

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 2 mars 2021, a adopté le texte de ce rapport par 119 voix pour, 1 voix contre et 3 abstentions.

Il faut vacciner les femmes enceintes contre la grippe et contre la coqueluche *Pregnant women should be vaccinated against influenza and whooping cough*

MOTS CLÉS : Femmes enceintes ; vaccination contre la grippe ; vaccination contre la coqueluche
KEY WORDS: Pregnant women; vaccination against influenza; vaccination against whooping cough

Yves Buisson, Pierre Bégué, Emmanuel Grimprel (rapporteurs)
au nom de la Commission VII (maladies infectieuses et tropicales).

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts avec le sujet abordé.

RÉSUMÉ

Vacciner les femmes enceintes contre la grippe et contre la coqueluche peut protéger la mère et le nouveau-né contre ces deux infections potentiellement sévères. Largement pratiquées dans plusieurs pays étrangers, ces deux vaccinations se révèlent efficaces et sans danger. En France, pays de l'hésitation vaccinale, bien que la vaccination contre la grippe soit recommandée au cours de la grossesse, la couverture vaccinale reste insuffisante. La vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche n'est pas recommandée, sauf à Mayotte, ce qui laisse une période de vulnérabilité de quelques semaines pour le nouveau-né vis-à-vis de cette infection redoutable. Ces deux vaccinations doivent être recommandées au début de chaque grossesse, afin d'aborder systématiquement leur mise en œuvre dès la première visite prénatale.

SUMMARY

Vaccinating pregnant women against influenza and whooping cough can protect the mother and the newborn against these two potentially serious infections. Widely practiced in several foreign countries, these two vaccinations are effective and safe. In France, country of vaccine hesitancy, although vaccination against influenza is recommended during pregnancy, immunization coverage rates remain poor. Vaccination of pregnant women against whooping cough is not yet recommended, except in Mayotte; that leaves a few weeks period of vulnerability for the newborns exposed to this life-threatening infection. Both vaccinations should be recommended at the beginning of each pregnancy, in order to systematically address their implementation at the first prenatal visit.

I. INTRODUCTION

Les médecins ont toujours manifesté une grande prudence pour prescrire des médicaments chez la femme enceinte, considérant, souvent avec raison, que les bénéfices thérapeutiques attendus ne justifient pas d'encourir le risque d'effets adverses pour la mère ou le fœtus. Il en est de même pour les vaccins, administrés plus volontiers avant ou après la grossesse que pendant le temps de gestation. Cette réticence s'appuie d'abord sur des arguments d'efficacité, l'immunodépression physiologique de la femme enceinte pouvant faire craindre une réponse insuffisante aux stimulations antigéniques, mais aussi sur un légitime principe de

précaution vis-à-vis de l'enfant à naître. Ainsi, les vaccins vivants atténués, soupçonnés de pouvoir induire des fœtopathies ou des malformations congénitales, sont-ils toujours visés par une contre-indication théorique tout au long de la gestation, bien que la littérature n'ait rapporté aucun effet indésirable pour le fœtus chez les mères vaccinées par inadvertance.

À l'inverse, il s'avère que l'immunisation en cours de grossesse peut protéger non seulement la mère contre des infections graves, mais aussi son fœtus par le transport transplacentaire actif d'anticorps spécifiques. Selon le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) créé par l'OMS, l'administration de vaccins pendant la grossesse est une composante importante des soins prénatals qui non seulement améliore la santé de la mère, mais bénéficie également au nouveau-né et au nourrisson jusqu'à l'âge des primo-vaccinations [1]. Cette pratique a fait la preuve de son efficacité depuis les années 1960 pour la prévention du tétanos maternel et néonatal ; dans les pays où cette infection redoutable demeure prévalente, l'immunisation des femmes enceintes par au moins deux doses de vaccin contenant de l'anatoxine tétanique réduit la mortalité par tétanos néonatal de 94% [2].

D'autres maladies infectieuses à l'origine de complications graves chez la mère et/ou chez le nouveau-né peuvent être prévenues efficacement par une vaccination en cours de grossesse ; c'est le cas notamment de la grippe et de la coqueluche.

