 2, 3 and 4 months in a large study population of very premature infants. Though the intervention (vaccine or no vaccine at three months) was delayed after hospital discharge, violations to protocol were not so many, allowing ITT and *per protocol* analyses to show similar results. Pentavalent vaccines were temporarily out of stock in France during the study period. It may have contributed to protocol deviations but it ultimately concerned few. We collected but did

not analyse data concerning parental vaccination status because they could have been affected by reporting biases. Indeed, they were mostly collected by a telephone interview, and did not allow verifying the vaccination record.

Results of our non-inferiority study with a large number of premature born-infants are rather alarming for the protection of this vulnerable population. However, the number of preterm born children immunised against Hib was probably somewhat underestimated in our study since we had to take "antibodies anti-PRP $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ " as a threshold. This latter is considered a long-term protection threshold in the literature. We had to consider an assay result $< 1 \mu\text{g/mL}$ as negative. This threshold was given by the private laboratory to which we transferred the dosing of all assays. Vaccine responsiveness may be determined in two ways, either by measuring the immunogenicity of the vaccine antigen - ideally there is a direct correlation between efficacy and immunogenicity - or by measuring vaccine efficacy, *i.e.* the ability of the vaccine to prevent clinically confirmed disease. Studies on vaccine immunogenicity allow quantifying the response to the vaccine. This latter allows comparing the efficacy of vaccination schedules, or comparing the same schedule in different populations. These clinical immunogenicity studies only analyse quantitative vaccine antibody titres assuming pre-determined protective levels for the disease. However, vaccine immunity may also be qualitative (4) and therefore not exhaustively measured in such studies. Vaccine efficacy studies have the advantage that they show how much of a reduction in the disease incidence - either due to personal protection or to herd immunity - occurs in vaccinated individuals. The principal disadvantage is that they are not commonly conducted in premature infants largely because of the low incidence of disease and the consequent large number of infants required for such clinical trials.

Epidemiological studies are an indispensable complement to clinical studies to assess the effectiveness of a national immunisation program. Yet, the current French immunisation

schedule change took place in 2013, and is too new to allow taking not much a step back. Moreover results of epidemiological studies on the impact of this new schedule may lack reliability as this schedule change was not homogeneously performed in France as many doctors, especially paediatricians and neonatologists, did not adhere to this simplification for all children and continued vaccinating premature-born infants according to the previous 3-doses primary vaccination schedule. Further studies will be required to evaluate this new schedule over the longer term after the booster dose provided at the age of 11 months. Although the biological immunity does not seem lower after 2-doses primary vaccination schedule *versus* 3, the later immune response to the booster dose may be impacted by a shorter primary vaccination scheme. This threat explains that the French committee "*Groupe Pathologie Infectieuse Pédiatrique*" recommends keeping a primary vaccination with 3 doses in preterm infants since autumn 2014 (24).

CONCLUSION

Immunisation of very premature infants is usually recommended to follow the national infant programs. Compared to term-born infants, they have an increased risk of whooping cough and invasive Hib disease. Both, 2 or 3-doses schemes seem insufficient to provide the vaccine protection needed to all infants born < 33 weeks' gestation. While performing further research, one must also keep in mind the importance of determining the cost effectiveness of new vaccine recommendations.

Table 1: General characteristics of the study population (intention-to-treat analysis)

