



Vaccination des enfants nés grands prématurés à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy : étude observationnelle sur 18 mois

Marion Gérard

► To cite this version:

Marion Gérard. Vaccination des enfants nés grands prématurés à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy : étude observationnelle sur 18 mois. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01733022

HAL Id: hal-01733022

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733022>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2013

N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Marion GÉRARD

Le 15 avril 2013

VACCINATION DES ENFANTS NÉS GRANDS PRÉMATURÉS À LA MATERNITÉ RÉGIONALE UNIVERSITAIRE DE NANCY : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE PROSPECTIVE SUR 18 MOIS

Examineurs de la thèse :

M. Jean-Michel HASCOET	Professeur	Président
M. Patrick PLADYS	Professeur	Juge
M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
Mme Roxane DESANDES	Docteur en médecine	Juge
Mme Rachel VIEUX	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé et universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- Développement Professionnel Continu :

Assesseeurs Relations Internationales

Professeur Bruno CHENUEL
M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur Paolo DI PATRIZIO
M. Walter BLONDEL
Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur Didier MAINARD
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND -
Pierre BEY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude
BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard
DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE
- Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain
GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle
KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel
LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-
Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERETVAUTRIN
- Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques
POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND
- René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
- Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET -
Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

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

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

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

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

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

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

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

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

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

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

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

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

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

Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

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

Docteur Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Laure JOLY

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE

Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie

GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL

Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (Allemagne)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

REMERCIEMENTS

À notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail de thèse.

Vous nous avez accueillie et guidée dans cette discipline passionnante tout au long de notre internat, et il est très enrichissant de profiter de vos connaissances.

Nous espérons avoir répondu à vos attentes avec ce travail, et nous sommes honorée de travailler prochainement dans votre service.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Professeur Patrick PLADYS

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse.

Nous connaissons vos compétences dans le domaine de la néonatalogie, et nous vous remercions de nous faire partager votre savoir.

Nous espérons que ce travail aura su vous intéresser.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre juge

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Nous avons beaucoup appris à vos côtés durant notre internat, et nous vous en remercions.

Nous espérons que ce travail sera digne de votre intérêt.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À notre juge

Madame le Docteur Roxane DESANDES

Docteur en Médecine

Tu me fais l'immense plaisir d'être présente pour juger ma thèse.

Les deux semestres passés à tes côtés ont été très enrichissants. Merci de m'avoir fait profiter de tes connaissances et de ta bonne humeur.

J'espère que ce sujet mêlant pédiatrie et néonatalogie sera digne de ton intérêt.

Avec tout mon respect.

À notre Juge et Directeur de thèse

Madame le Docteur Rachel VIEUX

Docteur en Médecine

Tu as su encadrer ce travail avec rigueur (j'en avais besoin !), disponibilité et... chocolat !

Un immense merci pour ta confiance, j'espère ne pas t'avoir déçue.

Ton implication dans le service de néonatalogie et ta disponibilité auprès des familles et des enfants sont un exemple pour moi. Je souhaite suivre le même chemin.

Je suis impatiente de débiter d'autres travaux avec toi.

MERCI pour tout.

Avec toute ma gratitude et mon amitié.

À toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler durant mon internat.

Le service de pédiatrie et néonatalogie du CHMM de Forbach, qui a été ma deuxième famille pendant un an, et où j'ai découvert la néonatalogie. Merci pour ces deux formidables semestres passés avec vous. Une bise à Christelle, Julie et Doc Audrey !

Le service de Médecine Infantile III, pour sa gentillesse, et en particulier le Docteur Amandine GEORGES. Merci pour ton dynamisme et ta bonne humeur.

Le service de Médecine Infantile II. Votre travail auprès des petits patients est remarquable. Ce fut éprouvant mais j'ai beaucoup apprécié de travailler à vos côtés. Merci au Docteur Ludovic MANSUY, pour nous avoir fait partager (avec l'Emeline !) ses connaissances et ses qualités humaines.

Le service de Réanimation Pédiatrique, en particulier les Docteurs DENIS, MARIA, GIRARD et LETACON. J'ai beaucoup appris à vos côtés, et désormais, plus de ratures sur mes pancartes !

Le service des Urgences Pédiatriques. Je garde un excellent souvenir de mon bref passage parmi vous. Merci au Docteur Anne BORSA-DORION pour sa disponibilité.

Le service de la Maternité Régionale de Nancy. Les trois semestres passés parmi vous ont été très enrichissants. Merci aux Docteurs HAMON, VALDES, VIEUX, HUBERT, JELLIMANN, ROUABAH et COLOMB, pour leur disponibilité et la qualité de leur enseignement. Un grand merci également à mes supers chefs de clinique Aissata (chef SOW !), Émilie (MON Emilie), et Maher (Mmmm... !) pour leurs compétences et leur gentillesse. J'ai hâte de vous rejoindre dans le bureau !!

Un grand merci à toute l'équipe para-médicale de la Maternité, pour la qualité de son travail auprès des enfants et des familles.

À toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide pour la réalisation de ce travail.

Le Docteur Jeanne FRESSON, pour son aide précieuse au moment critique !

Murielle ROBERT et Noëlle PEDUZZI pour leur efficacité remarquable avec les dossiers et le logiciel Epidata

Anne-Fleur CONRAUX et Katia RAPIN pour leur éternelle bonne humeur.

Tous mes co-internes, pour la réalisation des inclusions et le recueil des données ! Sans vous, rien n'aurait été possible. MERCI.

À mes proches,

Emmanuel, nous en avons fait du chemin depuis nos légendaires footings au Parc Sainte Marie !...Je ne sais comment te remercier pour ta présence au quotidien, pour ton amour, pour tout. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi, et ces six derniers mois nous ont rendus encore plus forts. Avec tout mon Amour.

Thomas, mon adorable petit garçon. Je t'aime très fort, et j'espère que tu es fier de ta maman.

Mes parents, les meilleurs parents du monde. Vous êtes tout simplement parfaits. Merci pour votre soutien depuis le départ, pour votre éducation et pour tous vos conseils. Vous êtes mon modèle, et j'espère que vous êtes fiers de votre « Boulon » aujourd'hui !

Mes sœurs : Catherine et Carole, merci pour ce lien qui nous unit et dont j'ai besoin.

Catherine, tu es toujours là, dans les bons comme les mauvais moments. Je peux compter sur toi à chaque instant et c'est très précieux. Tu m'as donné l'exemple.

Carole, merci de m'avoir donné le goût de cette belle spécialité. Nos chemins se séparent, mais sache que tu as toujours été un modèle pour moi. Merci à Thibaut pour ton soutien !

Mes adorables nièce et neveux Lily, Pierre, Liam, Mathieu, et le prochain qui ne saurait tarder ! C'est toujours un grand bonheur de vous voir jouer tous ensemble.

Mes grands-parents de Rosières, vous me manquez énormément. J'aurais tellement aimé que vous soyez présents en cette occasion.

Mes grands-parents de Vandœuvre, merci d'être là à tous les moments importants de ma vie.

Christine, ma marraine et Christian mon parrain, avec toute mon affection.

Mes beaux-parents, merci pour votre soutien.

Mon beau-frère Guillaume, qui arrive à me faire rire en toutes circonstances ! J'espère que tu ne seras pas trop déçu de ne pas être cité en haut de la page...

L'ensemble de ma famille et mon bébé Mucky.

Marie-Hélène et Jean-Marc que j'adore.

À tous mes amis

Marion K, pour ta présence malgré les années qui passent, et pour tous les beaux moments passés ensemble. Une bise à Rose.

Juliane, pour ton soutien en toute circonstance depuis nos années de maternelle.

Vincent, pour tous nos souvenirs d'enfance et à venir ! Merci d'être là.

Mes amis de collège et lycée en particulier Marion P, Mathieu et Fanny, en souvenir de nos pures soirées et de tout le reste. C'est toujours un plaisir de vous retrouver. Une bise à Juliette.

Mes amies rencontrées sur les bancs de la fac : Auré, Elo, Marie H, Laurène et Marie S. Merci d'avoir toujours été présentes, même dans les moments difficiles ! Et merci pour toutes ces belles aventures, en espérant qu'il y en aura d'autres !!

Pierre et Céline, pour les bonnes bouffes partagées ensemble et pour votre gentillesse...Des bisous à la petite merveille à venir !...

Émilie, merci d'avoir été présente au moment le plus important de ma vie. Tu es un modèle tant sur le plan professionnel que personnel, et je suis ravie de travailler avec toi.

Emeline, nous avons partagé une bonne partie de notre internat, et tu es devenue une amie indispensable. J'espère bien pouvoir squatter la terrasse d'en face cet été !...

Amélie G et Julie M, pour votre soutien et votre réconfort dans les moments difficiles.

Laetitia, notre relation a changé depuis cette fameuse semaine « pleurs » dans le bureau des internes de la Maternité. Merci pour ton aide, et plein de tendresse à Gab !

Tous mes co-internes : Ombeline (ma Satanas !), Emily, Caro (merci pour ton aide !!), Emmeline, Sébastien, Calina, Gaëlle V, Lauriane, Julie A, Carole, Gaëlle P, Romina, Amélie S, Marjorie, Marie R et Hélène.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	24
I.1. Généralités	24
I.2. L'apnée du prématuré	25
I.3. Vaccination du prématuré	27
I.4. Tolérance vaccinale des enfants nés grands prématurés	28
II. OBJECTIFS	31
III. MATERIEL ET METHODE	32
III.1. Type d'étude.....	32
III.2. Population d'étude.....	32
III.3. Vaccination.....	33
III.4. Critère d'évaluation principal.....	33
III.5. Critères d'évaluation secondaires.....	35
III.6. Aspects éthiques de la recherche	35
III.7. Analyse statistique.....	35
IV. RESULTATS	36
IV.1 Premiers vaccins	36
IV.1.1 <i>Caractéristiques générales de la population</i>	36
IV.1.2 <i>Analyse descriptive de la tolérance des premiers vaccins</i>	38
IV.1.3 <i>Survenue d'évènements cardio-respiratoires - Analyse bivariée</i>	40
IV.1.4 <i>Nécessité d'une intervention-Analyse bivariée</i>	50
IV.2 Deuxièmes vaccins.....	54
IV.2.1 <i>Analyse descriptive de l'échantillon</i>	54
IV.2.2 <i>Survenue d'évènements cardio-respiratoires-Analyse bivariée</i>	55
VI. DISCUSSION	56
VII. CONCLUSION.....	622
VIII. BIBLIOGRAPHIE	63
VIII. ANNEXES	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS

APC : Age Post-Conceptionnel
 CAMSP : Centre d'Action Médico-Social Précoce
 CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
 CPAP : Continuous Positive Airway Pressure
 CREEM : Comité de Recherche, d'enseignement et d'éthique de la Maternité Régionale
 CRIB II : Clinical Risk Index for Babies
 DBP : Dysplasie Bronchopulmonaire
 DTPCaHib : Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite/Coqueluche acellulaire/Haemophilus Influenzae
 b
 ECR : Enregistrement cardio-respiratoire
 ECUN : Entéocolite ulcéronécrosante
 EDIN : Echelle de douleur et d'Inconfort du nouveau-né
 EEG : Electro Encéphalogramme
 FC : Fréquence cardiaque
 HIV : Hémorragie intra-ventriculaire
 LPV : Leucomalacie péri-ventriculaire
 MRUN : Maternité Régionale Universitaire de Nancy
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
 PC : Périmètre crânien
 PEA : Potentiels Evoqués Auditifs
 PN : Poids de naissance
 RAFAEL : Réseau d'Accompagnement des Familles en Lorraine
 RCIU : Retard de croissance intra-utérin
 RGO : reflux gastro-œsophagien
 ROP : Rétinopathie du Prématuré
 SNAP II : Score for Neonatal Acute Physiology II
 SA : Semaine d'Aménorrhée
 VM : Ventilation Mécanique
 VHB : Virus de l'hépatite B

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une naissance est dite prématurée si elle a lieu après 21 SA révolues et avant le 259^{ème} jour suivant le premier jour des dernières règles, soit avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues.

