



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



CrossMark

## Le nouveau calendrier vaccinal est-il adapté à l'ancien prématuré ?

### Is the new vaccination schedule recommended in France adapted to premature babies?

J. Gaudelus<sup>a</sup>, D. Pinquier<sup>b</sup>, O. Romain<sup>c</sup>, G. Thiebault<sup>d</sup>, F. Vie le Sage<sup>e</sup>, M.A. Dommergues<sup>f</sup>, I. Hau<sup>g</sup>, P. Bakhache<sup>h</sup>, B. Virey<sup>i</sup>, V. Dufour<sup>j</sup>, N. Parez<sup>k</sup>, N. Guerin<sup>l</sup>, Y. Aujard<sup>m</sup>, C. Weil-Olivier<sup>n</sup>, R. Cohen<sup>o,\*</sup>, pour Le Groupe pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP)

<sup>a</sup> Service de pédiatrie, hôpital Jean-Verdier, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, avenue du 14-Juillet, 93143 Bondy cedex, France

<sup>b</sup> Service de pédiatrie néonatale et réanimation, université de Rouen, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen cedex, France

<sup>c</sup> Service de réanimation néonatale, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-Trivaux, 92140 Clamart, France

<sup>d</sup> AFPA, 34090 Montpellier, France

<sup>e</sup> AFPA, 67, rue Alexandre-Dumas, 73100 Aix-Les-Bains, France

<sup>f</sup> Centre hospitalier de Versailles, 177, rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

<sup>g</sup> Centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil cedex, France

<sup>h</sup> AFPA, 02100 Saint-Quentin, France

<sup>i</sup> AFPA, 21000 Dijon, France

<sup>j</sup> PMI, DFPE, 94-96, Quai de la Rapée, 75570 Paris, France

<sup>k</sup> Service de pédiatrie et de néonatalogie, centre hospitalier de l'ouest guyanais, 97320 Saint-Laurent du Maroni, France

<sup>l</sup> Groupe de pédiatrie tropicale de la Société française de pédiatrie, Paris, France

<sup>m</sup> Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, université Paris 7 Denis Diderot, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

<sup>n</sup> Université Paris VII, 28, rue Parmentier, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

<sup>o</sup> Service de néonatalogie, unité court séjour, petits nourrissons, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 36, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

Disponible sur Internet le 19 août 2014

#### Résumé

Le calendrier vaccinal 2013 répondant à un objectif de simplification à efficacité comparable, a diminué le nombre d'injections recommandées et a en particulier supprimé l'injection effectuée à l'âge de trois mois en population générale. En dehors de la prévention des infections invasives à pneumocoque pour laquelle il est recommandé de maintenir trois doses en primovaccination, la vaccination du prématuré n'est pas abordée dans ce nouveau calendrier. Les grands prématurés peuvent-ils bénéficier de ce nouveau calendrier ou doit-on maintenir chez eux trois injections ? L'objectif de ce travail est de préciser ce point à travers les données disponibles dans la littérature. Les enfants nés prématurément et surtout les « grands prématurés » nés avant 33 SA sont des enfants à haut risque de contracter des infections dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination. Pour les valences coqueluche, pneumocoque, Hib, hépatite B quels que soient les critères d'immunogénicité retenus, elle est nettement moins bonne chez les grands prématurés que chez les nouveau-nés à terme. Bien qu'il n'y ait pas de preuve clinique, ceci fait craindre que le passage à deux doses ne permette pas d'une part, de

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : robert.cohen@wanadoo.fr (R. Cohen).

protéger suffisamment à court terme et, d'autre part, laisse craindre une moins bonne réponse immunitaire après le rappel à 11 mois. Compte tenu de ces données, le GPIIP prend position pour le maintien d'une primo-vaccination à 3 doses à 2,3 et 4 mois pour les prématurés de moins de 33 semaines.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Abstract

The French 2013 immunization schedule having a goal of simplification with comparable efficacy, has decreased the number of injections and removed the injection performed at three months of age in the general population. Apart from the prevention of invasive pneumococcal infections for which it is recommended to maintain three dose primary immunization, vaccination of premature is not addressed in this new calendar. Can the extremely preterm infants (< 33 weeks of gestational age) benefit from this new schedule or should we keep them in three injections schedule? The objective of this paper is to clarify this point through the data available in the literature. Children born prematurely and especially the "extremely premature" born before 33 weeks are at high risk of infections, some of them are preventable by immunization. Although there is no clinical evidence, for pertussis, pneumococcus, *Haemophilus influenzae* b, hepatitis B, whatever the immunogenicity criteria, immunogenicity is significantly lower in preterm than in term newborn after 3 doses primary schedule. This lower immunogenicity raises concerns about the transition to two doses, about the ability to give short term protection and booster responses. Given these data, GPIIP takes the position for maintaining a primary 3-dose vaccination at 2.3 and 4 months for premature infants less than 33 weeks.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. INTRODUCTION

Le calendrier vaccinal 2013 [1] répondant à un objectif de simplification à efficacité comparable, a diminué le nombre d'injections recommandées et a en particulier supprimé l'injection effectuée à l'âge de trois mois en population générale. En dehors de la prévention des infections invasives à pneumocoque par le vaccin pneumococcique conjugué (VPC) 13 valents pour laquelle il est recommandé de maintenir trois doses à 2, 3 et 4 mois en primovaccination, la vaccination du prématuré n'est pas abordée dans le nouveau calendrier vaccinal.

Les enfants nés prématurément (avant 37 semaines d'aménorrhée [SA] : 7 à 8 % des naissances en France) et surtout les « grands prématurés » nés avant 33 SA (un prématuré sur cinq) sont des enfants à haut risque de contracter des infections dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination. Plus de 20 % des grands prématurés seront ré-hospitalisés au cours de la première année, majoritairement pour les pathologies infectieuses au premier rang desquelles les infections respiratoires à virus respiratoire syncytial, *Bordetella pertussis* et pneumocoque [2]. La vulnérabilité particulière de ces enfants résulte de leur immaturité immunitaire et de leurs faibles taux d'anticorps d'origine maternelle.

