



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude des pratiques vaccinales à 1 an chez les anciens grands  
prématurés**

*Cohorte EPIPAGE2*

Présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2015 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Marie HAËM**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Alain MARTINOT**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Nadine KACET**

**Monsieur Benoit DERVAUX**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>5</b>
I. Population.....	5
II. Aspects réglementaires .....	5
III. Mesures de variables.....	6
IV. Définition des critères de jugement principaux.....	7
A. Initiation optimale du vaccin.....	7
B. Couverture vaccinale à un an .....	8
V. Analyse de données .....	9
VI. Stratégies d'analyse .....	9
<b>Résultats</b> .....	<b>11</b>
I. Etude de l'initiation de la vaccination.....	11
A. Population étudiée.....	11
B. Etude de l'initiation de la vaccination et de son administration optimale ..	13
II. Analyse de la couverture vaccinale à 1 an .....	14
A. Population étudiée .....	15
B. Calcul des taux de couverture vaccinale complète à un an pour chaque vaccin.....	17
C. Recherche d'un lien entre retard d'initiation de la vaccination et couverture vaccinale à 1 an .....	18
D. Recherche d'un lien entre initiation de la vaccination avant la sortie de néonatalogie et la couverture vaccinale à un an.....	19
E. Recherche de facteurs associés à une couverture vaccinale incomplète pour chaque vaccin .....	20
1. Vaccins DTPCaHib .....	20
2. Vaccin anti-pneumococcique .....	22
3. Vaccin anti-hépatite B .....	24
<b>Discussion</b> .....	<b>26</b>
I. Principaux résultats .....	26
II. Validité interne .....	27
III. Validité externe .....	28
IV. Perspectives .....	30
<b>Conclusion</b> .....	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>33</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>36</b>
Annexe 1 : Recommandations vaccinales tirées du BEH avril 2012.....	36
Annexe 2 : Recommandations spécifiques concernant la vaccination anti-pneumococcique tirées du BEH avril 2012 .....	37
Annexe 3 : Facteurs associés à l'initiation optimale de la vaccination en analyse univariée.....	38
Annexe 4 : Tableaux comparatifs des doses pour chaque vaccin .....	41

## RESUME

**Contexte:** L'enfant grand prématuré est particulièrement vulnérable aux infections qui peuvent être prévenues par la vaccination. Malgré cela, on observe fréquemment un retard vaccinal au sein de cette population. Notre objectif était d'étudier les pratiques vaccinales à un an chez les anciens grands prématurés.

**Méthode :** Notre population était issue de la cohorte EPIPAGE 2. Nous avons inclus tous les enfants éligibles au suivi à un an. Nous nous sommes intéressés de manière indépendante aux trois vaccins recommandés à cet âge : le DTPCaHib, le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin contre l'hépatite B. Le premier critère de jugement était l'initiation optimale de la vaccination chez les enfants grands prématurés, définie par l'absence de retard à la première injection. Notre deuxième critère de jugement était la couverture vaccinale complète à un an, définie selon les recommandations vaccinales en vigueur en 2012. A partir des caractéristiques relatives à l'état de santé de l'enfant, à son suivi et à son environnement, nous avons ensuite recherché des facteurs associés à une couverture vaccinale incomplète pour chaque vaccin. Nous avons enfin pris en compte les éventuels facteurs de confusion en réalisant un ajustement multiple par régression logistique.

**Résultats :** Concernant le DTPCaHib et la vaccination anti-pneumococcique, plus de 30% des grands prématurés recevaient la première injection en retard. A un an, 90% des anciens grands prématurés bénéficiaient d'une couverture vaccinale complète pour le DTPCaHib, 87% pour le vaccin anti-pneumococcique, et seulement 28% des enfants inclus bénéficiaient d'une couverture vaccinale complète pour le vaccin contre l'hépatite B. Pour le DTPCaHib, le faible niveau d'étude de la mère était un facteur associé à une couverture vaccinale incomplète. Pour le vaccin anti-pneumococcique, l'absence de suivi en PMI était associée à une moins bonne couverture vaccinale à un an.

**Conclusion :** Nos résultats mettent en évidence un retard dans l'initiation de la vaccination des enfants grands prématurés. La couverture vaccinale à un an est plutôt satisfaisante en dehors de la vaccination contre l'hépatite B. Une analyse plus globale et plus approfondie est nécessaire pour mieux comprendre les freins à la vaccination de ces enfants fragiles.

## INTRODUCTION

L'évaluation du taux de couverture vaccinale dans la population générale est un sujet relativement bien étudié. L'étude Vaccinoscopie® réalisée chaque année entre septembre et novembre constitue une des sources importantes sur la vaccination en France. Un article publié en 2013 rapporte l'évolution annuelle entre 2008 et 2011 de la couverture vaccinale des enfants de moins de 7 ans dans la population française. Dans cette population, le taux de couverture vaccinal (CV) était de 96% pour les cinq vaccins DTPCaHib (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, Haemophilus influenzae B) à 6 ans en 2010, de 92,7% pour le pneumocoque et seulement de 34,7% pour l'hépatite B (1). Cette étude ayant été menée avant la mise en place du nouveau calendrier vaccinal en 2013, une mise à jour a été publiée en 2015 (2). Ainsi, depuis l'instauration du nouveau calendrier vaccinal simplifié et le remboursement du vaccin hexavalent (qui comprend en plus des vaccins DTPCaHib, l'hépatite B) depuis 2008, 86% des enfants avaient reçus les 2 doses du vaccin DTPCaHib à 6 mois, 76% des enfants avaient reçu un schéma vaccinal complet pour le vaccin hexavalent à l'âge de 2 ans et 91% avaient reçu les 3 doses de vaccins anti pneumococcique recommandées à cet âge.

Peu d'études se sont intéressées à la couverture vaccinale de l'enfant grand prématuré (né avant 32 semaines d'âge gestationnel), alors même que ces enfants sont particulièrement fragiles et exposés aux infections. En France, plus de 10 000 grands prématurés sont pris en charge chaque année (3). En raison de l'immaturité de leur système immunitaire et d'un défaut relatif de transmission des anticorps maternels, ces enfants sont particulièrement vulnérables aux infections (4–6). Celles pouvant être prévenues par la vaccination les exposent, en outre, à un risque d'hospitalisation et de mortalité accru (7). En effet, plus de 20% des grands prématurés seront ré-hospitalisés au cours de la première année de vie et essentiellement pour des pathologies infectieuses, telles les infections respiratoires à virus respiratoire syncytial, à Bordetella pertussis et à pneumocoque (8).

En ce qui concerne la coqueluche, la majorité des hospitalisations et des décès qui y sont associés surviennent chez les enfants de moins de 3 mois (7). Une étude française rapporte que les prématurés représentent un tiers des coqueluches malignes avec un taux de mortalité de plus de 6% (9). Pour les infections invasives à pneumocoque, le risque relatif d'infection par les sérotypes vaccinaux est de 9,1 pour

les enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) (10). Concernant les méningites à *Haemophilus influenzae* B (Hib), une autre étude française qui recensait les cas de méningites à *Haemophilus influenzae* entre 2001 et 2006 a mis en évidence la prématurité comme premier facteur de risque de méningite à Hib (11).

La vitesse de maturation postnatale du système immunitaire des enfants prématurés est comparable à celle de l'enfant à terme (12). C'est pourquoi il est actuellement recommandé d'initier la vaccination des enfants prématurés en milieu hospitalier à 2 mois d'âge réel sans tenir compte de l'âge corrigé (13).

Le nouveau calendrier vaccinal en vigueur en France depuis 2013 (14), aborde peu la question de la vaccination chez le grand prématuré. Il recommande de maintenir 3 doses de primo-vaccination pour le pneumocoque mais ne donne pas d'autres recommandations pour les autres vaccins.

Le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) s'est prononcé récemment pour maintenir une primo-vaccination à 3 doses à 2, 3 et 4 mois pour le vaccin hexavalent et le vaccin anti-pneumococcique chez les enfants nés avant 33 SA. Il est également recommandé d'initier la vaccination sous monitoring cardiorespiratoire pendant 48h avant la sortie de l'hôpital. Il est possible d'avancer la première injection à 6 semaines si la sortie d'hospitalisation en dépend (15).

Plusieurs études ont montré qu'en dépit des recommandations actuelles, on observe un retard dans la couverture vaccinale des enfants prématurés (16–19). Une récente étude menée dans la région Pays de la Loire rapporte un taux de vaccination bien inférieur à celui de l'enfant à terme. En effet, seulement 67% des enfants avaient reçu un schéma complet à 24 mois pour le DTTPCaHib, 36% pour le pneumocoque et 22% pour l'hépatite B (19).

Le retard vaccinal allonge la période de vulnérabilité de ces enfants notamment vis à vis de la coqueluche (7). Pourtant, dès la première dose du vaccin on observe déjà une protection partielle contre la maladie (20). L'enjeu est donc majeur pour ces enfants particulièrement vulnérables face à cette infection et susceptibles de présenter des formes graves (7).

La réticence des parents et également très souvent des équipes médicales à vacciner les enfants prématurés en fonction de leur âge gestationnel s'explique par une croyance erronée que l'âge gestationnel ou le faible poids influencent la sécurité et l'efficacité des vaccins et exposent ces enfants à un risque élevé d'effets

indésirables (16,21,22). Pourtant, plusieurs études ont montré une réponse à la vaccination suffisante chez les enfants prématurés ou de faible poids de naissance (6,13,21,23). Une récente étude a montré l'absence d'augmentation des effets secondaires liés à la vaccination chez ces mêmes enfants (24). Par ailleurs, deux études ont mis en évidence que l'initiation de la vaccination en milieu hospitalier avant la sortie des enfants prématurés améliorait leur couverture vaccinale ultérieure (19,25).

La cohorte EPIPAGE2 (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels 2) est une cohorte nationale française débutée en mars 2011 et incluant toutes les naissances survenues entre 22 et 34 SA. La question de la vaccination était abordée dans le questionnaire initial rempli en néonatalogie et également dans le questionnaire adressé aux parents lorsque leurs enfants avaient atteint l'âge de 1 an. Il nous paraissait intéressant de profiter de cette cohorte nationale pour étudier les pratiques vaccinales en France chez les enfants grands prématurés.

A partir des données initiales d'EPIPAGE2, nous avons effectué une étude préliminaire afin de calculer le taux de non-vaccination des grands prématurés à la sortie d'hospitalisation et nous avons ensuite recherché des facteurs associés à cette non vaccination. Nous avons analysé 1697 enfants nés entre 24 et 31 SA et hospitalisés au moins 2 mois. Nous avons mis en évidence que plus de 13% des enfants sortaient d'hospitalisation à 2 mois sans avoir été vacciné et que plus de 28% des enfants sortaient sans avoir reçu la vaccination contre l'hépatite B. On notait de grandes disparités régionales concernant les pratiques vaccinales. Nous avons constaté que l'âge gestationnel élevé, l'absence de dysplasie broncho-pulmonaire et d'anomalies congénitales étaient des facteurs associés à la non vaccination de ces enfants grands prématurés. Les enfants potentiellement moins fragiles semblaient être moins souvent vaccinés avant leur sortie d'hospitalisation.

Dans la suite de cette partie de l'analyse l'objectif de notre travail était d'évaluer la couverture vaccinale durant la première année chez le grand prématuré dans la cohorte EPIPAGE2.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **I. Population**

Notre population provenait de la cohorte EPIPAGE2 (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels 2). Cette étude de cohorte française de suivi des grands prématurés avait été menée entre mai et décembre 2011 dans 280 services de néonatalogie de France. Le protocole de cette étude était décrit sur le site internet de l'unité Inserm 953 (26). Les naissances entre 22 et 34 SA étaient incluses. La première étape de suivi à 1 an avait débuté en Avril 2012. Tous les enfants sortis vivants du service de néonatalogie, dont les familles avaient été informées des modalités de suivi et n'avaient pas signifié de refus explicite pour leur participation au suivi, étaient inclus. Parmi les 4 466 enfants éligibles pour le suivi, 96% des familles avaient accepté de participer : 4 277 enfants étaient donc inclus dans cette étape.

Autour du premier anniversaire de l'enfant, un questionnaire était adressé aux parents par la coordination régionale. Ce questionnaire pouvait être rempli par les parents en ligne sur internet ou sur papier et avec l'aide du carnet de santé.