Depuis 1993 en accord avec les recommandations de l'OMS, la France enregistrait les naissances survenant dès 22 SA ou pour un poids de naissance (PN) supérieur ou égal à 500 grammes.

Quatre stades de prématurité peuvent être distingués :

- la prématurité : tout enfant né avant 37 SA révolues,
- la grande prématurité : naissance de 28 à 31 SA révolues,
- la très grande prématurité : naissance à 26 et 27 SA révolues
- l'extrême prématurité : naissance < 26 SA révolues. Ces enfants sont aussi appelés « prématurissimes ».

En pratique, considérant les techniques actuelles de réanimation néonatale, ainsi que les recommandations éthiques, la viabilité n'est réelle en France qu'à partir de 24 SA¹.

Le taux de prématurité semble augmenter sensiblement en France depuis 2003. En effet, selon la dernière enquête de périnatalité 7,4% IC_{95%}[7,0 – 7,8] des naissances ont lieu avant 37 SA². Les naissances avant 33 SA représentent en 2010 1,9% [1,6 – 2,3] des naissances, ce qui correspond à environ 10000 naissances de grands prématurés chaque année².

Ces nouveau-nés sont exposés à un grand nombre de complications néonatales précoces, principalement d'ordre respiratoire (tels maladie des membranes hyalines, pneumothorax), hémodynamique (tels persistance du canal artériel, troubles tensionnels), infectieux, digestif (telles entérocolite ulcéro-nécrosante³, nutrition parentérale prolongée), neurologique (telles

hémorragie intra-ventriculaire⁴, immaturité des centres respiratoires) et métabolique (telles hypo/hyperglycémie, hypothyroxinémie).

La qualité actuelle des soins de réanimation néonatale a permis une augmentation de la survie globale de ces enfants, mais les séquelles neuro-développementales (tels paralysie cérébrale, troubles cognitifs), neurosensorielles (troubles visuels, auditifs) et respiratoires (dysplasie broncho-pulmonaire) demeurent encore nombreuses chez les grands prématurés^{5,6}.

En Lorraine, les enfants vulnérables nés avant 34 SA sont suivis dans le cadre du réseau RAFAEL (Réseau d'Accueil des Familles en Lorraine) créé en 2008 dont l'exhaustivité est évaluée globalement à près de 80%⁷. Environ 120 médecins participent aux inclusions et 70 médecins référents en assurent le suivi dans toute la Lorraine.

1.2. L'apnée du prématuré

L'apnée du prématuré (ou apnée idiopathique du prématuré) est définie comme significative si elle correspond à un arrêt respiratoire d'une durée ≥ 20 secondes, ou à une pause respiratoire plus courte, mais s'accompagnant d'une désaturation, ou d'une bradycardie, ou d'une hypotonie^{8,9}. Elle peut, en particulier en cas de survenue répétée de plus d'une par heure, compromettre l'oxygénation tissulaire, facilitant ou aggravant la survenue de lésions cérébrales auxquelles le prématuré est déjà exposé¹⁰.

Cependant, tous les épisodes d'apnées ne sont pas associés à un arrêt respiratoire complet ; certains s'accompagnent d'efforts respiratoires, mais avec une obstruction des voies aériennes, et interruption du débit aérien. On définit ainsi classiquement 3 types d'apnées^{11,12}:

- Apnée d'origine centrale : interruption du débit aérien par arrêt complet des mouvements respiratoires.

- Apnée d'origine obstructive : interruption du débit aérien en dépit d'une persistance des mouvements respiratoires
- Apnée d'origine mixte : efforts respiratoires obstructifs, suivant typiquement une pause respiratoire. C'est la cause la plus fréquente.

Classiquement, l'apnée du prématuré est une manifestation de l'instabilité du rythme respiratoire, reflétant une immaturité du contrôle du système respiratoire. Anatomiquement, elle est liée à une insuffisance de connections synaptiques et du développement dendritique et à une pauvre myélinisation¹³.

Les apnées sont quasi-constantes chez le grand prématuré, pour se résoudre en général entre 36 et 40 SA, ne retardant que rarement le retour au domicile.

L'immaturité cardio-respiratoire de ces enfants serait responsable de la survenue d'apnées entre autres par le biais d'une réponse inadaptée à l'hypercapnie et à l'hypoxie (appelée dépression ventilatoire hypoxique), et un phénomène réflexe laryngé exacerbé^{11,13,14}.

Il est cependant important de ne pas méconnaître d'autres causes de survenue des apnées, qui sont nombreuses. Elles peuvent être respiratoires (obstruction nasale, hypoxémie, ballonnement abdominal gênant les mouvements du diaphragme...), infectieuses (septicémies, méningites), digestives (entéocolite, reflux gastro-œsophagien¹²), médicamenteuses, métaboliques¹². Les vaccinations, l'instabilité thermique et le stade de sommeil peuvent également générer des apnées.

Un monitoring continu par scope cardio-respiratoire de ces enfants est indispensable afin de diagnostiquer le type d'apnée et d'évaluer sa tolérance, pour instaurer le traitement approprié par méthylxanthine, doxapram, CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ou autre, le cas échéant.

I.3. Vaccination du prématuré

Les enfants nés prématurés, ainsi que les enfants de petit poids de naissance *i.e.* pesant moins de 2500 grammes, sont vulnérables et à risque accru de complications infectieuses graves¹⁵.

Ce risque résulte :

- de l'immaturité du système immunitaire des enfants prématurés (d'autant plus grande que la prématurité est importante)¹⁶,
- du défaut relatif de transmission des immunoglobulines G maternelles, celles-ci ne traversant le placenta essentiellement qu'au troisième trimestre de grossesse¹⁶⁻¹⁹,
- de l'immaturité fonctionnelle des barrières naturelles de l'organisme censées jouer un rôle protecteur²⁰.

Ces nouveau-nés prématurés sont donc à plus fort risque que les enfants nés à terme de développer des infections. Certaines d'entre elles peuvent être prévenues par la vaccination. Aussi, les recommandations actuelles sont d'appliquer à tous les enfants prématurés le schéma vaccinal utilisé pour les enfants nés à terme, excepté pour le vaccin anti-pneumococcique nécessitant une injection supplémentaire. La vaccination doit ainsi débuter dès 2 mois d'âge réel, soit 60 jours de vie, et sans modification des doses^{21,22}. En Suisse, la vaccination peut même être avancée au 50^{ème} jour de vie si l'enfant est parfaitement stable^{22,23}.

Ce calendrier prévoit l'administration d'une primo-vaccination comprenant²⁴ :

- un vaccin combinant Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite inactivé-Coqueluche acellulaire-Haemophilus Influenzae b (DTPCaHib) +/- Hépatite B, à l'âge réel de 2, 3 et 4 mois.
L'efficacité et la tolérance de ce vaccin combiné par rapport à une vaccination séparée sont similaires^{25,26} et son acceptabilité meilleure.
- un vaccin anti-pneumococcique à l'âge réel de 2, 3 et 4 mois.

Plusieurs études ont démontré une bonne réponse immunitaire des prématurés après vaccination anti DTPCaHib ; les taux d'anticorps générés sont certes plus faibles que ceux mesurés chez les enfants nés à terme, mais semblent suffisants pour assurer une protection

efficace^{17,26-32}. Concernant la vaccination anti-pneumococcique, il semble que la réponse immunitaire des enfants prématurés soit insuffisante comparée à celle des enfants nés à terme ce qui justifie d'une injection supplémentaire à l'âge de 3 mois³¹.

Un rappel vaccinal 12 mois plus tard est nécessaire en raison de la décroissance rapide du taux d'anticorps^{17,31}. Cependant, il apparaît un manque d'observance vis-à-vis de ces recommandations avec un retard à l'administration vaccinale chez les prématurés et les enfants de très petit poids de naissance³³⁻³⁵.

On peut retenir comme causes possibles :

- les complications inhérentes à la prématurité, ne permettant pas la réalisation des vaccins en temps voulu en raison de l'instabilité de l'enfant.
- l'appréhension du personnel médical vis-à-vis des effets secondaires relatés dans cette population.

1.4. Tolérance vaccinale des enfants nés grands prématurés

Selon les recommandations actuelles, tous les enfants nés grands prématurés soit < 33 SA doivent recevoir leurs premières injections vaccinales sous surveillance par moniteur cardio-respiratoire au moins 48 heures^{21,22,36}. En effet, plusieurs études décrivent l'apparition ou la recrudescence d'évènements cardio-respiratoires (apnées et/ou bradycardies) dans les 24 à 72 heures suivant la primo-injection vaccinale chez 10 à 40% des prématurés^{30,36-44}. Ces études sont majoritairement rétrospectives, de faible effectif, sans groupe contrôle, et portant sur une population encore hospitalisée.

A l'opposé, quelques études prospectives^{45,46}, dont une récente, ne le confirmaient pas, mais n'incluaient pas les enfants de très petit poids de naissance (< 1500 grammes)⁴⁶, ainsi que ceux nécessitant une ventilation assistée, dont la CPAP au moment de l'injection⁴⁵. Il existe

ainsi un biais de sélection puisque les facteurs de risque associés à la survenue de ces apnées post-vaccinales, et identifiés dans les études sont :

- un jeune âge post natal^{37,38,47,48}
- un état sévère à la naissance⁴⁸, défini par un score de SNAP II (Score for Neonatal Acute Physiology II)⁴⁹ supérieur à 10
- un petit poids au moment de la vaccination^{38,40,44,50}
- un faible âge gestationnel^{37,44}
- un long recours à la ventilation mécanique⁴⁷
- une maladie pulmonaire chronique^{40,47}
- des complications neurologiques induites par la prématurité⁴⁴
- la présence d'apnée(s) avant la vaccination^{27,37,48}

Une étude récente rapporte également comme facteur de risque d'évènements cardio-respiratoires lors de la primo-injection vaccinale, la survenue chez le même enfant d'au moins deux épisodes de septicémie⁴¹.

Néanmoins, le mécanisme exact de survenue de ces évènements cardio-respiratoires en post-vaccinal est encore méconnu. Nous savons qu'il n'existe pas d'augmentation du nombre d'évènements après vaccination anti-pneumococcique seule⁴⁴. Par ailleurs, le vaccin anti-coquelucheux à cellules entières préparé à base de bacilles coquelucheux, à l'origine d'effets indésirables importants locorégionaux et systémiques, est actuellement remplacé par la forme acellulaire contenant des antigènes spécifiques du bacille, mieux tolérée²⁹. La réponse immunitaire induite par ce dernier est équivalente au vaccin entier⁵¹. Plusieurs études ont suspecté le rôle du composant pertussique dans la survenue des évènements cardio-respiratoires post-vaccinaux, suggérant le rôle de l'endotoxine contenue dans le vaccin entier à l'origine d'apnées centrales^{36,39}, mais sans confirmation. De plus, il ne semble pas y avoir d'amélioration depuis l'instauration de la vaccination acellulaire^{37,42,43,52}.