Les compétences immunitaires du nouveau-né dépendent de la maturation prénatale (chaque semaine supplémentaire d'âge gestationnel voit augmenter les réponses aux antigènes). La maturation postnatale qui débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement se fait chez le prématuré à une vitesse comparable à celle de l'enfant à terme [3].

Les anticorps maternels sont transmis essentiellement pendant le troisième trimestre de la gestation et leur taux à la naissance dépend directement de l'âge gestationnel. Le coefficient de transfert des anticorps de la mère au nouveau-né

est de 0,1 entre 17 et 22 SA, autour de 0,5 entre 28 et 30 SA pour être au-dessus de 1 chez l'enfant à terme [4].

Les grands prématurés nés avant 33 semaines peuvent-ils bénéficier de ce nouveau calendrier ou doit-on maintenir chez eux trois injections pour les autres antigènes vaccinaux que le pneumocoque. L'objectif de cet article est de préciser ce point à travers les données disponibles dans la littérature.

## 2. LES PRÉMATURÉS ONT UNE AUGMENTATION DU RISQUE D'INFECTION À PRÉVENTION VACCINALE DOCUMENTÉE POUR PLUSIEURS MALADIES

### 2.1. La coqueluche [5]

La plupart des décès qui y sont associés surviennent chez des enfants âgés de moins de six mois et surtout de moins de trois mois, trop jeunes pour avoir initié ou complété leur vaccination comme le confirment les récentes épidémies survenues en Europe, au Canada et aux États-Unis. La majorité de ces cas survient chez des enfants de faible poids de naissance. Dans une étude française portant sur 105 enfants hospitalisés pour coqueluche en réanimation pédiatrique, les prématurés représentaient un tiers des coqueluches malignes et un peu moins de 10 % des hospitalisations avec un taux de mortalité de 6,6 % [6].

### 2.2. Les infections invasives à pneumocoque

Le risque relatif est de 2,6 chez les enfants de moins de 2500 g et 6,7 pour les enfants dont le poids de naissance est inférieur à 1500 g. Le risque d'infections invasives par les sérotypes vaccinaux est pratiquement décuplé (RR = 9,1) pour les enfants nés avant 32 SA [7].

### 2.3. Les infections invasives à *Haemophilus influenzae* sérotype b (Hib)

Comparativement à des enfants nés à terme, le risque relatif a été évalué à 1,5 (IC95 % : 0,9 à 2,6). Dans une étude menée en France de 2001 à 2006, le premier facteur de risque de méningites à Hib était la prématurité [8,9].

### 2.4. La grippe

Le risque semble aussi augmenté, même si les données disponibles sont plus limitées et notamment en cas de grossesse multiple [10,11].

### 2.5. Rougeole et varicelle

Le risque de contracter ces deux maladies dans la première année de vie est plus élevé chez les enfants prématurés [12,13].

Enfin, les prématurés ont également un risque accru d'hospitalisation pour gastroentérite aiguë [14]. Les diarrhées à rotavirus semblent à risque plus élevé de déshydratation et d'hospitalisation chez les prématurés.

## 3. RÉPONSES IMMUNITAIRES DU PRÉMATURÉ AUX ANTIGÈNES DU CALENDRIER VACCINAL [3,15]

Pour comparer les réponses immunitaires aux différents antigènes vaccinaux, deux types de données sont généralement utilisés :

- le pourcentage d'enfants ayant atteint un titre d'anticorps considéré comme protecteur à la fin du schéma utilisé. Ce taux est considéré comme un objectif minimal à atteindre ;
- la moyenne géométrique des taux d'anticorps (MGT) qui indexe mieux les différences éventuelles, entre deux vaccins, deux schémas vaccinaux, deux populations. Une moyenne significativement plus élevée suggère une durée de protection plus prolongée et une meilleure réponse lors du rappel.

## 4. VALENCES EFFECTUÉES ANTÉRIEUREMENT À 2, 3, 4 MOIS

### 4.1. Tétanos

Il existe une corrélation entre le taux d'anticorps (Ac) et la protection : il est admis qu'une protection existe entre 0,01 et 0,1 UI/mL et que le taux protecteur de durée intermédiaire est  $\geq 0,1$  UI/mL et de longue durée est  $\geq 1$  UI/mL.

Chez 25 prématurés d'âge gestationnel  $31 \pm 1,6$  semaines ayant reçu un vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (vaccin coquelucheux à germe entier à 2, 4 et 6 mois), tous les prématurés avaient un taux protecteur deux mois après la troisième injection. Les prématurés (comparativement à 38 enfants nés à terme) avaient un titre considéré comme protecteur mais la moyenne géométrique des titres d'Ac (MGT) était plus faible avant et après la première injection [16].

Chez les enfants de moins de 29 SA pour lesquels la première dose est donnée entre six semaines et trois mois, la seconde entre trois et cinq mois et la troisième entre cinq et sept mois, comparativement à des enfants nés à terme, tous les enfants ont des taux protecteurs après trois injections [17]. Chez des prématurés de moins de 32 SA, en utilisant un vaccin pentavalent contenant un vaccin coquelucheux acellulaire avec trois doses à 2, 3 et 4 mois, on ne retrouve pas de différence entre les prématurés et les enfants nés à terme, tant en termes de pourcentage d'enfants séroprotégés que de MGT [18].

Enfin Vazquez et al. [19] en utilisant le vaccin hexavalent (DTCa IPV-Hib-HBV) obtiennent des taux considérés comme protecteurs chez 98 % de leur prématurés (24 à 36 SA) après trois administrations à 2, 4 et 6 mois.

