

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 28 novembre 2025
Par Mme CLERBOUT Ninon

Pourquoi vacciner la femme enceinte ?

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur des Universités, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Dr ROGEL Anne, Professeur des Universités, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Dr WAMBRE Claire, pharmacien titulaire à Lambersart

 	LISTE GEREE Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	LG/FAC/001 Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 2/107
Département Pharmacie Document transversal		

Université de Lille

Président
 Premier Vice-président
 Vice-présidente Formation
 Vice-président Recherche
 Vice-président Ressources Humaine
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET
 Bertrand DÉCAUDIN
 Corinne ROBACZEWSKI
 Olivier COLOT
 Jean-Philippe TRICOIT
 Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
 Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
 Vice-Doyenne Recherche
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine
 Vice-Doyen International
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
 Vice-Doyen Territoire-Partenariats
 Vice-Doyen Santé numérique et Communication
 Vice-Doyenne Vie de Campus
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
 Hervé HUBERT
 Karine FAURE
 Emmanuelle LIPKA
 Vincent DERAMECOURT
 Sébastien D'HARANCY
 Caroline LANIER
 Thomas MORGENROTH
 Vincent SOBANSKI
 Anne-Laure BARBOTIN
 Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
 Premier Assesseur et
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté et
 Assesseur aux Ressources et Personnels
 Responsable de l'Administration et du Pilotage
 Représentant étudiant
 Chargé de mission 1er cycle
 Chargée de mission 2eme cycle
 Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
 Chargé de mission Relations Internationales
 Chargée de Mission Qualité
 Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
 Anne GARAT
 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE
 Philippe GERVOIS
 Héloïse HENRY
 Nicolas WILLAND
 Christophe FURMAN
 Marie-Françoise ODOU
 Réjane LESTRELIN

 Université de Lille	LISTE GEREE Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	LG/FAC/001 Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 3/107
Département Pharmacie Document transversal		

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 Université de Lille	LISTE GEREE Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	LG/FAC/001 Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 4/107
Département Pharmacie Document transversal		

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

UFR35 PHARMACIE Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/107

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86

 Université de Lille	LISTE GEREE Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	LG/FAC/001 Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 6/107
Département Pharmacie Document transversal		

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86

 Université de Lille	LISTE GEREE Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	LG/FAC/001 Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 7/107
Département Pharmacie Document transversal		

M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

 Université de Lille	LISTE GEREE Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	LG/FAC/001 Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 8/107
Département Pharmacie Document transversal		

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86

UFR35 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 9/107

M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86
----	---------	-------	----------------------------------	----

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 10/107

Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	
-----	---------	-------	-------------------	--

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale

Ufres Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 11/107

M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAUX	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

**L’Université n’entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

À monsieur Benjamin Bertin, je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci beaucoup pour vos conseils, votre temps et vos enseignements.

À monsieur Christophe Carnoy, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

À madame Rogel Anne, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de faire partie de ce jury.

À madame Claire Wambre et à toute l'équipe de la pharmacie du Bourg à Lambersart. Merci pour votre confiance, votre bienveillance et votre temps. Ça a été un plaisir de faire ce stage de 6 mois à vos côtés.

À toute l'équipe de la pharmacie Lebecque à Marck. Ces années à travailler avec vous ont été un réel plaisir. Vous m'avez accompagnée et formée, merci pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés.

À mes parents, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir offert les moyens d'avancer. Votre affection et votre soutien constant m'ont permis d'avancer et d'achever ce parcours d'études par cette thèse.

À ma sœur Charlotte et à mon frère Pierre, ainsi qu'à Julie et David. Merci pour les bons moments passés ensemble et les bons moments à venir. Merci pour les plus cadeaux que vous m'avez offerts, Ghjulia et Léontine.

À Ghjulia et Léontine, merci de faire de moi une marraine et une tata heureuse.

À ma famille et à ma belle-famille, pour votre soutien, vos encouragements et les bons moments passés ensemble.