En cas de survenue d'apnées et/ou bradycardies post-vaccinales, celles-ci ne nécessitent en général pas d'intervention médicale majeure^{36,37}, bien que certaines études rapportent des besoins de recourir à un support ventilatoire^{39,44,48}.

Notons qu'en cas de mauvaise tolérance des premiers vaccins, il est conseillé de réaliser les deuxièmes sous surveillance cardio-respiratoire, en raison du risque de récurrence d'évènements^{53,54}.

Dans notre service, tous les enfants nés grands prématurés sont vaccinés dès l'âge réel de deux mois, sans limite de poids. Si l'enfant est rentré à domicile avant la première vaccination, il est convoqué en hospitalisation pour leur réalisation. La surveillance cardio-respiratoire dure 24 heures à partir de l'injection vaccinale. En cas de survenue d'apnée(s) centrale(s) significative(s) ou de bradycardie(s), cette surveillance est poursuivie pour 48 heures au total, et une surveillance similaire est effectuée lors des vaccinations suivantes.

II. OBJECTIFS

Etant donné la discordance de résultats des différentes études relatives à la tolérance vaccinale des enfants prématurés, nous avons souhaité réaliser un état des lieux de la situation dans notre service, en particulier concernant les enfants déjà rentrés au domicile au moment des vaccins. En effet, le parcours néonatal de ces enfants autorisés à quitter l'hôpital avant l'âge réel de deux mois est dans la majorité des cas marqué par une évolution simple avec peu de complications majeures et peut-être un moindre risque de survenue d'événements cardio-respiratoires significatifs lors de la primo-vaccination.

L'objectif principal de cette étude observationnelle était d'évaluer la fréquence de survenue d'événements cardio-respiratoires significatifs chez des nourrissons nés prématurés < 33 SA, après la première injection vaccinale de DTPCaHib +/- VHB à l'âge réel de deux mois. Cela permettra d'évaluer la pertinence clinique des ré-hospitalisations courtes des enfants assez stables pour être rentrés au domicile avant la réalisation des premiers vaccins.

L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs de risque néonataux de survenue d'événements cardio-respiratoires après l'injection vaccinale dans notre population d'étude.

III. MATÉRIEL ET MÉTHODE

III.1. *Type d'étude*

Il s'agit d'une étude prospective mono-centrique observationnelle.

III.2. *Population d'étude*

Nous avons mené ce travail à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN), seule maternité lorraine de type III.

La période d'inclusion a duré 18 mois : du 15 octobre 2010 au 15 avril 2012.

Le critère d'inclusion était : tout nouveau-né < 33 SA, né durant la période d'étude

Le critère d'exclusion était : tout nouveau-né suivi en dehors de la MRUN après son retour à domicile ou avant la réalisation des vaccins.

Les nouveau-nés inclus dans cette étude pour la réalisation de leur première injection vaccinale sous scope étaient soit encore hospitalisés en Néonatalogie au moment de ces vaccins, soit déjà rentrés au domicile. Dans le deuxième cas, une convocation était remise aux parents à la fin de l'hospitalisation initiale avec l'ordonnance pour les vaccins afin que leur enfant revienne en surveillance dans notre service au moins 24 heures, dès l'âge réel de deux mois pour la primo-injection vaccinale. En cas de survenue d'évènements cardio-respiratoires significatifs au cours de la primo-vaccination, les enfants étaient reconvoqués en hospitalisation pour réalisation de la deuxième injection vaccinale.

Les parents étaient informés de cette étude, et leur non-opposition était recueillie par oral.

III.3. Vaccination

Les grands prématurés étaient vaccinés dans la mesure du possible dès deux mois d'âge réel, soit 60 jours de vie, sans tenir compte d'une éventuelle assistance ventilatoire. Le jour exact de l'injection était laissé à l'appréciation du médecin en charge de l'enfant, en fonction de l'état clinique de ce dernier.

Un patch anesthésique local était appliqué une heure avant l'injection prévue, sur la face antéro-externe de chaque cuisse. Une désinfection de la zone d'injection précédait le geste vaccinal.

La primo-vaccination comprenait l'administration du vaccin pentavalent (DTPaCH1b), ou hexavalent (ajout de la vaccination anti-hépatite B, après recueil du consentement parental), ainsi que du vaccin anti-pneumococcique sans modification de doses. La douleur était évaluée par scores EDIN réguliers.

La deuxième série vaccinale, administrée un mois plus tard, soit dès l'âge réel de trois mois, comprenait l'administration du vaccin pentavalent et du vaccin anti-pneumococcique.

Aucun traitement antipyrétique n'était donné de manière prophylactique, mais la température de l'enfant était surveillée très régulièrement par intervalles de trois heures. Un traitement antipyrétique était prescrit le cas échéant.

Un examen clinique de l'enfant était réalisé avant les injections, afin de s'assurer de l'absence de contre-indication à leur réalisation. L'injection pouvait être effectuée par un médecin senior, par un interne, ou par un étudiant hospitalier sous la responsabilité d'un médecin.

III.4. Critère d'évaluation principal

La survenue d'événements cardio-respiratoires était recueillie par surveillance par moniteur type Phillips M30, enregistrant sur un tracé papier la fréquence cardiaque (FC), l'oxymétrie de pouls et la fréquence respiratoire. L'injection vaccinale était effectuée après une heure de

cet enregistrement, et ce dernier était poursuivi pour une durée initiale de 24 heures. Le bon déroulement de l'enregistrement était placé sous la responsabilité de l'infirmière ou puéricultrice en charge de l'enfant ; le tracé n'était pas interrompu, même pendant les soins, ou la prise alimentaire.

Les évènements significatifs étaient définis comme tels :

- apnée significative : durée ≥ 20 secondes, ou si elle s'accompagnait d'une bradycardie ($FC \leq 80/\text{minute}$) ou d'une désaturation.
- apnée sévère : durée ≥ 30 secondes.
- bradycardie significative : $FC \leq 80/\text{minute}$. Elle était considérée comme prolongée si elle durait au moins 10 secondes.
- bradycardie sévère : survenue d'une $FC \leq 60/\text{minute}$.

Les caractéristiques suivantes étaient également recueillies : type, nombre et durée des évènements, température, événements cardio-respiratoires nécessitant une intervention médicale ou paramédicale, type de cette intervention.

En cas de survenue de bradycardie(s) significative(s) entre 18 et 24 heures post-vaccinales, la surveillance par moniteur était poursuivie 24 heures supplémentaires. En revanche, si la tolérance était satisfaisante, le tracé papier pouvait être interrompu dès 24 heures et l'enfant pouvait alors rentrer au domicile s'il avait déjà quitté l'hôpital avant cette primo-vaccination.

En cas de survenue d'un évènement cardio-respiratoire significatif, ou si la primo-vaccination avait été réalisée sous traitement anti-apnéique, la deuxième série vaccinale était de nouveau réalisée sous surveillance, selon les mêmes modalités. Lors de cette deuxième série vaccinale, seule la présence ou non d'un évènement cardio-respiratoire était enregistrée pour notre étude. L'analyse du tracé papier était réalisée immédiatement par un médecin senior ou un interne en charge de l'enfant. Une deuxième lecture était effectuée par l'investigateur en charge de la réalisation pratique de l'étude avant saisie des données.

III.5. Critères d'évaluation secondaires

Une analyse des facteurs de risque potentiels de survenue d'évènement cardio-respiratoire était réalisée afin de les comparer aux données de la littérature.

Les facteurs recueillis sont présentés en Annexe n°I.

III.6. Aspects éthiques de la recherche

Ce travail de recherche a obtenu l'accord du Comité de Recherche, d'Ethique, et d'Enseignement de la Maternité Régionale (n°MRU-10-15)

En raison du caractère purement observationnel de l'étude, les parents ont été informés, et seule leur non-opposition a été recueillie.

Les données médicales recueillies étaient saisies au moyen d'une fiche de recueil anonymisée, avec un numéro d'inclusion spécifique à l'étude (Cf. Annexe n°II). Le fichier permettant le lien entre le numéro d'inclusion et les données nominatives des enfants (nom, prénom, date de naissance et numéro identifiant patient) était confié à un tiers de confiance et conservé sous clef dans un bureau médical de la MRUN. Cette recherche a été soumise au correspondant CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) de l'établissement.

Une enquête d'exhaustivité a été réalisée afin de s'assurer de la qualité des inclusions.

III.7. Analyse statistique

Nous avons tout d'abord réalisé une analyse descriptive de la population obtenue lors des premières et deuxièmes injections vaccinales. Nous avons ensuite réalisé une analyse bivariée, en utilisant pour les variables qualitatives le test du X^2 , ou le test exact de Fisher lorsque les conditions d'applications du X^2 n'étaient pas satisfaites. Pour les variables quantitatives, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé. Le risque α de première espèce a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.1.

IV. RÉSULTATS

IV.1 *Premiers vaccins*

IV.1.1 *Caractéristiques générales de la population*

147 enfants ont été inclus dans notre étude, dont 144 au moment des premières injections vaccinales. Parmi ces enfants, 2 ont été inclus suite à l'enquête d'exhaustivité réalisée.

Les caractéristiques générales des enfants lors de la réalisation de la première série vaccinale sont présentées dans le tableau 1. Nous n'avons pas noté de retard vaccinal.

Tous les enfants vaccinés ont reçu la vaccination anti-pneumococcique à 13 valences Prevenar 13®. Si les parents donnaient leur accord pour la vaccination anti VHB, ils recevaient le vaccin Infanrix Hexa® ; en cas de refus (n = 6), les enfants ont reçu Infanrix Quinta® ou Pentavac®.

TABLEAU 1 Caractéristiques générales de la population lors des premiers vaccins

	Effectif (N=144)
AG (médiane, étendue), SA	29 (24 ; 33)
PN (moyenne, $\pm$ écart type), g	1235 $\pm$ 390 (564 ; 2500)
Sexe masculin, n (%)	83 (58)
Apgar à 1 minute (médiane, étendue)	6 (0 ; 10)
Apgar à 5 minutes (médiane, étendue)	8 (0 ; 10)
Hospitalisation en cours, n (%)	78 (54)
Alimentation autonome, n (%)	112 (78)
Lait maternel, n (%)	65 (45)
RGO traité, n (%)	110 (77)
Traitement anti-apnéique, n (%)	37 (26)
Oxygénothérapie, n (%)	15 (10)
Tabagisme maternel, n (%)	42 (29)
Poids actuel (moyenne $\pm$ écart type), g	2642 $\pm$ 728 (1150 ; 4680)
Taille actuelle (moyenne $\pm$ écart type), cm	45,6 $\pm$ 4
PC actuel (moyenne $\pm$ écart type), cm	34 $\pm$ 3
Age réel (moyenne+/-écart type), jours	62 $\pm$ 4
APC (médiane, étendue), SA	38 (32 ; 45)

SA : semaine d'aménorrhée, PN : poids de naissance, PC : périmètre crânien, RGO : reflux gastro-œsophagien, APC : âge post-conceptionnel

IV.1.2 Analyse descriptive de la tolérance des premiers vaccins

Sur les 144 enfants analysés lors de la réalisation de la première série vaccinale, 98 (68%) ont présenté des évènements cardio-respiratoires significatifs au cours des 24 heures de surveillance post-vaccinale (figure 1), imposant la réalisation de la deuxième série sous surveillance par scope également.