### 4.2. Diphtérie

Il existe là encore une corrélation entre la protection et le taux d'anticorps : on considère qu'une protection existe entre 0,01 et 0,1 UI/mL et que le taux protecteur de durée intermédiaire est  $\geq 0,1$  UI/mL et de longue durée est  $\geq 1$  UI/mL.

Après administration d'un vaccin pentavalent (Infanrix Quinta<sup>®</sup>), il n'y a pas de différence significative pour les taux d'Ac antidiphtériques après trois injections à 2, 3 et 4 mois chez les prématurés de moins de 32 semaines âge gestationnel (MGT = 1,50 ; IC 95 % = 1,33–1,68) et chez les enfants nés à terme (MGT = 1,75 ; IC 95 % = 1,36–2,26) ( $p = 0,20$ ) [19]. L'utilisation du vaccin hexavalent à 2, 4 et 6 mois montrent que 98 % des enfants prématurés ont des taux considéré comme protecteurs d'Ac antidiphtériques [20].

### 4.3. Poliomyélite

Il existe une corrélation entre un taux d'Ac (titre de 1/4 ou 1/8) et la protection vis-à-vis de la maladie pour chacun des types I, II et III de poliovirus.

Dans une population de 50 prématurés d'âge gestationnel de 28,5 SA après administration d'un vaccin pentavalent (Pedia-cel<sup>®</sup>) à 2, 3 et 4 mois, Slack et al. [20] ont montré que tous les enfants avaient un titre  $\geq 1/8$  pour les sérotypes I, II et III. Il n'existait pas de différence significative par rapport aux enfants nés à terme. La MGT est par contre diminuée chez les prématurés et de manière significative pour les Ac antipolio 2 et 3. D'une façon plus générale après vaccination par le vaccin polio injectable à 2, 3 et 4 mois, les prématurés sont protégés contre les infections à poliovirus de type I, II et III [15].

### 4.4. Coqueluche : vaccins coquelucheux acellulaires

Il n'existe pas pour cette maladie de titre d'anticorps considéré comme protecteur et ce qui est généralement étudié est le pourcentage d'enfant ayant multiplié au moins par 4 les taux d'anticorps pour les différents antigènes.

Schloesser et al. ont administré un vaccin coquelucheux à 2 antigènes (PT, FHA) à 50 prématurés d'AG moyen de 30,8 semaines et à 50 nouveau-nés à terme. La multiplication au moins par quatre de la concentration d'Ac a été obtenue chez

ces prématurés dans 93,5 % pour la PT et 82,6 % pour la FHA, mais les MGT étaient significativement plus élevées chez les enfants nés à terme que chez les enfants prématurés [21].

Slack et al. [18] ont montré chez 130 enfants prématurés et 54 enfants nés à terme en utilisant l'Infanrix Quinta<sup>®</sup> contenant comme antigènes coquelucheux PT, FHA et PRN à 2, 3 et 4 mois que : la MGT est comparable pour les Ac FHA : chez les prématurés = 54,7 (IC95 % = 48,2–62,1) et les enfants nés à terme : 59,8 [(IC95 % = 48,7–73,4)  $p = 0,46$ ], et pour les Ac PRN : prématurés : 82,6 (IC95 % = 70,1–97,3) enfants nés à terme : 86,6 [(IC95 % = 64,9–115,4)  $p = 0,77$ ] mais pour les Ac PT, il existe une diminution significative de la réponse : prématurés : 21 (IC95 % = 18,4–23,9), enfants nés à terme : 33,4 [(IC95 % = 28,2–39,5)  $p < 0,001$ ]. Au total, l'ensemble de ces données montrent une moins bonne immunogénicité des vaccins acellulaires chez le prématuré même après trois doses en primovaccination, au moins pour les Ac PT.

#### 4.5. Haemophilus b (Hib)

On considère habituellement que le seuil de protection est de 0,15 µg/mL et que le taux de protection de longue durée est de 1 µg/mL. Chez des prématurés d'un AG moyen de 28 semaines vaccinés par un vaccin Hib conjugué à la protéine de la membrane externe du méningocoque (PRP-OMP) à 2 et 4 mois, la réponse anticorps est significativement moindre après 2 doses que chez les nouveau-nés à terme (seulement 53 % des prématurés ont un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/mL versus 92 % des nouveau-nés à terme) [22]. Après administration à 2, 4 et 12 mois d'un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique modifié (PRP-T), il existe une réponse anticorps significativement plus basse chez les prématurés d'AG < 30 semaines après 2 doses, par rapport aux nouveau-nés à terme. Cette différence n'est pas retrouvée après la 3<sup>e</sup> dose faite à 12 mois [23]. Trois doses de vaccin PRP-T à 2, 3 et 4 mois ont permis d'atteindre un taux de 0,15 µg/mL chez 94 % des prématurés (31 semaines d'AG) et un taux de 1 µg/mL dans 88 % des cas [24]. Enfin, après 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois, il n'est pas retrouvé de différence significative chez les prématurés (AG < 29 semaines) par rapport aux nouveau-nés à terme, 82 versus 87 % ont un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/mL dans l'étude de D'Angio et al. [17], dans une série de 107 enfants prématurés de moins de 32 semaines d'AG vaccinés par Infantix Quinta<sup>®</sup> à 2, 3 et 4 mois, la MGT est significativement plus basse : [0,27 µg/mL (IC95 % = 0,21–0,35)] que chez les enfants nés à terme ( $n = 54$ ) : 0,81 µg/mL (IC95 % = 0,52–1,25)  $p < 0,001$ . Seuls 55 % des prématurés atteignent le taux de 0,15 µg/mL et moins d'un quart (21 %) à un niveau > 1,0 µg/mL comparativement aux enfants nés à terme chez qui 80 % atteignent le taux de 0,15 µg/mL et 46 % le taux de 1 µg/mL ( $p = 0,001$ ) [25]. Globalement, si le critère est l'obtention du seuil de 0,15 µg/mL, des réponses vaccinales plus faibles sont obtenues à l'issue de la primovaccination chez les prématurés [25,26].

