

Vaccination maternelle durant la grossesse – l'essentiel pour le pédiatre

Christiane Eberhardt, Genève

Introduction

A la fin du 19^{ème} siècle, Burckhardt et Ehrlich avaient déjà décrit le concept de transfert de l'immunité maternelle au fœtus^{1),2)}. Depuis les années 1960, la vaccination maternelle est officiellement promue comme moyen efficace pour protéger le nouveau-né dès sa naissance: dès lors, l'OMS recommande la vaccination contre le tétanos pendant la grossesse, ce qui a mené à une diminution de la mortalité maternelle et néonatale de 90% (revue en 2015³⁾. Ce n'est que récemment que ces recommandations ont été élargies à d'autres maladies infectieuses. L'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) préconise la vaccination maternelle contre la grippe saisonnière depuis 2011 et également contre la coqueluche depuis 2013.

Néanmoins la vaccination, surtout durant une grossesse, est sujette à des questions et incertitudes, tant chez la future mère que chez le personnel soignant. Lors des consultations prénatales, le pédiatre est souvent sollicité pour répondre à des questions de la famille et donner son avis.

Cet article a pour but de résumer le principe et les recommandations de la vaccination maternelle, sa sécurité et son efficacité, ainsi que de décrire l'influence des anticorps maternels sur la réponse vaccinale du nourrisson.

Physiologie du transfert des anticorps maternels

Les anticorps maternels de type IgG, transmis à travers le placenta au fœtus, protègent le nouveau-né, en offrant une immunité passive. La cinétique et la physiologie exacte du transfert sont encore peu étudiées. On sait que le récepteur Fc néonatal (FcRn) à la surface des syncytiotrophoblastes lie le domaine constant des immunoglobulines IgG, puis est transporté dans les endosomes par transcytose au côté fœtal. Ce récepteur FcRn est exprimé dès 13 semaines d'aménorrhée (SA), moment auquel le transfert des anticorps maternels débute¹⁾. Initialement peu efficace, la concen-

tration des anticorps transférés est de 10% entre 17 et 22 semaines, et augmente à 50% entre 28 et 32 semaines, au moment où le cytotrophoblaste devient progressivement perméable. A terme, la concentration des anticorps transférés dépasse celle de la mère de 1.2 à 1.5 fois.

Après la naissance, ce sont des anticorps de type IgA qui sont transférés par le lait maternel, exerçant un effet théorique sur l'immunité des muqueuses du bébé. Leur rôle exact dans la vaccination maternelle n'a pas encore été étudié en détail.

Vaccination contre la coqueluche

On fait face, depuis quelques années, à une résurgence de la coqueluche dans les pays industriels. Ceci est dû à l'introduction du vaccin acellulaire à la place du vaccin à germes entiers, qui est mieux toléré mais moins efficace. On observe ainsi en parallèle une augmentation des cas néonataux. A cet âge, le cours de maladie est plus sévère voir même fatal. En Suisse Romande, le dernier cas léthal répertorié était en 2015 (RTS, émission «Le rendez-vous santé» du 21 Janvier 2016⁴⁾. En effet, 10% de tous les cas de coqueluche et trois-quarts des malades décédés sont des nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 3 mois⁵⁾.

Cette population vulnérable est trop jeune pour une protection active par une vaccination. Par conséquent, une vaccination de l'entourage était conseillée pour diminuer le risque de transmission («cocooning»). L'OFSP recommande d'immuniser toute personne en contact proche avec le nouveau-né, si elle n'a pas été vaccinée dans les 10 dernières années⁶⁾.

Cette stratégie n'est que partiellement efficace, par contre la vaccination de la femme enceinte permet le transfert d'une immunité passive au nouveau-né qui le protège directement pendant la phase sensible, avant sa propre vaccination.

Depuis 2013, l'OFSP recommande de vacciner la future mère à partir de 13 semaines d'amé-

norrhée si la dernière vaccination contre la coqueluche date de plus que 5 ans, en s'assurant qu'au moins 4 semaines se sont écoulées depuis le dernier rappel tétanos. Dès 2017, les recommandations seront adaptées et une vaccination lors de chaque grossesse sera préconisée. Concernant le timing de la vaccination, nous avons pu démontrer récemment qu'il y a un avantage à vacciner la femme durant le 2^{ème} trimestre de grossesse plutôt que lors du 3^{ème} trimestre. Ceci permet de transférer un maximum d'anticorps au nouveau-né 7 et est même bénéfique pour les prématurés.