MÉTHODOLOGIE

Les membres de la Commission VII (maladies infectieuses et tropicales) ont auditionné ou consulté :

- le 12 février 2019 Odile LAUNAY (CHU Cochin, Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur) sur le thème « Vaccination et grossesse » ;
- le 26 novembre 2019, Élisabeth ÉLÉFANT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes à l'hôpital Trousseau, Membre correspondant de l'Académie de médecine) ;
- le 9 janvier 2020, Bruno LINA (Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon), CNR des virus respiratoires, Président du Conseil Scientifique du Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe ;
- le 28 janvier 2020, Nicole GUIISO (Centre National de Référence de la coqueluche et autres Bordetelloses à l'Institut Pasteur).

RÉSULTATS

Dans les conditions naturelles, le transfert transplacentaire d'anticorps de la mère au fœtus est essentiel pour assurer l'immunité du nouveau-né pendant la période critique que représentent les premiers mois de sa vie. La vaccination pendant la grossesse est une stratégie qui vise deux objectifs : en renforçant l'immunité de la mère contre l'infection, elle confère au nouveau-né une protection passive par les anticorps maternels pendant les 8 semaines qui précèdent la mise en œuvre du calendrier vaccinal du nourrisson.

1. Une femme enceinte en bonne santé développe une réponse immunitaire satisfaisante après vaccination.

L'augmentation de l'imprégnation hormonale en œstradiol et en progestérone au cours de la grossesse s'accompagne de modifications des réponses immunitaires affectant l'équilibre Th1/Th2 sans toutefois entraîner d'immunosuppression. Les études d'immunogénicité montrent des réponses post-vaccinales

équivalentes (vaccins inactivés contre la grippe) ou plus faibles (vaccins contre l'hépatite B, la grippe, la coqueluche, la fièvre jaune) que chez les femmes non enceintes, sans révéler toutefois de diminution de l'efficacité clinique [3].

Les données expérimentales sur le passage transplacentaire des immunoglobulines obtenues à partir de modèles animaux étant difficiles à extrapoler chez l'homme, d'autres systèmes ont été développés tels que le dosage comparatif des anticorps dans le sang maternel et dans le sang du cordon ombilical et l'utilisation de cellules trophoblastiques (lignée cellulaire BeWo dérivée du choriocarcinome) utilisées pour étudier le métabolisme placentaire et le transport des immunoglobulines de classe G (IgG). Les IgG sont la seule classe d'immunoglobulines transmises par voie transplacentaire en quantités significatives. Ce phénomène de transcytose, débutant à partir de la 13^{ème} semaine de gestation, nécessite une liaison au récepteur néonatal du fragment cristallisable (Fc) des IgG (RnFc) dans le syncytiotrophoblaste placentaire. L'interaction entre les IgG et le RnFc peut être influencée par différents facteurs (sous-classe d'IgG, glycosylation des anticorps, concentration des IgG maternelles, maladie intercurrente de la mère, âge gestationnel du bébé et son poids à la naissance) dont les conséquences sur le transfert des anticorps maternels ne sont pas encore clairement établies.

En pratique, le transfert des anticorps de la mère à l'enfant apparaît d'autant plus protecteur que l'enfant naît à terme, que le taux d'immunoglobulines totales de la mère est normal, que son taux d'anticorps spécifiques est suffisant, que l'antigène est immunogène et que le placenta est intact [4].

Une meilleure compréhension des mécanismes du transfert transplacentaire des anticorps permettra d'optimiser les protocoles d'immunisation maternelle [5].