Au total, 3678 questionnaires avaient été envoyés aux parents et inclus dans la base de données EPIPAGE2 à un an.

### **II. Aspects réglementaires**

Pour cette étude, les avis favorables de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et du comité de protection des personnes (CPP) étaient obtenus. L'ensemble des données était recueilli après consentement éclairé des parents.

### III. Mesures de variables

A partir des données de la littérature, de plusieurs études ayant déjà recherché les facteurs associés à la vaccination de l'enfant prématuré ou à terme, nous avons identifié les variables susceptibles d'influencer la vaccination (16,17,25,27,28).

Nous les avons ensuite classées en 3 catégories selon qu'elles reflétaient l'état de santé de l'enfant, son suivi ou ses conditions de vie.

Les données concernant la période néonatale étaient recueillies par le personnel médical à partir de questionnaires standardisés. L'âge au moment du remplissage du questionnaire était reporté en jours. L'âge gestationnel était calculé à partir du dernier jour des règles et des données de l'échographie précoce. Il était mesuré en semaines d'aménorrhées révolues et réparti dans les classes suivantes : 24-27 SA (extrême prématurité), 28-30 SA et 30-31 SA (grande prématurité). Le poids de naissance était réparti en 2 catégories, inférieur à 1000g (extrême faible poids de naissance) et supérieur à 1000g. La dysplasie broncho-pulmonaire était définie cliniquement par la persistance d'une oxygénodépendance ou d'un soutien respiratoire à 36 SA.

Un auto-questionnaire avait été adressé aux parents lorsque l'enfant avait atteint l'âge de 1 an afin de collecter des informations sur l'enfant et sa famille. Les informations sur l'enfant concernaient sa prise en charge médicale depuis le retour à domicile (hospitalisations, consultations, vaccins, traitements), sa croissance, son état de santé, son développement, son sommeil, son alimentation, ses conditions de garde. La situation familiale et professionnelle des parents était également détaillée pour mieux connaître l'environnement de l'enfant.

Les données concernant la première année de vie étaient renseignées par les parents à l'aide du carnet de santé. Le nombre d'hospitalisations correspondait au nombre d'hospitalisations non programmées de plus de 24h depuis la sortie. La présence d'une maladie chronique respiratoire était définie par le recours à l'hospitalisation pour un problème respiratoire ou l'instauration d'un traitement de fond à visée respiratoire.

Concernant le suivi de l'enfant, on individualisait le suivi par un pédiatre de celui assuré par un médecin généraliste seul. On distinguait les enfants ayant consulté deux fois ou moins aux urgences de ceux ayant consulté plus de deux fois. On notait également si l'enfant était suivi dans un centre d'action médico social précoce

(CAMSP), par un service de protection maternelle et infantile (PMI) ou en néonatalogie.

Concernant les conditions de vie de l'enfant, on distinguait le mode de garde par un membre de la famille, qui pouvait alors être assuré par un des deux parents ou un autre membre de la famille, de celui en collectivité, qui regroupait le recours aux assistantes maternelles, aux crèches ou à un autre mode de garde. L'influence de la fratrie, définie par la présence d'un autre enfant au domicile, était mesurée. Le niveau d'étude de la mère était séparé en quatre catégories : niveau collège, niveau lycée sans obtention du baccalauréat, niveau inférieur à bac+2 et niveau supérieur à bac+2. La situation professionnelle des parents était caractérisée par l'absence ou non d'un emploi rémunéré chez chacun des deux parents. Les revenus mensuels incluaient toutes les sources d'argent perçues chaque mois par le couple et étaient catégorisés en trois paliers : moins de 1500 €, entre 1500 € et 3000 € et plus de 3000 € par mois. Concernant la couverture sociale des parents, nous avons séparé les bénéficiaires de la sécurité de sociale, de la couverture maladie universelle, de l'aide médicale d'état et ceux ne bénéficiant d'aucune couverture sociale.

## **IV. Définition des critères de jugement principaux**

### **A. Initiation optimale du vaccin**

Dans un premier temps, nous avons étudié l'initiation de la vaccination chez les enfants prématurés en prenant en compte l'âge auquel ils avaient reçu la première dose de chaque vaccin.

Pour chaque vaccin, nous avons défini une initiation optimale de la vaccination. En effet, l'initiation de la vaccination était définie comme optimale :

- si l'enfant avait reçu au moins une dose du vaccin
- et que la première injection avait été effectuée selon les recommandations vaccinales françaises en vigueur en 2012 (Annexe 1) (29)
- et sans retard vaccinal.

Le retard vaccinal était défini pour chaque vaccin à partir des données de la littérature (16,30–33). Ainsi pour le DTTPCaHib et le vaccin anti-pneumococcique, le retard vaccinal était défini par une première injection effectuée 15 jours après la date recommandée, c'est à dire après le 75<sup>ème</sup> jour de vie de l'enfant. Concernant le vaccin contre l'hépatite B, nous avons défini le retard vaccinal par une première injection effectuée 30 jours après la date recommandée, c'est à dire après le 90<sup>ème</sup> jour de vie de l'enfant.

## **B. Couverture vaccinale à un an**

Dans un deuxième temps, à partir des recommandations du calendrier vaccinal en vigueur en 2012 (29) et des recommandations spécifiques relatives à l'enfant prématuré, nous avons étudié la couverture vaccinale à un an en fonction du nombre de doses reçues pour chaque vaccin.

Pour le DTTPCaHib la couverture vaccinale était considérée comme complète à un an si l'enfant avait reçu 3 injections. Le questionnaire à 1 an ayant pu être rempli jusqu'aux 2 ans pour certains enfants, nous avons considéré que l'enfant de plus de 16 mois pouvait avoir reçu 4 injections du vaccin DTTPCaHib et nous avons admis dans ce cas là, la couverture vaccinale complète si l'enfant avait reçu 4 injections. Nous avons appliqué le même raisonnement concernant la vaccination contre l'hépatite B.

Pour le vaccin anti-pneumococcique, en 2012, le haut conseil de la santé publique recommandait d'administrer, en plus des 3 injections à 2, 3 et 4 mois, un rappel entre 12 et 15 mois (annexe 2) (29). Nous avons donc considéré la couverture vaccinale complète si l'enfant avait reçu 3 ou 4 injections du vaccin anti-pneumococcique à l'âge de un an.

Lorsque le nombre de doses reporté sur le questionnaire était supérieur à 3 ou supérieur à 4 en l'absence des spécificités pour chaque vaccin rapportées ci-dessus, les réponses étaient considérées comme erronées et exclues de l'analyse.

Nous avons ensuite recherché un lien entre le retard vaccinal à la première injection et la couverture vaccinale complète à un an en analyse univariée puis en analyse multivariée.

Deux études récentes ayant mis en évidence que l'initiation de la vaccination en milieu hospitalier avant la sortie des enfants prématurés améliorait leur couverture vaccinale ultérieure (19,25). Nous avons considéré que la vaccination avait été initiée avant la sortie d'hospitalisation si les enfants âgés de 2 mois ou plus avaient reçu une injection pour chaque vaccin avant leur sortie d'hospitalisation.

Enfin pour chaque vaccin (DTPCaHib, anti-pneumococcique et anti-hépatite B), nous avons recherché les facteurs qui pouvaient être associés à une couverture vaccinale incomplète à partir des données concernant l'état de santé de l'enfant, son suivi et ses conditions de vie.

## V. Analyse de données

Les analyses statistiques étaient réalisées avec les logiciels Stata 13 et SAS. L'analyse univariée permettait de rechercher indépendamment pour chaque variable un lien avec la variable à expliquer. Les variables qualitatives étaient comparées à l'aide d'un test du Khi-deux, et les variables quantitatives à l'aide d'un test t de comparaison de moyennes. Concernant les variables qualitatives lorsque les effectifs attendus étaient inférieurs à 5, le test du Khi-deux était remplacé par un test de Fisher exact. Le degré de significativité était fixé à  $p < 0,05$ .

Les variables associées avec un seuil de significativité  $p$  inférieur à 0,20 étaient retenues pour une analyse multivariée par une régression logistique pas à pas descendante. Cette méthode permettait d'analyser l'effet de chaque variable indépendamment des autres variables de confusion. La méthode de sélection pas à pas permettait de ne prendre en compte dans le modèle final que les variables ayant un impact significatif sur la régression. Les résultats ajustés étaient exprimés par le calcul d'un odds ratio ajusté (OR), encadré d'un intervalle de confiance à 95%.

## VI. Stratégies d'analyse

Pour chacun des 3 vaccins, nous avons procédé en 5 étapes :

- Étape n°1 : Etude de l'initiation vaccinale et de son caractère optimal
  - Calcul des taux d'initiation de la vaccination

- Calcul des taux d'initiation optimale (sans retard)
- Recherche des facteurs liés à une vaccination retardée
- Étape n° 2 : Calcul des taux de couverture vaccinale complète à un an pour chaque vaccin
- Étape n° 3 : Recherche d'un lien entre retard d'initiation de la vaccination et couverture vaccinale à un an
- Étape n° 4 : Recherche d'un lien entre initiation de la vaccination (avec ou sans retard) avant la sortie de néonatalogie et la couverture vaccinale à un an
- Étape n° 5 : Pour chaque vaccin (DTPCaHib, anti-pneumococcique, anti-hépatite B), recherche de facteurs associés à une couverture vaccinale incomplète.

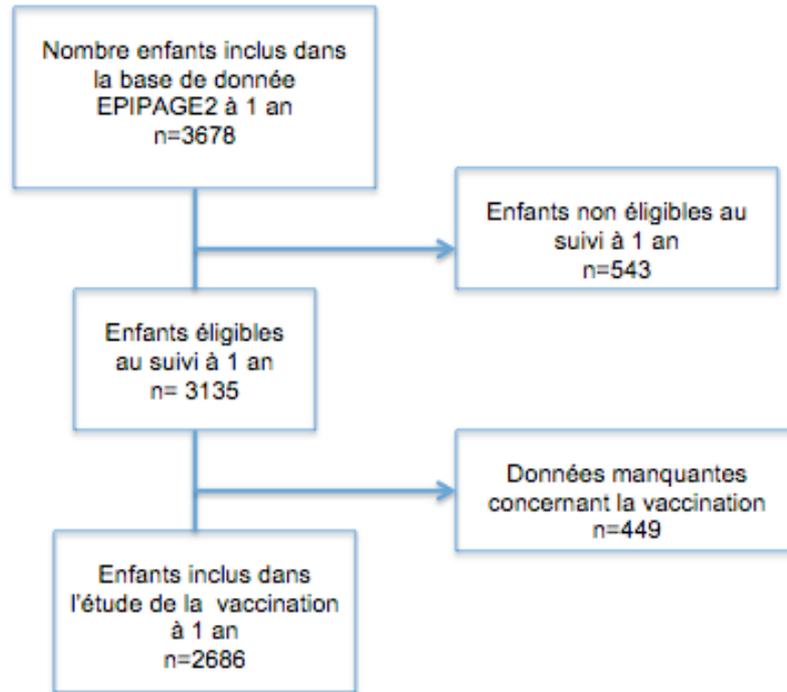
## RESULTATS

### I. Etude de l'initiation de la vaccination

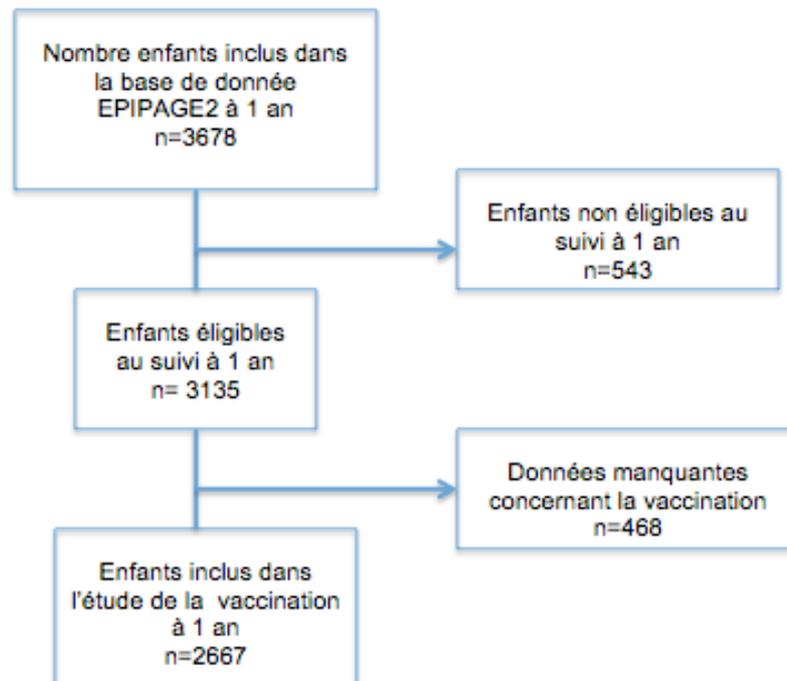
Pour cette première analyse, nous avons étudié pour chaque vaccin, l'initiation de la vaccination chez les enfants grands prématurés en prenant en compte l'âge auquel ils avaient reçu la première dose de chaque vaccin.