Enfin, l'analyse des échecs de vaccination survenus en Angleterre en l'absence d'administration de rappel dans la deuxième année indique que 18/165 enfants étaient d'anciens

prématurés et la prématurité a été retrouvée comme principal facteur de risque d'infection invasive à Hib [27].

#### 4.6. Hépatite B

Il existe une corrélation entre le taux d'Ac et la protection vis-à-vis de la maladie : le taux d'Ac considéré comme protecteur est de 10 mUI/mL et celui témoignant d'une protection prolongée est de 100 mUI/mL. Lau et al. [28] avaient rapporté en 1992 une étude mettant en évidence des différences d'immunogénicité en fonction du poids des enfants au moment de la vaccination. Quatre vingt dix-neuf prématurés de poids de naissance inférieur à 1750 g ont reçu trois doses de vaccin ; 57 d'entre eux ont été vaccinés alors que leur poids était compris entre 1000 g et 2000 g et 42 alors que leur poids était égal ou supérieur à 2000 g. Chez les 1000–2000 g, 79 % des enfants ont présenté une séroconversion après la 3<sup>e</sup> injection avec une MGT des Ac à 61 mUI/mL contre 91 % chez les  $\geq 2000$  g avec une MGT à 262 mUI/mL. Ces résultats étaient nettement inférieurs à ceux observés chez 43 enfants nés à terme (100 % de séroconversion et MGT des anticorps à 679 mUI/mL).

Une autre étude [29] avait mis en évidence une différence du taux de séroconversion en fonction du poids de naissance chez des prématurés vaccinés contre l'hépatite B en 3 doses administrées respectivement à la naissance, entre un et deux mois, et entre 6 et 7 mois. Quel que soit le poids de naissance, après 2 doses de vaccins, 25 % des prématurés avaient un taux d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/mL. Après trois doses, la séroconversion observée était de 52 % chez les prématurés dont le poids de naissance était inférieur à 1000 g, 68 % chez ceux entre 1000 et 1500 g, et 84 % chez ceux de plus de 1500 g. D'autres études [30,31] ont permis de mettre en évidence le rôle de l'âge postnatal sur l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B chez les prématurés et les nouveau-nés de faible poids de naissance. Ces études concluent que la prématurité en soi plus qu'un âge gestationnel spécifique ou un poids de naissance est prédictive d'une moins bonne réponse au vaccin anti-hépatite B à la naissance par rapport à celle d'un nouveau-né à terme. Chez les enfants nés de mère Ag-HBs positive, il est indispensable d'administrer le vaccin dans les premières heures de vie quel que soit le poids de naissance ou l'âge gestationnel. Chez les enfants de moins de 2000 g, cette première dose n'est pas comptée dans le programme vaccinal et ces enfants doivent recevoir 3 doses supplémentaires, la première de ces 3 doses étant donnée à 1 mois [1]. Ceci correspond aux recommandations déjà existantes. Le vaccin hexavalent est utilisable dès l'âge de deux mois. Il a permis d'obtenir un taux d'Ac protecteurs dans 93,4 % chez 94 prématurés (AG =  $31,5 \pm 3,45$ ) et comparativement à 95,2 % chez 92 enfants nés à terme après trois injections à 2, 4 et 6 mois [32].

#### 4.7. Pneumocoque

Dans l'essai pivot ayant mis en évidence l'efficacité du VPC, 1756 enfants de faible poids (131 de moins de 1500 g et 17 de moins de 1000 g) et 4340 enfants nés avant 38 semaines d'AG



dont 167 nés à moins de 32 semaines d'AG ont pu être évalués pour ce vaccin [7]. Après 3 doses de VPC, les prématurés produisent des Ac vis-à-vis des 7 sérotypes vaccinaux avec des taux plus faibles en particulier pour les sérotypes les moins immunogènes. Ruggeberg et al. [33] ont immunisé par trois injections de vaccin pneumococcique 7 valents à 2, 3, 4 mois, 68 enfants prématurés (AG = 30 semaines) et 69 enfants nés à terme. Les prématurés avaient des taux d'Ac significativement plus faibles à deux mois (prévaccinaux, taux d'Ac maternels plus bas) et post-vaccinaux à cinq mois (reflétant une réponse vaccinale moindre). Quatre semaines après la troisième dose (cinq mois), des taux d'Ac considérés comme protecteurs sont obtenus pour six des sept sérotypes. Pour le sérotype 6B, seuls 41 % des prématurés ont un taux  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ . L'induction d'une mémoire immunitaire est démontrée par des réponses comparables à un vaccin polysaccharidique donné à l'âge de 12 mois. D'autres études sont venues conforter le fait de maintenir trois doses en primovaccination pour le VPC chez les prématurés [34,35].

#### 4.8. Vaccins combinés [18–20,32]

Les vaccins pentavalents (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, Haemophilus b) et les vaccins hexavalents incluant l'hépatite B ont été étudiés chez le prématuré. Toutes les études dont on dispose ont comporté trois doses.

Elles confirment l'ensemble des résultats obtenus dans les études précédentes.

### 5. AUTRES VACCINS

#### 5.1. Grippe

Peu de données existent chez les nourrissons en général et chez les prématurés en particulier. Une étude a comparé les réponses humérales et cellulaires à un vaccin antigrippal inactivé trivalent chez 15 ex-prématurés ayant une maladie pulmonaire chronique et chez 18 nourrissons nés à terme 6 et 20 semaines après vaccination [36]. Bien que l'immunité cellulaire ait été trouvée déprimée chez les enfants ayant une maladie pulmonaire chronique, pratiquement tous les prématurés produisent des Ac vis-à-vis des trois souches vaccinales à un taux considéré comme suffisant. Comparativement à 40 enfants nés à terme, 40 prématurés avaient une immunogénicité comparable ou supérieure après vaccination antigrippale par un vaccin trivalent après deux doses [37].