2. Vaccination contre la grippe.

2.1. Rationnel

Les pandémies de grippe de 1918 et 1957 ont révélé que l'infection grippale était une cause importante de morbidité et de mortalité chez les femmes enceintes et après l'accouchement. Pourtant, jusqu'en 2009, l'avantage d'une vaccination en cours de grossesse n'était pas démontré pour les femmes enceintes en bonne santé [6]. Malgré sa relative bénignité, la pandémie de 2009 due au virus A/H1N1v a fait prendre conscience de la gravité potentielle de l'infection grippale pour les femmes enceintes. Aux États-Unis, les femmes infectées en cours de grossesse avaient plus de risques d'être hospitalisées pour grippe grave, fausse couche spontanée, accouchement prématuré et complications pulmonaires, ce risque augmentant à l'approche du terme. Parmi les femmes enceintes hospitalisées pour grippe grave, le risque d'accoucher d'un nouveau-né prématuré et de petit poids était plus élevé [7]. En France, sur 315 femmes enceintes infectées lors de cette pandémie, on a dénombré 40 hospitalisations en unité de soins intensifs et 3 décès [8]. Cette gravité particulière n'est pas l'apanage de la grippe pandémique ; au cours de la saison 2013-2014, sur 17 cas de grippe sévère notifiés en Californie chez des femmes enceintes, on a dénombré 15 hospitalisations, 5 accouchements par césarienne à un stade précoce et 4 décès [9].

La grippe est plus fréquente et plus sévère chez l'enfant, en particulier avant l'âge de 1 an [10, 11]. Chez le nourrisson, le risque de grippe sévère augmente encore en cas de prématurité ou d'allergie respiratoire. Dans une série de 153 décès liés à la grippe recensés chez les enfants au cours de la saison grippale 2003-2004 aux États-Unis, le taux de mortalité était maximal avant l'âge de 6 mois [11].

La vaccination antigrippale au cours de la grossesse apparaît donc comme une démarche logique pour protéger le couple mère – enfant contre les formes sévères de grippe pandémique ou saisonnière.

2.2. Efficacité

L'efficacité du vaccin grippal est équivalente chez la femme, enceinte ou non. Quatre études prospectives comparatives, conduites au Bangladesh, en Afrique du Sud, au Mali et au Népal, confirment l'immunogénicité de la vaccination chez la femme enceinte, le passage des anticorps chez le fœtus et leur persistance chez le nouveau-né jusqu'à 4 mois :

- dans l'étude randomisée sur 340 mères au Bangladesh, le vaccin antigrippal inactivé a réduit de 36% les maladies respiratoires avec fièvre chez la mère, de 63% l'infection grippale avérée chez le nourrisson de moins de 6 mois, et a permis d'éviter environ un tiers de toutes les affections respiratoires fébriles chez les mères et les jeunes enfants [12] ;
- deux essais en double insu, randomisés et contrôlés par placebo réalisés en Afrique du Sud, l'un chez des femmes enceintes infectées par le VIH, l'autre chez des femmes enceintes non infectées, ont montré que le vaccin antigrippal était immunogène et fournissait une protection partielle contre une grippe confirmée dans les deux groupes de femmes et chez les nourrissons non exposés au VIH [13] ;
- l'essai randomisé de phase 4 réalisé au Mali, comportant un suivi de 3590 nourrissons pendant 6 mois, a montré une protection contre la grippe confirmée en laboratoire durant les 4 premiers mois de vie chez les nourrissons nés de mère ayant reçu le vaccin antigrippal trivalent inactivé au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse [14] ;
- dans l'essai de phase 4, randomisé et contrôlé contre placebo réalisé tout au long de l'année au Népal, l'immunisation contre la grippe pendant la grossesse a réduit de manière significative l'incidence de la grippe chez les mères et chez les nourrissons, ainsi que le taux d'insuffisance pondérale à la naissance [15].

Une étude rétrospective multi-pays a montré que le vaccin antigrippal avait une efficacité de 40% dans la prévention des hospitalisations associées à la grippe pendant la grossesse [16].

Chez le nourrisson, l'efficacité de la vaccination antigrippale saisonnière pendant la grossesse au Royaume Uni pendant la saison 2013-2014 a été évaluée à 71% pour la prévention de la grippe infantile et à 64% pour la prévention de l'hospitalisation du nouveau-né [17].