#### A. Population étudiée.

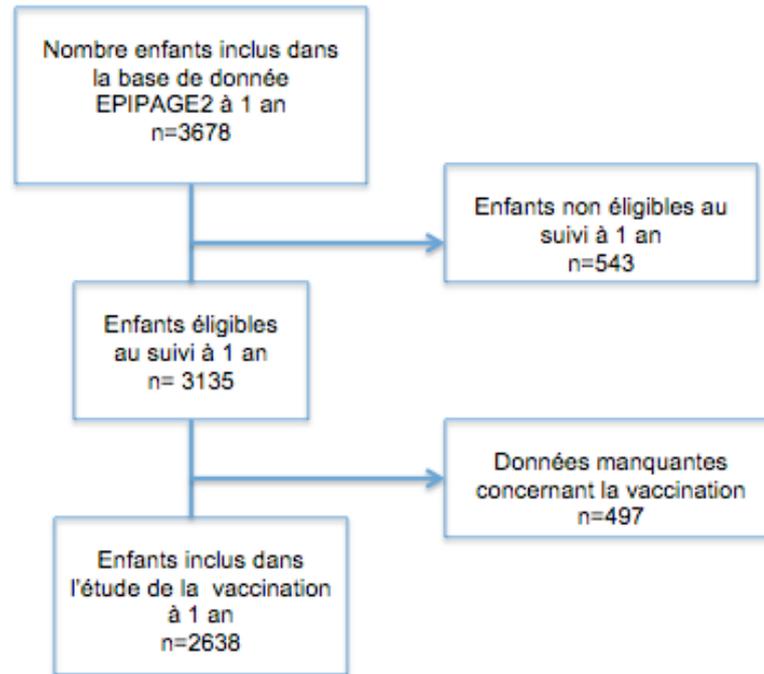
Nous avons établi un diagramme de flux des patients pour chaque vaccin (figures 1, 2, 3). 3678 enfants étaient initialement inclus dans la base de données EPIPAGE2. 525 enfants étaient exclus du suivi à 1 an soit parce qu'ils étaient décédés en néonatalogie (n=404) soit parce que les parents avaient refusé le suivi à 1 an (n=121). Dix huit enfants étaient décédés entre la sortie de néonatalogie et la réalisation du questionnaire à 1 an. Il y avait donc 3135 enfants finalement éligibles au suivi à 1 an. Pour chaque vaccin, les données manquantes concernant la vaccination excluaient des enfants de l'analyse. On retrouvait un nombre important de données manquantes concernant la question de la vaccination.



**Figure 1 : Diagramme de flux des patients pour les vaccins DTPCaHib**



**Figure 2 : Diagramme de flux des patients pour le vaccin anti-pneumococcique**



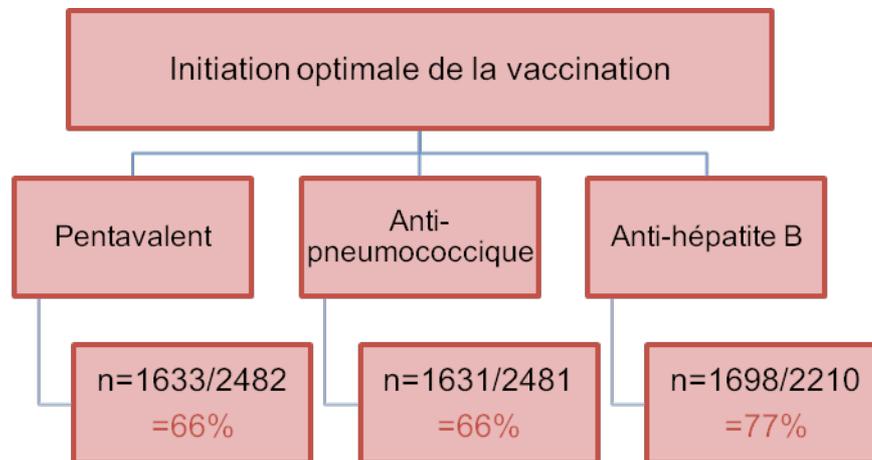
**Figure 3: Diagramme de flux des patients pour le vaccin anti-hépatite B**

## B. Etude de l'initiation de la vaccination et de son administration optimale

Concernant les vaccins DTPCaHib, parmi les 2686 enfants inclus, 99% (n=2652) avaient reçu au moins une dose de vaccin DTPCaHib. Pour le vaccin anti-pneumococcique, parmi les 2667 enfants inclus, 99% (n=2629) avaient reçu au moins une dose de vaccin anti-pneumococcique. Pour le vaccin contre l'hépatite B, parmi les 2638 enfants inclus, 89% (n=2339) avaient reçu au moins une dose du vaccin contre l'hépatite B.

A partir des données disponibles pour chaque vaccin, nous avons ensuite étudié l'initiation optimale de la vaccination en tenant compte de l'âge à la première injection (figure 4). L'âge à la première injection du DTPCaHib n'était pas renseigné dans 170 questionnaires, celui à la première injection du vaccin anti-pneumococcique ne l'était pas dans 148 questionnaires et celui à la première injection du vaccin anti-hépatite B ne l'était pas non plus dans 129 questionnaires. Pour les vaccins DTPCaHib et anti-pneumococcique, parmi les 99% d'enfants vaccinés, seulement 66% d'entre eux avaient reçu leur première injection sans retard

vaccinal. En ce qui concerne le vaccin contre l'hépatite B, parmi les 89% d'enfants vaccinés, 77% avaient reçu leur première injection sans retard.



**Figure 4 : Initiation optimale de la vaccination pour chacun des 3 vaccins.**

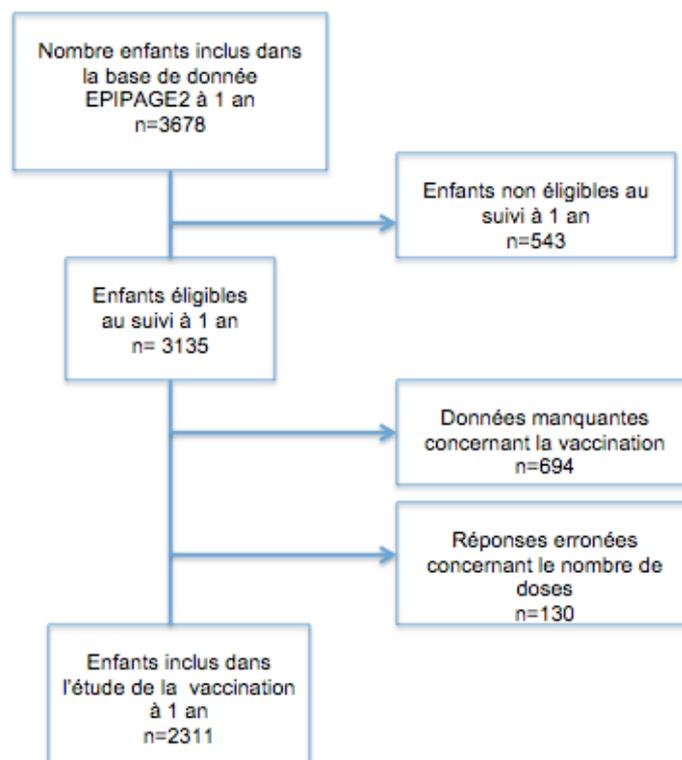
Nous avons ensuite recherché quels facteurs étaient liés à la vaccination optimale. Les résultats de l'analyse univariée sont présentés en annexe 3. Nous avons mis en évidence des résultats identiques pour les 3 vaccins. L'initiation de la vaccination n'était pas optimale chez les enfants grands prématurés dont les conditions socio-économiques des familles étaient défavorables (niveau d'étude plus faible chez la mère, absence d'activité professionnelle chez les deux parents, revenus mensuels plus faibles et couverture sociale moins bonne). Par ailleurs, les enfants gardés par un membre de la famille avaient une moins bonne initiation de la vaccination que les enfants gardés en collectivité. On remarquait également que les enfants porteurs d'une dysplasie bronchopulmonaire étaient vaccinés avec plus de retard.

## II. Analyse de la couverture vaccinale à 1 an

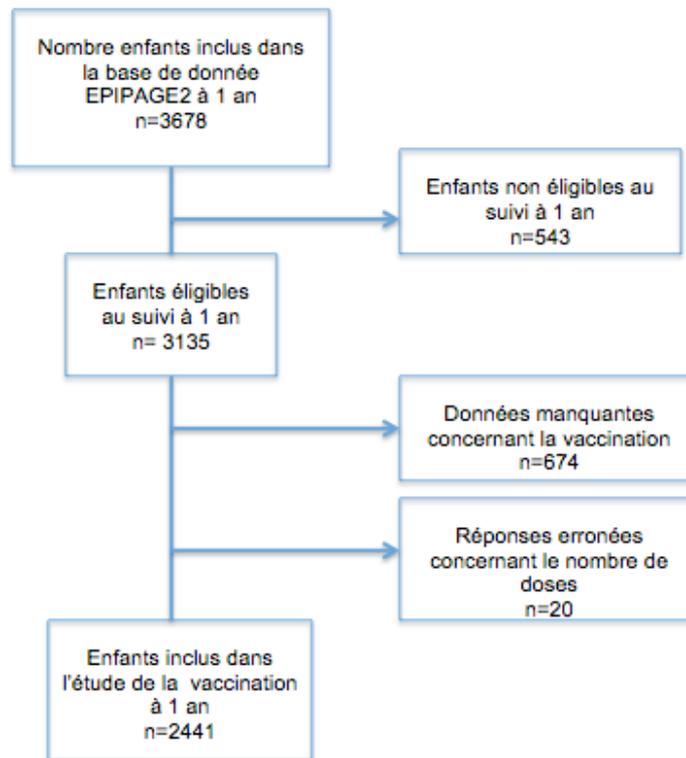
Pour cette seconde partie, nous avons étudié la couverture vaccinale à un an pour chaque vaccin en fonction du nombre approprié de doses reçues.

## A. Population étudiée

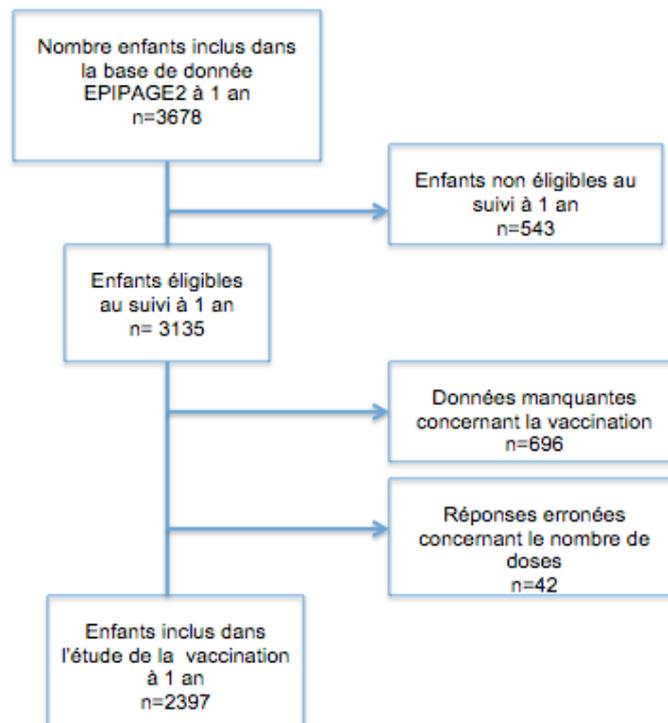
Nous avons établi un diagramme de flux des patients pour chaque vaccin (figures 5, 6, 7). Initialement 3135 enfants étaient finalement éligibles au suivi à 1 an. Pour cette analyse, on notait un nombre important de données manquantes concernant la vaccination, soit parce que la question de la vaccination n'était pas renseignée, soit parce que le nombre de doses n'était pas reporté dans le questionnaire. Lorsque le nombre de doses reporté sur le questionnaire était supérieur à 3 ou supérieur à 4 en l'absence des spécificités pour chaque vaccin rapportées ci-dessus, les réponses étaient considérées comme erronées et exclues de l'analyse.