Sécurité, efficacité et influence sur la vaccination du nourrisson

Le vaccin contre la coqueluche existe seulement en combinaison avec le tétanos et la diphtérie (dTpa, Boostrix®). Sa sécurité pour la mère et le fœtus a été confirmée par de multiples études⁸⁾⁻¹⁰⁾ et ceci même après une vaccination récente contre le tétanos¹¹⁾.

Des études anglaises ont démontré une efficacité de plus de 90% pour la protection du nourrisson avant l'âge de 3 mois contre la coqueluche^{12), 13)}. Par contre, la protection n'est que transitoire car la demi-vie des anticorps maternels anti-pertussis est de 5 semaines seulement¹⁴⁾; d'où l'importance de ne pas retarder la vaccination prévue au 2^{ème} mois de vie.

La présence des anticorps maternels au moment de la primovaccination du nourrisson pourrait interférer avec sa réponse immunitaire. Les résultats de plusieurs études sont contradictoires: certaines décrivent une discrète diminution de la réponse vaccinale pour le tétanos et le pertussis après les 2 premières doses, suivi d'une normalisation des réponses vaccinales après la 4^{ème} dose à 15 mois¹⁴⁾⁻¹⁷⁾. En attendant davantage de données, le bénéfice de la protection du nouveau-né et nourrisson par les anticorps maternels excède le risque théorique d'une diminution transitoire de l'efficacité de l'immunisation active.

Vaccination contre la grippe saisonnière

Contrairement à la vaccination contre la coqueluche, dont le but unique est la protection du nouveau-né, la vaccination contre le virus de la grippe saisonnière est bénéfique pour la mère et le nourrisson: la morbidité et mortalité maternelle (insuffisance respiratoire, hos-

pitalisation...) et fœtale (mort in utéro, petit poids à la naissance,...) sont augmentées pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse et les 4 semaines suivant l'accouchement¹⁸⁾. De plus, les nourrissons sont à risque de développer une maladie plus sévère durant leurs 6 premiers mois de vie.

La vaccination pendant la grossesse est donc recommandée par l'OFSP en saison de grippe (entre mi-octobre et la fin de l'épidémie) à tout moment de la grossesse, mais un intervalle de 14 jours est nécessaire entre la vaccination et l'accouchement pour assurer un transfert d'anticorps suffisant¹⁹⁾.

Sécurité et efficacité

Des méta-analyses comprenant plus de 100 000 femmes vaccinées n'ont pas montré d'effets indésirables obstétricaux (diabète gestationnel, prééclampsie, hypertonie gravidique, chorioamnionite)²⁰⁾, ni de malformations congénitales, prématurité ou mortalité fœtale²¹⁾⁻²³⁾. A l'âge préscolaire, il n'y avait pas plus des morbidités nécessitant des hospitalisations²⁴⁾ ou des troubles du spectre autistique²⁵⁾.

L'efficacité du vaccin correspond chaque année à celle de la population générale et dépend de la concordance des souches circulantes et de celles incluses dans les vaccins. Plus spécifiquement, deux études cliniques randomisées contrôlées^{26), 27)} ont montré une diminution du risque de grippe de 45 à 55% chez les mères et de 45 à 63% chez leurs bébés. Une étude cas-contrôle américaine a confirmé ces observations²⁸⁾.

Perspectives

Plusieurs vaccins ayant pour but d'immuniser la mère pour transférer l'immunité au nouveau-né sont en cours d'élaboration, notamment pour les streptocoques du groupe B (GBS) et le virus respiratoire syncytial (VRS). Pour le GBS, des vaccins conjugués ont été développés et testés en phase II. Un vaccin vient d'être rapporté comme étant sûr et induisant une réponse immunitaire maternelle avec un transfert des anticorps au nouveau-né²⁹⁾. Néanmoins, en l'absence du corrélat sérologique de protection, une interprétation clinique n'est actuellement pas faisable³⁰⁾. Concernant le vaccin contre le VRS, plusieurs candidats sont en cours de développement actuellement, et certains déjà en phase I et II (revue par B. Graham, 2016)^{31), 32)}.

De plus, des études récentes évaluent le bénéfice potentiel d'une vaccination maternelle contre les pneumocoques sur les taux de colonisation et d'infection du bébé. Les données ne permettent pas encore de recommander une vaccination pendant la grossesse³³⁾.

