

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2017

N° 224

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES MÉDECINE GÉNÉRALE

par

Colin DESCHANVRES

Né le 14 novembre 1987 à Grenoble

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2017

**Influence du statut vaccinal sur la survenue de la mort
inattendue du nourrisson. Étude nationale prospective.**

Président du jury –

Monsieur le Professeur Raffi

Directrice de thèse –

Madame le Professeur Gras Le Guen

Membres du jury –

Monsieur le Professeur Boutoille

Madame le Docteur Launay

Madame le Docteur Lefebvre

REMERCIEMENTS

ABRÉVIATIONS

CépiDc	–	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CRMIN	–	Centre de référence de la mort inattendue du nourrisson
DTP	–	Diphtérie, tétanos, poliomyélite
DTPCaHib	–	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, <i>Haemophilus influenzae de type b</i>
ECBU	–	Examen cyto bactériologique des urines
IC95	–	Intervalle de confiance à 95%
IL-1 β	–	Interleukine 1 β
InVS	–	Institut de veille sanitaire
LCR	–	Liquide céphalo-rachidien
MESH	–	Medical Subject Headings
MIN	–	Mort inattendue du nourrisson
MSN	–	Mort subite du nourrisson
NP	–	Non précisé
OMIN	–	Observatoire de la mort inattendue du nourrisson
OR	–	Odd ratio
ORa	–	Odd ratio adjusted
TNF α	–	Tumor necrosis factor α
SIDS	–	Sudden infant death syndrome
SCCS	–	Self-controlled case series
VAS	–	Voies aériennes supérieures

SOMMAIRE

Introduction.....	6
Revue de la littérature	7
Méthode de recherche.....	7
Terminologie	7
Épidémiologie.....	8
Quantification.....	8
Classification	8
Facteurs de risque de la MIN	9
Observatoire de la Mort Inattendue du Nourrisson.....	10
Vaccination et MIN.....	10
Séries de cas initiales	10
Études cas – témoins	11
Association temporelle.....	13
Influence du statut vaccinal sur la survenue de la mort inattendue du nourrisson – Étude nationale prospective.....	16
Objectif.....	16
Matériel et Méthodes.....	16
Population	16
Diagnostic et classification.....	18
Catégorisation des facteurs d’ajustement.....	19
Prélèvements infectieux	19
Statut Vaccinal.....	20
Analyse statistique	22
Résultats.....	23
Population	23
Morts inattendues du nourrisson - analyse épidémiologique (cas éligibles n=138)	24
Étude cas-témoins (cas n=91 ; témoins n=182)	29
Discussion.....	35
Bibliographie.....	40
Tableaux et figures	43
Résumé.....	44

INTRODUCTION

La Mort Inattendue du Nourrisson reste encore aujourd'hui la première cause de décès des nourrissons de un mois à un an (1). C'est dans ce contexte qu'un Observatoire national des Morts Inattendues du Nourrisson (OMIN) a été créé pour colliger des données prospectives dans le but d'en comprendre la physiopathologie et de proposer des pistes de prévention adaptées. En effet, si certaines causes évitables de MIN comme le couchage en décubitus ventral ou latéral ont déjà été bien identifiées une proportion importante de ces décès est d'origine infectieuse. Ces infections, qu'elles soient bactériennes ou virales, constitueraient une des causes majeures de MIN selon certains auteurs (2). Alors que la France traverse une période de scepticisme vaccinal sans précédent, et que la protection vaccinale des nourrissons est jugée suboptimale au point de proposer une obligation vaccinale prochaine, la question de l'évitabilité potentielle des MIN par la vaccination se pose. Certains travaux déjà anciens suggéraient un effet protecteur de la vaccination des nourrissons sur la survenue de MIN mais ces travaux étaient antérieurs, pour la plupart, à la généralisation de la vaccination conjuguée (*Haemophilus influenzae* de type b, Pneumocoque) (3–6). L'objectif de cette étude cas-témoins était donc d'étudier l'influence du statut vaccinal sur la survenue de la MIN en considérant de nouvelles définitions du statut vaccinal introduites par Gras *et al.* (7).

REVUE DE LA LITTÉRATURE

MÉTHODE DE RECHERCHE

La revue de la littérature est réalisée à partir du moteur de recherche spécialisé Pubmed. Les termes de recherche suivants sont soit des expressions issues d'un thesaurus (MESH), soit des termes du titre ou du résumé :

(Sudden infant death OU Sudden infant death syndrome OU cot death OU SIDS OU SUDI OU SUID) OU (Death, sudden OU Sudden death OU Sudden unexpected death OU Sudden unexplained death OU Unattended death OU Unexpected death OU Unexplained death) ET (Newborn OU Infant OU Infancy OU Newborn death OU Perinatal death) ET (Vaccination OU Immunization OU Vaccine OU DTP OU Hexavalent).

TERMINOLOGIE

La Mort Inattendue du Nourrisson (MIN) est définie en 2000 par Fleming *et al.* comme le décès d'un nourrisson survenant brutalement alors que rien dans ses antécédents ne le laissait prévoir (8). Cette notion récente inclut la Mort Subite du Nourrisson (MSN), définie une première fois en 1969 puis décrite à nouveau par Beckwith *et al.* (9) en 2004. Il s'agit du décès inexplicable d'un enfant de moins de un an, survenant apparemment pendant le sommeil, qui reste inexplicable après des investigations post-mortem comprenant une autopsie complète et une revue complète des circonstances du décès et de l'histoire clinique. En France, la Haute Autorité de Santé a fixé la limite supérieure d'âge à deux ans. La cause d'une MIN peut être identifiée (infection, malformation, traumatisme etc.) ou rester inconnue, correspondant alors à une MSN qui constitue un diagnostic d'élimination.

QUANTIFICATION

L'étude épidémiologique de la MIN est rendue complexe du fait de la problématique de la quantification soulevée par l'étude de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 2011 (10). En effet, l'analyse des causes de décès du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) ne permet pas toujours de distinguer, parmi les MIN, celles qui correspondent à une MSN puisqu'une fois la cause mise en évidence lors de l'investigation post-mortem, le premier certificat est rarement corrigé par un second certificat. Dans une étude rétrospective menée entre 1996 et 2000 dans trois régions de France qui permettait de croiser les données du CépiDc avec les dossiers cliniques, les deux tiers des décès codés MSN au CépiDc étaient effectivement des MSN après explorations postmortem, mais 23 % étaient des morts expliquées et 5 % étaient des morts suspectes violentes (10). Selon les données du CépiDc, depuis 1980 le nombre de MIN et de MSN a fortement diminué et reste stable depuis les années 2000 (1,11). Cette évolution du nombre de MIN est conforme aux données internationales (12). En France, les données

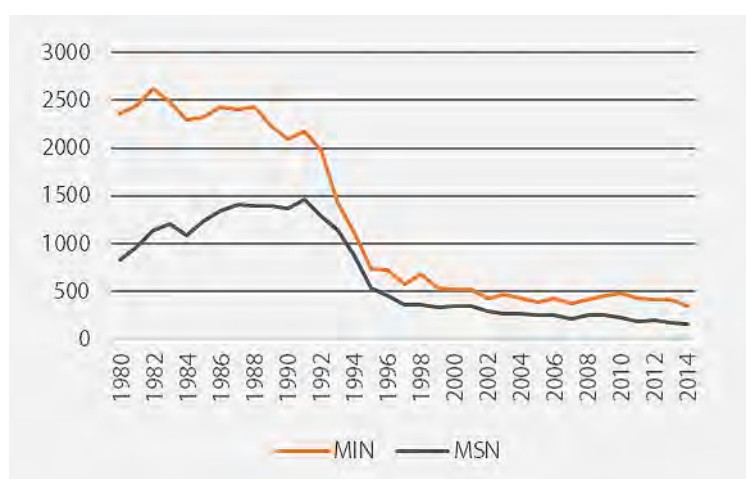


Figure 1 - Nombre de MIN et MSN déclarées en France depuis 1980

les plus récentes (2014), recensent 350 cas de MIN dont 157 MSN. La MIN est ainsi la deuxième cause de décès des enfants de moins d'un an après les infections de la période périnatale. Au-delà de la période néonatale, c'est la première cause de décès.

CLASSIFICATION

Plusieurs classifications existent pour faciliter l'analyse épidémiologique des MIN. Elles intègrent les explorations réalisées et le contexte de décès et permettent de classer les MIN de la MSN à la MIN expliquée. En 2015, Levieux *et al.* (13) rapportaient en France une très grande hétérogénéité des explorations réalisées en cas de MIN rendant difficile l'utilisation de ce type de classification. Ci-après, un exemple de classification selon Fleming *et al.* (8).

IA	Absence de facteur contributif
IB	Facteurs présents mais n'expliquant pas le décès
IIA	Facteurs pouvant avoir contribué au décès
IIB	Facteurs ayant contribué au décès
III	Cause retrouvée

Fleming et al.

Figure 2 - Classification des MIN selon Fleming et al. (6)

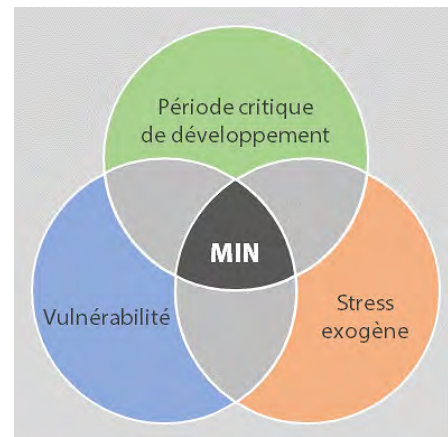


Figure 3 - Modèle du triple risque selon Filiano et al. (11)

FACTEURS DE RISQUE DE LA MIN

Les recherches successives ont permis de mettre en évidence une origine multifactorielle de la MIN en identifiant plusieurs facteurs de risque. La première hypothèse de l'origine multifactorielle de la MIN était proposée par Bergman *et al.* en 1970 puis affinée pour aboutir au modèle du "triple risque" présenté en 1994 par Filiano *et al.* (14). Le modèle du triple risque définit la MIN comme un recoupement de facteurs de risque indépendants que sont : (i) une période critique de développement, (ii) une exposition à un stress exogène et (iii) une vulnérabilité intrinsèque (12,15) (*cf. Figure 3*). Cette théorie est un cadre de travail permettant d'orienter la recherche épidémiologique et de continuer à identifier de nouveaux facteurs de risque (2,12). Les principaux facteurs de risque de la MIN sont présentés ci-après (*cf. Tableau 1*).

Intrinsèque	Extrinsèque
Sexe masculin	Facteur démographique
Origine ethnique non caucasienne	Niveau socio-économique bas
Anomalie génétique	Rang élevé dans la fratrie (>3)
	Naissance suivante < 1 an
	Saisonnalité hivernale
Post-natal	Pré-natal
Prématurité (< 37 SA)	Tabagisme maternel
Faible poids de naissance (< 2500 g)	Usage maternel de drogue
Tabagisme passif	Alcoolisme maternel
Absence d'allaitement	Obésité maternelle
Couchage sur le ventre ou le coté	Age maternel bas
Température élevée de la chambre	Isolement maternel
Literie inadaptée	Condition de grossesse inadéquate
Habillage inadapté	
Co-sleeping	
Chambre séparée avant 6 mois	
Défaut de vaccination	
Syndrome infectieux récent	

Tableau 1 - Facteurs de risque de la MIN

OBSERVATOIRE DE LA MORT INATTENDUE DU NOURRISSON

L'OMIN, coordonnée par le Dr Karine LEVIEUX (Hôpital Mère-Enfant, CHU - Nantes), existe depuis avril 2015 et collige de manière prospective des données sur l'ensemble des MIN survenues dans le périmètre géographique des trente centres de référence français de la MIN participant à l'observatoire. Il a pour objectif (i) l'obtention de données épidémiologiques précises sur la MIN, (ii) l'identification de ses déterminants et (iii) la description de sa prise en charge dans les centres référents français. Ces données permettront à moyen terme de générer des messages de prévention clairs et actualisés à destination du grand public et des acteurs de santé. Des hypothèses de recherche clinique et fondamentale pourront également être formulées et servir de rationnel à des travaux s'appuyant sur la diversité des données recueillies dans le cadre de l'observatoire.

VACCINATION ET MIN

Les études du début des années 1980 ont tenté d'établir un lien entre la vaccination et la MIN à travers deux problématiques distinctes :

- o le lien statistique étudiant la corrélation entre le statut vaccinal et la MIN ;
- o l'association temporelle explorant le lien de causalité entre la vaccination et la MIN.

SÉRIES DE CAS INITIALES

En 1979, Hutcheson *et al.* publient deux articles restituant les cas de 114 MIN post vaccinales de plus de six semaines dont une proportion significative de cas vaccinés avec un lot particulier (16,17). En 1982, Torch *et al.* présentent des données préliminaires à propos de 70 cas de MIN survenues dans un délai de 14 à 21 jours suivant la vaccination DTP. Cette étude, non publiée, suggère un lien temporel entre vaccination et MIN (18). En 1983, Baraff *et al.* examinent 27 cas qui ont reçu une dose de DTP dans les 28 jours précédant le décès et rapportent une surmortalité significative dans les 24 premières heures ($p < 0,005$) et les 7 premiers jours ($p < 0,05$) suivant la vaccination (19). Ces séries de cas, souffrant de biais méthodologiques importants, ont initié le questionnement du lien entre vaccination et MIN (20).

ÉTUDES CAS – TÉMOINS

Entre 1982 et 2017, treize études cas-témoins portant sur le lien statistique entre vaccination et MIN ont été publiées. Parmi ces études seules quatre présentent une analyse multivariée. Elles sont évaluées (3,5,6,21) dans une méta-analyse publiée par Vennemann *et al.* en 2007 (4) et détaillées ci-après.