**Figure 5 : diagramme de flux de patient pour les vaccins DTPCaHib**



**Figure 6 : diagramme de flux de patient pour le vaccin anti-pneumococcique**



**Figure 7 : diagramme de flux de patient pour le vaccin anti-hépatite B**

Pour chaque vaccin, nous avons comparé les caractéristiques des enfants inclus et non inclus dans l'analyse. Les résultats étaient similaires pour les trois vaccins. Il n'existait pas de différence significative concernant les caractéristiques néonatales (âge gestationnel, poids de naissance, dysplasie broncho-pulmonaire) entre les deux groupes. En revanche, les caractéristiques socio-économiques des familles des deux groupes n'étaient pas comparables. Concernant la population exclue de l'analyse en raison du critère de jugement manquant, les conditions socio-économiques des familles (emploi, revenu, niveau d'études, couverture sociale) étaient significativement moins favorables que celles des familles des enfants inclus dans l'analyse.

Dans moins de 5% des cas les parents avaient répondu un nombre excessif de doses reçues. Nous avons cherché des explications à ces données erronées. Nous avons donc comparé les caractéristiques des enfants ayant reçu un nombre de dose potentiellement juste, c'est à dire :

- pour les vaccins DTPCaHib et anti-hépatite B : 3 doses ou moins ou 4 doses si l'enfant avait reçu la 4<sup>ème</sup> injection entre 16 et 24 mois
- pour le vaccin anti-pneumococcique : 4 doses ou moins doses avant l'âge de 24 mois.

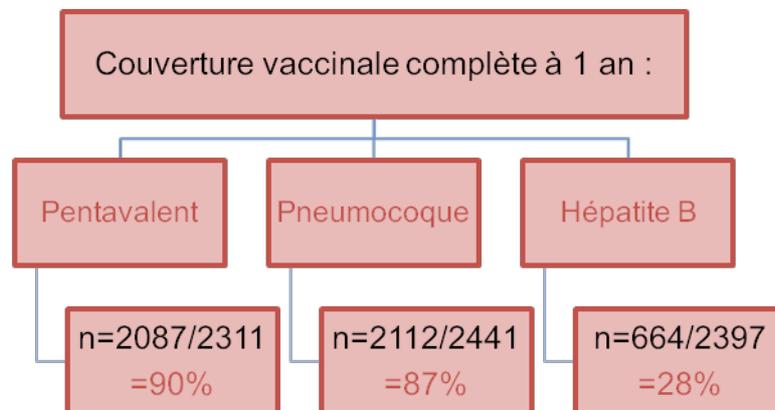
à celles des enfants ayant reçu un nombre de doses déclaré par les parents qui paraissait incorrect.

Les résultats sont représentés sous forme de tableau en annexe 4. Parmi les réponses qui paraissaient erronées, on remarquait un taux de Synagis® plus important. On notait également un niveau socio-économique qui paraissait significativement plus faible parmi les réponses erronées.

## **B. Calcul des taux de couverture vaccinale complète à un an pour chaque vaccin**

Concernant les vaccins DTPCaHib, parmi les 2311 enfants inclus dans l'analyse, 90% avaient reçu 3 injections ou 4 injections si ils avaient entre 16 et 24 mois. Pour le pneumocoque, parmi les 2441 enfants inclus, 87% d'entre eux avaient reçu 3 ou 4 doses de vaccin anti-pneumococcique. En revanche, seuls 28% des

enfants avaient reçu une couverture vaccinale complète à un an pour le vaccin contre l'hépatite B (figure 8).



**Figure 8 : Couverture vaccinale complète à 1 an pour chacun des 3 vaccins.**

Parmi les enfants non vaccinés contre l'hépatite B (n=1733), seulement 208 parents ont précisé les raisons de non vaccination de leur enfant : 44% (n=92) des parents rapportaient que la vaccination contre l'hépatite B ne leur avait pas été proposée par leur médecin, 4% (n=7) que la vaccination contre l'hépatite B leur avait été déconseillée par leur médecin et 52% (n=109) se disaient contre la vaccination anti-hépatite B.

### **C. Recherche d'un lien entre retard d'initiation de la vaccination et couverture vaccinale à 1 an**

A partir des résultats obtenus pour chaque vaccin, nous avons ensuite recherché l'influence du retard à l'initiation de la vaccination sur la couverture vaccinale à un an.

Tableau 1 : Lien entre le retard vaccinal à la première injection et la couverture vaccinale à un an.

		CV complète	CV incomplète	OR (IC95%) p
<b>Retard vaccinal 1<sup>ère</sup> injection :</b>				
• DTPCaHib	n (%)	678 (33)	85 (45)	0,6 (0,4-0,8)*
• Anti-pneumococcique	n (%)	675 (32)	136 (48)	0,5 (0,4-0,7)*
• Anti-hépatite B	n (%)	140 (21)	331 (23)	0,9 (0,7-1,1)

\* p&lt;0,05

On mettait en évidence un lien significatif entre le retard vaccinal à la première injection et la couverture vaccinale complète à un an (tableau 1) pour le vaccin DTPCaHib et l'anti-pneumococcique. En effet, la couverture vaccinale à un an pour le DTPCaHib (OR=0,6 (IC95% 0,4-0,8), p<0,05) ou pour le vaccin anti-pneumococcique (OR=0,5 (IC95% 0,4-0,7), p<0,05) était moins bonne chez les enfants ayant reçu la première injection en retard.

Après prise en compte des facteurs de confusion par régression logistique, il n'y avait plus de lien significatif entre le retard vaccinal à la première injection et la couverture vaccinale à un an.

#### **D. Recherche d'un lien entre initiation de la vaccination avant la sortie de néonatalogie et la couverture vaccinale à un an**

Nous avons ensuite recherché un lien entre l'initiation de la vaccination en milieu hospitalier au cours de la période néonatale et la couverture vaccinale complète à un an. Nous avons considéré que la vaccination avait été initiée avant la sortie d'hospitalisation si les enfants âgés de 2 mois ou plus avaient reçu une injection pour chaque vaccin avant leur sortie d'hospitalisation.

En analyse univariée (tableau 2), nous avons mis en évidence que la couverture vaccinale à un an était plus souvent complète lorsque l'initiation de la vaccination anti-pneumococcique (OR=5,3 (IC95% 3-9,4), p<0,05) et anti-hépatite B (OR=1,5 (IC95% 1,1-2,2), p<0,05) avaient eu lieu avant la sortie d'hospitalisation. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de couverture vaccinale pour l'initiation du vaccin DTPCaHib avant la sortie d'hospitalisation.

Tableau 2 : Lien entre l'initiation de la vaccination avant la sortie de néonatalogie et la couverture vaccinale à un an.

		CV complète	CV incomplète	OR (IC95%) p
<b>Initiation de la vaccination en milieu hospitalier</b>				
• DTPCaHib	n (%)	1028 (97)	106 (95)	1,8 (0,7-4,4)
• Anti-pneumococcique	n (%)	1065 (97)	106 (84)	5,3 (3-9,4)*
• Anti-hépatite B	n (%)	324 (88)	667 (82)	1,5 (1,1-2,2)*

\* p<0,05

Après prise en compte des facteurs de confusion par régression logistique, ces associations n'étaient plus significatives.

## E. Recherche de facteurs associés à une couverture vaccinale incomplète pour chaque vaccin

Pour chaque vaccin, nous avons ensuite recherché l'influence des caractéristiques relatives à l'état de santé de l'enfant, à son suivi et aux conditions socio-économiques de sa famille, sur la couverture vaccinale complète à un an.

### 1. Vaccins DTPCaHib

En analyse univariée (tableau 3), nous avons mis en évidence que l'état de santé de l'enfant n'influait pas de manière significative la couverture vaccinale à un an. En ce qui concerne le suivi de l'enfant, on remarquait que le fait d'être suivi par un pédiatre améliorait de manière significative la couverture vaccinale. Par rapport aux conditions de vie de l'enfant et de son entourage, le faible niveau d'étude des mères, les revenus mensuels également plus faibles et une moins bonne couverture sociale étaient retrouvés significativement plus souvent chez les enfants dont la couverture vaccinale était incomplète.

Tableau 3 : facteurs associés à la couverture vaccinale à un an pour les vaccins DTPCaHib

		CV complète n=2087	CV incomplète n=224	OR (IC95%) p
<b>ETAT DE SANTE</b>				
<b>Age gestationnel</b>				
• <28 SA	n (%)	550 (26)	60 (27)	1 (0,7-1,4)
• 28 à 30 SA	n (%)	988 (48)	110 (49)	1
• 31 et 32 SA	n (%)	549 (26)	54 (24)	1,1 (0,8-1,6)
<b>Poids de naissance</b>				
• <1000 g	n (%)	618 (30)	68 (30)	1
• >1000 g	n (%)	1445 (70)	155 (70)	1 (0,8-1,4)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire</b>	n (%)	261 (13)	21 (10)	1,4 (0,9-2,2)
<b>Maladie chronique respiratoire</b>	n (%)	640 (31)	60 (27)	1,2 (0,9-1,6)
<b>Nombre d'hospitalisations</b>				
• ≤2	n (%)	748 (36)	75 (33)	1
• >2	n (%)	1339 (64)	149 (67)	0,9 (0,7-1,2)
<b>SUIVI</b>				
<b>Suivi en médecine libérale</b>				
• Pédiatre	n (%)	1985 (96)	201 (91)	1*
• Médecin généraliste seul	n (%)	82 (4)	17 (8)	0,5 (0,2-0,8)
• Absence de suivi régulier	n (%)	10 (<1)	2 (1)	0,5 (0,1-2,3)
<b>Nombre de cs aux urgences</b>				
• ≤2	n (%)	649 (31)	63 (28)	1
• >2	n (%)	1438 (69)	161 (72)	0,9 (0,6-1,2)
<b>Suivi PMI</b>	n (%)	530 (27)	55 (26)	1,1 (0,8-1,5)
<b>Suivi CAMSP</b>	n (%)	542 (28)	51 (26)	1,2 (0,8-1,6)
<b>Suivi néonatalogie</b>	n (%)	1150 (58)	127 (60)	1 (0,7-1,3)
<b>CONDITIONS DE VIE</b>				
<b>Age moyen de la mère</b>	moy (ET)	30,2 (±5,7)	28,5 (±5,4)	p=0,17
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	n (%)	2003 (98)	214 (98)	1
• autre langue	n (%)	29 (2)	4 (2)	1,2 (0,8-1,6)
<b>Mode de garde</b>				
• membre de la famille	n (%)	1232 (66)	138 (69)	1
• collectivité	n (%)	629 (34)	61 (31)	1,2 (0,8-1,6)
<b>Fratrie</b>	n (%)	1312 (63)	131 (59)	1,2 (0,9-1,6)
<b>Niveau d'études de la mère</b>				
• niveau collègue	n (%)	466 (23)	45 (20)	0,7 (0,5-1)
• niveau lycée	n (%)	554 (27)	77 (35)	0,7 (0,5-1,1)
• ≤ Bac + 2ans	n (%)	440 (22)	57 (26)	1*
• > Bac + 2 ans	n (%)	590 (29)	41 (19)	1,4 (0,9-2,2)
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	n (%)	440 (21)	56 (25)	0,8 (0,6-1,1)
• mère sans emploi	n (%)	1163 (57)	139 (62)	0,8 (0,6-1)
<b>Revenus mensuels des parents</b>				
• < 1500 €	n (%)	360 (18)	53 (27)	1*
• entre 1500€ et 3000€	n (%)	885 (46)	95 (49)	1,4 (1-2)
• >3000€	n (%)	670 (35)	47 (24)	2,1 (1,4-3,2)
<b>Couverture sociale des parents</b>				
• Sécurité sociale	n (%)	1684 (83)	157 (73)	1*
• CMU	n (%)	305 (15)	48 (22)	0,6 (0,4-0,8)
• AME	n (%)	17 (1)	2 (1)	0,8 (0,2-3,5)
• aucune	n (%)	19 (1)	8 (4)	0,2 (0,1-0,5)

\* p&lt;0,05

Après prise en compte des facteurs de confusion par une analyse multivariée (tableau 4), nous avons mis en évidence que seul le plus faible niveau d'étude de la mère était en lien avec une couverture vaccinale incomplète à un an pour le vaccin DTPCaHib. En effet, les enfants dont les mères avaient un niveau scolaire supérieur à bac + 2 ans avaient une meilleure couverture vaccinale pour le vaccin DTPCaHib (OR couverture vaccinale incomplète=0,5 (IC95% 0,3-0,8)).