L'analyse de l'ECR pré-vaccinal sur une heure était normale chez 116 enfants ; il existait donc une immaturité cardio-respiratoire persistante à deux mois de vie chez 28 enfants. Parmi les enfants n'ayant pas présenté d'évènement cardio-respiratoire lors de l'ECR pré-vaccinal, 61% (n = 71) ont développé des apnées et/ou bradycardies post-vaccinales (figure 1).

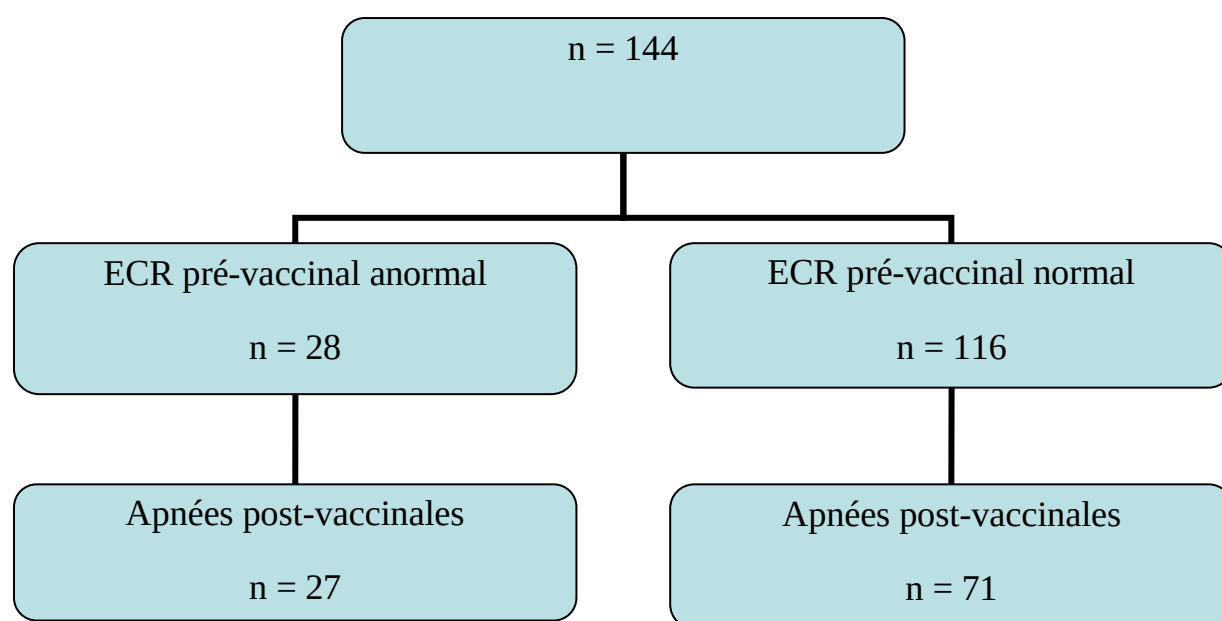


Figure 1 : Tolérance de la primovaccination

En cas de survenue d'évènements cardio-respiratoires significatifs, ils survenaient majoritairement au-delà de 6 heures après les injections. Les détails sont présentés dans le tableau 2.

La sévérité des évènements était identique sur toute la durée de surveillance. Les bradycardies n'étaient pas sévères (>60 bpm), et duraient en moyenne 12 secondes, mais une intervention a

été nécessaire dans certains cas, avec au maximum recours à une oxygénothérapie. Nous n'avons pas observé de trouble thermique.

TABEAU 2 Chronologie et sévérité des événements cardio-respiratoires

	0-6 heures	6-12 heures	12-24 heures	24-48 heures
	(n = 142)	(n = 142)	(n = 142)	(n = 45)
Événements significatifs n (%)	52 (37)	72 (50)	80 (56)	33 (73.3)
Désaturation n (%)	29 (20)	40 (28)	46 (32)	22 (49)
Événement le plus long (moyenne $\pm$ ET), sec	12 $\pm$ 7	12 $\pm$ 7,6	12 $\pm$ 6,8	14,8 $\pm$ 11
Bradycardie la plus profonde, bpm	65 $\pm$ 6	66 $\pm$ 7	66 $\pm$ 8	66 $\pm$ 8
Intervention n (%)	9 (17)	17 (24)	16 (20)	13 (39)
ST (n)	9	17	16	13
O₂ (n)	1	2	0	2
Ventilation (n)	0	0	0	0
Température (moyenne $\pm$ ET)	36,7 $\pm$ 0,3	36,8 $\pm$ 0,4	36,9 $\pm$ 0,4	36,9 $\pm$ 0,3

Bpm : battements par minute, ET : écart type, ST : stimulation tactile

IV.1.3 Survenue d'évènements cardio-respiratoires - Analyse bivariée

IV.1.3.1 Population totale

IV.1.3.1.1 Données maternelles

Nous n'avons pas observé d'association entre la survenue d'un évènement cardio-respiratoire significatif et le tabagisme maternel (survenue d'un évènement, tabac vs. pas de tabac : 33% vs. 30%, $p=0,72$) ou l'âge maternel (évènement vs. pas d'évènement, moyenne, écart-type ; 29,3 vs. 28,7 $p=0,68$).

IV.1.3.1.2 Données néonatales

Les associations entre les caractéristiques générales néonatales et de morbidité néonatale sont présentées dans les tableaux 3 et 4. La survenue d'évènements cardio-respiratoires significatifs en période post-vaccinale était plus fréquente chez les nouveau-nés des plus faibles âges gestationnels et avec un poids de naissance plus faible, mais moins fréquente en cas de grossesse multiple.

Il existait également une relation significative avec la durée de séjour en néonatalogie et la durée de ventilation mécanique. On ne mettait pas en évidence d'association significative avec le sexe de l'enfant. Concernant les complications inhérentes à la prématurité, il existait une association avec la présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire, d'une rétinopathie, un antécédent d'infection materno-fœtale documentée, et au moins un épisode d'infection secondaire. On n'observait pas de relation significative avec les complications neurologiques ou digestives. Ces résultats sont détaillés dans les tableaux 3 et 4.

TABEAU 3 Caractéristiques générales de la population en fonction de la tolérance des vaccins

	Evènement significatif (n = 98)	Pas d'évènement (n = 46)	P
Sexe H (n,%)	57 (59)	26 (59)	0,97
Grossesse multiple (n,%)	19 (19)	15 (32)	0,06
Apgar 1 minute (médiane, étendue)	5 (1 ; 10)	5 (1 ; 9)	0,66
Apgar 5 minutes (médiane, étendue)	7 (1 ; 10)	7 (3 ; 10)	0,38
AG (médiane, étendue)	29 (24 ; 32)	31 (25 ; 32)	<10 ⁻⁴
PN (moyenne, écart type)	1150 (366)	1436 (383)	<10 ⁻³
Z-score poids (moyenne, écart type)	-0,3 (1.2)	-0,2 (1.2)	0,69
RCIU (n,%)			
<p10	23 (23)	10 (22)	0,81
<p3	14 (14)	8 (17)	0,63
Corticothérapie anténatale (n,%)	54 (55)	24 (52)	0,79

H : homme, AG : âge gestationnel, PN : poids de naissance, p : percentile

TABLEAU 4 Morbidité néonatale et tolérance vaccinale

	Evènements n = 98	Pas d'évènement n = 46	P
Supplémentation Oxygène (n,%)			
J28	40 (41)	3(7)	<10 ⁻⁴
S36	27 (28)	3(7)	0,0047
Persistance Canal artériel (n,%)	25 (25,7)	5(11,4)	0,052
HIV (n,%)			
Grade I	8 (8)	4 (8)	0,68
≥ Grade II	16 (16)	5 (11)	
Leucomalacie périventriculaire (n,%)	1 (1)	1 (2)	0,52
Infection maternofoetale (n,%)	73 (75)	21 (48)	0,0013
Infection secondaire (n,%)	51 (53)	12 (26)	0,0051
Entérocolite Ulcéronécrosante (n,%)	9 (9,3)	2 (4,5)	0,5
ROP (n,%)	20 (20,6)	2 (4,3)	0,02
Recours VM (n,%)	66 (68)	26 (59)	0,3
Durée séjour (moyenne, écart type)	71 (28)	47 (18)	<10 ⁻⁴
Durée VM (moyenne, écart type)	9 (8,7)	4 (4,7)	0,0010
Lait maternel (n,%)	43 (44)	22 (48)	0,65

DBP : dysplasie bronchopulmonaire, HIV :Hémorragie intraventriculaire, ROP : Rétinopathie du prématuré, VM : Ventilation mécanique

IV.1.3.1.3 Données actuelles per-vaccinales

Il existait une différence significative concernant les mesures anthropométriques au moment du vaccin : les enfants ayant présenté des évènements post-vaccinaux significatifs étaient ceux avec un poids plus faible, une taille et un PC plus petits comparés aux autres nouveau-nés. L'âge post-conceptionnel de ces enfants était également significativement plus faible. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge réel (tableau 5). Les enfants toujours hospitalisés au moment de l'injection présentaient plus d'évènements.

Concernant les traitements reçus, seul le traitement anti-apnéique était associé à la survenue d'évènement(s), de même que la présence d'apnée(s) sur l'enregistrement réalisé une heure avant l'injection vaccinale, témoignant d'une immaturité cardio-respiratoire persistante à deux mois de vie (tableau 5). L'alimentation par sonde naso-gastrique (SNG) était également associée à la survenue d'apnée(s) post-vaccinale(s) contrairement aux enfants autonomes sur le plan alimentaire.

TABLEAU 5 Caractéristiques globales au moment de la réalisation vaccinale

	Evènement (n = 98)	Pas d'évènement (n = 46)	P
Toujours hospitalisé (n,%)	65 (66)	13 (28)	$<10^{-4}$
Alimentation (n,%)			
Parentérale	3 (3)	0 (0)	$<10^{-5}$
SNG	37 (38,0)	3 (6,5)	$<10^{-4}$
Autonome	68 (69)	44 (95)	
Anémie (n,%)	96 (98)	46 (100)	1
RGO (n,%)	78 (79)	32 (69)	0,18
Caféine (n,%)	34 (35,0)	3 (6,5)	$<10^{-4}$
ECR pré-vaccinal anormal (n,%)	27 (28)	1 (2)	$<10^{-3}$
Poids (g)	2479 (692)	2999 (677)	$<10^{-4}$
Taille (cm)	44,5 (4)	47,4 (3)	$<10^{-3}$
PC (cm)	33,3 (3)	35,4 (2)	10^{-4}
Age réel (jours)	63 (4,8)	62 (3,6)	0,8990
APC (SA)	37 (2,3)	39 (1,7)	$<10^{-4}$

SNG : sonde nasogastrique, RGO : reflux gastro-œsophagien, ECR : enregistrement cardio-respiratoire, PC : périmètre crânien, SA : semaine d'aménorrhée, APC : âge post- conceptionnel

IV.1.3.2 Analyse de la survenue des événements cardio-respiratoires en fonction de la poursuite ou non de l'hospitalisation initiale

Concernant les enfants rentrés au domicile et qui sont donc revenus en hospitalisation pour réalisation des vaccins sous surveillance (n = 66), 50% ont présenté des événements cardio-respiratoires significatifs. 83% des enfants encore hospitalisés au moment de l'injection vaccinale ont développé des événements cardio-respiratoires significatifs.