2.3. Innocuité

La tolérance des vaccins grippaux inactivés est bonne à tous les stades de la grossesse. Aux États-Unis, une étude de cohorte comparant 52 856 nourrissons dont la mère avait été vaccinée au premier trimestre de la grossesse et 373 088 nourrissons dont la mère n'avait pas été vaccinée n'a pas montré de risque accru d'anomalies congénitales [18]. Pour la mère, l'immunisation avec un vaccin antigrippal inactivé, trivalent et saisonnier au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse s'avère immunogène et sans danger [19].

3. Vaccination contre la coqueluche.

3.1. Rationnel

En France, la coqueluche ne figure plus dans la liste des maladies à déclaration obligatoire depuis 1986. Elle est pourtant la première cause de mort par infection bactérienne communautaire chez les nourrissons de moins de 3 mois, plus de 90% des décès par coqueluche survenant avant l'âge de 6 mois.

La surveillance épidémiologique est exercée par le réseau national métropolitain RENACOQ, regroupant 44 services hospitaliers pédiatriques, en lien avec le Centre national de référence de la coqueluche de l'Institut Pasteur et Santé publique France, et par le réseau de pédiatres ambulatoires ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne). Entre 1996 et 2013, 2524 cas de coqueluche ont été identifiés chez les nourrissons de moins de 6 mois. En région parisienne, une augmentation paradoxale des cas pédiatriques a

été constatée malgré une couverture vaccinale de 90%. Ce profil épidémiologique traduisait une diminution rapide de l'immunité après immunisation par un vaccin acellulaire et justifiait l'introduction de doses de rappel dans le calendrier vaccinal [20].

L'infection par *Bordetella pertussis* est le plus souvent transmise au sein de la famille, surtout par les parents (63% des cas), parfois par les frères et sœurs (27% des cas). La protection vaccinale ne dure que 5 à 8 ans, l'infection peut survenir chez les adolescents et les adultes vaccinés dans la première enfance mais n'ayant pas reçu les rappels recommandés à 6 ans et à 11-13 ans : ce sont les principales sources de contamination des nouveau-nés. C'est pourquoi le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a recommandé depuis 2004 une vaccination ciblée des adultes en contact étroit avec les nouveau-nés selon la stratégie dite du "cocooning". Cette recommandation a été facilitée par l'extension aux sages-femmes du droit de prescription et d'administration du vaccin aux conjoints [21]. Elle a cependant rencontré un succès mitigé en France malgré d'efficaces campagnes d'information [22]. Même appliquées rigoureusement, la vaccination anticoquelucheuse des nouveaux parents et la vaccination des nourrissons laissent les nouveau-nés sans protection pendant les premiers mois de vie. Seule la vaccination maternelle au cours de la grossesse permet de protéger le nouveau-né pendant cette période critique [23].

3.2. Efficacité

À la suite du pic épidémique de coqueluche survenu en 2012 au Royaume Uni, ayant entraîné de nombreux décès chez les nourrissons de moins de 3 mois, un programme de vaccination anticoquelucheuse des femmes enceintes a été mis en place. Cette mesure a été couronnée de succès avec une efficacité supérieure à 90% contre la coqueluche confirmée en laboratoire pendant les 3 années qui ont suivi son introduction et une efficacité de 95% contre la mortalité infantile par coqueluche [24]. Le transfert des anticorps protecteurs de la mère au fœtus est plus élevé lorsque la vaccination est pratiquée au 2^{ème} trimestre plutôt qu'au 3^{ème} trimestre de la grossesse [25].

En revanche, l'obtention de titres élevés d'anticorps maternels entraîne chez les nourrissons un émoussement de la réponse immunitaire à la vaccination anticoquelucheuse (*blunting effect*), les titres d'anticorps (dirigés notamment contre l'anatoxine pertussique) étant plus faibles que chez les enfants nés de mère non vaccinée [26]. Même si cette atténuation de la séroconversion perdure jusqu'au premier rappel du nourrisson (11 mois) [27], il n'a pas été observé à ce jour d'augmentation des cas de coqueluche chez les nourrissons dont la mère a été vaccinée pendant la grossesse, la protection vaccinale à long terme des nourrissons ne semblant pas compromise [28,29].