Tableau 4 : facteurs associés à la couverture vaccinale à un an pour les vaccins DTPCaHib en analyse multivariée

	<b>CV incomplète ORaj (IC 95%)</b>
<b>Niveau d'étude de la mère :</b>	
• niveau collège	1,1 (0,8-1,6)
• niveau lycée	1
• ≤ Bac + 2ans	0,7 (0,5-1,1)
• > Bac + 2ans	0,5 (0,3 - 0,8)

## 2. Vaccin anti-pneumococcique

En analyse univariée (tableau 5), nous avons mis en évidence que les enfants dont l'âge gestationnel ou le poids de naissance (OR=0,6 (IC95% 0,5-0,8),  $p < 0,05$ ) étaient plus élevés étaient moins bien vaccinés. On remarquait également que les enfants suivis par un pédiatre avaient une meilleure couverture vaccinale à un an par rapport à ceux suivis par un médecin généraliste seul (OR=0,2 (IC95% 0,1-0,3),  $p < 0,05$ ). Les conditions socio-économiques étaient significativement plus défavorables chez les enfants dont la couverture vaccinale était incomplète. En effet, l'absence d'emploi d'un des deux parents, le moins bon niveau d'étude de la mère, les revenus plus faibles et la moins bonne couverture sociale étaient des facteurs associés à une couverture incomplète. Les enfants gardés en collectivité (OR= 1,9 (IC95% 1,4-2,6),  $p < 0,05$ ) avaient une meilleure couverture vaccinale à un an que ceux gardés par un membre de la famille.

Tableau 5 : facteurs associés à la couverture vaccinale à un an pour le vaccin anti-pneumococcique

		CV complète n=2112	CV incomplète n=329	OR (IC95%) p
<b>ETAT DE SANTE</b>				
<b>Age gestationnel</b>				
• <28 SA	n (%)	578 (27)	66 (20)	1,4 (1-1,9)
• 28 à 30 SA	n (%)	1008 (48)	157 (48)	1*
• 31 et 32 SA	n (%)	526 (25)	106 (32)	0,8 (0,6-1)
<b>Poids de naissance</b>				
• <1000 g	n (%)	658(31)	71 (22)	1*
• >1000 g	n (%)	1434 (69)	252 (78)	0,6 (0,5-0,8)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire</b>	n (%)	264 (13)	29 (9)	1,5 (1-2,2)
<b>Maladie chronique respiratoire</b>	n (%)	652 (31)	87 (26)	1,2 (1-1,6)
<b>Nombre d'hospitalisations</b>				
• ≤2	n (%)	763(36)	103 (31)	1
• >2	n (%)	1349 (64)	226 (69)	0,8 (0,6-1)
<b>SUIVI</b>				
<b>Suivi en médecine libérale</b>				
• Pédiatre	n (%)	2031 (97)	280 (86)	1*
• Médecin généraliste seul	n (%)	62 (3)	41 (13)	0,2 (0,1-0,3)
• Absence de suivi régulier	n (%)	8 (<1)	4 (1)	0,3 (0,1-0,9)
<b>Nombre de cs aux urgences</b>				
• ≤2	n (%)	672 (32)	86 (26)	1*
• >2	n (%)	1440 (68)	243 (74)	0,8 (0,6-1)
<b>Suivi PMI</b>	n (%)	549 (28)	75 (24)	1,2 (0,9-1,6)
<b>Suivi CAMSP</b>	n (%)	562 (29)	69 (23)	1,4 (1-1,8)*
<b>Suivi néonatalogie</b>	n (%)	1176 (58)	177 (57)	1 (0,8-1,3)
<b>CONDITIONS DE VIE</b>				
<b>Age moyen de la mère</b>	moy (ET)	30,2 (±5,7)	28,7 (±6,2)	p <0,05
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	n (%)	2036 (98)	308 (96)	1*
• autre langue	n (%)	35 (2)	13 (4)	0,4 (0,2-0,8)
<b>Mode de garde</b>				
• membre de la famille	n (%)	1221 (65)	226 (78)	1*
• collectivité	n (%)	669 (35)	64 (22)	1,9 (1,4-2,6)
<b>Fratrie</b>	n (%)	1302 (62)	211 (64)	0,9 (0,7-1,1)
<b>Niveau d'études de la mère</b>				
• niveau collègue	n (%)	480 (23)	67 (20)	0,7 (0,5-1)
• niveau lycée	n (%)	563 (27)	108 (34)	0,6 (0,5-0,9)
• ≤ Bac + 2ans	n (%)	429 (21)	94 (30)	1*
• > Bac + 2 ans	n (%)	607 (29)	53 (16)	1,6 (1,1-2,3)
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	n (%)	427 (20)	88 (27)	0,7 (0,5-0,9)*
• mère sans emploi	n (%)	1143 (55)	227 (70)	0,5 (0,4-0,7)*
<b>Revenus mensuels des parents</b>				
• < 1500 €	n (%)	348 (18)	91 (32)	1*
• entre 1500€ et 3000€	n (%)	899 (46)	132 (46)	1,8 (1,3-2,4)
• >3000€	n (%)	691 (36)	65 (22)	2,8 (2-3,9)
<b>Couverture sociale des parents</b>				
• Sécurité sociale	n (%)	1719 (84)	219 (70)	1*
• CMU	n (%)	299 (14)	77 (24)	0,5 (0,4-0,7)
• AME	n (%)	12 (<1)	6 (2)	0,3 (0,1-0,7)
• aucune	n (%)	20 (1)	12 (4)	0,2 (0,1-0,4)

\* p&lt;0,05

Après prise en compte des facteurs de confusion par une analyse multivariée, nous avons mis en évidence que seul l'absence de suivi en PMI augmentait le risque de couverture vaccinale incomplète pour ces enfants anciens grands prématurés (ORaj=1,6 (IC95% 1,2-2,2)).

### 3. Vaccin anti-hépatite B

En analyse univariée (tableau 6), nous avons mis en évidence que les enfants dont l'âge gestationnel était inférieure à 28 SA (OR=1,4 (IC95%1,1-1,7),  $p<0,05$ ) et ceux qui étaient suivis pour une maladie respiratoire (OR=1,4(IC95%1,1-1,6),  $p<0,05$ ) avaient une meilleure couverture vaccinale à un an. Concernant les conditions socio-économiques, contrairement aux résultats retrouvés pour les deux autres vaccins, nous avons retrouvé que la couverture vaccinale du vaccin contre l'hépatite B était moins bonne chez les enfants dont les familles avaient des revenus plus élevés et une meilleure couverture sociale.

Aucune des caractéristiques retrouvées significatives en analyse univariée n'ont pu être retrouvées liées en analyse multivariée.

Tableau 6 : facteurs associés à la couverture vaccinale à un an pour le vaccin contre l'hépatite B

		CV complète n=664	CV incomplète n=1733	OR (IC95%) p
<b>ETAT DE SANTE</b>				
<b>Age gestationnel</b>				
• <28 SA	n (%)	216 (32)	416 (24)	1,4 (1,1-1,7)
• 28 à 30 SA	n (%)	310 (47)	834 (48)	1*
• 31 et 32 SA	n (%)	138 (21)	483 (28)	0,8 (0,6-1)
<b>Poids de naissance</b>				
• <1000 g	n (%)	220 (34)	497 (29)	1*
• >1000 g	n (%)	432 (66)	1222 (71)	0,8 (0,7-1)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire</b>	n (%)	83 (13)	206 (12)	1,1 (0,8-1,4)
<b>Maladie chronique respiratoire</b>	n (%)	234 (35)	497 (27)	1,4(1,1-1,6)*
<b>Nombre d'hospitalisations</b>				
• ≤2	n (%)	258 (39)	597 (34)	1*
• >2	n (%)	406 (61)	1136 (66)	0,8 (0,7-1)
<b>SUIVI</b>				
<b>Suivi médecine libérale</b>				
• Pédiatre	n (%)	633 (96)	1638 (95)	1*
• Médecin généraliste seul	n (%)	21 (3)	80 (5)	0,7 (0,4-1,1)
• Absence de suivi régulier	n (%)	8 (1)	5 (<1)	4,1 (1,3-12,7)
<b>Nombre de cs aux urgences</b>				
• ≤2	n (%)	201 (30)	539 (31)	1
• >2	n (%)	463 (70)	1194 (69)	1 (0,9-1,3)
<b>Suivi PMI</b>	n (%)	226 (36)	390 (24)	1,8 (1,5-2,2)*
<b>Suivi CAMSP</b>	n (%)	174 (28)	441 (28)	1 (0,8-1,2)
<b>Suivi néonatalogie</b>	n (%)	380 (60)	956 (58)	1,1 (0,9-1,3)
<b>CONDITIONS DE VIE</b>				
<b>Age moyen de la mère</b>	moy (ET)	30 (±5,9)	30 (±5,7)	p= 0,19
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	n (%)	633 (98)	1668 (98)	1
• autre	n (%)	16 (2)	31 (2)	1,4 (0,7-2,5)
<b>Mode de garde</b>				
• membre de la famille	n (%)	403 (68)	1012 (66)	1
• collectivité	n (%)	191 (32)	527 (34)	0,9 (0,7-1,1)
<b>Fratrie</b>	n (%)	402 (61)	1078 (62)	0,9 (0,8-1,1)
<b>Niveau d'études de la mère</b>				
• niveau collège	n (%)	137 (21)	399 (23)	1,3 (1-1,7)
• niveau lycée	n (%)	203 (31)	459 (27)	1,1 (0,8-1,4)
• ≤ Bac + 2ans	n (%)	136 (21)	375 (22)	1
• > Bac + 2 ans	n (%)	171 (27)	474 (28)	1,1 (0,8-1,4)
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	n (%)	155 (23)	350 (20)	1,2 (1-1,5)
• mère sans emploi	n (%)	379 (58)	961 (56)	1 (0,9-1,3)
<b>Revenus mensuels des parents</b>				
• < 1500 €	n (%)	139 (23)	293 (19)	1*
• entre 1500€ et 3000€	n (%)	259 (44)	750 (47)	0,7 (0,6-0,9)
• >3000€	n (%)	194 (33)	540 (34)	0,8 (0,6-1)
<b>Couverture sociale des parents</b>				
• Sécurité sociale	n (%)	491 (77)	1419 (84)	1*
• CMU	n (%)	129 (20)	234 (14)	1,6 (1,3-2)
• AME	n (%)	10 (2)	8 (<1)	3,6 (1,4-9,2)
• aucune	n (%)	8 (1)	20 (1)	1,2 (0,5-2,6)

\* p&lt;0,05

## DISCUSSION

### I. Principaux résultats

Nous avons mis en évidence que seulement 66% des enfants grands prématurés avaient bénéficié d'une initiation de vaccination optimale pour les vaccins DTPCaHib et anti-pneumococcique. Concernant la vaccination contre l'hépatite B, près de 11% des enfants inclus n'étaient pas vaccinés et parmi les enfants vaccinés 77% d'entre eux avaient reçu la première dose sans retard vaccinal.

L'analyse de la couverture vaccinale à un an, nous a permis de mettre en évidence que 90% des anciens grands prématurés bénéficiaient d'une couverture vaccinale complète à un an pour le DTPCaHib. Concernant le vaccin anti-pneumococcique, la couverture vaccinale était complète à un an chez 87% des anciens grands prématurés. En revanche, seuls 28% des enfants inclus avaient reçu une couverture vaccinale complète à un an pour le vaccin contre l'hépatite B.