IV.1.3.2.1 Données maternelles

Pour les enfants déjà rentrés au domicile nous n'avons pas observé de différence significative pour la survenue des événements cardio-respiratoires concernant le tabagisme maternel (tabac vs. pas de tabac, 31% vs. 33%, $p=0,86$). L'âge maternel était significativement plus élevé chez les enfants ayant présenté des événements cardio-respiratoires significatifs (événement vs. pas d'évènement, moyenne $\pm$ écart type : $31,3 \pm 4,2$ vs. $27,4 \pm 4,9$, $p=0,0092$).

En ce qui concerne les enfants toujours hospitalisés au moment des premiers vaccins, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans la survenue d'évènement cardio-respiratoire concernant le tabagisme maternel (34% vs. 23%, $p=0,52$). Il n'existait pas de différence pour l'âge maternel.

IV.1.3.2.2 Données néonatales

Chez les enfants rentrés à domicile, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les données néonatales entre les enfants ayant bien toléré les vaccins et ceux ayant présenté des événements cardio-respiratoires significatifs (tableaux 6 et 7).

Les enfants encore hospitalisés dans notre service présentant davantage d'événements significatifs avaient les âges gestationnels et les poids de naissance les plus faibles, et une fréquence accrue de besoins en oxygène à 28 jours. Les détails des résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

TABEAU 6 Caractéristiques générales de la population en fonction de la tolérance des vaccins : enfants rentrés au domicile et enfants encore hospitalisés

	Domicile		Hospitalisés	
	Evènement	Pas	Evènement	Pas
	(n = 33)	d'évènement	(n = 65)	d'évènement
		(n = 33)		(n = 13)
Sexe M (n, %)	19 (58)	19 (57)	38 (58)	7 (54)
Grossesse multiple (n, %)	12 (36)	11 (33)	7 (11)	4 (31)
Apgar 1 min (médiane, étendue)	3 (9)	5(15)	5 (1 ; 10)	5 (1 ; 9)
Apgar 5min (médiane, étendue)	7 (21)	7(21)	7 (2 ; 10)	7 (4 ; 9)
AG (médiane, étendue), SA	31 (29 ; 32)	31 (29 ; 32)	28 (24 ; 31)	29 (25 ; 32)*
PN (moyenne, écart type), g	1516 (256)	1541 (361)	964 (256)	1169 (307)*
Z-score poids (moyenne, écart type),g	0,1 (1,1)	-0,2 (1,1)	-0,5 (1,2)	-0,4 (1,8)
RCIU (n, %)				
<p10	5 (15)	7 (21)	18 (28)	3 (23)
<p3	3 (9)	5 (15)	11 (17)	3 (23)
Corticothérapie anténatale (n , %)	15 (45)	12 (36)	26 (40)	3 (23)

*M : masculin, AG : âge gestationnel, PN : poids de naissance, RCIU : retard de croissance intra-utérin, p : percentile. *p<0,05 pour enfants encore hospitalisés*

TABLEAU 7 Morbidité néonatale et tolérance de la vaccination chez les enfants rentrés au domicile et ceux toujours hospitalisés

	Domicile		Hospitalisés	
	Evènement (n = 33)	Pas d'évènement (n = 33)	Evènement (n = 65)	Pas d'évènement (n = 13)
Supplémentation Oxygène (n,%)				
J28	1 (3)	-	39 (61)	3 (23)*
S36	-	1 (3)	2 (15)	27 (42)
Canal artériel persistant (n ,%)	2 (6)	2 (6)	23 (36)	3 (23)
HIV (n, %)				
Grade I	1 (3)	3 (9)	7 (10)	1 (8)
≥Grade II	3 (9)	1 (3)	13 (20)	5 (38)
Leucomalacie périventriculaire (n, %)	-	1 (3)	1 (2)	-
Infection maternofoetale (n, %)	12 (36,3)	12 (36,3)	61 (95)	9 (69)
Infection secondaire (n, %)	4 (14)	6 (18)	45 (70)	8 (61)
Entérocolite ulcéronécrosante (n ,%)	-	-	9 (14)	2 (15)
ROP (n,%)	-	1 (3)	20 (31)	1 (8)
Recours VM (n, %)	13 (39)	17 (51)	53 (83)	9 (70)
Durée séjour (moyenne, écart type)	44,4 (11.7)	43 (9,1)	NA	NA
Durée VM (moyenne, écart type)	3,4 (2.8)	2,5 (1.8)	10,4 (9)	6,7 (7,1)
Lait maternel (n,%)	12 (36)	15 (45)	31 (48)	7 (54)

DBP : dysplasie bronchopulmonaire, HIV : hémorragie intraventriculaire, ROP : rétinopathie du prématuré,

VM : ventilation mécanique. * $p < 0.05$ pour les enfants encore hospitalisés

IV.1.3.2.3 Données actuelles per-vaccinales

Les enfants rentrés au domicile et ré-hospitalisés pour réalisation des vaccins étaient comparables sur le plan des mesures anthropométriques et sur l'âge au moment de la vaccination. Tous ces enfants étaient logiquement autonomes sur le plan alimentaire, et tous recevaient un traitement pour l'anémie du prématuré. Deux enfants recevaient encore de la caféine et ils ont présenté des évènements post-vaccinaux. Sur l'ensemble de ces enfants, six ont présenté des évènements lors de l'ECR pré-vaccinal. Les évènements cardio-respiratoires post-vaccinaux étaient plus fréquents chez ces nouveau-nés. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau 8.

Les enfants toujours hospitalisés au moment de la réalisation vaccinale étaient significativement plus petits en taille avec un plus petit PC également. On ne notait pas de différence sur l'âge réel de réalisation des vaccins, mais les enfants plus jeunes en âge post-conceptionnel développaient plus d'apnées et/ou de bradycardies post-vaccinales. Une alimentation parentérale était encore en place chez trois de ces enfants ; l'alimentation par SNG était associée à la survenue d'évènements significatifs (tableau 8).

TABLEAU 8 Caractéristiques des enfants rentrés à domicile et ceux toujours hospitalisés, au moment des vaccins

	Domicile		Hospitalisés	
	Evènement (n = 33)	Pas d'évènement (n = 33)	Evènement (n = 65)	Pas d'évènement (n = 13)
Alimentation (n,%)				
Parentérale	-	-	3 (5)	0 (0)
SNG	-	-	37 (57)	3 (24)†
Autonome	33 (100)	33 (100)	35 (54)	11 (84)
Anémie (n,%)	33 (100)	33 (100)	63 (97)	13 (100)
RGO (n,%)	24 (73)	22 (67)	54 (83)	10 (77)
Caféine (n,%)	2 (6)	-	32 (49)	3 (23)
ECR pré-vaccinal	6 (18)	-*	21 (32)	1 (8)
anormal (n,%)				
Poids, g	3142 (481)	3227 (596)	2143 (519)	2372 (454)
Taille, cm	48,5 (2,2)	48,1 (2,3)	42 (3,2)	44,7 (2,3)†
PC, cm	35,7 (1,4)	36,1 (1,4)	31,9 (2,6)	33,5 (1,4)†
Age réel, jours	63,7 (5,8)	62,5 (3,9)	62,2 (4,1)	61,1 (2,1)
APC, SA	39,5 (1,9)	39,8 (1,3)	36,4 (1,7)	38,1 (2,1)†

*RGO : reflux gastro-œsophagien, ECR : enregistrement cardio-respiratoire, PC : périmètre crânien, APC : âge post conceptionnel, SA : semaine d'aménorrhée. *p<0.05 pour les enfants rentrés au domicile, †p<0.05 pour enfants encore hospitalisés*

IV.1.4 Nécessité d'une intervention-Analyse bivariée

La constatation d'un évènement cardio-respiratoire significatif a nécessité une intervention chez 32 enfants, soit 22%, pour aider à la récupération de bonnes constantes. Nous avons dû parfois intervenir plusieurs fois chez un même enfant au cours de la surveillance post-vaccinale.

IV.1.4.1 Données maternelles

Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative avec l'âge maternel entre les enfants nécessitant une intervention et les autres (28 vs. 29, $p=0,49$), ni avec le tabagisme maternel (32% vs. 32%, $p=0,98$).

IV.1.4.2 Données néonatales

Les enfants nécessitant une intervention pour aider à la récupération cardio-respiratoire avaient un poids de naissance plus bas et un âge gestationnel plus faible par rapport aux enfants ayant récupéré spontanément de leur évènement cardio-respiratoire. Il n'y avait pas de différence concernant le sexe de l'enfant.

Ces enfants avaient également plus souvent recours à la ventilation mécanique avec une durée de ventilation et de séjour en néonatalogie plus longues. En ce qui concerne les autres complications de la prématurité, il existait une relation significative entre le recours à une intervention et la présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire, d'une rétinopathie, un antécédent d'infection materno-fœtale ou de persistance de canal artériel. Nous avons également objectivé une association positive avec la présence d'une hémorragie intra-ventriculaire d'un grade $\geq$ II.

Les détails de ces résultats sont résumés dans les tableaux 9 et 10.

TABLERAU 9 Caractéristiques générales de la population en fonction de la nécessité d'une intervention

	Intervention (n = 32)	Pas d'intervention (n = 112)	P
Sexe H (n,%)	20 (62)	62 (55)	0,65
Grossesse multiple (n,%)	4 (12)	30 (27)	0,10
Apgar 1 min (médiane, étendue)	5 (1 ; 10)	6 (3 ; 10)	0,22
Apgar 5 min (médiane, étendue)	7 (3 ; 10)	7 (1 ; 10)	0,23
AG (médiane, étendue)	28 (24 ; 31)	30 (25 ; 32)	<10 ⁻⁴
PN (moyenne, écart type)	979 (288)	1300 (375)	<10 ⁻⁴
RCIU(n,%)			
<p10	9 (28)	24 (21)	0,45
<p3	7 (22)	15 (13)	0,25
Corticothérapie anténatale (n,%)	9 (28)	37 (33)	0,26

H : homme, AG :  ge gestationnel, PN : poids de naissance, p : percentile

TABLEAU 10 Morbidité néonatale et nécessité d'une intervention

	Intervention	Pas	P
	n = 32	d'intervention	
		n = 112	
Supplémentation Oxygène (n,%)			
J28	18(56)	25(22)	$<10^{-2}$
S36	14(44)	16(14)	$<10^{-3}$
Persistance Canal artériel (n ,%)	13(40)	17(15)	$<10^{-2}$
HIV (n, %)			
Grade I	5(15)	7(6)	$<10^{-2}$
≥Grade II	9(28)	12(11)	
Leucomalacie périventriculaire (n, %)	-	2(2)	1
Infection maternofoetale (n, %)	29(90)	63(56)	$<10^{-3}$
Infection secondaire (n, %)	19(59)	43(38)	0,05
Entérocologie ulcéronécrosante (n ,%)	3(9)	8(7)	0,71
ROP (n,%)	9(28)	12(11)	0,03
Recours VM (n, %)	28(87)	63(56)	0,0028
Durée séjour (moyenne, écart type)	84(23,9)	58(25,3)	$<10^{-4}$
Durée VM (moyenne, écart type)	11(9,2)	6(6,2)	0,02
Lait maternel (n,%)	13(40)	51(45)	0,56

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, ROP : rétinopathie du prématuré,

VM : ventilation mécanique

IV.1.4.3 Données actuelles per-vaccinales

Les enfants rentrés au domicile présentaient des évènements moins sévères nécessitant moins d'interventions ($p < 10^{-4}$). L'alimentation par sonde naso-gastrique était associée à un besoin d'intervention. Les enfants présentant des évènements significatifs en période pré-vaccinale développaient plus d'évènements requérant une intervention post-vaccinale. Il existait également une relation entre le besoin d'intervenir et un plus petit poids, une plus petite taille et un plus petit PC au moment des injections, de même qu'avec un âge post-conceptionnel plus faible. Les résultats sont résumés dans le tableau 11.