En France, le vaccin coquelucheux "germes entiers" a été progressivement remplacé par un vaccin acellulaire au cours des années 1990. Il n'existe pas de vaccin coquelucheux monovalent. Pour l'adulte, on ne dispose que de vaccins combinés c contre la diphtérie (d), le tétanos (T), la poliomyélite (P) et la coqueluche (ca pour coquelucheux acellulaire). Un an après la vaccination des femmes enceintes par le dTcaP, les titres d'anticorps antitoxine pertussique diminuent alors que les titres d'anticorps dirigés contre les autres valences restent plus élevés qu'avant la vaccination. C'est pourquoi il est recommandé de répéter la vaccination lors de chaque grossesse ultérieure [30].

3.3. Innocuité

La vaccination anticoquelucheuse des femmes enceintes est bien tolérée. Une revue des études de suivi conduites sur plus de 1 400 000 femmes vaccinées au cours de la grossesse ne montre pas d'augmentation significative des événements indésirables, tant chez les mères que chez les nourrissons [31].

Si une discrète augmentation du risque de chorioamniotite et d'hémorragie du post-partum a été observée au cours de deux études [32,33], d'autres études ont au contraire montré la totale innocuité de la vaccination, y compris sur ces deux pathologies [34,35,36].

COMMENTAIRES

1. La France est en retard en matière de vaccination maternelle.

En France, la prévention vaccinale en périnatalité privilégie toujours la "vaccination avant", proposée aux femmes ayant un projet d'enfant, et la "vaccination après" s'adressant aux mères à la sortie de la maternité. La vaccination au cours de la grossesse n'est pas envisagée.

Pourtant, la vaccination contre la grippe est recommandée depuis 2012 pour toutes les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse. Mais cette recommandation a été médiocrement suivie, la couverture vaccinale stagnant à 7,4% en 2016 (contre 50-55% aux États-Unis et 42% au Royaume Uni). Seulement 25% des femmes enceintes avaient eu une proposition de vaccination et, parmi elles, 70% l'avaient refusée [37].

Plus de 25 pays ont introduit la vaccination anticoquelucheuse des femmes enceintes, dont les USA, l'Australie, l'Inde et plusieurs pays européens (Royaume uni, Espagne, Belgique, Suisse). En France, les recommandations actuelles se limitent à la vaccination des nouveau-nés à 2 mois, 4 mois, 11 mois, avec rappels à 6 ans et à 11-13 ans, et au "*cocooning*" (vaccination des adultes ayant un projet parental, de l'entourage de la femme enceinte, et de la mère après l'accouchement si elle n'a pas été vaccinée avant). Il existe toutefois une exception pour Mayotte où une recommandation de vacciner les femmes enceintes a été introduite en mai 2018 en réponse à la situation épidémiologique particulièrement alarmante dans ce département [38].

En 2014, lors de l'enquête française multicentrique « *Vaccinologie* » réalisée en ligne à l'aide d'un questionnaire auto-administré pour connaître la perception de la vaccination pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé, l'acceptabilité par les femmes enceintes est apparue plus élevée vis-à-vis du vaccin contre la coqueluche (52,2%) que vis-à-vis du vaccin contre la grippe (35,2%). Pour prendre la décision de se faire vacciner, c'est aux professionnels de santé que les femmes accordaient la plus grande confiance, surtout à leur gynécologue (72,7%) et à leur sage-femme (60,6%), avant leur médecin traitant (54,8%) [39]. En 2016, deux enquêtes menées suivant la même méthode en Loire-Atlantique, PREVACOQ-1 auprès de femmes en post-partum et PREVACOQ-2 auprès de professionnels de santé, montrent des taux de réponses favorables pour la vaccination anticoquelucheuse des femmes enceintes de 77% et 93% respectivement dans chaque groupe. Chez les femmes, l'acceptation était liée au jeune âge, au niveau de connaissances, à l'information reçue sur la coqueluche et au fait d'avoir été vaccinée contre la grippe. Chez les professionnels de santé, l'acceptation était liée à 3 facteurs : la notion que les vaccins inactivés ne sont pas nocifs pour la grossesse, la pratique de la vaccination des femmes enceintes contre la grippe et l'application de la stratégie du *cocooning* [40].