L'analyse univariée nous a permis de mettre en évidence que le retard à l'initiation de la vaccination diminuait la couverture vaccinale complète à un an pour les vaccins DTPCaHib et anti-pneumococcique. Aussi, le fait d'initier la vaccination anti-pneumococcique et anti-hépatite B des enfants grands prématurés avant la sortie d'hospitalisation améliorerait leur couverture vaccinale ultérieure. Nous n'avons pas pu confirmer ces résultats par l'analyse multivariée.

En analyse multivariée, pour les vaccins DTPCaHib, seul le niveau d'étude de la mère plus élevé était en lien avec une meilleure couverture vaccinale à un an. Pour le vaccin anti-pneumococcique, seule l'absence de suivi en PMI favorisait une moins bonne couverture vaccinale à un an.

## II. Validité interne

EPIPAGE2 est une étude de cohorte prospective française conduite sur une base géographiquement définie. Cette étude a été menée dans 24 régions françaises permettant d'inclure des effectifs importants. C'est la seule étude de ce type ayant eu lieu dans les dix dernières années. Par ailleurs un contrôle d'exhaustivité des inclusions avait été effectué dans toutes les maternités et services de néonatalogie participants.

Les limites suivantes concernant notre thématique peuvent être discutées :

- le questionnaire EPIPAGE2 à un an était rempli par les parents, en partie à l'aide du carnet de santé de l'enfant, et aucun contrôle d'exhaustivité ou de qualité des données concernant la vaccination n'était possible. Le questionnaire était long et a pu être difficile à remplir.
- concernant les réponses qui semblaient incorrectes avec un nombre excessif d'injections reçues par l'enfant, ceux ci avaient reçu plus souvent du Synagis®. Ceci pourrait être à l'origine d'une confusion des parents dans le nombre de doses reçues. Le niveau socio-économique significativement plus bas pourrait être à l'origine de difficultés de compréhension et de remplissage du questionnaire. Ces données erronées concernant le nombre de doses ont pu induire un biais de classement pouvant être à l'origine d'un sous- ou surestimation des effets mesurés. Néanmoins le taux de ces données erronées était inférieur à 5%.
- le nombre de données manquantes concernant la vaccination n'était pas négligeable. En comparant la population dont les données étaient incluses dans l'analyse de celle dont les données étaient exclues nous avons constaté que les caractéristiques socio-économiques des familles des deux groupes n'étaient pas comparables. En effet, concernant la population exclue de l'analyse en raison du critère de jugement manquant, les conditions socio-économiques des familles (emploi, revenu, niveau d'études, couverture sociale) étaient significativement moins bonnes que celles des familles des enfants inclus dans l'analyse. Sachant que concernant les vaccins DTPCaHib et anti-pneumococcique, la couverture vaccinale à un an était moins bonne dans les familles où les conditions socio-économiques étaient plus défavorables, cela a pu conduire à une sous-estimation du taux de couverture vaccinale incomplète à un an.

### III. Validité externe

Il existe peu de données françaises et étrangères sur la couverture vaccinale de l'enfant né avant 32SA et à notre connaissance aucune étude nationale française sur la vaccination des enfants grands prématurés n'a encore été publiée.

Nous avons mis en évidence que l'initiation de la vaccination était retardée chez plus de 30% des enfants pour les vaccins DTPCaHib et anti-pneumococcique. Plusieurs auteurs ont également mis en évidence que la vaccination était retardée chez les enfants prématurés (16–19,25,34).

Une étude française, menée au centre hospitalier universitaire de Rouen par Pinquier et al (17) et qui incluait 87 enfants nés avant 33 SA, a mis en évidence que l'initiation de la vaccination était démarrée en retard dans 63% des cas. A 2 ans, la couverture vaccinale de ces anciens prématurés était de 83% pour le DTPCaHib et seulement de 31% pour l'hépatite B. Nos résultats sur la couverture vaccinale à un an vont dans le même sens que les auteurs.

Dans une étude italienne, menée par Tozzi et al. (34) de 2003 à 2005 et incluant 1102 enfants nés entre 22 et 31 SA, on retrouvait un retard d'initiation de la vaccination chez près de 87% des enfants inclus. Ils ont mis en évidence qu'un faible poids de naissance, une ré-hospitalisation après la sortie de néonatalogie et l'absence d'emploi chez le père étaient associés à un retard dans la vaccination des enfants prématurés.

En Suisse, Tillman et al (18) ont comparé la vaccination de 60 enfants nés prématurément avec un poids de naissance <1500g à 60 enfants nés à terme. Ils ont mis en évidence un retard important d'initiation de la vaccination chez les enfants prématurés par rapport à l'initiation de la vaccination des enfants à terme. En interrogeant les parents, certains pensaient que leur enfant n'était pas assez mature pour être vaccinés, d'autres ne savaient pas que la vaccination se faisait en fonction de l'âge chronologique de leur enfant.

Une étude australienne publiée par Crawford et al (21), a mis en évidence une adhésion incomplète des pédiatres néonatalogistes aux recommandations concernant la vaccination de l'enfant prématuré. La peur d'une efficacité insuffisante (35) ou l'apparition d'effets indésirables notamment les apnées ou bradycardies (24,36) peuvent conduire à tort à retarder la vaccination de l'enfant prématuré.

Ce retard d'initiation de la vaccination allonge la période d'exposition de ces enfants aux infections qui peuvent être prévenues par la vaccination. Ce retard est d'autant plus préjudiciable en ce qui concerne la coqueluche, dont les formes graves touchent essentiellement les enfants de moins de 3 mois (7) et alors que les prématurés représentent un tiers des coqueluches malignes (9). Ce constat doit nous inciter à renforcer l'information, auprès des parents et des soignants, sur la sécurité et l'efficacité de la vaccination des enfants prématurés et rappeler l'importance de la vaccination de l'entourage de ces enfants particulièrement fragiles, afin d'éviter leur contamination.

En analyse univariée, nous avons mis en évidence que l'initiation de la vaccination avant la sortie d'hospitalisation améliorerait la couverture vaccinale des enfants grands prématurés.

Dans une étude française en Pays de Loire, incluant 602 enfants nés avant 26 SA entre 2003 et 2005, Denizot et al (19) ont également mis en évidence que l'initiation de la vaccination des enfants prématurés au cours de leur hospitalisation augmente leur couverture vaccinale à 5 mois (OR=5,2 IC95% [3-8,8]) et 24 mois (OR=1,9 IC95% [1,1-3,3]). Ils ont mis en évidence que la gravité néonatale impactait négativement sur la couverture vaccinale et que l'absence d'emploi chez la mère favorisait une meilleure couverture vaccinale. Cependant leur étude était monocentrique puisqu'elle ne concernait que les enfants nés au centre hospitalier universitaire de Nantes.

Une étude menée en Hollande par Woestenberg et al.(25) qui incluait plus de 800 000 enfants à partir des données d'un registre nationales sur la vaccination entre 2006 et 2010 retrouvait une initiation de la vaccination sans retard chez seulement 66% des enfants de moins de 32 SA. Ils ont également mis en évidence que l'initiation de la vaccination en milieu hospitalier améliorerait la couverture vaccinale ultérieure chez les extrêmes prématurés (OR=1,6 IC95% [1,5-1,7]) et que les enfants sortis de l'hôpital juste avant la première dose de vaccin pâtissaient d'un retard vaccinal en raison d'un délai de transfert de prise en charge entre l'hôpital et les réseaux de santé en ville. Cependant, ils trouvaient des résultats contraires chez les enfants nés entre 32 et 36 SA pour lesquels la vaccination avant la sortie de néonatalogie n'améliorait pas la couverture vaccinale ultérieure (OR=0,9 IC95% [0,8-0,9]).

Si l'on s'intéresse aux facteurs associés au retard vaccinal quel que soit l'âge de l'enfant, plusieurs études ont mis en évidence que la précarité de l'environnement familial était un facteur de risque de retard vaccinal. Dans une étude américaine menée par Dombrowski et al. (27) auprès de plus de 5000 enfants âgés de 5 ans, la monoparentalité, l'absence de couverture sociale et le rang dans la fratrie plus élevé étaient des facteurs associés à un retard vaccinal.

D'autres auteurs (27,28,34,37) rapportent également que les conditions socio-économiques précaires entraînent un retard vaccinal. Dans notre étude, l'analyse univariée a permis de mettre en évidence que les conditions socio-économiques plus défavorables étaient des facteurs associés à une moins bonne couverture vaccinale à un an pour le DTTPCaHib et le vaccin anti-pneumococcique. En analyse multivariée, le faible niveau d'étude de la mère semblait également être un facteur associé à une moins bonne couverture vaccinale. Ces résultats nous incitent à être particulièrement vigilants quant à l'initiation et la poursuite de la vaccination chez les enfants dont les conditions socio-économiques des familles sont moins bonnes. A l'inverse, la couverture vaccinale du vaccin contre l'hépatite B était moins bonne chez les enfants dont les familles avaient des revenus plus élevés et une meilleure couverture sociale. Ces résultats nous invitent à mener des campagnes de sensibilisation sur la vaccination, notamment à l'aide et au sein des réseaux de soin de périnatalité. L'information des familles et également du personnel de santé est capitale afin de lever leurs interrogations sur la sécurité et l'efficacité de la vaccination auprès de ces enfants particulièrement fragiles.

## **IV. Perspectives**

La question de la couverture vaccinale de l'enfant grand prématuré n'était pas un des objectifs principaux du questionnaire EPIPAGE2. Des données plus fines n'étaient donc pas disponibles.

L'objectif de notre étude était d'évaluer les pratiques vaccinales à un an chez l'ancien grand prématuré. Nous nous sommes ainsi intéressés à l'initiation de la vaccination avec la prise en compte de l'âge à la première injection, permettant de rechercher un retard vaccinal qui serait préjudiciable chez ces patients

particulièrement fragiles. Dans un second temps, nous avons analysé la couverture vaccinale à un an et recherché les facteurs qui pourraient être associés à une couverture vaccinale incomplète.

Ce travail constitue une étape intermédiaire dans l'analyse des déterminants de la couverture vaccinale incomplète. Chaque vaccin a été analysé indépendamment des autres. Il serait intéressant, d'analyser les vaccinations non pas de manière séparée, mais également de manière groupée prenant en compte les relations entre le fait de recevoir l'un ou l'autre de ces vaccins. Nous poursuivrons notre analyse à l'aide d'autres modèles statistiques tels que des modèles logistiques multinomiaux.

## CONCLUSION

Nous avons mis en évidence que l'initiation de la vaccination était retardée chez plus de 30% des enfants. A un an, on observait cependant une couverture vaccinale satisfaisante pour les vaccins DTPCaHib et anti-pneumococcique. Concernant, la vaccination contre l'hépatite B, seulement 28% des anciens grands prématurés bénéficiaient d'une couverture vaccinale complète à un an. Le retard de la mise en route de la vaccination de ces enfants particulièrement vulnérables, les expose à un risque de ré-hospitalisation et de mortalité accru. Les croyances autour de la vaccination de l'entourage et de certains professionnels de santé se révèlent parfois fausses. Il est indispensable d'identifier les freins à la vaccination de ces enfants afin de renforcer les messages de promotion de la vaccination à transmettre aux professionnels de la santé et aux familles et ainsi améliorer les pratiques vaccinales chez les enfants grands prématurés.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Martinot A, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Lery T, Le Danvic M, et al. Annual trends (2008-2011) in early childhood vaccination coverage for the French population: the Vaccinoscopie® study. *Archives de Pédiatrie* 2013; 20:837–44.
2. Martinot A, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Lery T, Lepetit H, et al. Assessing early childhood vaccination coverage in France after 2013 vaccination schedule implementation. *Archives de Pédiatrie*. 2014; 21:1389–90.
3. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Bréart G. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2006; 35:373–87.
4. Gaudelus J, Lefèvre-Akriche S, Roumegoux C, Bolie S, Belasco C, Letamendia-Richard E, et al. Immunization of the preterm infant. *Archives de Pédiatrie*. 2007; 14 Suppl 1:S24–30.
5. Van den Berg JP, Westerbeek E a. M, van der Klis F, Berbers G, van Elburg R. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev*. 2011; 87:67–72.
6. D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs*. 2007; 9:17–32.
7. Langkamp D, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr*. 1996; 128:654–9.
8. Underwood M, Danielsen B, Gilbert W. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2007; 27:614–9.
9. Guillois B. Aspects épidémiologiques et cliniques des coqueluches graves hospitalisées en Réanimation de 1990 à 1994. *Médecine Mal Infect*. 1995; 25, Supplement 3:1272–80.
10. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21:182–6.
11. Pop-Jora D, Dabernat H, Levy C, Lécuyer A, Cohen R, Grimprel E. Surveillance des méningites à *Haemophilus Influenzae* de l'enfant en France, 2001-2006. *Arch Pédiatrie*. 2008; 15, Supplement 3:S148–53.
12. Bonhoeffer J, Siegrist C-A, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child*. 2006; 91:929–35.