Auteur	Pays	Date de publication	Nb. de cas	Nb. de témoins	Plage de recueil
Vennemann (18)	Allemagne	2006	307	971	1998 - 2001
Fleming (19)	Royaume Uni	2001	303	1234	1993 - 1996
Jonville-Béra (20)	France	2001	114	341	1995 - 1997
Mitchell (21)	Nouvelle Zélande	1995	317	1524	1987 - 1990

Tableau 2 - Études cas-témoins avec analyse multivariée

a. Population

La définition des cas diffère selon les études. (i) Les limites d'âge à l'inclusion varient d'une semaine à un mois pour l'âge minimal et de trois mois à un an pour l'âge maximal. La plage d'étude la plus réduite est celle présentée par Jonville-Berra *et al.* incluant les cas d'un à trois mois uniquement. (ii) Au regard de la classification des MIN (*cf. Figure 2*), Vennemann et Mitchell excluent les MIN « expliquées » tandis que toutes les MIN sont incluses dans les études de Jonville-Béra et Fleming. (3,5,6,21–25). Le recrutement des témoins est relativement uniforme entre les études. Trois ou quatre témoins par cas sont sélectionnés et appariés selon le sexe, l'âge et la localisation de naissance ou de décès. La limite de différence d'âge entre les cas et les témoins varie de quelques jours à six semaines selon les études.

b. Vaccin et statut vaccinal

Le calendrier vaccinal de la première année de vie varie selon les pays. Dans l'hypothèse d'un lien entre vaccination et MIN, l'âge d'initiation du calendrier vaccinal est une variable importante à prendre en compte. L'initiation la plus précoce est en Nouvelle Zélande avec une première dose à 6 semaines suivie de deux doses à 3 et 5 mois. La France et le Royaume Uni partagent un calendrier commun avec trois doses à 2, 3 et 4 mois tandis qu'en Allemagne les injections sont réalisées à 3, 4 et 5 mois. La vaccination diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire est commune aux quatre études. En Nouvelle Zélande, la vaccination contre la poliomyélite est ajoutée à partir de la deuxième dose ainsi qu'une vaccination hépatite B dont les indications passent, au cours de l'étude, d'une vaccination ciblée à une vaccination de masse à partir de mars 1989 avec l'ajout de doses à 6 semaines et 3 mois.

La France, le Royaume Uni et l'Allemagne ajoutent la vaccination poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b aux trois doses proposées. L'hexavalant est utilisé en Allemagne pour tous les enfants vaccinés après octobre 2000. Les études allemande, française et anglaise définissent le fait d'être vacciné comme le fait d'avoir reçu au moins une dose de vaccin avant le décès. Seuls Mitchell *et al.* se distinguent en proposant de définir le statut vaccinal en fonction du nombre de doses reçues au jour du décès.

c. Résultats

L'analyse multivariée ainsi que la méta-analyse qui en découle (4) montrent que la vaccination est associée significativement à une réduction du risque de MIN (*cf. Figure 4*). Les variables utilisées pour l'analyse multivariée diffèrent selon les études mais incluent des données socio-économiques, liées à l'environnement de couchage, liées à la grossesse ou à l'enfant. Ces facteurs d'ajustement sont détaillés dans le Tableau 4.

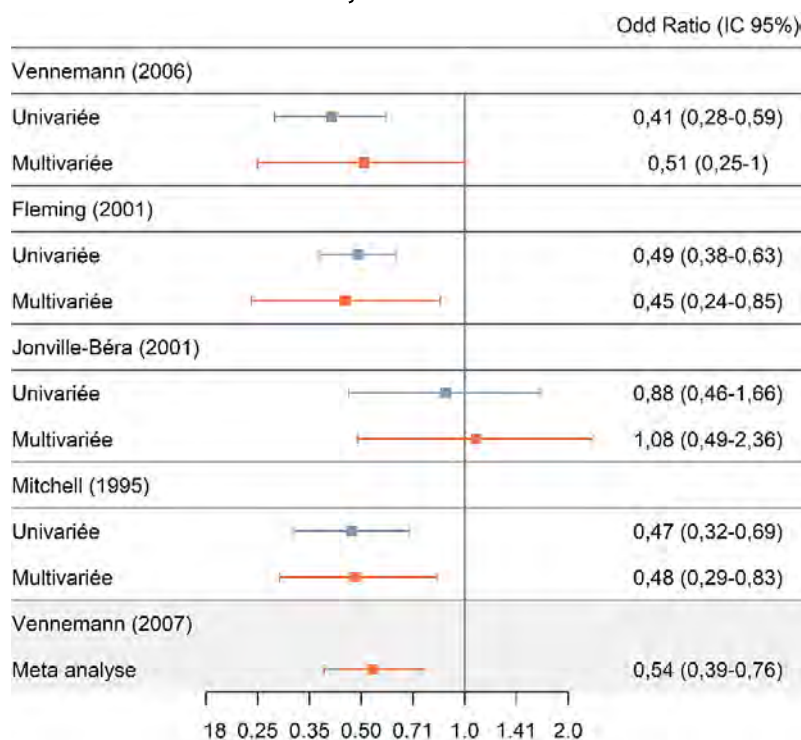


Figure 4 - Analyse univariée et multivariée. Odd ratios (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Les résultats proposés pour Mitchell *et al.* sont issus de la méta-analyse réalisée par Vennemann *et al.*

d. Limites

Chacune des études porte sur une population différente avec un calendrier vaccinal qui lui est propre d'où la difficulté de les comparer. Par exemple, l'exclusion des cas de moins d'un mois permet de s'affranchir des pathologies néonatales mais modifie l'épidémiologie des MIN. De même, le fait qu'elles soient réalisées avant ou après la campagne de sensibilisation "Back to sleep" leur confère également une épidémiologie différente (25,26).

En effet, cette campagne initiée en 1994 recommandait de placer les nourrissons sur le dos et a permis de réduire de plus de 50% le nombre de MIN. Cette diminution majeure a modifié l'épidémiologie de la MIN. De plus, compte-tenu des différents critères d'inclusion, la proportion de témoins vaccinés diffère fortement entre les études variant de 14% (21) à 84% (5). Les facteurs d'ajustement choisis pour l'analyse multivariée influencent probablement le lien statistique comme pour l'étude de Fleming *et al.* où le fait d'inclure l'environnement de couchage lors de l'analyse multivariée ne donne plus de résultats significatifs. La méthode de recueil des données de vaccination influe sur la fiabilité des résultats. Selon qu'elle soit basée sur l'observation du carnet de santé ou via la déclaration des parents, elle peut introduire un biais de mémorisation ou de déclaration. La différence entre les taux d'autopsies réalisées pour la classification des cas ajoute un biais de sélection dans la population de l'étude.

ASSOCIATION TEMPORELLE

La seconde problématique majeure portant sur le lien entre vaccination et MIN est celle de l'association temporelle entre ces deux événements. En effet, l'âge de l'incidence la plus forte de la MIN (1-4 mois) coïncide avec l'initiation du calendrier vaccinal. Le développement d'une nouvelle méthode statistique SCCS (*Self-Controlled Case Series*) par Farrington *et al.* en 2008 (27) permet de s'affranchir des facteurs de confusion potentiels en considérant les cas comme leurs propres témoins. Pour chaque cas, l'observation est divisée en périodes « à risques » (pendant ou juste après la vaccination) ou en périodes « contrôles ». Une incidence relative en découle selon l'incidence de la MIN pendant les périodes « à risques » ou « contrôles ». Kuhnert *et al.* (28) ont ré-analysé les données d'études antérieures à 2008 montrant que la vaccination n'est associée ni à une augmentation ni à une diminution du risque de MIN dans la période post-vaccinale de 40 jours contrairement aux données publiées précédemment (3,5,6). Ces résultats sont confortés par Traversa *et al.* en 2011 avec une étude SCCS portant toutes les MSN entre 1999 et 2004 en Italie. Alors que cette problématique de l'association temporelle entre vaccination et MIN semblait close, elle est relancée successivement par Choe *et al.* qui reprennent les MSN dans les 72 heures qui suivent la vaccination entre 1994 et 2011 en Corée du sud (29) puis par Huang *et al.* qui montrent un risque significatif chez les filles dans les 48 heures qui suivent la vaccination à Taiwan (30).

Tableau 3 - Description des études multivariées

Auteur	Pays	Année	Cas	Témoins	Critères d'inclusion (Classification ; Âge)	Période de Recueil	Témoins (Ratio ; Appariement) *	Statut Vaccinal « à jour »	Calendrier vaccinal (Vaccin ; Âge) **	Témoins vaccinés (%)	Univariée OR (IC 95 %)	Multivariée OR (IC 95 %)
Vennemann	Allemagne	2006	307	971	MIN non expliquées 1 sem - 1 an	1998 - 2001	3:1 Age (6 semaines) ; Sexe ; Localisation de décès	Au moins une dose reçue	DTPCHibHepB 3, 4 et 5 mois	66%	0,41 (0,28 - 0,59)	0,51 (0,25 - 1,00)
Fleming	Royaume Uni	2001	303	1234	Toutes les MIN 1 sem - 1 an	1993 - 1996	4:1 Age (15 jours) ; Sexe ; Localisation de décès	Au moins une dose reçue	DTPCHib 2,3 et 4 mois	67%	0,49 (0,38 - 0,63)	0,45 (0,24 - 0,85)
Jonville-Béra	France	2001	114	341	Toutes les MIN 1 mois - 3 mois	1995 - 1997	3:1 Age (NP) ; Sexe ; Localisation de naissance	Au moins une dose reçue	DTPCHib 2,3 et 4 mois	14%	0,88 (0,46 - 1,66)	1,08 (0,49 - 2,36)
Mitchell	Nouvelle Zélande	1995	317	1524	MIN non expliquées 1 mois - 1 an	1987 - 1990	3:1 Age (NP) ; Sexe ; Localisation de naissance	Nombre de doses reçues à l'âge du décès	DTChepB 6 semaines DTPChepB 3 mois DTPC 5 mois	84%	0,47 (0,32 - 0,69)	0,48 (0,29 - 0,83)

* Age (différence d'âge maximum entre les témoins et les cas)

** D : diphtérie ; T : tétanos ; P : poliomyélite ; C : coqueluche ; Hib : Haemophilus influenzae de type b ; HepB : hépatite B.

Tableau 4 - Facteurs d'ajustement analysés dans le modèle multivarié

Auteur	Pays	Année	Facteurs d'ajustement
Vennemann	Allemagne	2006	Âge maternel, Statut familial, Tabagisme pendant la grossesse, Parité, Statut socio-économique, Poids de naissance, Allaitement > 15 jours, Position de couchage, Partage du lit, Utilisation de coussin, Utilisation de tétine.
Flemming	Royaume Uni	2001	Âge maternel, Parité, Poids de naissance, Terme de naissance, Statut Socio-économique, Déménagement, Hospitalisation antérieure, APGAR, Position de couchage,
Jonville-Béra	France	2001	Poids de naissance, Grossesse multiple, Terme de naissance, Allaitement, Position de couchage, Type de matelas, Maladie ou ingestion de drogue dans la semaine qui précède le décès, Âge maternel, Tabagisme des parents, Antécédent de MIN.
Mitchell	Nouvelle Zélande	1995	Statut marital, Profession des parents, Âge de la mère lorsqu'elle a quitté l'école, Âge de la mère, Âge de la mère à la première grossesse, Parité, Suivi médical de la grossesse, Origine ethnique, Poids de naissance, Grossesse multiple, Allaitement, Saisonnalité, Localisation, Admission néonatale en soins intensif, Consultation en PMI, Tabagisme maternel, Position de couchage, Partage du lit, Infection récente

INFLUENCE DU STATUT VACCINAL SUR LA SURVENUE DE LA MORT INATTENDUE DU NOURRISSON – ÉTUDE NATIONALE PROSPECTIVE

OBJECTIF

L'objectif de cette étude cas-témoins était d'étudier l'influence du statut vaccinal sur la survenue de la Mort Inattendue du Nourrisson (MIN) en analysant les données de l'Observatoire national de la Mort Inattendue du Nourrisson (OMIN).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

POPULATION

a. Critères d'inclusion

Étude cas-témoin observationnelle prospective multicentrique nationale incluant comme cas tous les patients âgés de moins de deux ans décédés d'une MIN entre avril 2015 et mars 2017 et pris en charge dans un centre référence de la mort inattendue du nourrisson (CRMIN) participant à l'OMIN. Pour chaque cas, deux témoins appariés sur l'âge et le sexe ont été inclus selon les critères suivants :

- o Admis entre 1^{er} mars 2017 et le 30 juin 2017 dans le service des urgences pédiatriques ou en pédiatrie générale ou en unité d'hospitalisation de courte durée du CHU de Nantes ;
- o Date de naissance postérieure au 1^{er} mai 2013 ;
- o Carnet de santé disponible.

b. Recueil de données

Pour les cas, le recueil de données a été réalisé par un médecin investigateur des CRMIN via un questionnaire standardisé utilisé dans le cadre de l'OMIN et accessible via internet. Une extraction des données de l'ensemble des cas saisis dans cette base a été réalisée en avril 2017. Pour les témoins, le recueil a été réalisé via un questionnaire papier standardisé rempli par les parents. Ces données ont été complétées par une photocopie des informations de vaccination du carnet de santé. Toutes les données concernant les témoins ont été saisies informatiquement dans un fichier Excel® et anonymisées.