2. Comment lever les obstacles à la vaccination des femmes enceintes contre la grippe et contre la coqueluche ?

Les sages-femmes peuvent représenter un relais essentiel dans la mise en œuvre des recommandations vaccinales. En Australie, un programme d'immunisation des femmes enceintes dispensé par des sages-femmes a été lancé en avril 2015. Dans une enquête sur 180 femmes enceintes, 76% et 81% avaient reçu respectivement les vaccins maternels contre la grippe et la coqueluche, les taux étant significativement plus élevés parmi les femmes ayant accouché après que le programme ait été mis en œuvre [41].

En France, les sages-femmes sont autorisées depuis 2016 à prescrire des vaccins chez la femme, chez l'enfant et dans l'entourage du couple mère-enfant. Pourtant, une enquête transversale menée en 2017 à Paris auprès

de 208 sages-femmes exerçant dans les secteurs public et privé montre que, malgré des connaissances satisfaisantes sur les recommandations relatives au vaccin antigrippal, seulement 10% d'entre elles prescrivait systématiquement le vaccin [42]. La vaccination maternelle doit être intégrée dans les soins prénataux. Cela nécessite une formation appropriée des gynécologues obstétriciens et des sages-femmes ainsi qu'une information des femmes enceintes concernant les avantages de la vaccination maternelle pour elles-mêmes et leurs nourrissons [43].

Vis-à-vis de la coqueluche, le seul vaccin actuellement disponible pour l'adulte est le vaccin combiné tétravalent dTcaP. Il a été montré que son administration pendant la grossesse n'interférait pas sur l'immunisation ultérieure du nouveau-né contre la diphtérie et le tétanos [29]. Mais on peut craindre que, chez les multipares ayant des grossesses rapprochées, la répétition des injections de vaccin dTcaP entraîne une "sur-vaccination" et un risque accru de réactions d'hypersensibilité (phénomène d'Arthus). C'est pourquoi la mise sur le marché d'un vaccin contre la coqueluche acellulaire monovalent devient nécessaire. Un espoir est représenté par le développement de nouveaux vaccins recombinants dans lesquels la toxine pertussique est inactivée génétiquement et non pas chimiquement, ce qui préserve ses épitopes conformationnels et améliore son immunogénicité : les vaccins Pertagen® (monovalent) et Boostagen® (combiné au dTP), fabriqués en Thaïlande par la firme Bionet, sont autorisés depuis 2016. Ils induisent des réponses en anticorps plus fortes et plus durables que celles obtenues avec le vaccin dTcaP et constituent une avancée significative pour améliorer la couverture vaccinale des populations [44].

3. Vaccination et grossesse : de la contre-indication à la recommandation

La vaccination des femmes enceintes, par son impact potentiel sur la morbidité et la mortalité maternelles et infantiles, constitue un objectif majeur en vaccinologie [3]. Cette approche vaccinale qui peut bénéficier directement à deux générations s'inscrit dans le domaine de la "néonatalogie préventive" [45].

Deux autres vaccins, actuellement en cours de développement pour une administration pendant la grossesse, s'avèrent prometteurs ; ils sont dirigés contre le streptocoque du groupe B, contre le virus respiratoire syncytial (VRS) [46] et, plus récemment, contre la Covid-19 [47]. Ils pourront être proposés lorsqu'ils auront fait la preuve de leur impact sur l'incidence de la maladie cible, de leur innocuité, de leur acceptabilité par les futures mères et d'un rapport coût-efficacité favorable [48]. Leur introduction dans un programme vaccinal prénatal pourra s'envisager lorsque la vaccination des femmes enceintes contre la grippe et contre la coqueluche sera entrée dans la pratique de routine et aura démontré son efficacité.