13. Saari T, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2003; 112:193–8.
14. Calendrier vaccinal InfoVac pratique 2013. *Archives de Pédiatrie*. 2013; 20:823–5.
15. Gaudelus J, Pinquier D, Romain O, Thiebault G, Vie le Sage F, Dommergues MA, et al. Is the new vaccination schedule recommended in France adapted to premature babies? *Archives de Pédiatrie* 2014; 21:1062–70.
16. Batra J, Eriksen E, Zangwill K, Lee M, Marcy S, Ward J, et al. Evaluation of vaccine coverage for low birth weight infants during the first year of life in a large managed care population. *Pediatrics*. 2009; 123:951–8.
17. Pinquier D, Adde-Michela C, Ploin D, Levêque C, Marret S, le réseau de Périnatalité en Haute Normandie. Vaccination rate of premature infants at 6 and 24 months of age: a pilot study. *Archives de Pédiatrie* 2009; 16:1533–9.
18. Tillmann B, Tillmann H, Nars P, Weber P. Vaccination rate and age of premature infants weighing <1500 g: a pilot study in north-western Switzerland. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2001; 90:1421–6.
19. Denizot S, Fleury J, Caillaux G, Rouger V, Rozé J-C, Gras-Le Guen C. Hospital initiation of a vaccinal schedule improves the long-term vaccinal coverage of ex-preterm children. *Vaccine*. 2011; 29:382–6.
20. Nilsson L, Lepp T, von Segebaden K, Hallander H, Gustafsson L. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalisation after one and two doses: analyses of 10 years of pertussis surveillance. *Vaccine*. 2012; 30:3239–47.
21. Crawford N, Yeo V, Hunt R, Barfield C, Gelbart B, BATTERY JP. Immunisation practices in infants born prematurely: neonatologists' survey and clinical audit. *J Paediatr Child Health*. 2009; 45:602–9.
22. Langkamp D, Langhough R. Primary care physicians' knowledge about diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in preterm infants. *Pediatrics*. 1992; 89:52–5.
23. Wood N, Siegrist C-A. Neonatal immunization: where do we stand? *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24:190–5.
24. Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 2008; 121:e1085–90.
25. Woestenberg P, van Lier A, van der Maas N, Drijfhout I, Oomen P, de Melker H. Delayed start of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated polio vaccination in preterm and low birth weight infants in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33:190–8.

26. [www.http://epipage2.inserm.fr](http://epipage2.inserm.fr).
27. Dombkowski K, Lantz P, Freed GL. Risk factors for delay in age-appropriate vaccination. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2004; 119:144–55.
28. Agrawal S, Kumari A. Immunization status of children and the influence of social factors: A hospital based study in western Uttar Pradesh. *Pediatr Infect Dis*. 2014; 6:25–30.
29. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.
30. Gras P, Bailly A, Lagree M, Dervaux B, Martinot A, Dubos F. What is a potentially damaging vaccination delay for children younger than 2 years ? *European Soc for Paed Infect Dis*. 2014.
31. Dominguez S, Parrott J, Lauderdale D, Daum R. On-time immunization rates among children who enter Chicago public schools. *Pediatrics*. 2004; 114:e741–7.
32. Dietz V, Zell E, Stevenson J. Defining delayed immunization. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12:353–4.
33. Stokley S, Maurice E, Smith P, Klevens R. Evaluation of invalid vaccine doses. *Am J Prev Med*. 2004; 26:34–40.
34. Tozzi A, Piga S, Corchia C, Di Lallo D, Carnielli V, Chiandotto V, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: results of the ACTION follow-up project. *Vaccine*. 2014; 32:793–9.
35. Moss S, Fenton A, Toomey J, Grainger A, Smith J, Gennery A. 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.
36. Clifford V, Crawford N, Royle J, Lazzaro T, Danchin M, Perrett K, et al. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine*. 2011; 29:5681–7.
37. Lernout T, Theeten H, Hens N, Braeckman T, Roelants M, Hoppenbrouwers K, et al. Timeliness of infant vaccination and factors related with delay in Flanders, Belgium. *Vaccine*. 2014; 32:284–9.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Recommandations vaccinales tirées du BEH avril 2012

## 3. Calendrier vaccinal 2012. Tableaux synoptiques

## 3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et les adolescents en 2012

	Vaccins contre	Nais- sance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
Recommandations générales	Diphthérie (D), Tétanos (T)		DT	DT	DT		DT		DT <sup>1</sup>	DT		dT <sup>2</sup>
	Poliomyélite inactivée (Polio)		Polio	Polio	Polio		Polio		Polio	Polio		Polio
	Coqueluche acellulaire (Ca)		Ca	Ca	Ca		Ca			Ca		
	<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)		Hib	Hib	Hib		Hib					
	Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B					
	Méningocoque C (vaccin conjugué)							1 dose				
	Pneumocoque (Pn conj)		Pn <sup>3</sup> conj		Pn conj	Pn conj						
Rougeole (R) Oreillons (O) Rubéole (R)					1 <sup>ère</sup> dose (à 9 mois si collectivité)	2 <sup>ème</sup> dose entre 13 et 24 mois (de 12 à 15 mois si collectivité)						
Papillomavirus humains (HPV)										3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)		
Rattrapage	Coqueluche acellulaire (ca)											1 dose dTcaPolio <sup>4</sup> si non vacciné à 11- 13 ans
	Hépatite B							3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 2 doses selon le schéma 0, 6 mois <sup>5</sup> , de 11 à 15 ans révolus				
	Méningocoque C (vaccin conjugué)									1 dose <sup>6</sup>		
	Papillomavirus humains (HPV)											3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes filles de 15 à 18 ans) <sup>7</sup>
	R O R								2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure			
Populations particulières et à risque	BCG		1 dose recommandée <b>dès la naissance</b> si enfant à risque élevé de tuberculose <sup>8</sup>									
	Grippe		1 dose annuelle si personne à risque <sup>9</sup> , à partir de l'âge de 6 mois									
	Hépatite A		2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers <sup>10</sup> , à partir d'1 an									
	Hépatite B		Nouveau-né de mère Ag HBs positif <sup>11</sup> 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois									
	Méningocoque C (vaccin conjugué)		1 dose ou 2 doses (plus rappel) selon l'âge, si exposition à un risque particulier <sup>13</sup>									
	Méningocoque ACYW135		1 dose si présence de facteurs de risque particuliers <sup>14</sup>									
	Pneumocoque		Si risque <sup>15</sup> : 1 dose de Pn conj à 2, 3 et 4 mois									
	Varicelle		Si risque entre 24 à 59 mois <sup>16</sup> et non vaccinés antérieurement : 2 doses de Pn conj et 1 dose de Pneumo 23									
		Si risque à partir de 5 ans <sup>17</sup> : 1 dose de Pneumo 23. Utilité de la revaccination en cours de réévaluation par le HCSP.										
		2 doses <sup>18</sup> selon un schéma dépendant du vaccin utilisé, chez des enfants au contact de personnes à risque ou candidats à une greffe										
		2 doses chez adolescents <sup>19</sup> de 12 à 18 ans sans antécé- dent et sérologie négative (sérologie facultative)										

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond rose existent sous forme combinée.

## Annexe 2 : Recommandations spécifiques concernant la vaccination anti-pneumococcique tirées du BEH avril 2012

### Infections invasives à pneumocoque

#### Schémas vaccinaux

##### Pour l'ensemble des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans :

- les enfants de 2 à 6 mois : une dose de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois et à 4 mois avec une dose de rappel à 12 mois ;
- les enfants âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle et un rappel un an plus tard ;
- les enfants âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à au moins 2 mois d'intervalle.

**Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'IIP** : une dose de vaccin conjugué 13-valent à 2, 3 et 4 mois avec un rappel entre 12 et 15 mois.

**Pour les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus)**, non vaccinés antérieurement : deux doses de vaccin conjugué 13-valent<sup>39</sup> à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent<sup>40</sup> au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin 13-valent.

**Pour les adultes à risque élevé d'IIP et les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 5 ans et plus** : une dose de vaccin polysidique 23-valent. L'utilité de la revaccination nécessite une réévaluation qui fera l'objet d'un avis ultérieur du HCSP.

### Annexe 3 : Facteurs associés à l'initiation optimale de la vaccination en analyse univariée

Vaccin DTPCaHib :

		initiation optimale n=1633	Initiation non-optimale n=849	OR (IC95%) p
<b>ETAT DE SANTE</b>				
<b>Age gestationnel</b>				
• <28 SA	n (%)	418 (26)	241 (28)	0,7 (0,6-0,9)
• 28 à 30 SA	n (%)	826 (50)	353 (42)	1*
• 31 et 32 SA	n (%)	389 (24)	255 (30)	0,7 (0,5-0,8)
<b>Poids de naissance</b>				
• <1000 g	n (%)	507 (31)	238 (28)	1
• >1000 g	n (%)	1110 (69)	599 (72)	0,9 (0,7-1)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire</b>	n (%)	179 (11)	122 (15)	0,7 (0,6-0,9)*
<b>CONDITIONS DE VIE</b>				
<b>Age moyen de la mère</b>	moy (ET)	30,4 (±5,7)	29,5 (±5,9)	p=0,16
<b>Mode de garde</b>				
• membre de la famille	n (%)	918 (64)	568 (75)	1*
• collectivité	n (%)	527 (36)	194 (25)	1,7 (1,4-2)
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	n (%)	1585 (99)	796 (97)	1*
• autre	n (%)	19 (1)	27 (3)	0,4 (0,2-0,6)
<b>Fratrie</b>	n (%)	1003 (61)	538 (63)	0,9 (0,8-1,1)
<b>Niveau d'études de la mère</b>				
• niveau collège	n (%)	419 (26)	283 (34)	0,9 (0,7-1,1)
• niveau lycée	n (%)	332 (21)	198 (24)	1*
• ≤ Bac + 2ans	n (%)	377 (24)	171 (21)	1,3 (1-1,7)
• > Bac + 2 ans	n (%)	481 (30)	178 (21)	1,6 (1,3-2)
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	n (%)	317 (19)	220 (26)	0,7 (0,6-0,8)*
• mère sans emploi	n (%)	869 (54)	532 (64)	0,6 (0,6-0,8)*
<b>Revenus mensuels des parents</b>				
• < 1500 €	n (%)	260 (17)	197 (26)	1*
• entre 1500€ et 3000€	n (%)	706 (47)	337 (44)	1,6 (1,3-2)
• >3000€	n (%)	531 (36)	224 (30)	1,8 (1,4-2,3)
<b>Couverture sociale des parents</b>				
• Sécurité sociale	n (%)	1345 (85)	617 (76)	1*
• CMU	n (%)	216 (14)	172 (21)	0,6 (0,5-0,7)
• AME	n (%)	9 (<1)	11 (1)	0,4 (0,1-0,9)
• aucune	n (%)	13 (<1)	14 (2)	0,4 (0,2-0,9)