Les données relatives à la vaccination analysées dans cette étude ont été le nombre de doses reçues, le type de vaccin utilisé et les dates d'injection pour les vaccins suivants : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae b* et pneumocoque. Pour les cas, seuls le nombre de doses, le type de vaccin et la date de la dernière injection étaient disponibles dans la base de données de l'OMIN. Les autres informations utilisées en lien avec les facteurs de risque connus /suspectés de la MIN ont été :

- o Données administratives : *âge, sexe, lieu de naissance.*
- o Données péri-natales : *poids de naissance, terme, rang dans la fratrie, parité, antécédent familial de mort inattendue du nourrisson.*
- o Informations familiales : *origine ethnique, catégorie socio-professionnelle, âge des parents, tabagisme de la mère pendant la grossesse, tabagisme des parents après la naissance.*
- o Informations liées à l'alimentation : *type d'allaitement, durée de l'allaitement, âge de diversification, utilisation du pouce, utilisation de la tétine.*
- o Environnement de couchage du nourrisson : *mode de garde, position de couchage, literie utilisée, type de lit, type de matelas, partage du lit, partage de la chambre, température de la chambre.*

c. Appariement

Pour chaque cas, deux témoins du même sexe et strictement plus âgés ont été sélectionnés aléatoirement. Le fait de connaître toutes les dates d'injection pour chaque témoin nous permet de définir son statut vaccinal à tout âge. Les données relatives à chacun des deux témoins ont été tronquées à l'âge de décès du cas index. De ce fait le statut vaccinal des deux témoins à l'âge de décès du cas index a pu être défini (cf. Figure 5).

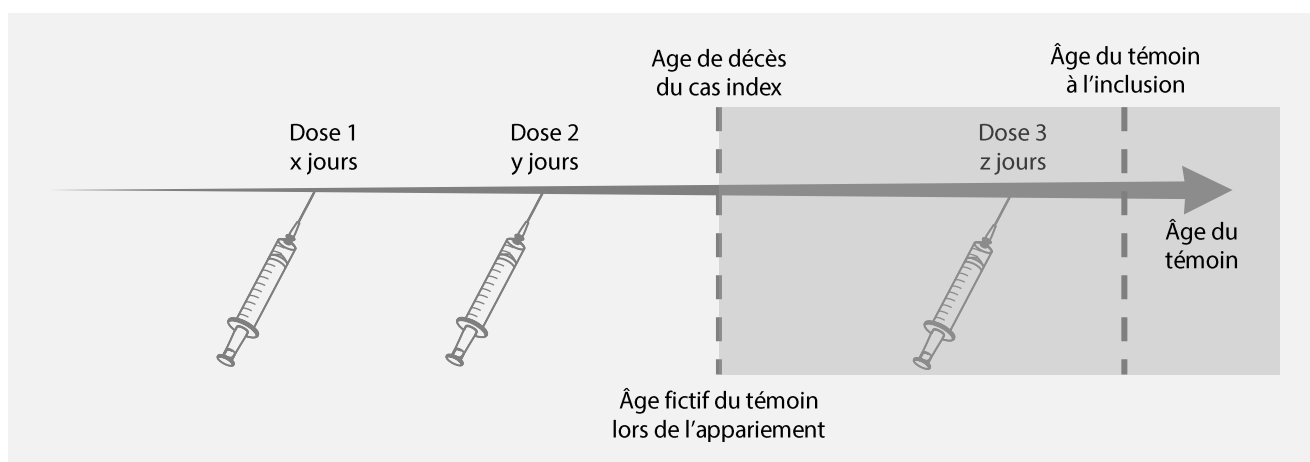


Figure 5 – Schémas explicatif de l'appariement sur l'âge entre cas et témoins

d. Aspect éthique et juridique

Concernant les cas, une information individuelle a été délivrée de façon orale et écrite aux parents concernant l'OMIN et ses objectifs. Seules les données des enfants dont les parents ont accepté de participer à l'OMIN et ayant signé le formulaire de consentement ont été utilisées. Préalablement à sa création, l'OMIN a reçu un avis favorable du Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (N°2015-01-27) et a été enregistré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (N° 915273). En ce qui concerne les témoins, une information a été délivrée par voie d'affichage dans les services.

DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

Dans le cadre de l'OMIN, l'histoire du décès ainsi que les investigations réalisées dans les CRMIN permettent aux médecins investigateurs de chaque CRMIN de proposer une cause de décès et de classer chaque cas de MIN selon deux types de classifications (cf. Figure 6). (8)

IA	Absence de facteur contributif	1	MSN sans facteur de risque, investigations complètes
IB	Facteurs présents mais n'expliquant pas le décès	2	MIN non expliquée mais insuffisamment explorée
IIA	Facteurs pouvant avoir contribué au décès	3	MIN avec présence de facteurs de risque
IIB	Facteurs ayant contribué au décès	4	MIN potentiellement expliquée
III	Cause retrouvée	5	MIN expliquée

Fleming et al.
OMIN

Figure 6 - Deux types de classification des MIN ; a) Classification selon Fleming et al. (6). b) Classification interne à l'OMIN.

CATÉGORISATION DES FACTEURS D'AJUSTEMENT

En vue de l'analyse statistique, les données des cas et des témoins en lien avec les facteurs de risque de la MIN ont été catégorisées en deux groupes : « à risque » et « protecteur » (cf. *Tableau 5*). Le choix des catégories est issu des données disponibles de la littérature et de la taille des populations obtenues.

Tableau 5 - Catégorisation des facteurs d'ajustement

Facteur de risque	Catégorie à risque	Catégorie protectrice
Sexe	Homme	Femme
Origine ethnique	Autres ethnies	Ethnie caucasienne
Catégorie socio-professionnelle*	Autres catégories	Cadre supérieur
Age de la mère	< 30 ans	≥ 30 ans
Grossesse multiple	Oui	Non
Rang dans la fratrie	≥ 3	< 3
Terme de la grossesse	< 37 SA	≥ 37 SA
Poids de naissance	< 2500 g	≥ 2500 g
Tabagisme de la mère pendant la grossesse	Oui	Non
Tabagisme post natal du père	Oui	Non
Tabagisme post natal de la mère	Oui	Non
Allaitement maternel	Non	Oui
Usage de la tétine	Non	Oui
Position de couchage	Ventrale et/ou latérale	Dorsale
Literie utilisée	Autres literies	Berceau, lit à barreaux et lit parapluie sans matelas surajouté
Type de matelas	Mou	Ferme
Couverture	Autres types	Turbulette
Oreiller	Oui	Non
Partage du lit	Oui	Non
Partage de la chambre	Non	Oui (hors partage du lit)

* selon la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles de l'INSEE

PRÉLÈVEMENTS INFECTIEUX

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé et suite à l'accord des parents, des prélèvements infectieux (cf. *Figure 7*) ainsi qu'une autopsie étaient réalisés (31). L'autopsie était réalisée dans les 48 heures suivant le décès selon un protocole précis permettant une analyse histologique, virologique et bactériologique. L'ensemble des données disponibles concernant les cas inclus a été analysé. Seuls les examens revenus positifs étaient renseignés.

Bactériologie	Virologie
Hémoculture	
ECBU	
Sécrétions naso-pharyngées	
Sécrétions trachéales	
Selles	
LCR	

Figure 7 - Prélèvements infectieux recommandés

STATUT VACCINAL

a. Calendrier vaccinal – 2013 – 2017

Entre 2013 et 2017, le calendrier vaccinal est resté identique concernant les vaccins obligatoires et recommandés.

Seuls les vaccins réalisés pendant la première année de vie ont été étudiés (cf. Figure 8).

b. Notion de « retard vaccinal potentiellement dangereux »

À partir d'une méthode Delphi de prise de décision réunissant 37 experts français, Gras *et al.* (7) ont proposé pour chaque dose de vaccin l'introduction de la notion d'un « retard potentiellement dangereux » définie comme le délai à partir duquel le retard vaccinal entraîne un risque important pour le nourrisson (cf. Figure 8). Le délai déterminé pour l'Hépatite B étant de 11 ans, ce vaccin n'a pas été analysé dans la suite de l'étude.

Vaccins \ Âge (mois)	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois
diphtérie (D), tétanos (T), poliomyélite (P), coqueluche acellulaire (Ca),	15 jours	15 jours	60 jours		
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	15 jours	15 jours	60 jours		
hépatite B	11 ans	11 ans	11 ans		
pneumocoque conjugué	15 jours	15 jours	60 jours		
méningocoque C				30 jours	
rougeole, oreillons, rubéole				30 jours	180 jours

Délai du retard potentiellement dangereux défini par Gras *et al.*

Dose à réaliser

Figure 8 - Calendrier vaccinal français 2013 – 2017 et définition des délais de « retard vaccinal potentiellement dangereux ».

c. Définition du statut vaccinal

Trois définitions du statut vaccinal ont été utilisées dans cette étude (cf. Figure 8 et Figure 9).

- (i) La première définition est dite binaire : tous les nourrissons ayant reçu au moins une dose de vaccin au jour du décès ont été considérés comme « à jour ». C'est celle utilisée le plus fréquemment dans la littérature (3,6,21).
- (ii) La seconde définition tient compte du nombre de doses reçues au jour du décès en fonction des recommandations du calendrier vaccinal.
- (iii) La troisième définition précise si, en plus du nombre de doses reçues, la dernière injection réalisée avant le décès respectait les délais de « retard potentiellement dangereux » définis par Gras *et al.* (7).

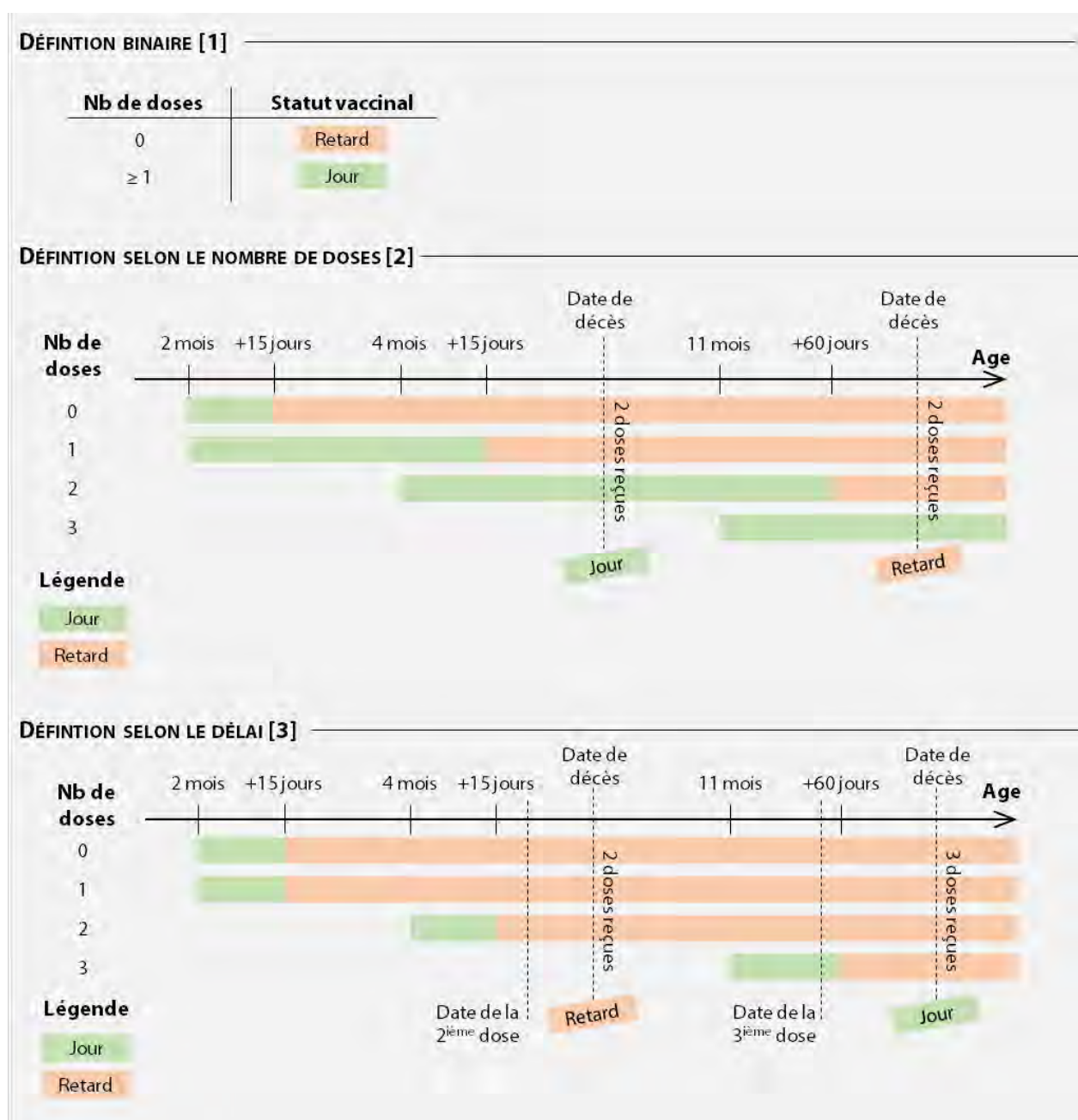


Figure 9 – Schémas explicatif des trois définitions du statut vaccinal

ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel R (32). Toutes les variables de l'étude ont été analysées. Le degré de signification retenu dans cette étude a été celui standard de $p < 0.05$. Les patients de l'étude ont été décrits selon les principales variables sociodémographiques et cliniques. Les variables catégorielles ont été comparées entre cas et témoins grâce à un test du χ^2 . Les variables continues ont été comparées grâce à un test de Wilcoxon. Pour limiter au maximum les biais de sélection, une procédure d'imputation multiple des données manquantes a été réalisée avec le package AMELIA II de R. Dix jeux de données indépendants ont été générés et analysés séparément. Les résultats de ces analyses ont ensuite été fusionnés en utilisant la formule de Rubin (33). Pour identifier les différents facteurs associés au statut vaccinal, des modèles bivariés et multivariés de type logistique ont été utilisés. Pour prendre en compte la dépendance des données induite par l'appariement sur le sexe et l'âge des cas aux témoins, ces modèles ont été estimés en utilisant des modèles GEE (Generalized Estimating Equation) (34). Pour s'assurer de la fiabilité des estimations des différents modèles, tous les facteurs d'ajustement présentant moins de 30% de données manquantes et des catégories composées au minimum de cinq individus ont été inclus dans l'analyse multivariée.