RECOMMANDATIONS

1. Il faut lever les réticences autour de la vaccination pendant la grossesse. Si les contre-indications concernant les vaccins vivants (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle et BCG) doivent être maintenues et rappelées, les objections théoriques quant à l'efficacité et à l'innocuité peuvent être levées au regard de l'expérience accumulée par les pays qui vaccinent les femmes enceintes contre la grippe et contre la coqueluche depuis plusieurs années. Les campagnes d'information sur la vaccination contre la grippe saisonnière et contre la coqueluche doivent cibler les médecins généralistes, mais aussi les gynécologues – obstétriciens, les services de consultation prénatale et mettre en valeur le rôle des sages-femmes.
2. La vaccination des femmes enceintes contre la grippe, recommandée depuis 2012, doit être systématiquement proposée lors de la première visite prénatale.

3. La recommandation concernant la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche, actuellement limitée au département de Mayotte, doit être élargie à la France entière. Cette mesure ne doit pas faire négliger la pratique des rappels chez l'adolescent et chez l'adulte afin d'améliorer la couverture vaccinale ans la population.
4. Il faut mettre en œuvre une procédure européenne pour la mise sur le marché de vaccins anticoquelucheux acellulaires recombinants, la formulation monovalente étant particulièrement indiquée chez les femmes enceintes afin d'éviter d'éventuels effets de "sur-vaccination" chez les multipares.

RÉFÉRENCES :

1. OMS. Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 12-13 juin 2013. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2013, 88, 301–312.
2. Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. 2010, 39 Suppl 1, i102-9.
3. Omer SB. Maternal Immunization. *N Engl J Med*. 2017, 376 (25), 2497.
4. Éléfant É. Le passage placentaire des immunoglobulines. *Bull. Acad. Natle Méd*. 2012, 196 : 1601-12,
5. Wilcox CR, Holder B, Jones CE. Factors Affecting the FcRn-Mediated Transplacental Transfer of Antibodies and Implications for Vaccination in Pregnancy. *Front Immunol*. 2017, 8 : 1294.
6. Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine*. 2009, 27 (35) : 4754-70.
7. Centers for disease control and prevention (CDC). Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) -United States, April 2009-August 2010. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011, 60 (35) : 1193-6.
8. Dubar G, Azria E, Tesnière A et al. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS One*. 2010, 5 (10).
9. Louie JK, Salibay CJ, Kang M et al. Pregnancy and severe influenza infection in the 2013-2014 influenza season. *Obstet Gynecol*. 2015, 125 (1) : 184-92.
10. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, 16 : 1065-8.
11. Bhat N, Wright JG, Broder KR et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005, 353 (24) : 2559-67.
12. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008, 359 (15) : 1555-64.

13. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med.* 2014, 371 (10) : 918-31.
14. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016, 16 (9) : 1026-35.
15. Steinhoff MC, Katz J, Englund JA et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017, 17 (9) : 981-9.
16. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016. *Clin Infect Dis.* 2019, 68 (9) : 1444-53.
17. Dabrera G, Zhao H, Andrews N et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill.* 2014, 19 (45) : 20959.
18. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA, et al. Vaccine safety datalink. First trimester influenza vaccination and risks for major structural birth defects in offspring. *J Pediatr.* 2017 ; 187 : 234-9.
19. Munoz FM, Jackson LA, Swamy GK t al. Safety and immunogenicity of seasonal trivalent inactivated influenza vaccines in pregnant women. *Vaccine.* 2018, 36 (52) : 8054-61.
20. Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Bégué P, Desenclos JC, Drucker J, Guiso N. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 ; 17(5) : 412-8.
21. Beaufils E, Dommergues MA, Gaillat J, Guiso N, Knezovic-Daniel N, Pinquier D, Riethmuller D. Coqueluche : où en est-on en France 10 ans après la mise en place de la stratégie vaccinale du cocooning ? *Gynecol Obstet Fertil.* 2016 ; 44(10) : 591-7.
22. Decréquy A, de Vienne C, Bellot A et al. Stratégie du cocooning : efficacité d'une politique de promotion de la vaccination anticoquelucheuse des parents à la maternité d'un CHU. *Arch Pediatr.* 2016, 23 (8) : 787-91.
23. Halperin BA, Halperin SA. The reemergence of pertussis and infant deaths: is it time to immunize pregnant women? *Future Microbiol.* 2011, 6 (4) : 367-9.
24. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. *Clin Infect Dis.* 2016, 63 (suppl 4) : S236-S243.
25. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis.* 2016, 62 (7) : 829-36.
26. Maertens K, Caboré 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, 34 (31) : 3613-9.
27. Barug D, Pronk I, van Houten MA et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019, 19 (4) : 392-401.
28. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017, 102 (5) : F456-F463.
29. Campbell H, Gupta S, Dolan GP et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol.* 2018, 67 (10) : 1426-56.