#### 5.2. Rougeole

La perte de protection induite pas les Ac maternels est très rapide chez le prématuré du fait du faible taux d'Ac maternels transmis mais également de la diminution des taux d'Ac observée chez les femmes en âge de procréer [38]. Cette rapide décroissance des Ac transmis augmente le risque d'infection et justifie dans certains pays comme la Suisse, l'administration de la première dose de ROR dès l'âge de 9 mois chez les prématurés. La réticence à vacciner dès l'âge de

9 mois vient de résultats d'études réalisées chez des nourrissons nés à terme, montrant que l'immunogénicité pour la valence rougeole était moins bonne après la première voire la deuxième dose, lorsque qu'ils étaient vaccinés à 9 mois au lieu de douze. Il y a peu de données d'immunogénicité d'une vaccination rougeole précoce (avant 12 mois) chez le prématuré en dehors de situation de contag [39]. Du fait de l'absence d'anticorps maternels anti-rougeole dans la population de grands prématurés, il n'est pas certain que ce qui a été montré chez des nourrissons nés à terme soit retrouvé. En revanche, lors d'une situation épidémique ou de circulation active du virus tel que celle qui s'est produite il y a quelques années en France, une vaccination précoce (dès 9 mois) des prématurés paraît justifiée.

#### 5.3. BCG

Le principal facteur de risque de tuberculose est l'exposition au BK et tout particulièrement au domicile d'un patient bacillifère. La prématurité n'est pas en soi un facteur de risque, sauf éventuellement de faire une forme grave compte tenu de l'immaturité immunitaire. Dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, la vaccination est pratiquée dès la naissance (programme élargi de vaccination) dans la mesure où pour être efficace le vaccin doit être administré avant tout contact avec un bacille tuberculeux. Les données publiées à propos de la vaccination BCG des prématurés concernent avant tout les réactions tuberculiques post-BCG [40,41]. L'étude de Dawodu [42] ne montre pas de différence dans la positivité des réactions tuberculiques chez 12 prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines vaccinés à la naissance par rapport à 15 nourrissons nés à terme vaccinés dans les mêmes conditions et par rapport à 8 prématurés vaccinés 4 à 8 semaines après la naissance. Thayyil-Sudhan et al. [40] ont randomisé 62 prématurés d'âge gestationnel  $< 35$  semaines, le premier groupe a été vacciné à 34–35 et le second à 38–40 semaines d'âge post-conceptionnel. La réponse immunitaire cellulaire a été évaluée par le test de Mantoux (IDR) et un test d'inhibition de la migration lymphocytaire 6 à 8 semaines après la vaccination par le BCG. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes, qu'ils s'agissent du taux de positivité des réactions tuberculiques (80 % vs 80,7 %), de la positivité du test de migration lymphocytaire (86,6 % vs 90,3 %) ou de la présence d'une cicatrice du BCG (90,0 % vs 87,1 %).

#### 5.4. Vaccin méningococcique C conjugué

Cette vaccination ne pose pas de problème particulier chez le prématuré dans la mesure où elle est recommandée à l'âge de un an. Elle est possible avant l'âge de 12 mois si nécessaire. Les seules données disponibles concernent un schéma à trois doses en primovaccination données respectivement à 2, 3 et 4 mois [20,25,43]. Dans l'étude de Collins et al. [43], le pourcentage d'enfants prématurés ayant une activité bactéricide du sérum  $\geq 1/8$  ou une multiplication par 4 du taux des Ac après primovaccination était identique à celui observé à terme. La MGT

était moindre chez les prématurés mais la différence n'était pas significative ( $p = 0,07$ ). La persistance des Ac à 12 mois mesurée par l'activité bactéricide du sérum était comparable à celle obtenue chez les nouveau-nés à terme. Après administration d'un vaccin polysaccharidique à 12 mois comme rappel, la MGT était plus basse chez les prématurés ( $p = 0,03$ ) mais la proportion d'enfants avec une MGT  $\geq 8$  ou une multiplication par 4 du taux d'anticorps n'était pas statistiquement différente [43]. Lorsque les enfants sont vaccinés avant 12 mois, un rappel est indispensable dans la deuxième année.

### 5.5. Vaccins rotavirus [44]

Les deux vaccins disponibles ont été étudiés chez le prématuré [45,46] y compris chez le grand prématuré comparativement à un placebo. Les effets indésirables, qu'ils soient graves ou non, surviennent avec une fréquence comparable dans le groupe vacciné et le groupe placebo. L'immunogénicité, évaluée par le taux de séroconversion des IgA spécifiques antirotavirus pour le vaccin vivant atténué d'origine humaine (Rotarix®) après administration de la deuxième dose, est de 85,7 % (IC95 % = 79,0–90,9) dans le groupe vacciné et de 16 % (IC95 % = 8,8–25,9) dans le groupe placebo. Les MGT étaient de 202,2 U/mL (IC95 % = 153,1–267,1) dans le groupe vacciné et inférieur à 20 U/mL dans le groupe placebo. Les enfants nés à 27–30 SA avaient un taux de séroconversion et une MGT plus faibles que les enfants nés à 31–36 SA, respectivement 75,9 % (IC95 % = 56,5–89,7) et 110,2 U/mL (IC95 % = 56,1–216,5) versus 88,1 % (IC95 % = 80,9–93,4) et 234,8 U/mL (IC95 % = 173,4–318,0) [45].

Pour le vaccin vivant pentavalent reassortant bovin-humain (Rotateq®), l'efficacité a été évaluée après trois doses par la réduction du taux d'hospitalisation et de recours aux urgences pour gastroentérite aiguë à rotavirus qui a été de 100 % (IC95 % = 82,2–100) par rapport au groupe placebo [46]. Toute sévérité confondue, la diminution des diarrhées à rotavirus a été de 73 % (IC95 % = –2,2–95,2) [45].