RÉSULTATS

POPULATION

Entre janvier 2015 et mars 2017, 184 morts inattendues du nourrisson ont été incluses dans l'OMIN. Cent cinquante-quatre (84%) ont été prises en charge dans un CRMIN et pour 138 (90%) d'entre elles, les données sur la vaccination étaient disponibles. Pour l'analyse de l'impact du statut vaccinal sur la survenue de la MIN, seuls les nourrissons concernés par le calendrier vaccinal ont été inclus (n=91). Parallèlement, 334 témoins, dont les données de vaccination et le recueil des facteurs de risque de la MIN étaient interprétables, ont été inclus. Cent quatre-vingt-deux témoins ont finalement été appariés aléatoirement sur l'âge et le sexe.

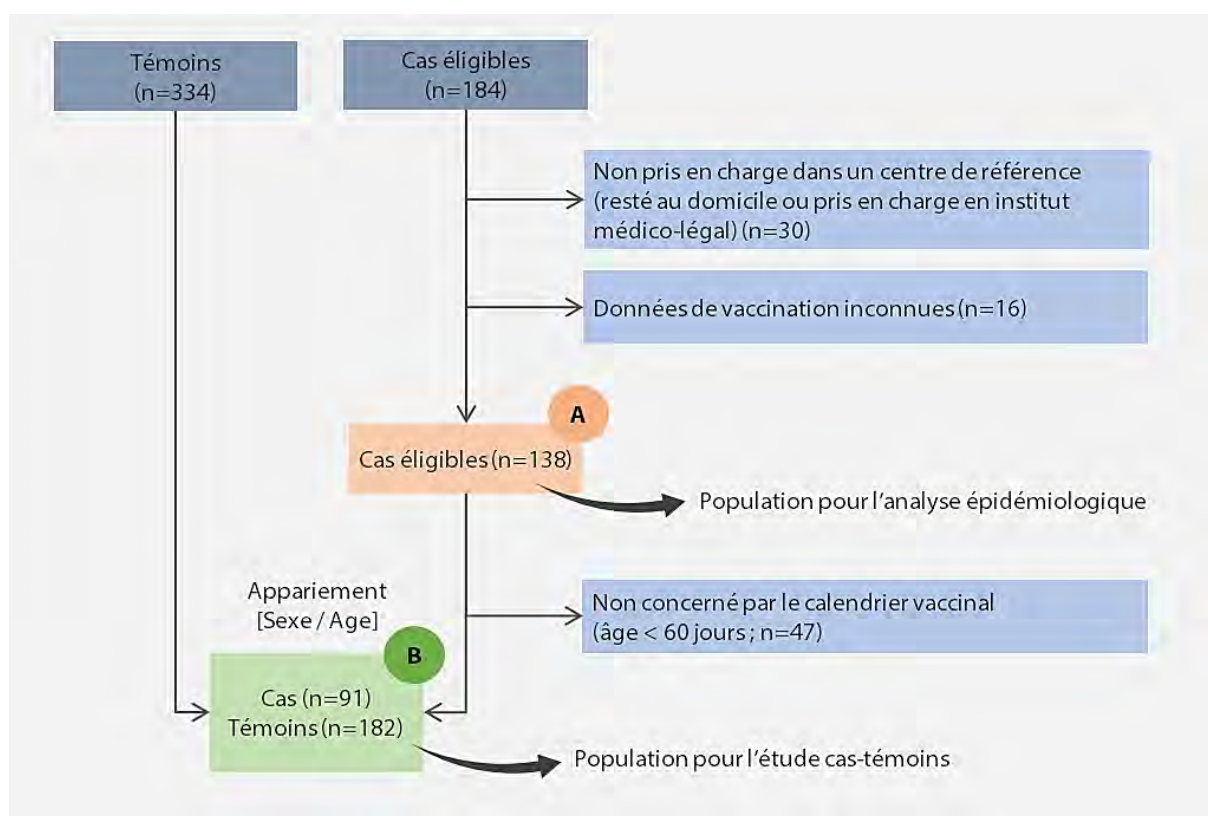


Figure 10 - Diagramme de flux

a. Distribution

Les 138 cas éligibles étaient issus de vingt-deux centres de référence de la MIN. Plus de la moitié des nourrissons (54%, n=75) étaient concentrés sur quatre de ces centres (Clamart, n=33 ; Bordeaux, n=16 ; Toulouse, n=13 ; Nancy, n=13) (cf. Figure 13). L'âge médian était de 94 jours (intervalle interquartile 49 – 150 jours) et 80% de la population avait moins de 6 mois. Le pic d'incidence se situait aux alentours d'un mois (n=26 ; 19%) avec une diminution importante du nombre de décès à partir du sixième mois (cf. Figure 11). Le sexe-ratio était de 1,1 (masculin n=71 ; féminin n=67). Le taux d'inclusion était stable entre 2015 et 2016 avec 65 inclusions par an. La distribution des mois de décès ne retrouvait pas de saisonnalité particulière (cf. Figure 12).

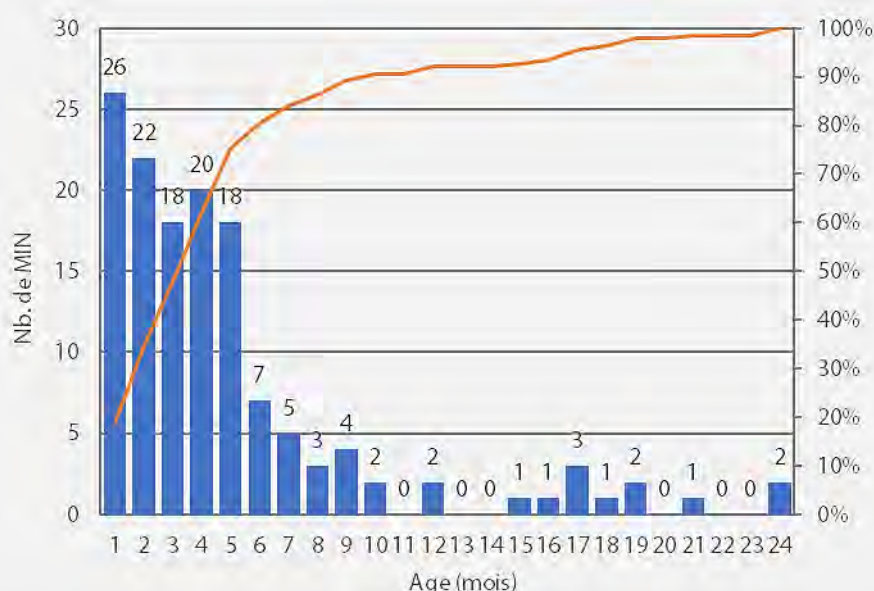


Figure 11 - Distribution des âges de MIN (bleu). Proportion cumulative du nombre de MIN (orange).



Figure 12 - Distribution temporelle des mois de décès

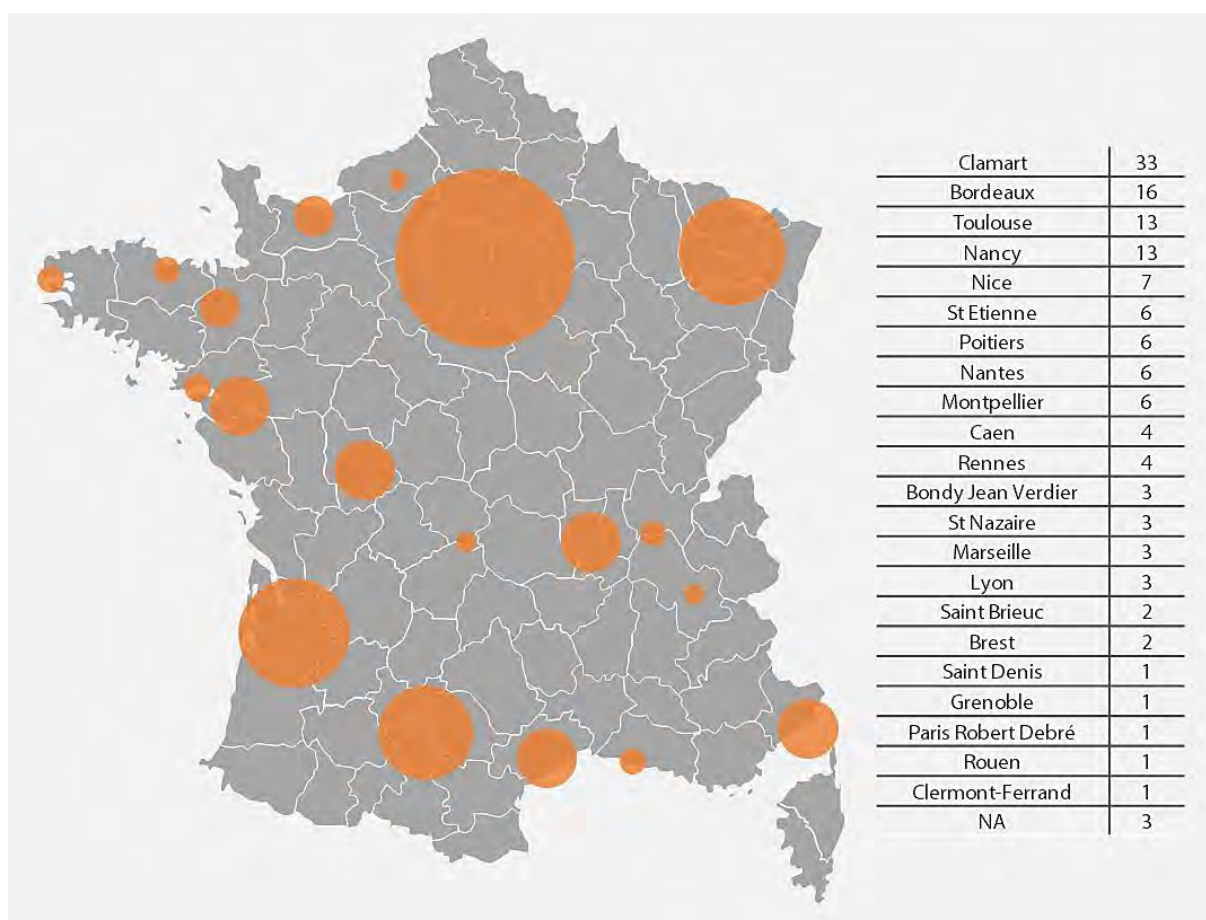


Figure 13 - Distribution géographique des cas inclus dans l'OMIN

b. Diagnostic et classification

Quatre-vingt-quatorze autopsies ont été pratiquées (68%) parmi les 138 cas éligibles. Le délai médian d'autopsie est de 36 heures (min. – 6h, max.- 180h). Quarante-trois autopsies étaient anormales (46%). Deux types de classification des MIN étaient proposés au médecin investigateur (*cf. Figure 6*). Cent-une MIN (73%) ont été classifiées selon au moins un des deux types et 80 MIN (58%) selon les deux types. On retrouvait 29% (n=23) de discordance entre les deux types de classification. En moyenne sur les deux types de classification, la MIN était classifiée par l'investigateur comme « expliquée » dans 27% des cas et comme « inexpliquée ou partiellement expliquée » dans 73% des cas. Parmi les MIN classifiées comme « expliquées », la cause la plus fréquente était l'infection (57%) suivie des accidents de literie (11%), des causes génétiques ou métaboliques (6%), et d'autres causes non détaillées (26%) (*cf. Figure 14*).

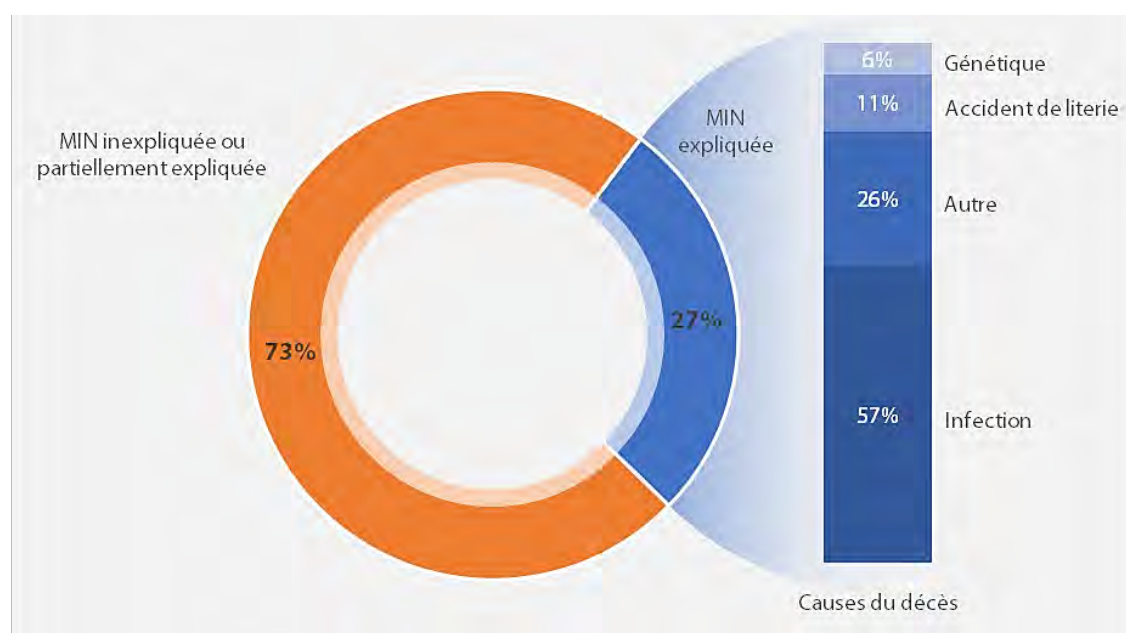


Figure 14 - Classification des MIN et diagnostic le plus probable ayant conduit au décès

c. Prélèvements infectieux

i. Prélèvements bactériologiques

Quatre-vingt-quatorze pourcents des cas ($n=130/138$) ont eu au moins un prélèvement. Cent quatorze prélèvements bactériologiques sont revenus positifs chez 63 patients. Quatre-vingt-dix-huit prélèvements (86%) ont finalement été analysés (16 prélèvements considérés comme non pertinents). Soixante-cinq pourcents des prélèvements ($n=64$) proviennent des voies respiratoires hautes ou basses avec une prédominance d'entérobactéries ($n=25$; 39%), d'*Haemophilus influenzae* ($n=11$; 17%), de *Streptococcus pneumoniae* ($n=8$; 13%), de *Staphylococcus aureus* ($n=8$; 13%) et de *Bordetella parapertussis* ($n=4$; 6%). Les hémocultures concentraient 18% des prélèvements positifs avec une prépondérance de *Streptococcus spp.* ($n=5$), d'entérobactéries ($n=4$) et de *Staphylococcus coagulase négative* ($n=4$). Les MIN présentant au moins un prélèvement positif n'étaient pas plus fréquemment expliquées ($p=0,08$) mais étaient significativement associées à une infection comme la cause la plus probable ayant contribué au décès ($p<0,001$). Les sérotypes d'*H. influenzae*, de *S. pneumoniae* et d'*E. coli* n'étaient pas connus.