30. Huygen K, Caboré RN, Maertens K et al. Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine*. 2015, 33 (33) : 4117-23.
31. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020 13 ; 20(1) : 136.
32. Layton JB, Butler AM, Li D et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine*. 2017, 35 (33) : 4072-8.
33. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS et al. Evaluation of the Association of Maternal Pertussis Vaccination With Obstetric Events and Birth Outcomes; *JAMA* 2014, 312 (18) : 1897-904.
34. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014, 349 : g4219.
35. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M et al. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016, 12 (8) : 1965-71.
36. Griffin JB, Yu L, Watson D et al. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine*. 2018, 36 (34):5173-9.
37. INSERM et DRESS. Enquête nationale périnatale, rapport 2016. 2017 ; 317 p.
38. Ministère des solidarités et de la santé. **Arrêté du 14 mai 2018 relatif à la mise en œuvre de campagnes de vaccination à Mayotte**. JORF n°0111 du 16 mai 2018.
39. Gaudelus J, Martinot A, Denis F et al. Vaccination de la femme enceinte en France. *Med Mal Infect*. 2016, 46 (8) : 424-8.
40. Lefebvre M, Grossi O, Chalopin M, Ferré C, Prel E, Coutherut J, Briend-Godet V, Biron C, Raffi F. Acceptation par les femmes et les professionnels de santé de la vaccination coqueluche des femmes enceintes : études PREVACOQ-1 et -2. *Med Mal Infect*. 2019 ; 49(8) : 593-601.
41. Mohammed H, Clarke M, Koehler A, Watson M, Marshall H. Factors associated with uptake of influenza and pertussis vaccines among pregnant women in South Australia. *PLoS One*. 2018 ; 13 (6) : e0197867.
42. Loubet P, Nguyen C, Burnet E, Launay O. Influenza vaccination of pregnant women in Paris, France: Knowledge, attitudes and practices among midwives. *PLoS One*. 2019, 14 (4) : e0215251.
43. Vilca LM, Esposito S. The crucial role of maternal care providers as vaccinators for pregnant women. *Vaccine*. 2018, 36 (36) : 5379-84.
44. Pitisuttithum P, Chokephaibulkit K, Sirivichayakul C, Sricharoenchai S, Dhitavat J, Pitisuthitham A, Phongsamart W, Boonnak K, Lapphra K, Sabmee Y, Wittawatmongkol O, Chauhan M, Wijagkanalan W, Hommalai G, Fortuna L, Chinwangso P, Poredi IK, van den Biggelaar AHJ, Pham HT, Viviani S. Antibody persistence after vaccination of adolescents with monovalent and combined acellular pertussis vaccines containing genetically inactivated pertussis toxin: a phase 2/3 randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 ; 18(11) : 1260-8.
45. Bergin N, Murtagh J, Philip RK. Maternal Vaccination as an Essential Component of Life-Course Immunization and Its Contribution to Preventive Neonatology. *Int J Environ Res Public Health*. 2018, 15 (5).
46. Loubet P, Anselem O, Launay O. Immunization during pregnancy. *Expert Review of Vaccines*. 2018, 17 (5) : 383-93.
47. Communiqué de l'Académie nationale de médecine « Faut-il vacciner les femmes enceintes contre la Covid-19 ? », 2 mars 2021.

48. Krishnaswamy S, Lambach P, Giles ML. Key considerations for successful implementation of maternal immunization programs in low and middle income countries. Hum Vaccin Immunother. 2019, 15 (4) : 942-50.

Pour copie certifiée conforme

Professeur Jean François ALLILAIRE
Secrétaire perpétuel