Conclusion

La vaccination maternelle est une stratégie sûre et efficace pour protéger les nouveau-nés et nourrissons contre certains agents infectieux, particulièrement contre la coqueluche, la grippe et le tétanos. Ces vaccinations devraient être effectuées tôt durant la grossesse pour maximiser le transfert des anticorps. Le cas échéant, une vaccination en fin de grossesse ou en post-partum devrait être effectuée.

Littérature conseillée:

Recommandations vaccinales Suisses actuelles, réponses aux questions vaccinales par des experts Suisses dans les plus brefs délais: <http://www.infovac.ch/fr/>

Revue de la vaccination pendant la grossesse: Rasmussen SA, Watson AK, Kennedy ED, Broder KR, Jamieson DJ. Vaccines and pregnancy: past, present, and future. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2014;19:161-9. 34

Références

- 1) Ehrlich P. Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. *Ztschr Hyg Infektionskr* 1892;12:183-203.
- 2) Burckhardt A. Zur intrauterinen Vaccination. *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 1879;24:506.
- 3) Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet* 2015;385:362-70.
- 4) La coqueluche, une maladie qui tue encore en Suisse. Le rendez-vous santé. RTS2016:12h45 le 20 janvier 2016.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: final 2012 reports of nationally notifiable infectious diseases. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2013;62:669-82.
- 6) Office Fédéral de la Santé Publique. Adaptation des recommandations de vaccination contre la coqueluche pour les adolescents, les nourrissons fréquentant une structure d'accueil collectif et les femmes enceintes. *Bull OFSP* 2013;118-23.
- 7) Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62:829-36.
- 8) Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2014;312:1897-904.

- 9) Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccine during Pregnancy: Pregnancy and Infant Health Outcomes. *The Journal of pediatrics* 2013;163:1422-6 e4.
- 10) Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012;207:59 e1-7.
- 11) Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, Halperin SA, Broder KR. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010;28:8001-7.
- 12) Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521-8.
- 13) Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;63:S236-S43.
- 14) Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1760-9.
- 15) Maertens K, Cabore RN, Huygen K et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine* 2016.
- 16) Maertens K, Hoang TT, Nguyen TD et al. The Effect of Maternal Pertussis Immunization on Infant Vaccine Responses to a Booster Pertussis-Containing Vaccine in Vietnam. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;63:S197-S204.
- 17) Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *The Pediatric infectious disease journal* 2013;32:1257-60.
- 18) Steinhoff MC, Omer SB. A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012;207:S21-7.
- 19) Blanchard-Rohner G, Meier S, Bel M et al. Influenza Vaccination Given at Least 2 Weeks Before Delivery to Pregnant Women Facilitates Transmission of Seroprotective Influenza-specific Antibodies to the Newborn. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32:1374-80.
- 20) Naleway AL, Irving SA, Henninger ML et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy: a review of subsequent maternal obstetric events and findings from two recent cohort studies. *Vaccine* 2014;32:3122-7.
- 21) Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, C. DP. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;3:CD001269.
- 22) Fell DB, Platt RW, Lanes A et al. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2015;122:17-26.
- 23) McMillan M, Porritt K, Kralik D, Costi L, Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine* 2015;33:2108-17.

- 24) Hviid A, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Lambach P. Association Between Pandemic Influenza A(H1N1) Vaccination in Pregnancy and Early Childhood Morbidity in Offspring. *JAMA pediatrics* 2016.
- 25) Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Fireman BH, Klein NP, Croen LA. Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. *JAMA pediatrics* 2016.
- 26) Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England journal of medicine* 2008;359:1555-64.
- 27) Madhi SA, Nunes MC, Cutland CL. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *The New England journal of medicine* 2014;371:2340.
- 28) Thompson MG, Li DK, Shifflett P et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58:449-57.
- 29) Madhi SA, Cutland CL, Jose L et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *The Lancet infectious diseases* 2016;16:923-34.
- 30) Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine* 2016;34:2876-9.
- 31) Munoz FM. Respiratory syncytial virus in infants: is maternal vaccination a realistic strategy? *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:221-4.
- 32) Graham BS. Vaccines against respiratory syncytial virus: The time has finally come. *Vaccine* 2016;34:3535-41.
- 33) Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Limpong-sanurak S, Lumbiganon P, Tolosa JE. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1:CD004903.
- 34) Rasmussen SA, Watson AK, Kennedy ED, Broder KR, Jamieson DJ. Vaccines and pregnancy: past, present, and future. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2014;19:161-9.

Correspondance

christiane.eberhardt@unige.ch

L'auteur certifie qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.