Tableau 6 - Prélèvements bactériologiques post-mortem

	Trachée	Sang	Nasal	Poumon	Urine	Autre	Total
Entérobactérie	12	4	6	7	3	7	39 (40%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	1	1				12 (12%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2	1	2			10 (10%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5		3			1	9 (9%)
<i>Streptococcus spp.</i>		5				3	8 (8%)
<i>Enterococcus spp.</i>		1	1		1	1	4 (4%)
<i>Bordetella parapertussis</i>			3	1			4 (4%)
<i>Staphylococcus coag. neg.</i>		4					4 (4%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		1				2 (2%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>			1	1			2 (2%)
Autre	1	1		2			4 (4%)
Total	34 (35%)	18 (18%)	17 (17%)	13 (13%)	4 (4%)	12 (12%)	98 (100%)

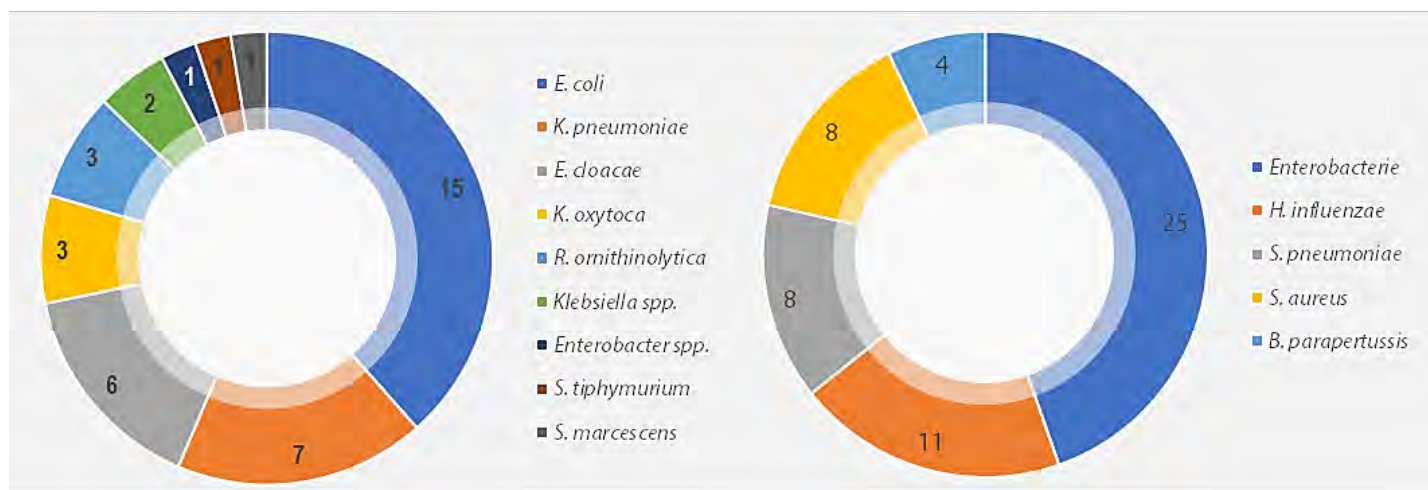


Figure 16 - Distribution des genres et espèces d'entérobactéries

Figure 15 - Écologie bactérienne des voies respiratoires hautes et basses

ii. Prélèvements virologiques

Quatre-vingt-douze pourcents des cas (n=127/138) ont eu au moins un prélèvement virologique. Soixante-douze prélèvements sont revenus positifs chez 50 patients. Quatre-vingt-douze pourcents (n=66) des prélèvements positifs ont finalement été analysés (6 prélèvements considérés comme non pertinents). Quatre-vingt-huit pourcents des prélèvements positifs (n=58) étaient issus des voies aériennes supérieures (VAS) avec une prédominance de *Rhinovirus* (n=28 ; 48%), de *Bocavirus* (n=7 ; 12%), de VRS (n=6 ; 10%) et de *Coronavirus* (n=5 ; 9%). La positivité des prélèvements des VAS était significativement associée à des signes cliniques respiratoires ($p<0,05$) et à une infection comme la cause la plus probable ayant contribué au décès ($p<0,001$).

Tableau 7 - Prélèvements virologiques post-mortem

	Nasal	Trachée	Selles	Sang	LCR	Cérébral	Poumon	Total
<i>Rhinovirus</i>	15	13						28 (42%)
<i>Entérovirus</i>	1	2	2	1	1			7 (11%)
<i>Bocavirus</i>	3	4						7 (11%)
VRS	3	3						6 (9%)
<i>Coronavirus</i>	3	2						5 (8%)
<i>Adénovirus</i>	2	1						3 (5%)
<i>CMV</i>				1			1	2 (3%)
<i>Parainfluenzae</i>	2							2 (3%)
<i>Métapneumovirus</i>	1	1						2 (3%)
<i>Coxsackievirus</i>		1						1 (2%)
<i>Rotavirus</i>			1					1 (2%)
<i>Picornavirus</i>	1							1 (2%)
<i>Norovirus</i>						1		1 (2%)
Total	31 (47%)	27 (41%)	3 (5%)	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	66 (100%)

ÉTUDE CAS-TÉMOINS (CAS N=91 ; TÉMOINS N=182) **B**

La population de l'étude cas-témoins incluait tous les nourrissons concernés par le calendrier vaccinal (âge ≥ 60 jours) soit 91 cas appariés à 182 témoins (*cf. Figure 10*). L'âge médian était de 131 jours (intervalle interquartile – 97,5 – 200 jours) et le sexe-ratio était de 1,1 (G/F) (*cf. Tableau 9*). Les résultats présentés ci-après sont issus de l'analyse multivariée (*cf. Figure 19*).

a. Toutes valences

Selon la définition prenant en compte le délai lors de la dernière injection [3], 64,8% (n=59) des cas étaient à jour du calendrier vaccinal contre 73,1% (n=133) des témoins. Le respect du calendrier vaccinal en termes de délai lors de la dernière injection était associé significativement à une réduction du risque de MIN (ORa 1,9; IC95 1,22 – 2,58). La définition binaire [1] et la définition tenant compte du nombre de doses [2] ne montraient pas de réduction significative du risque de MIN ([1] ORa 1,87 IC95 0,98 – 2,75 ; [2] ORa 1,64 IC95 0,84 – 2,43) (*cf. Figure 19*).

b. DTPCaHib

L'étude indépendante du vaccin DTPCaHib retrouvait une association significative avec une réduction du risque de MIN quelle que soit la définition du statut vaccinal utilisée ([1] ORa 2,37 IC95 1,36 – 3,39 ; [2] ORa 1,91 IC95 1,06 – 2,76 ; [3] ORa 1,85 IC95 1,17 – 2,53)¹.

c. Pneumocoque conjugué

Concernant la vaccination pneumocoque conjugué, les définitions binaire [1] et selon le délai [3] présentaient une association significative avec une diminution du risque de MIN ([1] ORa 1,99 IC95 1,08 – 2,9 ; [2] ORa 1,57 IC95 0,73 – 2,41 ; [3] ORa 1,8 IC95 1,12 – 2,48)¹.

d. Facteurs d'ajustement

La proportion de données manquantes variait de 0% à 19,2% pour les différents facteurs d'ajustement. L'imputation multiple a permis d'inclure dans l'analyse multivariée tous les facteurs d'ajustement quelle que soit la proportion de données manquantes. Seuls la parité et le tabagisme maternel pendant la grossesse ont été exclus (*cf. Tableau 9*). En analyse multivariée, un poids de naissance normal (≥ 2500 g), une catégorie socio-

¹ [1] définition binaire du statut vaccinal ; [2] définition selon le nombre de doses du statut vaccinal ; [3] définition selon le délai lors de la dernière injection du statut vaccinal.

professionnelle élevée, l'absence de tabagisme maternel après la naissance, l'absence de couverture ou d'oreiller dans le lit du nourrisson et le partage de la chambre entre le nourrisson et les parents étaient associés significativement à une réduction du risque de MIN (cf. Tableau 10).

e. Nourrissons ayant reçu au moins une injection

Une étude complémentaire permet de s'affranchir des patients « non vaccinés » en incluant uniquement les nourrissons ayant reçu au moins une dose de vaccin (cf. Figure 17). Cette étude montre que le respect du délai lors de la dernière injection [3] est associé non significativement à une diminution du risque de MIN toutes valences confondues ou prises indépendamment (toutes valences [ORa 1,38 ; IC95 0,68 – 2,09] ; DTPCaHib [ORa 1,39 ; IC95 0,66 – 2,13] ; Pneumocoque conjugué [ORa 1,36 ; IC95 0,58 – 2,13]) (cf. Figure 18).

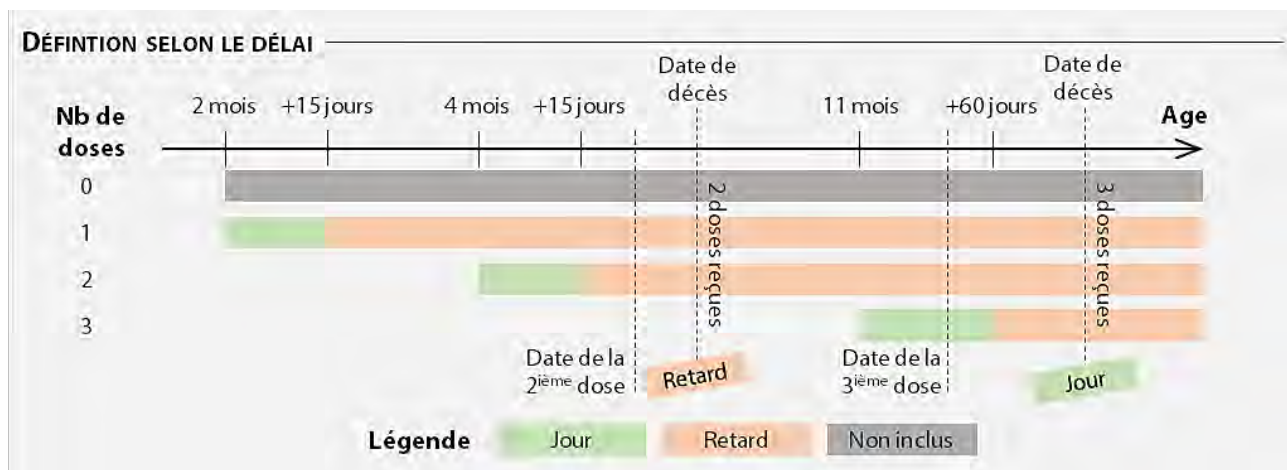


Figure 17 – Étude complémentaire - définition du statut vaccinal.

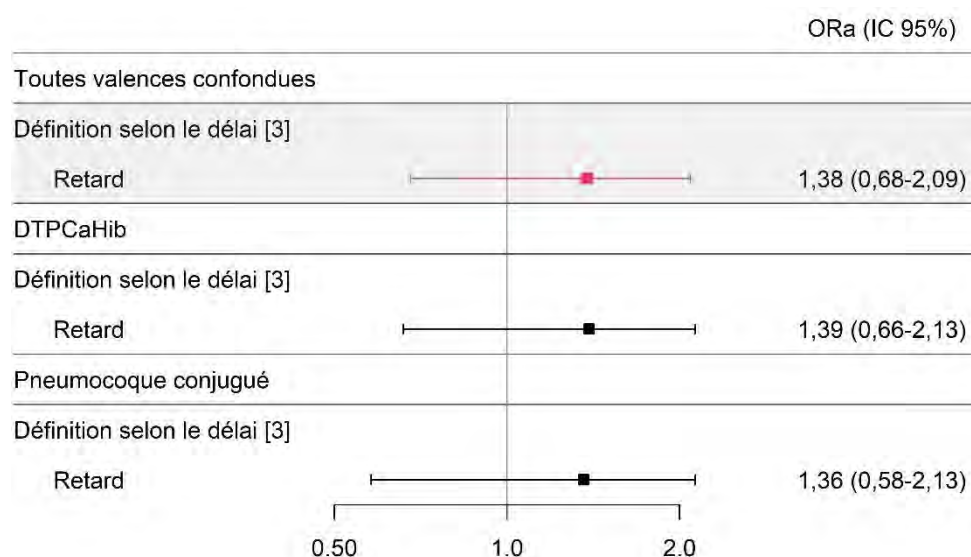


Figure 18 – Étude complémentaire - analyse multivariée

Tableau 8 - Analyse descriptive des variables d'intérêt.