	Group A n=92	Group B n=91	P
Perinatal characteristics			
Sex male, n (%)	42 (45.6)	52 (57.1)	0.12
Gestational age at birth, Wk GA			
24 ⁰ - 27 ⁶ , n (%)	20 (21.7)	29 (31.9)	0.28
28 ⁰ - 31 ⁶ , n (%)	54 (58.7)	48 (52.7)	
32 ⁰ - 32 ⁶ , n (%)	18 (19.6)	14 (15.4)	
Birth weight, g			
Mean $\pm$ SD	1246 $\pm$ 403	1308 $\pm$ 973	0.57
<1000g, n (%)	28 (30.4)	34 (37.4)	0.32
Foetal growth retardation, n (%)	18 (19.6)	25 (27.5)	0.21
Birth height, cm (mean $\pm$ SD)	38.3 $\pm$ 3.9	37.2 $\pm$ 5.7	0.14
Head circumference, cm (mean $\pm$ SD)	25.8 $\pm$ 2.5	26.5 $\pm$ 3.6	0.43
Apgar scores			
1 minute, median (range)	6 (0-9)	5 (0-8)	0.01
5 minutes, median (range)	7 (1-10)	7 (1-10)	0.24
<7 at 5 minutes, n (%)	34 (37.0)	40 (44.0)	0.33
Twinning, n (%)	28 (30.4)	40 (44.0)	0.06
Steroid therapy, n (%)	82 (89.1)	86 (94.6)	0.18
Caesarean section, n (%)	51 (55.4)	48 (52.7)	0.72
Neonatal characteristics			
Broncho-pulmonary dysplasia, n (%)	26 (32.9)	30 (36.6)	0.62
Necrotising enterocolitis, n (%)	19 (16.5)	17 (20.7)	0.49
Intra-ventricular haemorrhage, n (%)	5 (6.5)	14 (17.1)	0.04
Periventricular leukomalacia, n (%)	5 (6.5)	5 (6.1)	0.92
Patent <i>ductus arteriosus</i> , n (%)	12 (15.0)	25 (30.5)	0.02
Parental data			
Maternal age, years (mean $\pm$ SD)	30.2 $\pm$ 5.6	30.5 $\pm$ 5.3	0.80
Paternal age, years (mean $\pm$ SD)	33.7 $\pm$ 6.6	33.2 $\pm$ 6.5	0.68
Maternal active smocking, n (%)	33 (37.1)	37 (41.1)	0.85
Paternal active smocking, n (%)	32 (40.5)	34 (44.7)	0.55

Wk GA: weeks of gestational age; Foetal growth retardation: birth-weight < tenth centile on Olsen's curve for birth-weight.

Table 2: Infants' characteristics at each exam (intention-to-treat analysis)

	Group A n=92	Group B n=91	P
Month 2: First immunisation			
Age, days (mean $\pm$ SD)	62.9 $\pm$ 4.6	62.8 $\pm$ 4.1	0.86
Weight, g	2687 $\pm$ 681	2671 $\pm$ 671	0.88
Height, cm	46.9 $\pm$ 3.2	46.3 $\pm$ 3.2	0.28
Head circumference, cm	34.1 $\pm$ 2.2	33.9 $\pm$ 2.3	0.73
Breastfeeding, n (%)	41 (45.6)	34 (37.8)	0.29
Oxygen supply, n (%)	17 (18.7)	22 (24.2)	0.37
Caffeine required, n (%)	20 (22.0)	25 (27.5)	0.40
Month 3: Second immunisation			
Age, days (mean $\pm$ SD)	96.3 $\pm$ 12.2	94.8 $\pm$ 6.7	0.30
Weight, g	3497 $\pm$ 796	3449 $\pm$ 745	0.69
Height, cm	49.8 $\pm$ 3.6	49.6 $\pm$ 3.6	0.65
Head circumference, cm	36.2 $\pm$ 2.0	36.1 $\pm$ 1.9	0.84
Breastfeeding, n (%)	24 (28.6)	15 (17.0)	0.07
Oxygen supply, n (%)	8 (9.5)	11 (12.5)	0.63
Caffeine required, n (%)	5 (5.9)	3 (3.4)	0.49
Month 4: Third immunisation			
Age, days (mean $\pm$ SD)	128.8 $\pm$ 8.4	128.1 $\pm$ 11.3	0.65
Weight, g	4415 $\pm$ 921	4358 $\pm$ 935	0.70
Height, cm	53.9 $\pm$ 4.0	53.1 $\pm$ 4.0	0.21
Head circumference, cm	38.0 $\pm$ 2.0	38.0 $\pm$ 2.1	0.92
Breastfeeding, n (%)	16 (19.3)	10 (11.1)	0.13
Oxygen supply, n (%)	5 (6.2)	7 (7.9)	0.65
Caffeine required, n (%)	1 (1.2)	1 (1.1)	0.95

Breastfeeding: infant totally fed by maternal milk, or partially fed with his mother's milk.