TABLEAU 11 Caractéristiques globales au moment de la réalisation vaccinale (intervention vs. pas d'intervention)

	Intervention	Pas d'intervention	P
	(n = 32)	(n = 112)	
Toujours hospitalisé (n,%)	29 (90)	51 (45)	$<10^{-4}$
Alimentation (n,%)			
Parentérale	2 (6)	1 (1)	0,12
SNG	20 (62)	20 (18)	10^{-4}
Autonome	14 (43)	96 (86)	$<10^{-4}$
Anémie (n,%)	30 (93)	112 (100)	0,052
RGO (n,%)	26 (81)	82 (73)	0,43
Caféine (n,%)	15 (47)	22 (19)	0,0023
ECR pré-vaccinal anormal (n,%)	16 (50)	12 (11)	$<10^{-4}$
Poids (g)	2135 (596)	2758 (662)	$<10^{-4}$
Taille (cm)	42 (3,6)	46 (3,7)	$<10^{-4}$
PC (cm)	32 (2,4)	34 (2,6)	$<10^{-4}$
Age réel (jours)	63 (5,3)	62 (4,2)	0,53
APC (SA)	37 (2,2)	38 (2,2)	$<10^{-4}$

SNG : sonde nasogastrique, RGO : reflux gastro-œsophagien, ECR : enregistrement cardio-respiratoire, PC : périmètre crânien, SA : semaine d'aménorrhée, APC : âge post-conceptionnel

IV.2 Deuxièmes vaccins

IV.2.1 Analyse descriptive de l'échantillon

Nous avons inclus pour cette deuxième série vaccinale 64 enfants. Plusieurs enfants ayant présenté des événements significatifs lors de la primo-injection ont ensuite reçu les deuxièmes vaccinations dans des établissements périphériques à la MRUN, et nous ne disposons donc pas des données concernant ces injections. Un enfant a été perdu de vue (non venu en hospitalisation) pour la réalisation de ces vaccins.

Nous avons une majorité de garçons, et neuf enfants recevaient encore un traitement par caféine. Il n'existait pas de retard vaccinal. Ces résultats sont présentés dans le tableau 12.

TABLERAU 12 Caractéristiques globales de la population lors des deuxièmes vaccins

	Effectif (n=64)
Sexe masculin, n (%)	43 (67)
Alimentation autonome, n (%)	61 (95)
RGO traité, n (%)	53 (83)
Traitement anti-apnéique, n (%)	9 (14)
Oxygénothérapie, n (%)	7 (11)
Poids actuel (moyenne $\pm$ écart type), g	3363 $\pm$ 858 (1870 ; 5030)
Taille actuelle (moyenne $\pm$ écart type), cm	49 $\pm$ 4
PC actuel (moyenne $\pm$ type), cm	36 $\pm$ 2
Age réel (moyenne $\pm$ écart type), jours	95 $\pm$ 7
APC (moyenne $\pm$ écart type), SA	38 $\pm$ 2

SA : semaine d'aménorrhée, RGO : reflux gastro-œsophagien, APC : âge post-conceptionnel, PC : périmètre crânien

Sur ces 64 enfants, 25 ont présenté des événements cardio-respiratoires significatifs post-vaccinaux.

IV.2.2 Survenue d'évènements cardio-respiratoires-Analyse bivariée

Nous n'avons pas réalisé pour ces deuxièmes vaccins d'analyse précise des données maternelles et néonatales.

Nous avons donc analysé les données actuelles, recueillies au moment de l'injection vaccinale.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant le traitement reçu, les mesures anthropométriques actuelles, l'âge réel au moment de l'injection ou l'APC entre les enfants ayant présenté des évènements, et les autres. Parmi les neuf enfants recevant encore de la caféine, sept n'ont pas présenté d'évènement significatif. Nous n'avons pas observé de troubles thermiques. Les résultats sont résumés dans le tableau 13.

TABLEAU 13 Données actuelles per-vaccinales lors de la réalisation des deuxièmes vaccins

	Evènement n = 25	Pas d'évènement n = 39	P
Anémie (n,%)	25 (100)	39 (100)	-
RGO (n,%)	22 (88)	31 (79)	0,5
Caféine (n,%)	2 (8)	7 (18)	0,46
Alimentation (n,%)			
Parentérale	1 (4)	1 (2,5)	1
SNG	1 (4)	2 (5)	1
Autonome	24 (96)	37 (95)	1
ECR pré-vaccinal anormal (n,%)	4 (17)	3 (8)	0,41
Poids, g	3141 (747)	3478 (875)	0,12
Taille, cm	47,6 (3,8)	49,2 (4,1)	0,14
PC, cm	35,6 (2,2)	36,2 (2,4)	0,33
Age réel, jours	97 (8)	94 (4)	0,07
APC, SA	41 (2)	42 (2)	0,14

RGO : reflux gastro-œsophagien, ECR : enregistrement cardio-respiratoire, SNG : sonde naso-gastrique, PC : périmètre crânien, SA : semaine d'aménorrhée, APC : âge post-conceptionnel

VI. DISCUSSION

Dans notre service, nous avons pu constater avec cette étude prospective que 68% des enfants prématurés nés < 33SA et vaccinés dès l'âge réel de deux mois présentent des événements cardio-respiratoires significatifs (type apnées et/ou bradycardies) en période post-vaccinale. Parmi les enfants assez stables pour être rentrés au domicile avant réalisation des vaccins et qui sont donc ré-hospitalisés pour la réalisation de ces vaccins, nous avons observé une recrudescence d'événements significatifs chez 50% d'entre eux, alors que deux seulement recevaient encore un traitement par caféine. Parmi les enfants ayant un ECR pré-vaccinal normal, 60% ont présenté des événements significatifs après réalisation des premières injections.

Nos résultats concordent avec ceux de plusieurs études, mais nos chiffres sont plus élevés que ceux présentés dans la littérature. En effet, Sen *et al.* en 2001³⁸, constataient des événements significatifs chez 38% de leur population, mais il s'agissait d'une étude rétrospective de plus faible effectif, tout comme l'étude de Botham *et al.* en 1994 (20% d'événements post-vaccinaux). Lee *et al.* en 2006⁴³, mettaient en évidence une recrudescence d'événements significatifs dans 45% de leur population. Cette étude rétrospective était réalisée chez des enfants toujours hospitalisés et la vaccination était réalisée à 74 jours d'âge post-conceptionnel en moyenne, ce qui pourrait expliquer une fréquence de survenue d'événements cardio-respiratoires significatifs inférieure à celle mesurée dans notre population d'étude. Cette fréquence était semblable dans l'étude publiée par Pfister *et al.*³⁷ Furck *et al.*, quant à eux, dans leur étude prospective⁵⁰, objectivaient la survenue d'événements significatifs chez 15% des enfants recevant une vaccination avec le vaccin hexavalent et le vaccin anti-pneumococcique. Dans leur étude, les critères de définition d'une bradycardie significative étaient différents des nôtres (les bradycardies significatives devaient durer au moins 10 secondes), de même que dans l'étude de Klein *et al.*⁴⁸ Enfin, Sanchez *et al.*⁴⁰ trouvaient des chiffres aux alentours de 22%, mais incluaient les enfants d'un âge

gestationnel < 37SA, et leur échantillon comportait 50% d'enfants de race noire, ce qui ne permet pas de comparer leurs résultats à ceux de notre étude, présentant des caractéristiques d'âge gestationnel et d'ethnie différents.

La survenue d'évènements cardio-respiratoires dans notre population est donc plus importante que dans les études publiées dans la littérature. Cela pourrait être dû à une méthodologie différente.

Certaines études n'observaient pas de survenue d'évènements cardio-respiratoires post-vaccinaux. L'étude d'Ellison *et al.* était rétrospective et de faible effectif⁵⁵, et les évènements considérés comme significatifs n'étaient que ceux requérant une intervention. Ramsay *et al.*⁴⁶ ont quant à eux inclus très peu d'enfants de poids de naissance < 1500g. Dans l'étude prospective multicentrique de Carbone *et al.*⁴⁵ il n'existait pas de différence du nombre d'évènements significatifs entre les enfants vaccinés et un groupe contrôle. Cependant, en période pré-vaccinale, il existait des évènements chez 60% des enfants et un traitement par caféine était encore nécessaire chez presque 50% d'entre eux. Notre population n'est pas similaire à celle de ces études (le poids de naissance moyen est < 1500g, et seulement 19% des enfants présentaient des évènements significatifs avant vaccination), ce qui pourrait expliquer la discordance de nos résultats avec ceux de ces études.

Nous avons souhaité inclure plus particulièrement les enfants assez matures sur le plan cardio-respiratoire pour être rentrés au domicile avant deux mois d'âge réel, car peu d'études s'y sont intéressé. Pourtant, comme selon notre protocole de routine, ces enfants ont été ré-hospitalisés uniquement pour la réalisation des injections vaccinales pour surveillance de la tolérance. Notre effectif comporte 46% d'enfants rentrés au domicile. Parmi ces enfants, 50% ont présenté des évènements cardio-respiratoires significatifs dans les 24 heures suivant l'administration vaccinale. Chez ces enfants considérés comme matures sur le plan cardio-

respiratoire, l'ECR pré-vaccinal révélait encore des évènements significatifs chez six d'entre eux. Ces six enfants ont tous présenté des évènements post-vaccinaux, confirmant les données de la littérature selon lesquelles des apnées présentes avant les vaccins sont un facteur prédictif majeur d'apnée post-vaccinale. Chez ces enfants rentrés au domicile, les évènements observés étaient bien tolérés et ne nécessitaient que rarement une intervention. Ces résultats sont cohérents avec un parcours néonatal plus simple et une maturité plus grande. L'équipe de Buijs *et al.* en 2012 a étudié spécifiquement cette population⁵⁶, et leurs résultats sont en accord avec les nôtres, mais leur effectif était plus faible.

Notre étude est observationnelle, mais nous permet néanmoins de conclure que cette population reste vulnérable et semble nécessiter une surveillance cardio-respiratoire post-vaccinale. Des études contrôlées seraient toutefois intéressantes pour déterminer les sous-groupes d'enfants chez lesquels ces hospitalisations pour injections vaccinales seraient les plus pertinentes. De plus, nous n'avons pu mettre en évidence une relation significative entre des facteurs maternels, néonataux et actuels et la survenue d'évènements significatifs dans cette population d'étude, peut-être du fait d'un effectif trop faible. Contrairement aux enfants encore hospitalisés au moment des vaccins, il n'y a pas d'association entre l'âge post-conceptionnel et la survenue d'évènements.