## 6. AUTRES PARTICULARITÉS DE LA VACCINATION DU PRÉMATURÉ

Comme chez les enfants nés à terme, l'injection intramusculaire se fait au niveau de la face antérolatérale des cuisses ; la présence des parents est souhaitée lors de la vaccination. Seule la succion sucrée non nutritive a fait la preuve de son efficacité dans la prévention de la douleur. L'âge auquel il est recommandé d'effectuer la première dose est de 2 mois d'âge chronologique. Cet âge peut être avancé jusqu'à 6 semaines pour les enfants qui susceptibles de sortir avant l'âge de 8 semaines, la seconde dose sera faite à l'âge de 3 mois et la troisième à l'âge de 4 mois.

### 6.1. Tolérance des vaccins chez le prématuré

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

moins de 33 semaines (ou d'un poids inférieur à 1500 g) pouvaient présenter lors de la vaccination une recrudescence d'apnées, de bradycardies et/ou de désaturation, en particulier chez les enfants suffisamment instables pour nécessiter encore une hospitalisation à 60 jours de vie. Les facteurs de risque sont : le faible âge gestationnel, l'instabilité clinique et la présence d'apnées avant la vaccination [47].

Les propositions admises au niveau international sont donc de vacciner sous monitoring cardiorespiratoire pendant 48 heures les enfants prématurés de moins de 33 SA et/ou d'un poids inférieur à 1500 g qui sont encore hospitalisés. Tout doit être fait, dans la mesure du possible, pour initier les vaccinations de ces enfants avant leur retour à domicile. Si, lors de cette première injection, l'enfant a présenté une apnée, bradycardie et/ou désaturation, la seconde dose sera faite en milieu hospitalier compte tenu du risque de récurrence évalué autour de 20 % dans l'expérience suisse [13]. Si par contre, il n'y a pas eu d'effet indésirable lors de la première injection, la seconde injection peut être faite en ambulatoire sans précaution particulière. Les enfants suffisamment stables pour être déjà à domicile ne nécessitent sauf cas particulier aucune précaution particulière [13].

### 6.2. Vaccination de l'entourage

La protection des enfants nés prématurément pendant les premiers mois de vie repose en grande partie sur la prévention des contagions. Au-delà des règles d'hygiène de base, certaines vaccinations des parents, des grands-parents, de la fratrie ainsi que des personnels ayant l'enfant en garde, effectuées avant ou juste après la naissance permettent de diminuer considérablement le risque d'exposition. Il est donc nécessaire de vérifier et si besoin de mettre à jour les vaccinations de l'entourage particulièrement pour la coqueluche et la grippe. En raison du risque élevé de complications graves dues à la coqueluche chez les enfants nés prématurément, le rôle majeur des parents et de la fratrie dans la transmission de la coqueluche souligne l'intérêt particulier de la vaccination de rappel des parents d'enfants nés prématurément dont la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de cinq ans, et la mise à jour des vaccins des grands-parents, des frères et des sœurs. Ces vaccinations peuvent être proposées dans le service durant l'hospitalisation. La ou les personnes ayant la garde de l'enfant, comme le personnel de santé qui s'occupe de ces enfants doivent également bénéficier d'une mise à jour régulière de leurs vaccins. Les jeunes enfants sont également la source principale de contagion par les bactéries encapsulées (Hib, Pneumocoque). Les enfants de la fratrie de moins de 2 ans doivent être à jour de leur vaccination contre le pneumocoque et ceux de moins de 5 ans être à jour de leur vaccination contre l'Hib. Tout l'entourage de l'enfant né prématurément doit être vacciné contre la grippe pendant les deux premiers hivers. Enfin, les risques d'exposition à la rougeole et à la varicelle justifient d'appliquer les recommandations de rattrapage à l'entourage : pour la rougeole, tous les sujets nés depuis 1980 doivent avoir reçu deux doses de vaccin ROR. Pour la varicelle, on peut étendre l'indication de la

vaccination aux sujets de plus d'un an sans antécédent de varicelle.

## 7. CONCLUSIONS

Les grands prématurés (< 33 semaines) ont, par rapport aux enfants nés à terme, un risque accru de faire une coqueluche, une infection invasive à Hib ou à pneumocoque. Ces 3 maladies susceptibles d'être graves, voire mortelles sont accessibles à une prévention vaccinale efficace. Compte tenu de la maturation postnatale du système immunitaire des enfants prématurés, ces enfants doivent être vaccinés dès l'âge de deux mois d'âge chronologique par les mêmes vaccins et avec les mêmes doses que les enfants nés à terme. La quasi-totalité des études comparant l'immunogénicité des vaccins chez grands prématurés et chez les enfants à terme a été réalisée avec des schémas de primovaccination en trois injections. Ces schémas permettent d'obtenir pour la plupart des valences et pour la majorité des patients une immunité considérée comme protectrice. Pour les valences comme tétanos, diphtérie et polio, le pourcentage d'enfants ayant des taux protecteurs immédiatement après un schéma de primovaccination en 3 doses est comparable à ceux obtenus chez les enfants à terme. En revanche, les MGT sont soit inférieures à celles obtenues chez les nouveau-nés à terme, soit comparables mais les effectifs sont insuffisants pour démontrer une non-infériorité.

Pour d'autres valences (coqueluche, pneumocoque, Hib, Hépatite B) quels que soient les critères retenus, l'immunogénicité est nettement moins bonne. Bien qu'il n'y ait pas de preuve clinique, ceci fait craindre que le passage à deux doses ne permette pas d'une part, de protéger suffisamment à court terme et, d'autre part, laisse craindre une moins bonne réponse immunitaire après le rappel à 11 mois. De plus, la majorité de ces enfants devant être vaccinés avant la sortie de l'hôpital, nombre d'entre eux seront vaccinés plus tôt, entre 6 et 8 semaines.