Variables d'intérêt Données manquantes (Cas - Témoins)	Catégories	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n (%)	p
Toutes valences confondues – Binaire [1] (0% - 0%)	Jour	71 (78)	160 (87,9)	231 (84,6)	0,05
	Retard	20 (22)	22 (12,1)	42 (15,4)	
Toutes valences confondues – Selon le nombre de dose [2] (0% - 0%)	Jour	73 (80,2)	156 (85,7)	229 (83,9)	0,323
	Retard	18 (19,8)	26 (14,3)	44 (16,1)	
Toutes valences confondues – Selon le délai [3] (0% - 0%)	Jour	59 (64,8)	133 (73,1)	192 (70,3)	0,206
	Retard	32 (35,2)	49 (26,9)	81 (29,7)	
DTPCaHib – Binaire [1] (0% - 0%)	Jour	73 (80,2)	166 (91,2)	239 (87,5)	0,016
	Retard	18 (19,8)	16 (8,8)	34 (12,5)	
DTPCaHib – Selon le nombre de doses [2] (0% - 0%)	Jour	74 (81,3)	161 (88,5)	235 (86,1)	0,155
	Retard	17 (18,7)	21 (11,5)	38 (13,9)	
DTPCaHib – Selon le délai [3] (0% - 0%)	Jour	61 (67)	138 (75,8)	199 (72,9)	0,163
	Retard	30 (33)	44 (24,2)	74 (27,1)	
Pneumocoque – Binaire [1] (0% - 0%)	Jour	71 (78)	162 (89)	233 (85,3)	0,025
	Retard	20 (22)	20 (11)	40 (14,7)	
Pneumocoque – Selon le nombre de doses [2] (0% - 0%)	Jour	75 (82,4)	160 (87,9)	235 (86,1)	0,293
	Retard	16 (17,6)	22 (12,1)	38 (13,9)	
Pneumocoque – Selon le délai [3] (0% - 0%)	Jour	62 (68,1)	137 (75,3)	199 (72,9)	0,268
	Retard	29 (31,9)	45 (24,7)	74 (27,1)	

Tableau 9 - Analyse descriptive des facteurs d'ajustements

Facteurs d'ajustement Données manquantes (Cas - Témoins)	Catégories	Cas n (%)	Témoins n (%)	Total n (%)	p
Population		91	182	273	
Age (intervalle interquartile)	Médiane	131 (97,5 - 200)	131 (97,5 - 200)	131 (97,5 - 200)	1
Sexe (0% - 0%)	F	47 (51,6)	94 (51,6)	141 (51,6)	1
	G	44 (48,4)	88 (48,4)	132 (48,4)	
Catégorie socio-professionnelle (9,9% - 2,2%)	Cadre	14 (17,1)	48 (27)	62 (23,8)	0,124
	Autre	61 (74,4)	122 (68,5)	183 (70,4)	
	Sans activité	7 (8,5)	8 (4,5)	15 (5,8)	
Origine ethnique (1,1% - 10,4%)	Caucasienne	57 (63,3)	118 (72,4)	175 (69,2)	0,176
	Autre	33 (36,7)	45 (27,6)	78 (30,8)	
Age de la mère (6,6% - 6,6%)	≥ 30	35 (41,2)	92 (54,1)	127 (49,8)	0,069
	< 30	50 (58,8)	78 (45,9)	128 (50,2)	
Grossesse multiple (1,1% - 2,7%)	Non	86 (95,6)	164 (92,7)	250 (93,6)	0,514
	Oui	4 (4,4)	13 (7,3)	17 (6,4)	
Rang dans la fratrie (1,1% - 15,9%)	< 3	71 (78,9)	124 (81)	195 (80,2)	0,81
	≥ 3	19 (21,1)	29 (19)	48 (19,8)	
Terme (semaines d'aménorrhée) (3,3% - 19,2%)	≥ 37	69 (78,4)	134 (91,2)	203 (86,4)	0,01
	< 37	19 (21,6)	13 (8,8)	32 (13,6)	
Poids de naissance (g) (0% - 9,9%)	≥ 2500	69 (75,8)	149 (90,9)	218 (85,5)	0,002
	< 2500	22 (24,2)	15 (9,1)	37 (14,5)	
Tabagisme de la mère (grossesse) (12,1% - 0,5%)	Non	45 (56,2)	162 (89,5)	207 (79,3)	< 0,001
	Oui	35 (43,8)	19 (10,5)	54 (20,7)	
Tabagisme de la mère (postpartum) (1,1% - 0%)	Non	61 (67,8)	145 (79,7)	206 (75,7)	0,045
	Oui	29 (32,2)	37 (20,3)	66 (24,3)	
Tabagisme du père (postpartum) (1,1% - 1,6%)	Non	58 (64,4)	121 (67,6)	179 (66,5)	0,704
	Oui	32 (35,6)	58 (32,4)	90 (33,5)	
Allaitement maternelle (0% - 3,3%)	Oui	50 (54,9)	110 (62,5)	160 (59,9)	0,288
	Non	41 (45,1)	66 (37,5)	107 (40,1)	
Usage de la tétine (0% - 2,7%)	Oui	58 (63,7)	110 (62,1)	168 (62,7)	0,903
	Non	33 (36,3)	67 (37,9)	100 (37,3)	
Position de couchage (4,4% - 3,3%)	Adaptée	54 (62,1)	132 (75)	186 (70,7)	0,043
	Inadaptée	33 (37,9)	44 (25)	77 (29,3)	
Literie utilisée (3,3% - 3,3%)	Adaptée	43 (48,9)	71 (40,3)	114 (43,2)	0,236
	Inadaptée	45 (51,1)	105 (59,7)	150 (56,8)	
Couverture (16,5% - 2,2%)	Non	50 (65,8)	152 (85,4)	202 (79,5)	< 0,001
	Oui	26 (34,2)	26 (14,6)	52 (20,5)	
Oreiller (13,2% - 4,4%)	Non	63 (79,7)	162 (93,1)	225 (88,9)	0,003
	Oui	16 (20,3)	12 (6,9)	28 (11,1)	
Partage du lit (3,3% - 3,3%)	Non	73 (83)	126 (71,6)	199 (75,4)	0,062
	Oui	15 (17)	50 (28,4)	65 (24,6)	
Chambre commune (6,6% - 2,7%)	Oui	24 (28,2)	63 (35,6)	87 (33,2)	0,297
	Non	61 (71,8)	114 (64,4)	175 (66,8)	

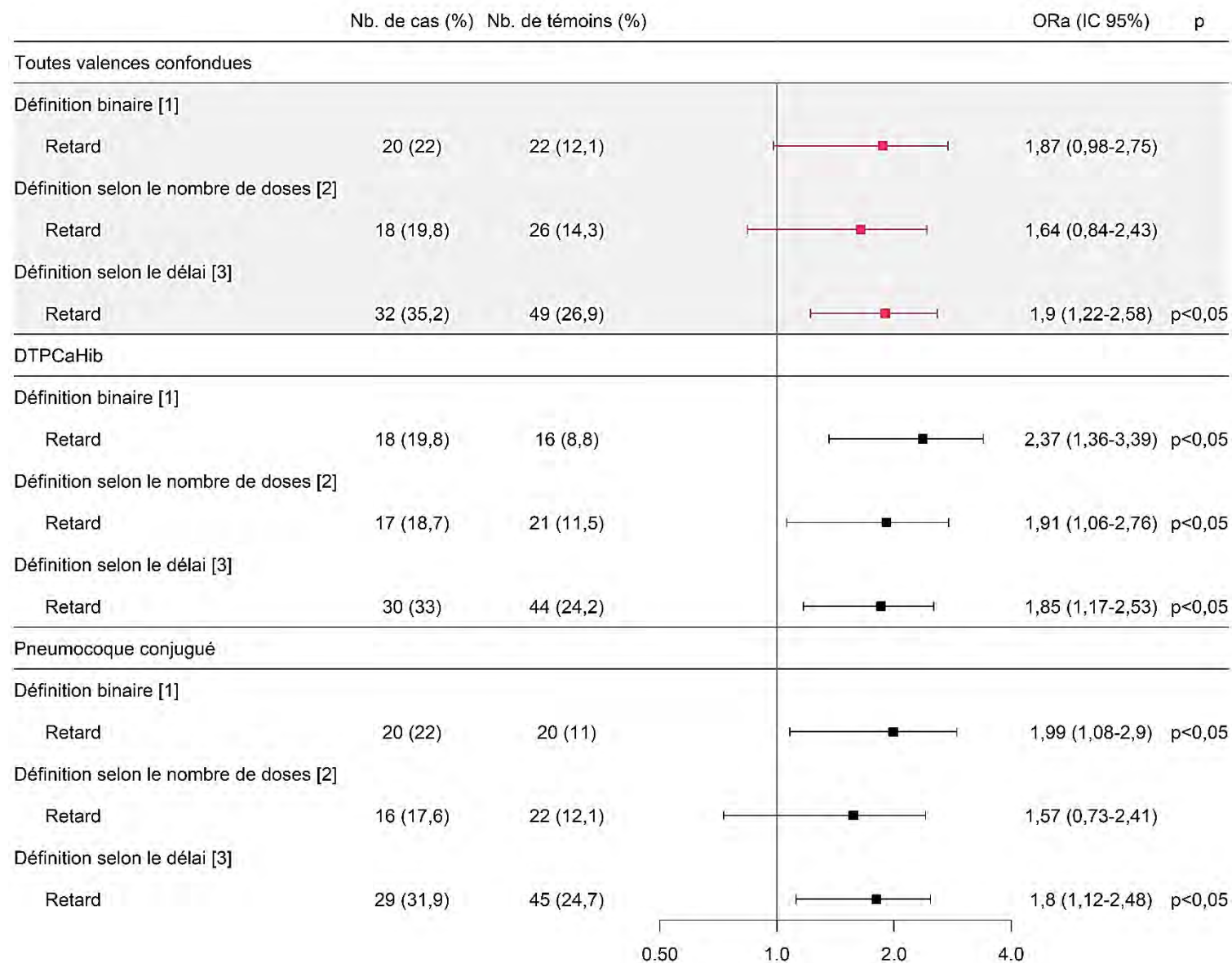


Figure 19 - Analyse multivariée du statut vaccinal selon les trois définitions.

Tableau 10 - Analyse univariée et multivariée des facteurs d'ajustement et du statut vaccinal selon le délai [3]

Facteurs d'ajustement		DTPCaHib		Pneumocoque conjugué		Toutes valences	
		Univariée	Multivariée	Univariée	Multivariée	Univariée	Multivariée
Définition selon le délai [3]	Jour	-	-	-	-	-	-
	Retard	1,5 (1-2,1)	1,9 (1,2-2,5)	1,4 (0,9-2)	1,8 (1,1-2,5)	1,5 (0,9-2)	1,9 (1,2-2,6)
Age	Médiane	1 (1-1)	-	1 (1-1)	-	1 (1-1)	-
Sexe	F	-	-	-	-	-	-
	M	1 (0,5-1,5)	-	1 (0,5-1,5)	-	1 (0,5-1,5)	-
Catégorie socio-économique	Cadre	-	-	-	-	-	-
	Autre	1,7 (1-2,3)	2,6 (1,8-3,5)	1,7 (1-2,3)	2,6 (1,8-3,5)	1,7 (1-2,3)	2,7 (1,8-3,6)
	Sans activité	3,3 (2,1-4,4)	4,1 (2,6-5,7)	3,3 (2,1-4,4)	4,1 (2,6-5,6)	3,3 (2,1-4,4)	4,2 (2,6-5,7)
Origine ethnique	Caucasienne	-	-	-	-	-	-
	Autre	1,5 (0,9-2)	0,7 (-0,1-1,5)	1,5 (0,9-2)	0,7 (-0,1-1,5)	1,5 (0,9-2)	0,7 (-0,1-1,5)
Age de la mère	≥ 30	-	-	-	-	-	-
	< 30	1,7 (1,2-2,2)	1,4 (0,7-2,1)	1,7 (1,2-2,2)	1,4 (0,8-2,1)	1,7 (1,2-2,2)	1,4 (0,7-2,1)
Grossesse multiple	Non	-	-	-	-	-	-
	Oui	0,6 (-0,6-1,7)	-	0,6 (-0,6-1,7)	-	0,6 (-0,6-1,7)	-
Rang dans la fratrie	< 3	-	-	-	-	-	-
	≥ 3	1 (0,4-1,7)	1 (0,1-2)	1 (0,4-1,7)	1,1 (0,1-2)	1 (0,4-1,7)	1 (0,1-2)
Terme (Semaines d'aménorrhée)	≥ 37	-	-	-	-	-	-
	< 37	2,2 (1,5-3)	1,1 (-0,2-2,4)	2,2 (1,5-3)	1,2 (-0,1-2,5)	2,2 (1,5-3)	1,1 (-0,2-2,5)
Poids de naissance (g)	≥ 2500	-	-	-	-	-	-
	< 2500	2,9 (2,2-3,6)	3,3 (2,1-4,5)	2,9 (2,2-3,6)	3,4 (2,2-4,7)	2,9 (2,2-3,6)	3,3 (2,1-4,6)
Tabagisme maternel (Grossesse)	Non	-	-	-	-	-	-
	Oui	6,3 (5,7-7)	-	6,3 (5,7-7)	-	6,3 (5,7-7)	-
Tabagisme maternel (Postpartum)	Non	-	-	-	-	-	-
	Oui	1,9 (1,3-2,4)	1,8 (1,1-2,6)	6,3 (5,7-7)	1,8 (1,1-2,6)	6,3 (5,7-7)	1,8 (1,1-2,6)
Tabagisme paternel (Postpartum)	Non	-	-	-	-	-	-
	Oui	1,1 (0,6-1,7)	0,7 (0-1,5)	1,1 (0,6-1,7)	0,8 (0-1,5)	1,1 (0,6-1,7)	0,8 (0-1,5)
Allaitement maternel	Oui	-	-	-	-	-	-
	Non	1,4 (0,8-1,9)	1,2 (0,5-1,9)	1,4 (0,8-1,9)	1,2 (0,5-1,8)	1,4 (0,8-1,9)	1,2 (0,5-1,9)
Usage de la tétine	Oui	-	-	-	-	-	-
	Non	0,9 (0,4-1,5)	0,8 (0,1-1,5)	0,9 (0,4-1,5)	0,8 (0,1-1,5)	0,9 (0,4-1,5)	0,8 (0,1-1,5)
Position de couchage	Adaptée	-	-	-	-	-	-
	Inadaptée	1,8 (1,3-2,4)	1,4 (0,6-2,1)	1,8 (1,3-2,4)	1,4 (0,6-2,1)	1,8 (1,3-2,4)	1,4 (0,6-2,2)
Literie utilisée	Adaptée	-	-	-	-	-	-
	Inadaptée	0,7 (0,2-1,2)	0,5 (-0,2-1,2)	0,7 (0,2-1,2)	0,5 (-0,2-1,2)	0,7 (0,2-1,2)	0,5 (-0,2-1,2)
Couverture	Non	-	-	-	-	-	-
	Oui	3,3 (2,7-3,9)	1,9 (1-2,8)	3,3 (2,7-3,9)	1,9 (1-2,7)	3,3 (2,7-3,9)	1,9 (1-2,8)
Oreiller	Non	-	-	-	-	-	-
	Oui	3,5 (2,8-4,3)	4,7 (3,6-5,9)	3,5 (2,8-4,3)	4,8 (3,7-6)	3,5 (2,8-4,3)	4,8 (3,7-6)
Partage du lit	Non	-	-	-	-	-	-
	Oui	0,5 (-0,1-1,2)	0,1 (-0,8-1,1)	0,5 (-0,1-1,2)	0,1 (-0,8-1,1)	0,5 (-0,1-1,2)	0,1 (-0,8-1,1)
Chambre commune	Oui	-	-	-	-	-	-
	Non	1,4 (0,8-1,9)	3,9 (3,1-4,8)	1,4 (0,8-1,9)	3,9 (3,1-4,8)	1,4 (0,8-1,9)	3,9 (3,1-4,8)