Table 3: Antibody titres

	Group A	Group B	<i>P</i>
Antibodies anti-PRP titre ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$, n (%)			
ITT analysis	24/72 (33.3)	23/80 (28.7)	0.54
PP analysis	21/71 (29.6)	26/80 (32.5)	0.70
Mean anti-PRP concentration, $\mu\text{g/mL}$ ($\pm$ SD)			
ITT analysis	1.2 ± 2.9	1.6 ± 4.4	0.52
PP analysis	1.6 ± 4.9	1.3 ± 2.5	0.72
Low (10-30 kUI/L) / Effective (>30 kUI/L) anti-TP titre, n (%)			
ITT analysis	30/71 (42.2) / 36/71 (50.7)	34/79 (43.0) / 37/79 (46.8)	0.77
PP analysis	31/70 (44.3) / 34/70 (48.6)	33/79 (41.2) / 38/79 (48.1)	0.80
Mean anti-TP concentration, kUI/L ($\pm$ SD)			
ITT analysis	35.7 ± 20.2	35.0 ± 28.2	0.87
PP analysis	35.0 ± 20.1	35.6 ± 28.4	0.90

PRP: polyribosyl-ribitol-phosphate; TP: Toxin Pertussis; ITT: Intention-To-Treat analysis; PP: Per-Protocol analysis.