Un des arguments avancés par les tenants du schéma simplifié à deux doses y compris chez le prématuré est que les bonnes couvertures vaccinales du reste de la population

contribuent à la protection de ces enfants insuffisamment immunisés. Cette immunité de groupe est majeure pour certaines maladies comme les infections invasives à Hib et différents sérotypes de pneumocoque. Cet effet est cependant moins marqué pour la coqueluche pour laquelle, malgré les bonnes couvertures vaccinales et les recommandations concernant les adultes dont le cocooning, de nombreux cas de coqueluche surviennent encore chez de très jeunes nourrissons, les plus à risque. Même si la vaccination était proposée aux femmes enceintes, les grands prématurés n'en bénéficieraient que partiellement du fait du faible passage d'anticorps maternels.

Par ailleurs, pour le pneumocoque dans l'observatoire GPIP-ACTIV, la majorité des méningites de sérotype 7F après l'implémentation du Prévenar<sup>®</sup> 13 est survenue chez des enfants de moins de 3 mois non vaccinés. Enfin, dans un pays où la perte de confiance vis-à-vis des vaccins gagne du terrain, d'années en années, il paraît imprudent de fonder la protection des prématurés principalement sur l'immunité de groupe.

Ce calendrier n'entraînera pas de visite supplémentaire puisque de toute façon ces enfants ont une primo-vaccination en trois doses pour le pneumocoque respectivement à 2, 3 et 4 mois. Les risques d'apnées et/ou de bradycardie et/ou de désaturation font recommander la première vaccination sous monitoring cardiorespiratoire pendant 48 heures avant la sortie de l'hôpital. Cette date peut être avancée à 6 semaines. Pour les enfants suffisamment stables pour être déjà à domicile à l'âge de 60 jours, les vaccinations seront initiées sans précaution particulière. Les doses suivantes peuvent être administrées sans précautions à tous ceux n'ayant pas posé de problème lors de la première vaccination. La vaccination de l'entourage doit être vérifiée et mise à jour.

Concernant la rougeole, la moindre immunogénicité de la vaccination à 9 mois chez les enfants nés à terme a fait maintenir la recommandation de faire la première dose de ROR à 12 mois dans le nouveau calendrier vaccinal [1]. Sauf cas particulier (voyage en pays d'endémie, contact avec un rougeoleux), il n'y a pas lieu de modifier les recommandations chez les prématurés en dehors d'épidémies ou de période de circulation du virus. Si on doit vacciner avant 12 mois, le vaccin monovalent (s'il est

**Tableau 1**

Calendrier vaccinal des grands prématurés < 33 semaines d'aménorrhée (SA).

| Âge en mois                                           | 0                        | 1                        | 2                                                  | 3                                                  | 4                                                               | 6      | 7      | 9                        | 11                                    | 12             | 16    |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------|---------------------------------------|----------------|-------|
| Cas général                                           |                          |                          | Hexavalent <sup>a</sup><br>Prevenar13<br>Rotavirus | Hexavalent <sup>a</sup><br>Prevenar13<br>Rotavirus | Hexavalent <sup>a</sup><br>Prevenar13<br>Rotavirus <sup>b</sup> | Grippe | Grippe |                          | Hexavalent <sup>a</sup><br>Prevenar13 | ROR 1<br>Men C | ROR 2 |
| Mère HBS +                                            | Monovalent<br>Hépatite B | Monovalent<br>Hépatite B | Hexavalent<br>Prevenar13<br>Rotavirus              | Pentavalent<br>Prevenar13<br>Rotavirus             | Pentavalent<br>Prevenar13<br>Rotavirus                          | Grippe | Grippe | Monovalent<br>Hépatite B | Pentavalent<br>Prevenar13             | ROR 1<br>Men C | ROR 2 |
| Statut HBS de la mère inconnu à la naissance (puis –) | Monovalent<br>Hépatite B |                          | Hexavalent<br>Prevenar13<br>Rotavirus              | Pentavalent<br>Prevenar13<br>Rotavirus             | Hexavalent<br>Prevenar13<br>Rotavirus                           | Grippe | Grippe |                          | Hexavalent<br>Prevenar13              | ROR 1<br>Men C | ROR 2 |
| Population à risque de tuberculose                    |                          |                          | BCG                                                |                                                    |                                                                 |        |        |                          |                                       |                |       |

<sup>a</sup> Pour les parents refusant la vaccination contre l'hépatite B : pentavalent

<sup>b</sup> La 3<sup>e</sup> dose de rotavirus est recommandée uniquement pour le Rotateq<sup>®</sup> et non pour le Rotarix<sup>®</sup>.



disponible rapidement), doit être utilisé préférentiellement. Il faudra le compléter après 12 mois par deux injections de vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons à au moins un mois d'intervalle [48,49].

Le BCG sera effectué aux enfants nés prématurément avec les mêmes indications que pour les enfants nés à terme, c'est-à-dire s'il existe un risque d'exposition au BK, et sera effectué avant le retour à domicile de l'enfant.

Le vaccin rotavirus peut être débuté dès six semaines d'âge chronologique.

Le vaccin contre la grippe est recommandé pour les prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique (bronchodysplasie pulmonaire) à partir de l'âge de 6 mois puis chaque année en automne au moins pendant les deux premières années. La vaccination comporte lors de la première vaccination deux injections d'une demi-dose de vaccin à un mois d'intervalle puis une seule demi-dose l'année suivante.

Le vaccin conjugué contre le méningocoque C sera proposé (sauf cas particulier) à 12 mois comme pour les enfants nés à terme.

Le calendrier vaccinal du prématuré de moins de 33 semaines d'âge gestationnel est présenté dans le **Tableau 1**. Ce schéma vaccinal spécifique devrait favoriser la vaccination chez les anciens prématurés qui, dans une étude française récente, sont dans l'ensemble, insuffisamment et trop tardivement vaccinés [50].

## DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

V.D : GSK, Novartis, Pfizer, SPasteurMSD.  
D.P : GSK, SPasteurMSD.  
GT : GSK, Novartis, Pfizer, SPasteurMSD.  
F VLS : GSK, Novartis, Pfizer, SPasteurMSD.  
YA : Aucun.  
B.V : GSK, Novartis, Pfizer, SanofiPasteurMSD.  
D.P : GSK, SanofiPasteurMSD.  
P.B : GSK, Novartis, SanofiPasteurMSD.  
I.H : Pfizer, SanofiPasteurMSD.  
C.W-O : GSK, Novartis, Pfizer, SanofiPasteurMSD, Astra-Zeneca.  
M-A.D : GSK, Novartis, Pfizer, SanofiPasteurMSD.  
J.G : GSK, Novartis, Pfizer, SanofiPasteurMSD.  
N.G : Aucun.  
O.R : GSK, Novartis, Pfizer, SanofiPasteurMSD.  
R.C : GSK, Novartis, Pfizer, SanofiPasteurMSD.

## Remerciements

Nous remercions le Pr C-A Siegrist et le Dr Corinne Levy de la relecture de ce document.

## RÉFÉRENCES

- [1] Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. Bull Epidemiol Hebd 2013;14-15:129-58.
- [2] Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. J Perinatol 2007;27:614-9.
- [3] Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT: immunisation of premature infants. Arch Dis Child 2006;91:929-35.
- [4] van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, et al. 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. Pediatr Infect Dis J 2010;29:801-5.
- [5] Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. J Pediatr 1996;128(5 Pt 1):654-9.
- [6] Guillois B. Aspects épidémiologiques et cliniques des coqueluches graves hospitalisées en réanimation de 1990 à 1994. Med Mal Infect 1995;25(Suppl. 3):1272-80.
- [7] Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2002;21:182-6.
- [8] Pop-Jora D, Dabernat H, Levy C, et al. Surveillance des méningites à Haemophilus influenzae de l'enfant en France, 2001-2006. Arch Pediatr 2008;15(Suppl. 3):S148-53.
- [9] Heath PT, Booy R, McVernon J, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. Arch Dis Child 2003;88:206-10.
- [10] Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-8):1-40.
- [11] Cunney RJ, Bialachowski A, Thornley D, et al. An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:449-54.
- [12] Leineweber B, Grote V, Schaad UB, et al. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. Pediatr Infect Dis J 2004;23:361-3.
- [13] Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatalogie, Société suisse de pédiatrie. Vaccination des enfants nés prématurément. Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique; 2009. <http://www.bagadmin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/indexhtml?lang=fr>.
- [14] Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, et al. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. Pediatrics 1999;103:E3.
- [15] Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. Hum Vaccin 2010;6(6):506-11.
- [16] Bernbaum JC, Daft A, Anolik R, et al. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. J Pediatr 1985;107:184-8.
- [17] D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus. Haemophilus influenzae, and polio immunizations. Pediatrics 1995;96(1 Pt 1):18-22.
- [18] Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F57-60.
- [19] Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. Acta Paediatr 2008;97:1243-9.
- [20] Slack MH, Cade S, Schapira D, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. Arch Dis Child 2005;90:338-41.
- [21] Schloesser RL, Fischer D, Otto W, et al. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. Pediatrics 1999;103:e60.
- [22] Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, et al. Antibody response of low birth weight infants to Haemophilus influenzae type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. Pediatrics 1995;96(2 Pt 1):216-9.
- [23] Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. Pediatr Infect Dis J 1996;15:525-9.
- [24] Robinson MJ, Campbell F, Powell P, et al. Antibody response to accelerated Hib immunisation in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:F69-71.

- [25] Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2001;184:1617–20.
- [26] Berrington JE, Cant AJ, Matthews JN, et al. 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:e717–24.
- [27] Heath PT, Booy R, Griffiths H, et al. Clinical and immunological risk factors associated with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis* 2000;31:973–80.
- [28] Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962–5.
- [29] Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103:E14.
- [30] Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics* 1997;99:534–6.
- [31] Blondheim O, Bader D, Abend M, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F206–8.
- [32] Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005;116:1292–8.
- [33] Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007;25:264–71.
- [34] Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, et al. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1810–6.
- [35] D'Angio CT, Heyne RJ, O'Shea TM, et al. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very-low-birth-weight, premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:600–6.
- [36] Groothuis JR, Levin MJ, Lehr MV, et al. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine* 1992;10:221–5.
- [37] D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:570–4.
- [38] Pinquier D, Gagneur A, Aubert M, et al. Distribution of serum measles-neutralizing antibodies according to age in women of childbearing age in France in 2005–2006: impact of routine immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:749–50.
- [39] Ichikawa T, Tsuji A, Fujino M, et al. Effect of early measles vaccination (AIK-C strain) for preterm infants. *Pediatr Int* 2013;55:163–8.
- [40] Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, et al. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F64–6.
- [41] Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette-Guerin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol* 2007;24:183–9.
- [42] Dawodu AH. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:564–7.
- [43] Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour G, et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(11):966–8.
- [44] Dommergues MA, Gaudelus J, Weil-Olivier C, et al. La vaccination rotavirus en 2012. Position du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et de l'Association française de pédiatrie ambulatoire. *Arch Pediatr* 2012;19(Suppl. 3):S150–7.
- [45] Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:487–93.
- [46] Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1099–104.
- [47] Klein NP, Massolo ML, Greene J, et al. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008;121:463–9.
- [48] Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la conduite à tenir vis-à-vis des enfants ayant reçu une 1<sup>re</sup> dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole avant l'âge de 12 mois, 2013. <http://www.hcspfr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=363>.
- [49] Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois du 28 juin 2013; 2013. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=362>.
- [50] Pinquier D, Adde-Michela C, Ploin D, et al. Couverture vaccinale des grands prématurés à 6 mois et à 2 ans : étude pilote. *Arch Pediatr* 2009;16:1533–9.