DISCUSSION

Grâce aux nouvelles définitions du statut vaccinal issues des travaux de Gras *et al.*, nous montrons ici que toutes valences confondues, le respect du calendrier vaccinal en termes de nombre de doses et de délai lors de la dernière injection [3] est associé à une réduction significative du risque de MIN. Le respect du nombre de doses et du délai lors de la dernière injection [3] pour les vaccins pneumocoque conjugué et DTPCaHib est associé de manière indépendante à une diminution significative du risque de MIN. Conformément à la littérature, avoir reçu au moins une dose de vaccin [1] DTPCaHib sans notion de délai est associé significativement à une réduction du risque de MIN (5,6). Par cette étude, nous constatons qu'être « à jour » du calendrier vaccinal est protecteur face au risque de MIN par rapport au fait d'être « en retard ». La catégorie « retard » du statut vaccinal regroupe des situations hétérogènes selon la définition étudiée. Pour la définition tenant compte du délai lors de la dernière injection [3], le fait d'être en « retard » peut signifier :

- (i) n'avoir reçu aucune dose de vaccin
- (ii) ne pas avoir reçu le nombre de doses recommandé
- (iii) avoir reçu le nombre de doses recommandé sans que la dernière injection n'ait été réalisée dans les délais indiqués par Gras *et al.* (7).

Ces différentes situations ne sont pas équivalentes en termes de protection vaccinale. L'étude complémentaire montre que le respect du nombre de doses et du délai lors de la dernière injection [3] n'apporte pas d'avantage significatif vis-à-vis du fait d'avoir reçu au moins une dose ou le bon nombre de doses hors du délai recommandé. Ce résultat est valable quelle que soit la valence et toutes valences confondues (*cf. Figure 19*). Au vu de la faible taille de l'échantillon, ce résultat est un signal qui mériterait d'être approfondi par la réalisation d'une étude de plus grande puissance. Ainsi, le niveau d'exigence en termes de couverture vaccinale doit être revu à la hausse en insistant sur la nécessité de respecter les délais recommandés à chaque injection.

Cette étude a aussi été l'occasion d'analyser les caractéristiques épidémiologiques des 138 nourrissons inclus dans l'OMIN. Plusieurs recherches antérieures avaient relevé une saisonnalité hivernale des MIN (35). Comme le constataient Leach *et al.* ainsi que Saint-Stéban *et al.* dans deux études postérieures aux campagnes de promotion du couchage sur le dos, nous n'observons pas de saisonnalité particulière dans notre population (23,36). De même, la prédominance masculine n'est pas observée (G/F - 1,1) ce qui est en contradiction avec

les données de la littérature et du CépiDc (1,12). Cette discordance peut être expliquée par la faible taille de la population et par un manque d'exhaustivité. Dans notre échantillon de MIN, l'analyse multivariée fait ressortir certains facteurs de vulnérabilité décrits dans la littérature en comparaison avec la population de témoins. Ces facteurs de risque sont : l'absence d'activité professionnelle des parents (ORa 4,2 ; IC95 2,6 – 5,7) ou l'appartenance à une catégorie socio-professionnelle autre que « cadre » (ORa 2,7 ; IC95 1,8 – 3,6) ; le faible poids de naissance (ORa 3,3 ; IC95 2,1 – 4,6) ; le tabagisme maternel postpartum (ORa 1,8 ; IC95 1,1 – 2,6) ; le partage de la chambre parentale (ORa 3,9 ; IC95 3,1 – 4,8) ; l'utilisation d'une couverture (ORa 1,9 ; IC95 1 – 2,8) et l'utilisation d'un oreiller (ORa 4,8 ; IC95 3,7 – 6). Ces résultats, conformes à la littérature, confortent la validité de notre population (12,37). Cependant, les facteurs de risques étudiés étant catégorisés de manière dichotomique (*cf. Tableau 5*), les conclusions doivent être prudentes et l'analyse de ces facteurs de risque doit faire l'objet d'une étude à part entière.

La sélection des témoins comporte des limites. Son caractère monocentrique ne permet pas de prendre en compte les gradients géographiques des facteurs de risque de MIN comme le niveau socio-économique ou les différences de politiques régionales pour la prévention de la MIN. Le lieu de recrutement (CHU de Nantes) introduit également un biais en sélectionnant un certain type de population. Ce biais est limité par le fait que le CHU de Nantes soit le seul service d'urgences et d'hospitalisation de pédiatrie sur l'agglomération nantaise. Le caractère rétrospectif de l'inclusion des témoins introduit un biais de mémorisation étant donné que les parents étaient interrogés sur la période où leur enfant avait moins de 6 mois alors que l'âge médian des témoins à l'inclusion était de 16 mois (intervalle interquartile 9,7 – 27,7 mois). Il est important de considérer que ce biais de mémorisation ne concerne que les facteurs d'ajustement puisque les variables d'intérêt sont factuelles et recueillies sur le carnet de santé. Pour limiter le biais de déclaration concernant les l'environnement du nourrisson, le questionnaire standardisé ne mentionne pas les termes de « Mort Inattendue du Nourrisson ». Les questionnaires étant rédigés en français et remplis de manière autonome, les parents analphabètes et/ou ne parlant pas le français étaient exclus. De même, les parents ne possédant pas de carnet de santé ou ne le présentant pas lors de l'admission au CHU de Nantes n'étaient pas inclus. L'exhaustivité des cas est difficile à évaluer précisément car seuls les nourrissons admis dans un centre de référence ont été inclus, excluant ceux restés au domicile ou admis en institut médico-légal (n=30). De même, tous les centres de référence ne participent pas à l'étude, limitant l'exhaustivité des cas. Une extrapolation est

difficile du fait des disparités régionales du taux de MIN, variant selon les départements français de 18,6 à 82,9 cas pour 100 000 naissances vivantes (10). À ce jour, le nombre de cas inclus dans l'OMIN a doublé depuis l'extraction des données réalisée pour cette étude. Cette poursuite des inclusions au sein de l'OMIN permettra une analyse ultérieure de plus grande ampleur. Certains facteurs de risque de la MIN n'ont pas été inclus dans notre modèle multivarié soit parce qu'ils n'ont pas satisfait les critères d'inclusion (nombre d'individus supérieur à 5 dans chaque catégorie) soit parce que les données correspondantes n'ont pas été recueillies (exemple : présence d'objets dans le lit). Pour pallier ce biais, l'analyse multivariée a été réalisée avec plusieurs jeux de variables sans que la tendance des résultats obtenus ne soit modifiée. Des analyses futures basées sur l'utilisation d'un score de propension pourraient être utiles pour essayer de limiter ces biais potentiels (38). La fiabilité des résultats obtenus est soutenue par un recueil prospectif et national des données relatives aux cas. De plus, concernant le lien statistique entre statut vaccinal et MIN, cette étude est la première à mettre en parallèle plusieurs définitions du statut vaccinal avec l'introduction de la notion de « retard potentiellement dangereux ». Ce travail a également permis d'analyser pour la première fois le vaccin pneumocoque conjugué.

Nous montrons dans cette étude un effet protecteur de la vaccination sans que les décès ne soient en rapport avec une infection documentée à un germe de prévention vaccinale. La physiopathologie de cet effet protecteur n'est donc pas directement expliquée par la production post-vaccinale d'anticorps. On peut formuler plusieurs hypothèses. **(i)** Certaines MIN sont provoquées par des pathogènes à protection vaccinale mais non documentées. Cela pourrait s'expliquer par la difficulté d'identifier les cas de coqueluche ou par la fragilité intrinsèque de *S. pneumoniae* (39,40). La survenue d'apnées compliquant les cas de coqueluche chez le nourrisson a en effet été décrite (41). De plus, les prélèvements infectieux réalisés sur les MIN rapportent 22 prélèvements positifs à *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae* dont 77% proviennent des voies aériennes supérieures et 23% de sites stériles. Seuls 3 des 9 patients dont les prélèvements sont positifs à *S. pneumoniae* sont « à jours » du calendrier vaccinal. Neuf des 12 patients dont les prélèvements sont positifs à *H. influenzae* sont « à jour » du calendrier vaccinal. La fiabilité des résultats des prélèvements infectieux présente néanmoins des limites. Il est difficile de faire la différence entre portage sain et infection notamment pour les pathogènes à taux de portage élevé comme *S. pneumoniae* (taux de portage de 65% chez le nourrissons) (42). De plus, la prise en charge des MIN fait appel à des manœuvres de réanimation (intubation orotrachéale, massage cardiaque externe etc.) modifiant probablement la flore respiratoire haute et basse par

colonisation externe ou inhalation. Le délai de l'autopsie peut également influencer sur la fiabilité des prélèvements tissulaires réalisés. La dégradation des tissus post-mortem peut entraîner des translocations et une modification des flores commensales. Enfin, les sérotypes bactériens ne sont pas rapportés ce qui ne permet pas d'analyser plus précisément le rôle possible de la vaccination. **(ii)** On peut aussi émettre l'hypothèse d'effets aspécifiques de la vaccination (43,44) ou d'une immunisation croisée entre les vaccins utilisés et d'autres agents infectieux, comme le cas de la vaccination BCG qui apporte une protection contre *T. gondii*, *M. avium* ou le paludisme (45). **(iii)** Goldwater évoque aussi une proportion inhabituelle d'entérobactéries retrouvées dans les voies aériennes supérieures qui peut être expliquée par l'inhalation de bactéries provenant de surfaces contaminées lors du couchage sur le ventre (2). Dans notre étude une même tendance est retrouvée avec 38% (n=35) d'entérobactéries dans les voies aériennes supérieures parmi les bactéries identifiées. Goldwater évoque par ailleurs l'augmentation du risque de colonisation virale ou bactérienne des voies aériennes supérieures due à l'exposition au tabac (montré comme étant un facteur de risque de MIN). **(iv)** Il pourrait exister un lien entre MIN et réponse inflammatoire. Blood-Siegfried *et al.* ainsi que Blackwell *et al.* rassemblent des données histologiques et biologiques confirmant l'association entre infection et/ou inflammation et MIN (46,47). Ils rappellent la mise en évidence d'un polymorphisme génétique de TNF- α responsable d'une production anormale de cytokines et d'un polymorphisme génétique de IL-1 β associé à une réponse inflammatoire exagérée chez les parents de cas de MIN. **(v)** Le rôle du microbiote intestinal a également été suggéré dans certaines publications sans que le niveau de preuve scientifique ne soit convainquant à ce stade des connaissances (48,49). **(vi)** La dernière hypothèse suggère que le statut vaccinal est un facteur de confusion de la MIN. Le biais du « vacciné sain » signifie que meilleur est l'état de santé du nourrisson, meilleur sera son respect du calendrier vaccinal (50). Ce phénomène s'explique par le fait que la fièvre ou une pathologie aiguë bénigne est un motif de report de la vaccination par les cliniciens. On peut également supposer qu'un respect du calendrier vaccinal implique un suivi médical régulier permettant de faire passer des informations de prévention ou de favoriser les actions de dépistage. On peut considérer la MIN comme un continuum entre la Mort Subite du Nourrisson et la MIN expliquée dépendant fortement des avancées de la recherche, des explorations réalisées lors de la prise en charge et des éléments retenus comme pertinents par le médecin investigateur. Les avancées dans la compréhension de l'origine des MIN ont permis d'expliquer de plus en plus de cas faisant ainsi diminuer le nombre de MSN au profit de celui des MIN expliquées et permettant de mettre en place des actions de prévention en réponse aux facteurs de risque

identifiés. Le taux élevé de discordance entre les deux classifications proposées aux médecins investigateurs de l'étude vient étayer cette notion de continuum d'où le choix d'inclure tout type de MIN sans distinction. Ce choix est conforté par les études réalisées par Platt *et al.* et Leach *et al.* (23,51) montrant que les MIN expliquées et les MSN partagent les mêmes facteurs de risques et les mêmes caractéristiques cliniques.