Nous avons observé dans notre étude plusieurs facteurs associés à la survenue d'évènements cardio-respiratoires post-vaccinaux. Certains facteurs comme l'âge gestationnel plus faible, un plus petit poids de naissance, la présence d'une oxygéno-dépendance prolongée, la durée de ventilation mécanique, un traitement par caféine toujours en cours ou la présence d'apnées pré-vaccinales ont déjà été décrits dans de précédentes études, tout comme des mesures anthropométriques plus basses au moment des vaccins, ou un âge post-conceptionnel plus faible. Ces résultats sont cohérents, car ces données correspondent aux enfants les plus

immatures. Hacking *et al.*⁴¹ ont mis en évidence une association entre la survenue d'évènements significatifs requérant une intervention et un antécédent de septicémie. Nous avons également observé une association significative entre survenue d'apnées et antécédent de septicémie, mais également, pour la première fois, avec un antécédent d'infection materno-fœtale documentée et avec la présence d'une rétinopathie. Ces résultats sont en accord avec le fait que les enfants sujets à plus de complications liées à la prématurité sont les plus immatures, et développent plus d'évènements post-vaccinaux. De même, l'association entre la survenue d'évènements post-vaccinaux et un antécédent de canal artériel persistant chez le prématuré est à la limite de la significativité dans notre étude. Ce critère n'a pas été décrit auparavant, mais les indications de prise en charge du canal artériel diffèrent entre les centres. Cooper *et al.* avaient mis en évidence dans leur étude rétrospective une association significative entre la survenue d'apnées post-vaccinales et des complications neurologiques⁴⁴ (HIV $\geq$ grade III). Notre étude prospective et de plus grand effectif ne permet pas de confirmer ces résultats, bien que nous ayons recherché l'association avec la présence d'une HIV $\geq$ grade II. L'incidence de survenue de complications neurologiques dans notre population était comparable à la littérature. Par contre, la constatation de complications neurologiques dans notre population était associée à la nécessité d'intervenir pour aider à la récupération cardio-respiratoire, et donc à la survenue d'évènements plus sévères. Nous objectivons une association significative entre l'alimentation par sonde naso-gastrique et la survenue d'évènements post-vaccinaux, tout comme Klein *et al.*⁴⁸ mais ce mode d'alimentation peut être à l'origine d'apnées reflexes, indépendamment de la vaccination. Les enfants qui ne sont pas encore autonomes sur le plan alimentaire sont les plus immatures.

Concernant les hospitalisations pour la réalisation de la 2^{ème} série vaccinale à l'âge réel de 3 mois, notre effectif est plus faible, du fait de la réalisation de ces vaccins dans des centres

périphériques. Nous avons observé une récurrence d'évènements significatifs chez 39% des enfants, ce qui peut paraître élevé comparé aux études de Clifford *et al.* et Flatz Jequier *et al.* qui reportaient des chiffres inférieurs aux nôtres^{53,54}, dans des études rétrospectives de plus faible effectif. Dans l'une d'elles, les deuxièmes vaccins étaient réalisés à l'âge réel de quatre mois. Ces études, comme la nôtre, recommandaient de réaliser les deuxièmes vaccins sous surveillance par scope en cas de survenue d'évènements cardio-respiratoires significatifs lors des premiers vaccins.

Le mécanisme de survenue d'évènements cardio-respiratoires en période post-vaccinale est encore obscur. Il pourrait s'agir d'une réaction pro-inflammatoire induite par la vaccination, à l'origine d'une instabilité cardio-respiratoire chez des enfants encore immatures. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de troubles thermiques dans notre population sans administration de médicament antipyrétique en systématique. Une étude mesurant l'évolution des cytokines pro-inflammatoires permettrait de répondre à cette question mais elle est difficilement justifiable sur le plan éthique.

Notre étude comporte plusieurs limites. Nous avons considéré que les enfants ne présentaient pas d'apnées et/ou bradycardies pré-vaccinales si l'enregistrement cardio-respiratoire réalisé une heure avant l'injection était normal. La plupart des études publiées sur le sujet surveillaient l'enfant pendant au moins 24 heures avant l'injection. Nous avons fait ce choix car nous avons étudié un échantillon d'enfants déjà rentrés au domicile ; nous ne pouvions envisager de ré-hospitaliser ces enfants plus longtemps avant l'injection vaccinale, et nous souhaitons que tous les enfants de notre étude bénéficient de la même surveillance.

Notre effectif de 144 enfants sur une période de 18 mois peut sembler faible. On peut l'expliquer par le fait que certains enfants correspondant à nos critères d'inclusion ont été

transférés avant la sortie dans des centres hospitaliers périphériques et/ou que les injections étaient prévues dans ces mêmes centres si les enfants étaient assez stables pour rentrer au domicile avant. Les enfants que nous avons transférés et donc non inclus dans notre étude avaient un parcours simple, et il peut exister ici un biais de sélection, avec inclusion des enfants les plus fragiles et les plus immatures, ce qui serait compatible avec la prévalence plus élevée dans notre travail que dans la plupart des études publiées.

Les critères d'intervention sur les enfants présentant des événements cardio-respiratoires significatifs n'étaient pas bien définis, et les pratiques pouvaient varier en fonction de la personne en charge de l'enfant.

Enfin, nous n'avons pas exclu les enfants recevant de la caféine, ceux présentant encore des événements post-vaccinaux, ou une oxygénothérapie, car nous avons souhaité réaliser un état des lieux de la situation dans notre service, même si ces facteurs peuvent être confondants.

VII. CONCLUSION

L'administration de la première série vaccinale dès deux mois d'âge post-conceptionnel (selon les recommandations) chez les enfants prématurés < 33SA est associée à la survenue d'évènements cardio-respiratoires significatifs dans notre maternité de niveau III. Ceci justifie d'une surveillance cardio-respiratoire pendant au moins 24 heures, en particulier pour les enfants toujours hospitalisés, pour qui un âge post-conceptionnel plus faible constitue un facteur de risque de survenue d'apnées significatives, et qui présentent les évènements les plus sévères. Une attention particulière doit être apportée d'autant plus si l'âge gestationnel est plus faible, et si le parcours néonatal de l'enfant a été compliqué. Ces évènements, s'ils surviennent, sont en général bien tolérés chez les enfants assez stables pour être rentrés au domicile avant réalisation vaccinale ; d'autres études plus puissantes seront nécessaires pour évaluer la pertinence de ces ré-hospitalisations. Il serait également intéressant d'évaluer si la survenue d'évènements cardio-respiratoires pourrait être prédictive d'un retard de développement neurologique ultérieur.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Larroque B. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2004;89:139F-44.
2. Blondel B, Kermarrec M. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. *Enquête nationale périnatale* 2010.
3. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* 1978;187:1-7.
4. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics* 1978;92:529-34.
5. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *The Lancet* 2008;371:813-20.
6. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *The New England journal of medicine* 2000;343:378-84.
7. Duflot-Bilbault C. Expérience de suivi des nouveau-nés à risque de handicap en Lorraine : évaluation à 2 ans de la création du réseau RAFAEL. Thèse 19.09.2011
8. Committee on F, Newborn. American Academy of P. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics* 2003;111:914-7.
9. Hascoet JM, Hamon I, Boutroy MJ. Risks and benefits of therapies for apnoea in premature infants. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2000;23:363-79.
10. Hascoet JM, Boutroy MJ. [Treatment of apnea in prematurity]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 1998;5:546-52.
11. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM, Baird TM. Apnoea of prematurity. *Paediatric respiratory reviews* 2004;5 Suppl A:S377-82.
12. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. [Apnea of prematurity: what's new?]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2010;17:186-90.
13. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2011;31:302-10.
14. Ruggins NR. Pathophysiology of apnoea in preterm infants. *Archives of disease in childhood* 1991;66:70-3.
15. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *The Journal of pediatrics* 1996;128:654-9.
16. Gaudelus J, Lefevre-Akriche S, Roumegoux C, et al. [Immunization of the preterm infant]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2007;14 Suppl 1:S24-30.
17. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006;91:929-35.
18. Oxelius VA, Svenningsen NW. IgG subclass concentrations in preterm neonates. *Acta paediatrica Scandinavica* 1984;73:626-30.
19. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1994;1:667-9.
20. Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. *Human vaccines* 2010;6:494-505.

21. Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003;112:193-8.
22. Gaudelus J, Minier F, Roumegoux C, et al. [Immunization of preterm newborns]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2010;17:942-4.
23. Vaccinations des enfants nes prematurement. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1175-85.
24. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Avril 2012. InVS
25. Bar-On ES, Goldberg E, Fraser A, Vidal L, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005530.
26. Pichichero ME, Bernstein H, Blatter MM, Schuerman L, Cheuvart B, Holmes SJ. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *The Journal of pediatrics* 2007;151:43-9, 9 e1-2.
27. Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1998;16:1646-9.
28. D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatric drugs* 2007;9:17-32.
29. Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics* 1999;103:e60.
30. 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.
31. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Human vaccines* 2010;6:506-11.
32. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2004;89:F57-60.
33. Tillmann BU, Tillmann HC, Nars PW, Weber P. Vaccination rate and age of premature infants weighing <1500 g: a pilot study in north-western Switzerland. *Acta Paediatr* 2001;90:1421-6.
34. Batra JS, Eriksen EM, Zangwill KM, Lee M, Marcy SM, Ward JI. 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.
35. Davis RL, Rubanowice D, Shinefield HR, et al. Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999;282:547-53.
36. Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *Journal of paediatrics and child health* 1997;33:418-21.
37. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *The Journal of pediatrics* 2004;145:58-66.
38. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr* 2001;90:916-20.

39. Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 1999;81:F67-8.
40. Sanchez PJ, Lupton AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *The Journal of pediatrics* 1997;130:746-51.
41. Hacking DF, Davis PG, Wong E, Wheeler K, McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *Journal of paediatrics and child health* 2010;46:742-8.
42. Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M, Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *European journal of pediatrics* 2005;164:432-5.
43. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC pediatrics* 2006;6:20.
44. Cooper PA, Madhi SA, Huebner RE, et al. Apnea and its possible relationship to immunization in ex-premature infants. *Vaccine* 2008;26:3410-3.
45. Carbone T, McEntire B, Kissin D, 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.
46. Ramsay ME, Miller E, Ashworth LA, Coleman TJ, Rush M, Waight PA. Adverse events and antibody response to accelerated immunisation in term and preterm infants. *Archives of disease in childhood* 1995;72:230-2.
47. Botham SJ, Isaacs D. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following triple antigen immunization. *Journal of paediatrics and child health* 1994;30:533-5.
48. Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S, Escobar GJ. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008;121:463-9.
49. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of pediatrics* 2001;138:92-100.
50. Furck AK, Richter JW, Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2010;30:118-21.
51. Vermeulen F, Verscheure V, Damis E, et al. Cellular immune responses of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2010;17:258-62.
52. Slack MH, Schapira C, Thwaites RJ, Andrews N, Schapira D. Acellular pertussis and meningococcal C vaccines: cardio-respiratory events in preterm infants. *European journal of pediatrics* 2003;162:436-7.
53. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *The Journal of pediatrics* 2008;153:429-31.
54. Clifford V, Crawford NW, Royle J, et al. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine* 2011;29:5681-7.
55. Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *Journal of paediatrics and child health* 2005;41:441-3.
56. Buijs SC, Boersma B. [Cardiorespiratory events after first immunization in premature infants: a prospective cohort study]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2012;156:A3797.