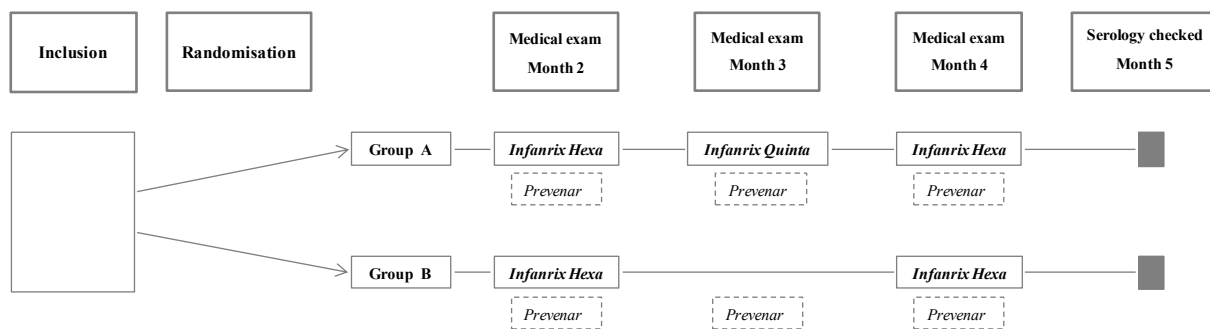


Figure 1: Study intervention

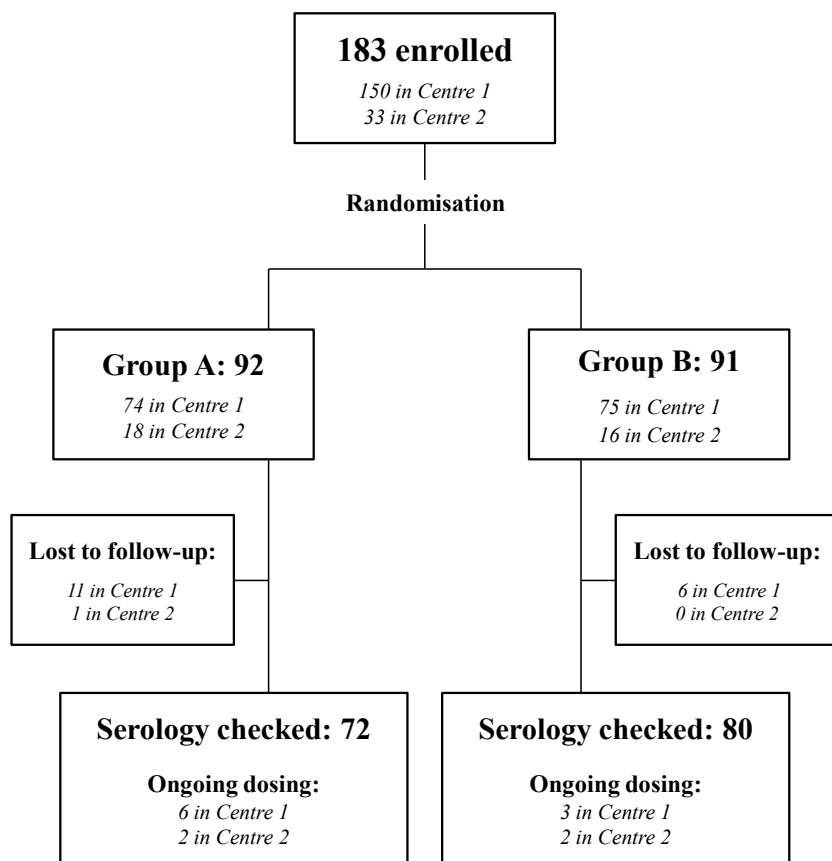


Figure 2: Flow-chart

BIBLIOGRAPHY

1. Schelonka RL, Infante AJ. Neonatal immunology. *Seminars in Perinatology*. 1998; 22(1): 2-14.
2. Klouwenberg PK, Bont L. Neonatal and infantile immune responses to encapsulated bacteria and conjugate vaccines. *Clinical and Developmental Immunology*. 2008; 2008: 10 pages.
3. Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. *Human Vaccines*. 2010; 6: 494-505.
4. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Human Vaccines*. 2010; 6(6): 506-511.
5. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003; 21: 3365-3369.
6. Englund JA. The influence of maternal immunization on infant immune responses. *Journal of Comparative Pathology*. 2007; 137: S16-S19.
7. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996; 36(5): 248-255.
8. Kemp AS, Campbell DE. The neonatal immune system. *Seminars in Neonatology*. 1996; 1: 67-75.
9. Malek A, Sager R, Schneider H. Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1994; 32: 8-14.
10. Van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, Van Gageldonk PG, Van der Klis FR, Van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies specific for *pertussis*, diphtheria, tetanus, *haemophilus influenzae* type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29(9): 801-805.
11. Slack MH, Schapira D, Thwaites R, Burrage M, Southern J, Goldblatt D, Miller E. Responses to a fourth dose of *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine in early life. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2004; 89(3): F269-271.
12. Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics*. 1995; 96: 216-219.
13. Berrington JE, Cant AJ, Matthews JN, O'Keeffe M, Spickett GP, Fenton AC. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants in the United Kingdom: effects of diphtheria/tetanus/acellular *pertussis*/Hib combination vaccine, significant prematurity, and a fourth dose. *Pediatrics*. 2006; 117: e717-724.
14. Robinson MJ, Campbell F, Powell P, Sims D, Thornton C. Antibody responses to accelerated Hib immunisation in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Archives of*

- Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. 1999; 80(1): F69-71.
15. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. Archives of Disease in Childhood. 2006; 91: 929-935.
 16. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported *pertussis* and hospitalization associated with *pertussis* in low birth weight children. Journal of Pediatrics. 1996; 128(5): 654-659.
 17. Romain O. Vaccinations des enfants nés prématurément. Extraits des "Directives et recommandations suisses" de janvier 2009. Arch Ped. 2009; 16: p. 1175-1185.
 18. Baxter D, Ghebrehewet S, Welfare W, Ding DC. Vaccinating premature infants in a special care baby unit in the UK. Results of a prospective, non-inferiority based, pragmatic case series study. Human Vaccines. 2010; 6: 512-520.
 19. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. Pediatric Research. 1986; 20(9): 899-904.
 20. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 1994; 1: 667-669.
 21. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, Dal-Ré R. 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(6): 1292-1298.
 22. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Burrage M, Southern J, Andrews N, Borrow R, Goldblatt D, Miller E. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular *pertussis*-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Journal of Infectious Diseases. 2001; 184: 1617-1620.
 23. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, Borrow R, Miller E. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. Archives of Disease in Childhood. 2005; 90: 338-341.
 24. Gaudelus J, Pinquier D, Romain O, Thiebault G, Vie le Sage F, Dommergues MA, Hau I, Bakhache P, Virey B, Dufour V, Parez N, Guerin N, Aujard Y, Weil-Olivier C, Cohen R, Groupe pathologie infectieuse pédiatrique. Le nouveau calendrier vaccinal est-il adapté à l'ancien prématuré? Archives de Pédiatrie. 2014; 21(9): 1062-1070.
 25. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Schapira C, Bamber J, Burrage M, Southern J, Andrews N, Miler E. Acellular *pertussis* vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 2004; 89: 57-60.