Alors que l'obligation vaccinale est sur le point d'être étendue à onze vaccins du nourrisson, cette étude montre que le respect du calendrier vaccinal en termes de nombre de doses et de délai lors de la dernière injection est associé significativement à une réduction du risque de MIN. Suite à l'introduction de la notion de « retard potentiellement dangereux » par Gras *et al.*, ces résultats témoignent de l'importance du respect non seulement du nombre de doses mais aussi de l'âge des injections. Ces résultats doivent être confirmés par une étude similaire sur la population des nourrissons inclus dans l'OMIN depuis la fin de cette étude qu'il faudra comparer à une population de témoins recrutés dans les centres participants. L'analyse des prélèvements infectieux suggère également le rôle majeur de l'infection dans la survenue des MIN et incite à poursuivre les recherches en ce sens. La démonstration du rôle protecteur de la vaccination contre la MIN pourrait constituer un argument de poids dans la communication au grand public et aux soignants quant à l'intérêt de vacciner sans délai les nourrissons, conformément au calendrier vaccinal en vigueur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (FR). Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. 2017.
2. Goldwater PN. Infection: the neglected paradigm in SIDS research. *Arch Dis Child*. 23 Jan 2017.
3. Vennemann MMT, Butterfaß-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, et al. Sudden infant death syndrome: No increased risk after immunisation. *Vaccine*. Jan 2007;25(2):336-40.
4. Vennemann MMT, Höffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine*. Juin 2007;25(26):4875-9.
5. Mitchell EA, Stewart AW, Clements M. Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child*. Déc 1995;73(6):498-501.
6. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ*. 7 Avr 2001;322(7290):822.
7. Gras P, Bailly AC, Lagrée M, Dervaux B, Martinot A, Dubos F. What timing of vaccination is potentially dangerous for children younger than 2 years? *Hum Vaccines Immunother*. 2 Août 2016;12(8):2046-52.
8. Fleming PJ. Sudden unexpected deaths in infancy: the CESDI SUDI studies 1993-1996. London: The Stationery Office; 2000.
9. Krous HF. Sudden Infant Death Syndrome and Unclassified Sudden Infant Deaths: A Definitional and Diagnostic Approach. *Pediatrics*. 1 Juil 2004;114(1):234-8.
10. Institut de Veille Sanitaire (FR). Les morts inattendues des nourrissons de moins de 2 ans: enquête nationale 2007-2009. 2011.
11. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (FR). Démographie- Nombre de naissances vivantes. 2017.
12. Moon RY, Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. 1 Nov 2016;138(5).
13. Levieux K, Patural H, Harrewijn I, Hanf M, Leguen CG, et al. Prise en charge des morts inattendues du nourrisson par les centres de référence français: état des lieux des pratiques en 2013. *Arch Pédiatrie*. 2015;22(4):360-7.
14. Filiano JJ, Kinney HC. A Perspective on Neuropathologic Findings in Victims of the Sudden Infant Death Syndrome: The Triple-Risk Model. *Neonatology*. 1 Juil 1994;65(3-4):194-7.
15. Spinelli J, Collins-Praino L, Van Den Heuvel C, Byard RW. Evolution and significance of the triple risk model in sudden infant death syndrome: Triple risk model. *J Paediatr Child Health*. Fév 2017;53(2):112-5.
16. Hutcheson R. DTP vaccination and sudden infant deaths. *MMWR*. 1979;(28):131-2.
17. Hutcheson R. Follow-up on DTP vaccination and sudden infant deaths. *MMWR*. 1979;(28):134-5.
18. Torch WC. Diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) immunization: a potential cause of the sudden infant death syndrome (SIDS). *Neurology*. 1982;32(4):169-70.

19. Baraff LJ, Ablon WJ, Weiss RC. Possible temporal association between diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccination and sudden infant death syndrome. *Pediatr Infect Dis.* Fév 1983;2(1):7-11.
20. Mortimer EA, Jones PK, Adelson L. DTP and SIDS. *Pediatr Infect Dis.* Déc 1983;2(6):492-3.
21. Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, Paris-Llado J, French Reference Centers for SIDS. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status - a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* Mar 2001;51(3):271-6.
22. Mitchell EA, Taylor BJ, Ford RP, Stewart AW, Becroft DM, Thompson JM, et al. Four modifiable and other major risk factors for cot death: the New Zealand study. *J Paediatr Child Health.* 1992;28 Suppl 1:S3-8.
23. Leach CE, Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ, Platt MW, Berry PJ, et al. Epidemiology of SIDS and explained sudden infant deaths. *Pediatrics.* 1999;104(4).
24. Bajanowski T, Jorch G, Findeisen M, Vennemann M, Brinkmann B, Ortmann C, et al. German study on sudden infant death (GeSID): design, epidemiological and pathological profile. *Int J Legal Med.* 1 Juin 2004;118(3):163-9.
25. Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, Fleming PJ. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *The Lancet.* 2006;367(9507):314-9.
26. Mitchell EA. The changing epidemiology of SIDS following the national risk reduction campaigns: Changing Epidemiology of SIDS. *Pediatr Pulmonol.* Avr 1997;23(S16):117-9.
27. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. *Biostatistics.* 23 Mai 2008;10(1):3-16.
28. Kuhnert R, Schlaud M, Poethko-Müller C, Vennemann M, Fleming P, Blair PS, et al. Reanalyses of case-control studies examining the temporal association between sudden infant death syndrome and vaccination. *Vaccine.* Mar 2012;30(13):2349-56.
29. Choe YJ, Kim JH, Son HJ, Bae GR, Lee D. Sudden death in the first 2 years of life following immunization in the Republic of Korea: Sudden death following immunization. *Pediatr Int.* Déc 2012;54(6):905-10.
30. Huang WT, Chen RT, Hsu YC, Glasser JW, Rhodes PH. Vaccination and unexplained sudden death risk in Taiwanese infants: Vaccine and Sudden Unexplained Infant Death. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jan 2017;26(1):17-25.
31. Haute Autorité de Santé (FR). Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans). Fév 2007.
32. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienne, Autriche: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
33. Rubin DB, Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med.* Avr 1991;10(4):585-98.
34. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika.* 1986;73(1):13-22.
35. Douglas AS, Helms PJ, Jolliffe IT. Seasonality of sudden infant death syndrome (SIDS) by age at death. *Acta Paediatr.* 1998;87(10):1033-8.

36. Saint-Stéban C, Leray E, Jouan H, Loget P, Venisse A, Roussey M. Peut-on expliquer la mort inattendue du nourrisson ? Réflexions à partir d'une série de 80 cas autopsiés au CHU de Rennes entre 1994 et 2007. *Arch Pédiatrie*. Août 2010;17(8):1231-6.
37. Roussey M, Balençon M, Dagorne M, Defawe G, Hervé T, Venisse A. Données épidémiologiques actuelles sur les facteurs de risque et de protection dans la mort subite du nourrisson. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2008;(3-4):22-4.
38. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res*. 31 Mai 2011;46(3):399-424.
39. Nicoll A, Gardner A. Whooping cough and unrecognised postperinatal mortality. *Arch Dis Child*. 1 Jan 1988;63(1):41-7.
40. Lindgren C, Milerad J, Lagercrantz H. Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities. *Eur J Pediatr*. 1997;156(5):405-9.
41. Southall DP, Thomas MG, Lambert HP. Severe hypoxaemia in pertussis. *Arch Dis Child*. 1988;63(6):598-605.
42. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis*. 2002;185(7):927-36.
43. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, de Nie K, Ryan R, Orr O, et al. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 13 Oct 2016;i5225.
44. Noho-Konteh F, Adetifa JU, Cox M, Hossin S, Reynolds J, Le MT, et al. Sex-Differential Non-Vaccine-Specific Immunological Effects of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Measles Vaccination. *Clin Infect Dis*. 19 Jul 2016;492.
45. Parra M, Liu X, Derrick SC, Yang A, Tian J, Kolibab K, et al. Molecular Analysis of Non-Specific Protection against Murine Malaria Induced by BCG Vaccination. *PLoS One*. 4 Jul 2013;8(7):e66115.
46. Blood-Siegfried J. The role of infection and inflammation in sudden infant death syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. Déc 2009;31(4):516-23.
47. Blackwell C, Moscovis S, Hall S, Burns C, Scott RJ. Exploring the Risk Factors for Sudden Infant Deaths and Their Role in Inflammatory Responses to Infection. *Front Immunol*. 5 Mar 2015;6.
48. Highet AR, Berry AM, Bettelheim KA, Goldwater PN. Gut microbiome in sudden infant death syndrome (SIDS) differs from that in healthy comparison babies and offers an explanation for the risk factor of prone position. *Int J Med Microbiol*. Jul 2014;304(5-6):735-41.
49. Highet AR, Goldwater PN. Staphylococcal enterotoxin genes are common in *Staphylococcus aureus* intestinal flora in Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and live comparison infants. *FEMS Immunol Med Microbiol*. Nov 2009;57(2):151-5.
50. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. Nov 2000;106(5):e62.
51. Platt MW, Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ, Cole TJ, Leach CE, et al. A clinical comparison of SIDS and explained sudden infant deaths: how healthy and how normal? *Arch Dis Child*. 2000;82(2):98-106.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 - Facteurs de risque de la MIN.....	9
Tableau 2 - Études cas-témoins avec analyse multivariée.....	11
Tableau 3 - Description des études multivariées.....	14
Tableau 4 - Facteurs d'ajustement analysés dans le modèle multivarié.....	15
Tableau 5 - Catégorisation des facteurs d'ajustement.....	19
Tableau 6 - Prélèvements bactériologiques post-mortem.....	27
Tableau 7 - Prélèvements virologiques post-mortem.....	28
Tableau 8 - Analyse descriptive des variables d'intérêt.....	31
Tableau 9 - Analyse descriptive des facteurs d'ajustements.....	32
Tableau 10 - Analyse univariée et multivariée des facteurs d'ajustement et du statut vaccinal selon le délai [3]	34
Figure 1 - Nombre de MIN et MSN déclarées en France depuis 1980.....	8
Figure 2 - Classification des MIN selon Fleming <i>et al.</i> (6).....	9
Figure 3 - Modèle du triple risque selon Filiano <i>et al.</i> (11).....	9
Figure 4 - Analyse univariée et multivariée. Odd ratios (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%).....	12
Figure 5 - Schémas explicatif de l'appariement sur l'âge entre cas et témoins.....	18
Figure 6 - Deux types de classification des MIN ; a) Classification selon Fleming <i>et al.</i> (6). b) Classification interne à l'OMIN.....	18
Figure 7 - Prélèvements infectieux recommandés.....	19
Figure 8 - Calendrier vaccinal français 2013 – 2017 et définition des délais de « retard vaccinal potentiellement dangereux ».....	20
Figure 9 - Schémas explicatif des trois définitions du statut vaccinal	21
Figure 10 - Diagramme de flux	23
Figure 11 - Distribution des âges de MIN (bleu). Proportion cumulative du nombre de MIN (orange).....	24
Figure 12 - Distribution temporelle des mois de décès.....	24
Figure 13 - Distribution géographique des cas inclus dans l'OMIN.....	25
Figure 14 - Classification des MIN et diagnostic le plus probable ayant conduit au décès.....	26
Figure 15 - Écologie bactérienne des voies respiratoires hautes et basses.....	27
Figure 16 - Distribution des genres et espèces d'entérobactéries.....	27
Figure 17 - Étude complémentaire - définition du statut vaccinal.....	30
Figure 18 - Étude complémentaire - analyse multivariée.....	30
Figure 19 - Analyse multivariée du statut vaccinal selon les trois définitions.....	33

TITRE DE THÈSE

Influence du statut vaccinal sur la survenue de la mort inattendue du nourrisson. Étude nationale prospective.

RÉSUMÉ

La Mort Inattendue du Nourrisson (MIN) est encore aujourd'hui la première cause de décès des nourrissons de un mois à un an. Même si certains cas restent inexpliqués, l'origine infectieuse de la MIN est souvent évoquée. C'est dans le contexte actuel de scepticisme vaccinal entraînant une couverture vaccinale suboptimale en France, que cette étude cas-témoins multicentrique prospective nationale vient analyser l'influence du statut vaccinal sur la survenue de la MIN. Depuis 2015, l'Observatoire national des Morts Inattendues du Nourrisson (OMIN) collige des données prospectives dans le but d'en comprendre la physiopathologie et de proposer des pistes de prévention adaptées. En 2016, Gras *et al.* ont proposé pour chaque dose de vaccin du calendrier vaccinal d'introduire la notion d'un « retard potentiellement dangereux » définie comme le délai à partir duquel le retard vaccinal entraîne un risque important pour le nourrisson. Entre avril 2015 et mars 2017, 91 cas de MIN en âge d'être vaccinés ont été inclus dans 22 centres de références de la MIN. Deux témoins par cas ont été appariés sur l'âge et le sexe. L'âge médian était de 94 jours et 80% de la population avait moins de 6 mois. Le sexe-ratio était de 1,1 (G/F). Le respect du calendrier vaccinal, non seulement en termes de nombre de doses reçues mais aussi en termes de délai lors de la dernière injection, était associé significativement à une réduction du risque de MIN (ORa 1,9 ; IC95 1,22 – 2,58). Ce dernier résultat concerne les vaccins DTPCaHib et pneumocoque conjugué dans la première année de vie (respectivement ORa 1,9 ; IC95 1,2 – 2,6 et ORa 1,8 ; IC95 1,1 – 2,5). L'analyse des prélèvements infectieux post mortem suggère le rôle majeur de l'infection dans la survenue des MIN et la nécessité de poursuivre les recherches en ce sens.

MOTS-CLÉS

Vaccin conjugué ; Sudden Infant Death Syndrome ; Mortalité évitable