\* p<0,05

Vaccin anti-pneumococcique :

		initiation optimale n=1631	Initiation non-optimale n=850	OR (IC95%) p
<b>ETAT DE SANTE</b>				
<b>Age gestationnel</b>				
• <28 SA	n (%)	422 (26)	242 (28)	0,7 (0,6-0,9)
• 28 à 30 SA	n (%)	834 (51)	348 (41)	1*
• 31 et 32 SA	n (%)	375 (23)	260 (31)	0,6 (0,5-0,7)
<b>Poids de naissance</b>				
• <1000 g	n (%)	511 (32)	240 (29)	1
• >1000 g	n (%)	1103 (68)	602 (71)	0,9 (0,7-1)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire</b>	n (%)	174 (11)	122 (15)	0,7 (0,6-0,9)*
<b>CONDITIONS DE VIE</b>				
<b>Age moyen de la mère</b>	moy (ET)	30,3 (±5,7)	29,5 (±5,8)	p=0,31
<b>Mode de garde</b>				
• membre de la famille	n (%)	909 (63)	565 (74)	1*
• collectivité	n (%)	531 (37)	201 (26)	1,6 (1,4-2)
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	n (%)	1584 (99)	802 (97)	1*
• autre	n (%)	19 (1)	23 (3)	0,4 (0,2-0,8)
<b>Fratrie</b>	n (%)	999 (61)	537 (63)	0,9 (0,8-1,1)
<b>Niveau d'études de la mère</b>				
• niveau collège	n (%)	416 (26)	270 (32)	0,9 (0,7-1,1)
• niveau lycée	n (%)	339 (21)	196 (24)	1*
• ≤ Bac + 2ans	n (%)	378 (23)	176 (21)	1,2 (1-1,6)
• > Bac + 2 ans	n (%)	473 (30)	191 (23)	1,4 (1,1-1,8)
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	n (%)	305 (19)	225 (26)	0,6 (0,5-0,8)*
• mère sans emploi	n (%)	863 (53)	528 (63)	0,7 (0,6-0,8)*
<b>Revenus mensuels des parents</b>				
• < 1500 €	n (%)	244 (16)	197 (27)	1*
• entre 1500€ et 3000€	n (%)	722 (48)	337 (43)	1,8 (1,5-2,3)
• >3000€	n (%)	531 (36)	224 (30)	2 (1,5-2,5)
<b>Couverture sociale des parents</b>				
• Sécurité sociale	n (%)	1353 (86)	620 (76)	1*
• CMU	n (%)	205 (13)	173 (21)	0,5 (0,4-0,7)
• AME	n (%)	10 (<1)	8 (1)	0,6 (0,2-1,5)
• aucune	n (%)	14 (<1)	16 (2)	0,4 (0,2-0,8)

\* p&lt;0,05

Vaccin contre l'hépatite B:

		initiation optimale n=1698	Initiation non-optimale n=512	OR (IC95%) p
<b>ETAT DE SANTE</b>				
<b>Age gestationnel</b>				
• <28 SA	n (%)	463 (26)	142 (28)	0,9 (0,7-1,1)
• 28 à 30 SA	n (%)	827 (51)	224 (41)	1
• 31 et 32 SA	n (%)	408 (23)	146 (31)	0,8 (0,6-1)
<b>Poids de naissance</b>				
• <1000 g	n (%)	532 (32)	149 (29)	1
• >1000 g	n (%)	1148 (68)	356 (71)	0,9 (0,7-1,1)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire</b>	n (%)	201 (12)	69 (14)	0,9 (0,6-1,2)
<b>CONDITIONS DE VIE</b>				
<b>Age moyen de la mère</b>	moy (ET)	30,1 (±5,8)	29,4 (±5,9)	p=0,57
<b>Mode de garde</b>				
• membre de la famille	n (%)	962 (64)	347 (74)	1*
• collectivité	n (%)	545 (36)	120 (26)	1,6 (1,3-2,1)
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	n (%)	1640 (99)	473 (96)	1*
• autre	n (%)	23 (1)	22 (4)	0,3 (0,2-0,5)
<b>Fratrie</b>	n (%)	1053 (62)	299 (58)	1,2 (1-1,4)
<b>Niveau d'études de la mère</b>				
• niveau collège	n (%)	460 (28)	161 (23)	0,9 (0,7-1-1,2)
• niveau lycée	n (%)	358 (22)	115 (23)	1
• ≤ Bac + 2ans	n (%)	372 (22)	113 (22)	1,1 (0,8-1,4)
• > Bac + 2 ans	n (%)	472 (28)	117 (23)	1,3 (1-1,7)
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	n (%)	351 (21)	133 (26)	0,7 (0,6-0,9)*
• mère sans emploi	n (%)	910 (54)	328 (65)	0,6 (0,5-0,8)
<b>Revenus mensuels des parents</b>				
• < 1500 €	n (%)	293 (19)	197 (29)	1*
• entre 1500€ et 3000€	n (%)	702 (45)	337 (44)	1,6 (1,2-2)
• >3000€	n (%)	556 (36)	224 (27)	2 (1,5-2,6)
<b>Couverture sociale des parents</b>				
• Sécurité sociale	n (%)	1364 (83)	374 (76)	1*
• CMU	n (%)	247 (15)	100 (20)	0,7 (0,5-0,9)
• AME	n (%)	10 (<1)	8 (2)	0,3 (0,1-0,9)
• aucune	n (%)	20 (1)	11 (2)	0,5 (0,2-1)

\* p&lt;0,05

## Annexe 4 : Tableaux comparatifs des doses pour chaque vaccin

### Vaccin DTPCaHib :

		≤ 4 doses n=2311	> 4 doses hors délai n=130	p
<b>SYNAGIS</b>	%	74%	82%	<0,05
<b>CONDITIONS DE VIE DE L'ENFANT</b>				
<b>Age moyen de la mère :</b>	moy (ET)	30 (±5,7)	30,8 (±5,9)	0,731
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	%	98%	97%	0,500
• autre langue	%	2%	3%	
<b>Nationalité père</b>				
• Français	%	85%	84%	0,809
• Autre	%	15%	16%	
<b>Nationalité mère</b>				
• Française	%	87%	83%	0,312
• autre	%	13%	17%	
<b>Mode de garde</b>				0,673
• membre de la famille	%	67%	68%	
• collectivité	%	33%	32%	
<b>Fratrie</b>	%	62%	60%	0,561
<b>Niveau d'études de la mère</b>				0,216
• niveau collège	%	27%	34%	
• niveau lycée	%	22%	18%	
• ≤ Bac + 2ans	%	23%	27%	
• > Bac + 2 ans	%	28%	22%	
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	%	21%	17%	0,312
• mère sans emploi	%	58%	56%	0,757
<b>Revenus mensuels des parents</b>				0,402
• < 1500 €	%	19%	24%	
• entre 1500€ et 3000€	%	47%	42%	
• >3000€	%	34%	35%	
<b>Couverture sociale des parents</b>				0,192
• Sécurité sociale	%	83%	80%	
• CMU	%	15%	18%	
• AME	%	<1%	1%	
• aucune	%	1%	1%	

## Vaccin anti-pneumococcique :

		≤4 doses n=2441	>4 doses hors délai n=20	p
<b>SYNAGIS</b>	%	74%	80%	0,567
<b>CONDITIONS DE VIE DE L'ENFANT</b>				
<b>Age moyen de la mère</b>	moy (ET)	30 (±5,8)	30 (±5,3)	0,626
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	%	98%	100%	0,606
• autre langue	%	2%	0%	
<b>Nationalité père</b>				
• Français	%	85%	77%	0,436
• Autre	%	15%	23%	
<b>Nationalité mère</b>				
• Française	%	86%	86%	0,952
• autre	%	14%	14%	
<b>Mode de garde</b>				0,673
• membre de la famille	%	66%	68%	
• collectivité	%	34%	32%	
<b>Fratric</b>	%	62%	64%	0,863
<b>Niveau d'études de la mère</b>				0,537
• niveau collège	%	27%	43%	
• niveau lycée	%	22%	21%	
• ≤ Bac + 2ans	%	23%	21%	
• > Bac + 2 ans	%	28%	15%	
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	%	20%	43%	<0,05
• mère sans emploi	%	57%	62%	0,762
<b>Revenus mensuels des parents</b>				0,514
• < 1500 €	%	19%	28%	
• entre 1500€ et 3000€	%	46%	50%	
• >3000€	%	35%	21%	
<b>Couverture sociale des parents</b>				0,958
• Sécurité sociale	%	82%	86%	
• CMU	%	16%	14%	
• AME	%	1%	0%	
• aucune	%	1%	0%	

## Vaccin anti-hépatite B :

		≤4 doses n=2397	>4 doses hors délai n=42	p
<b>SYNAGIS</b>	%	74%	83%	0,178
<b>CONDITIONS DE VIE DE L'ENFANT</b>				
<b>Age moyen de la mère (années)</b>	Moy (ET)	30 (±5,8)	28,2 (±5,5)	0,637
<b>Langue parlée au domicile</b>				
• français	%	98%	98%	0,786
• autre langue	%	2%	2%	
<b>Nationalité père</b>				
• Français	%	85%	90%	0,354
• Autre	%	15%	10%	
<b>Nationalité mère</b>				
• Française	%	86%	90%	0,438
• autre	%	14%	10%	
<b>Mode de garde</b>				0,115
• membre de la famille	%	66%	78%	
• collectivité	%	34%	22%	
<b>Fratrie</b>	%	62%	68%	0,395
<b>Niveau d'études de la mère</b>				0,361
• niveau collège	%	27%	32%	
• niveau lycée	%	22%	20%	
• ≤ Bac + 2ans	%	23%	31%	
• > Bac + 2 ans	%	28%	17%	
<b>Situation professionnelle des parents</b>				
• père sans emploi	%	20%	24%	0,520
• mère sans emploi	%	57%	73%	<0,05
<b>Revenus mensuels des parents</b>				<0,05
• < 1500 €	%	19%	35%	
• entre 1500€ et 3000€	%	47%	35%	
• >3000€	%	34%	30%	
<b>Couverture sociale des parents</b>				<0,05
• Sécurité sociale	%	83%	68%	
• CMU	%	15%	24%	
• AME	%	1%	0%	
• aucune	%	1%	7%	

**AUTEUR : Nom : HAËM**

**Prénom : Marie**

**Date de Soutenance : 27/03/2015**

**Titre de la Thèse : Etude des pratiques vaccinales à un an chez les anciens grands prématurés**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Pédiatrie**

**DES + spécialité : Pédiatrie-Néonatalogie**

**Mots-clés : couverture vaccinale, prématurité**

**Résumé :**

**Contexte:** L'enfant grand prématuré est particulièrement vulnérable aux infections qui peuvent être prévenues par la vaccination. Malgré cela, on observe fréquemment un retard vaccinal au sein de cette population. Notre objectif était d'étudier les pratiques vaccinales à un an chez les anciens grands prématurés dans la cohorte EPIPAGE2.

**Méthode :** Notre population était issue de la cohorte EPIPAGE 2. Nous avons inclus tous les enfants éligibles au suivi à un an. Nous nous sommes intéressés de manière indépendante aux trois vaccins recommandés à cet âge : le DTPCaHib, le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin contre l'hépatite B. Le premier critère de jugement était l'initiation optimale de la vaccination chez les enfants grands prématurés, définie par l'absence de retard à la première injection. Notre deuxième critère de jugement était la couverture vaccinale complète à un an, définie selon les recommandations vaccinales en vigueur en 2012. A partir des caractéristiques relatives à l'état de santé de l'enfant, à son suivi et à son environnement, nous avons ensuite recherché des facteurs associés à une couverture vaccinale incomplète pour chaque vaccin. Nous avons enfin pris en compte les éventuels facteurs de confusion en réalisant un ajustement multiple par régression logistique.

**Résultats :** Concernant le DTPCaHib et la vaccination anti-pneumococcique, plus de 30% des grands prématurés recevaient la première injection en retard. A un an, 90% des anciens grands prématurés bénéficiaient d'une couverture vaccinale complète pour le DTPCaHib, 87% pour le vaccin anti-pneumococcique, et seulement 28% des enfants inclus bénéficiaient d'une couverture vaccinale complète pour le vaccin contre l'hépatite B. Pour le DTPCaHib, le faible niveau d'étude de la mère était un facteur associé à une couverture vaccinale incomplète. Pour le vaccin anti-pneumococcique, l'absence de suivi en PMI était associée à une moins bonne couverture vaccinale à un an.

**Conclusion :** Nos résultats mettent en évidence un retard dans l'initiation de la vaccination des enfants grands prématurés. La couverture vaccinale à un an est plutôt satisfaisante en dehors de la vaccination contre l'hépatite B. Une analyse plus globale et plus approfondie est nécessaire pour mieux comprendre les freins à la vaccination de ces enfants fragiles.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Alain Martinot**

**Asseseurs :**

Madame le Docteur Nadine Kacet

Monsieur Benoit Dervaux

Monsieur le Professeur Patrick Truffert