26. Wang K, Fry NK, Campbell H, Amirthalingam G, Harrison TG, Mant D, Harnden A. Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool *pertussis* booster vaccination: prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348: 9 pages.
27. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a *pertussis* cocooning program on infant *pertussis* infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015; 34(1): 22-26.
28. Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, Phipps RP. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cellular Immunology*. 2009; 258(1): 18-28.
29. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1996; 15(6): 525-529.
30. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D, Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374: 1339-1350.
31. Langhendries JP, Maton P, François-Adant A, Chantrain C, Bury F, Philippet P. Les prostaglandines et l'immunité du chorion sous-muqueux intestinal. Questions à propos de l'usage répété du paracétamol et de l'ibuprofène en bas âge. *Archives de Pédiatrie*. 2015; 22(3): 311-319.
32. Dorea JG. Breastfeeding is an essential complement to vaccination. *Acta Paediatrica*. 2009; 98(8): 1244-1250.

VU

NANCY, le 07/10/2015
Le Président de Thèse

NANCY, le 15/10/2015
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.M. HASCOËT

Professeur M. BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8073

NANCY, le 16/10/2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Contexte. L'immaturité de leur système immunitaire rend les enfants nés prématurément particulièrement vulnérables aux risques infectieux. Le schéma de primo-vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* b (Hib) comportant 3 doses réalisées à l'âge de 2, 3 et 4 mois a prouvé son efficacité. Bien que non testé chez les prématurés, le schéma simplifié à 2 doses à 2 et 4 mois de vie est recommandé en France depuis 2013.

Objectif. Comparer l'efficacité du schéma de primo-vaccination à 3 doses *versus* 2, pour l'acquisition d'une immunité biologique pour l'Hib et la coqueluche, chez le prématuré né avant 33 semaines d'aménorrhée (SA). Etude interventionnelle, prospective, bicentrique, randomisée.

Résultats. 183 prématurés d'âge gestationnel moyen de 29,1 SA ont été randomisés. A 5 mois de vie, le titre moyen d'anticorps anti-Hib était de 1,2 *versus* 1,6 µg/mL chez les enfants ayant reçu 3 doses (groupe A) *vs* 2 doses (groupe B), $p=0,52$: soit respectivement 38 et 28% d'enfants ayant acquis une immunité à long-terme, $p=0,54$. 7% n'avaient pas produit d'anticorps anti-coqueluche dans le groupe A *versus* 10% dans le groupe B, 42 *vs* 43% respectivement avaient un taux faible, 51 *vs* 47% avaient un taux correct ; $p=0,77$. Les nourrissons les plus immatures avaient une réponse immunitaire anti-coqueluche plus faible ($r=0,18$, $p=0,03$).

Conclusion. Après une primo-vaccination en 3 doses, les grands prématurés ne développaient pas une immunité vaccinale biologique anti-Hib et anti-coqueluche supérieure à ceux n'ayant reçu que 2 doses.

TITRE EN ANGLAIS : *Haemophilus influenzae* type b and *Pertussis* immunisation in very premature-born infants. Randomised controlled trial: three *versus* two-doses primary vaccination scheme.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - Année 2015

MOTS-CLES : Vaccination, Prématuré, *Haemophilus influenzae* type b, Coqueluche

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