IX. ANNEXES

ANNEXE I : Facteurs de risque potentiels de survenue d'évènements cardio-respiratoires

Dysplasie Bronchopulmonaire (définie par une supplémentation en oxygène)

A 28 jours de vie

A 36 semaines d'âge post-conceptionnel

Infection secondaire

Infection Maternofoetale

Canal Artériel traité

Rétinopathie du prématuré

Durée de ventilation mécanique

Hémorragie intra-ventriculaire

Leucomalacie péri-ventriculaire

Entéocolite Ulcéronécrosante

Retard de Croissance Intra-utérin

10^e percentile

3^e percentile

Traitement anti-apnéique

ANNEXE II : Fiche de Recueil de Données Anonymisée

Etude VaccinPréma

Evaluation des pratiques :
Surveillance cardiorespiratoire sous scope au moins 24 heures
des prématurés après primovaccination DTP

CAHIER D'OBSERVATION

INVESTIGATEURS DE L'ETUDE

Marion GERARD

Interne pédiatrie,

ma.gerard1@orange.fr

Docteur Rachel VIEUX

r.vieux@maternite.chu-nancy.fr

Tel : 0383344528 (bureau)

0383344377 (secrétariat)

Fax : 03-83-34-44-11

Résumé du protocole

1. Objectifs

- **Objectif principal :** Mesurer la fréquence d'évènements cardio-respiratoires significatifs chez des nourrissons nés prématurés < 33 SA, après la première injection vaccinale de DTP à l'âge réel de deux mois.
- **Objectifs secondaires :**
 - Rechercher des facteurs de risque de survenue d'évènements cardio-respiratoires après l'injection vaccinale
 - Déterminer si une mauvaise tolérance vaccinale est associée à une anomalie de développement à l'âge corrigé de 12 mois.

2. En pratique :

- Surveillance sous scope 1h avant injection vaccinale (enregistrement papier) :
 - fréquence cardiaque
 - oxymétrie de pouls
 - fréquence respiratoire
- Recueil des événements sur une durée de 24 heures
 - Recueil prolongé jusqu'à 48 heures en cas de survenue de bradycardies profondes entre H18 et H24.

3. Définitions :

- **Apnée centrale :**
 - Apnée significative : pause respiratoire ≥ 20 secondes, ^{et/ou} pause respiratoire associée à une bradycardie significative.
- **Bradycardie**
 - Bradycardie significative : fréquence cardiaque (FC) ≤ 80 bpm
 - Bradycardie sévère : FC ≤ 60 bpm.
 - Bradycardie obstructive : bradycardie survenue après un épisode d'hyperventilation.

Numéro d'inclusion |_|_|_|_|_|_|_|

Données néonatales

AG |_|_| SA + |_| jours

PN |_|_|_|_|_| grammes

Température à l'admission en néonatalogie |_|_|_|,|_|°C (i.e. après la naissance)

Excès de Base à l'admission en néonatalogie |_|_|_|,|_| mmol/L (ou au cordon)

Score d'Apgar 1 minute |_|_| 5 minutes |_|_|

Si sortie au domicile avant réalisation des vaccins :

Traitement par Caféine au domicile oui ☐ non ☐

Scope au domicile oui ☐ non ☐

Données environnementales

Profession parents

Père _____

Mère _____

Tabagisme parental

Père oui ☐ non ☐

Mère oui ☐ non ☐

Si oui < 5 cig/J ☐

5-10 cig/J ☐

> 10 cig/J ☐

Si oui < 5 cig /J ☐

5-10 cig/J ☐

> 10 cig/J ☐

Alimentation

Lait maternel oui

Numéro inclusion |_|_|_|_|_|

Hospitalisation premiers vaccins

Hospitalisation initiale toujours en cours oui ☐ non ☐

Date |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_| (jj – mm – aaaa)

Données Cliniques

Poids |_|_|_|_| grammes

Age réel |_|_| jours

Taille |_|_|,|_| cm

APC |_|_| SA + |_| jours

PC |_|_|,|_| cm

Alimentation parentérale ☐ sonde nasogastrique ☐ autonome ☐

Traitement Anémie du prématuré ☐
Reflux gastro œsophagien ☐
Caféine ☐
Autre ☐
Si oui : _____

Examen clinique : Normal ☐

Si anormal, préciser _____

Enregistrement cardio-respiratoire sur 1 heure avant vaccination oui ☐ non ☐

Apnée(s)/Bradycardie(s) oui ☐ non ☐

Si oui centrale(s) ☐ obstructive(s) ☐ mixte(s) ☐

Vaccins administrés

Heure injection : |_|_| h |_|_| min.

Type _____

Type _____

Lot _____

Lot _____

Date péremption |_|_|-|_|_|_|_|

Date péremption |_|_|-|_|_|_|_|

Numéro inclusion

|_|_|_|_|_|

Survenue évènement(s) de 0 à 6 heures suivant l'injection

Apnée/Bradycardie

OUI ☐

NON ☐

si oui

centrale ☐

nombre |_|_|

obstructive ☐

nombre |_|_|

mixte ☐

nombre |_|_|

durée de l'apnée/bradycardie la + longue |_|_|_| secondes

désaturation oui ☐ non ☐

si oui, SaO2 la + basse |_|_| %

FC à la bradycardie la + profonde |_|_|_| bpm

Intervention oui ☐ non ☐

Si oui

stimulation tactile ☐

administration O2/air ☐

ventilation masque ☐

autres ☐

précisez _____

Température axillaire la plus élevée |_|_|,|_| °C entre l'injection et la 6^{ème} heure.

Survenue évènement(s) de 6 à 12 heures suivant l'injection

Apnée/Bradycardie

OUI ☐

NON ☐

si oui

centrale ☐

nombre |_|_|

obstructive ☐

nombre |_|_|

mixte ☐

nombre |_|_|

durée de l'apnée/bradycardie la + longue |_|_| secondes

désaturation oui ☐ non ☐

SaO2 la + basse |_|_| %

FC à la bradycardie la + profonde |_|_|_| bpm

Intervention oui ☐ non ☐

Si oui

stimulation tactile ☐

administration O2/air ☐

ventilation masque ☐

autres ☐

précisez _____

Température axillaire la plus élevée |_|_|,|_| °C entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure.

Numéro inclusion |_|_|_|_|_|

Survenue évènement(s) de 12 à 24 heures suivant
l'injection

Apnée/bradycardie OUI ☐ NON ☐

si oui centrale ☐ nombre |_|_|
obstructive ☐ nombre |_|_|
mixte ☐ nombre |_|_|

durée de l'apnée/bradycardie la + longue |_|_| secondes

désaturation oui ☐ non ☐
SaO2 la + basse |_|_| %

FC à la bradycardie la + profonde |_|_|_| bpm

Intervention oui ☐ non ☐

Si oui stimulation tactile ☐ administration O2/air ☐
ventilation masque ☐ autres ☐
précisez _____

Température axillaire la plus élevée |_|_|,|_| °C entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure.

Hospitalisation poursuivie oui ☐ non ☐

|_|_|_|_|_|

Numéro

d'inclusion

Survenue évènement(s) de 24 à 48 heures suivant l'injection

Apnée/Bradycardie

OUI ☐

NON ☐

si oui

centrale ☐

nombre |_|_|

obstructive ☐

nombre |_|_|

mixte ☐

nombre |_|_|

durée de l'apnée/bradycardie la + longue |_|_| secondes

désaturation oui ☐ non ☐

SaO2 la + basse |_|_| %

FC à la bradycardie la + profonde |_|_|_| bpm

Intervention oui ☐ non ☐

Si oui

stimulation tactile ☐

administration O2/air ☐

ventilation masque ☐

autres ☐

précisez _____

Température axillaire la plus élevée |_|_|,|_| °C entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heure.

Conclusion :

Hospitalisation programmée pour deuxième série vaccinale en hospitalisation

OUI ☐

NON ☐

Numéro inclusion | | | | |

Hospitalisation deuxièmes vaccins

Date d'hospitalisation | | | - | | | - | | | | | (jj – mm – aaaa)

Données Cliniques

Poids | | | | | grammes

Age réel | | | jours

Taille | | | , | | cm
jours

APC | | | SA + | |

PC | | | , | | cm

Traitement Anémie prématuré ☐

Reflux gastro œsophagien ☐

Caféine ☐

Autre ☐

Si oui _____

Examen clinique : Normal ☐

Si anormal, préciser _____

Alimentation parentérale ☐ sonde nasogastrique ☐ autonome ☐

Enregistrement cardio-respiratoire sur 1 heure avant vaccination oui ☐ non ☐

Apnée(s)/Bradycardie(s) oui ☐ non ☐

Si oui centrales ☐ obstructives ☐ mixtes ☐

Vaccins administrés

Heure d'injection | | | h | | | min

Type _____

Type _____

Lot _____

Lot _____

Date péremption | | | - | | | | |

Date péremption | | | - | | | | |

Apnée/Bradycardie OUI ☐ NON ☐

Température axillaire la plus élevée | | | , | | °C lors de l'hospitalisation

RESUMÉ DE LA THÈSE

Les enfants nés prématurés reçoivent la première injection vaccinale dès deux mois d'âge réel, et ce quel que soit leur âge gestationnel. Tous les nouveau-nés < 33SA, doivent être hospitalisés pour surveillance cardio-respiratoire au moins 24 heures en raison du risque de survenue d'apnées post-vaccinales.

L'objectif principal de cette étude observationnelle était d'évaluer la tolérance vaccinale (vaccin hexa ou pentavalent et anti-pneumococcique) des enfants grands prématurés dans notre service de néonatalogie de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, et d'évaluer la pertinence des hospitalisations des enfants assez stables pour être rentrés au domicile. L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs de risque associés à la survenue d'évènements cardio-respiratoires significatifs.

144 enfants ont été inclus dans cette étude pendant 18 mois. L'âge gestationnel médian au moment de la primo-vaccination était de 29 SA, et l'âge réel de 62 jours. 68% des nouveau-nés ont présenté des évènements cardio-respiratoires significatifs. Parmi les enfants déjà rentrés au domicile, 50% ont présenté des évènements post-vaccinaux, mais ils étaient peu sévères et ne nécessitaient pas d'intervention.

Les facteurs associés à la survenue d'évènements cardio-respiratoires étaient : un âge gestationnel et un poids de naissance plus faibles, une durée de séjour en néonatalogie et de ventilation mécanique plus longue, la persistance d'une supplémentation en oxygène lors de la vaccination, une rétinopathie du prématuré, un antécédent d'infection materno-fœtale, ou d'infection secondaire, et la persistance d'une immaturité cardio-respiratoire.

Une intervention à type de stimulation ou ventilation était nécessaire chez 22% des enfants ayant présenté des évènements cardio-respiratoires significatifs, particulièrement chez ceux présentant des complications neurologiques.

Les enfants nés < 33SA développent des évènements cardio-respiratoires significatifs en période post-vaccinale, d'autant plus si l'âge gestationnel est plus faible et si le parcours néonatal a été compliqué. Les évènements présentés par les enfants déjà rentrés au domicile s'avèrent moins sévères. Ces éléments sont en faveur de la surveillance cardio-respiratoire lors des premières injections vaccinales.

TITRE EN ANGLAIS

Vaccination of premature infants in the NICU of Nancy: an observational prospective study

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNEE 2013

MOTS CLEFS : Vaccination, prématuré, évènement cardio-respiratoire, facteur de risque, intervention.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R

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