À Clémentine et Clothilde, merci pour votre soutien depuis le collège. La distance créée par les études n'efface pas cette belle amitié.

À mes amis, je vous remercie profondément pour tous les bons moments passés ensemble et tous ceux à venir.

À Martin, merci pour ton soutien, ton écoute et ta patience. Merci de m'avoir cru capable, souvent plus que moi-même. Cette thèse marque la fin d'un chapitre, et j'ai hâte d'écrire les suivants avec toi.

Liste des abréviations :

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : ARN messager
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
HAS : Haute Autorité de Santé
hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
IDO : Indoléamine 2,3- dioxygénase
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
NK : Natural Killer : cellules tueuses naturelles
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PT : Pertussis Toxin
ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole
VRS : Virus Respiratoire Syncytial

Tables des matières

INTRODUCTION.....	22
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA VACCINATION	23
I. DEFINITION D'UN VACCIN	23
II. FONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE.....	23
A. L'immunité innée	23
B. L'immunité adaptative.....	24
1. L'immunité humorale	24
2. L'immunité cellulaire	25
C. L'immunité active et passive	26
1. L'immunité active.....	26
2. L'immunité passive	26
III. LA COMPOSITION DES VACCINS	27
A. Les différents types de vaccins	27
1. Les vaccins vivants atténués.....	28
2. Les vaccins inactivés.....	28
3. Les vaccins à ARN messager	29
4. Les vaccins chimériques	29
5. Les vaccins vectorisés	29
B. Les autres composants	29
IV. MODE D'ACTION D'UN VACCIN PREVENTIF.....	30
V. LES BENEFICES DE LA VACCINATION	31
PARTIE 2 : MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET IMMUNITAIRES PENDANT LA GROSSESSE.....	33
I. CHANGEMENTS IMMUNITAIRES PENDANT LA GROSSESSE	33
A. La tolérance immunitaire pendant la grossesse	33
B. Vulnérabilité aux infections pendant la grossesse.....	35
1. Types d'infections pendant la grossesse	36
1.1. Les infections bactériennes	36
1.2. Les infections virales	37
1.3. Les infections fongiques	37
II. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES RENDANT LA FEMME ENCEINTE PLUS VULNERABLE	37
A. Changements hormonaux	38

B. Adaptations physiologiques maternelles	39
1. Système cardio-vasculaire	40
2. Système respiratoire	41
PARTIE 3 : LES BENEFICES DE LA VACCINATION PENDANT LA GROSSESSE	
.....	42
I. LE ROLE DE LA VACCINATION : PROTECTION DE LA MERE ET DU FŒTUS	42
A. Protection du nouveau-né	42
1. Immaturité du système immunitaire néonatal.....	42
2. Immunité passive et transfert d'anticorps au fœtus.....	43
3. Réduction de la mortalité et de la morbidité néo-natale	46
3.1. La coqueluche	46
3.1.1. La pathologie.....	46
3.1.2. Épidémiologie.....	47
3.1.3. Efficacité du vaccin	48
3.2. La grippe	49
3.2.1. La pathologie.....	49
3.2.2. Épidémiologie.....	50
3.2.3. Efficacité du vaccin	51
3.3. La Covid-19	52
3.3.1. La pathologie.....	52
3.3.2. Épidémiologie.....	53
3.3.3. Efficacité du vaccin	53
3.4. Le virus respiratoire syncytial (VRS).....	54
3.4.1. La pathologie.....	54
3.4.2. Épidémiologie.....	54
3.4.3. Les différentes solutions	55
3.4.3.1. Vaccination maternelle	55
3.4.3.2. Immunoprophylaxie administrée au bébé.....	55
3.4.4. Efficacité.....	56
3.4.4.1. Vaccination maternelle	56
3.4.4.2. Immunoprophylaxie administrée au bébé.....	57
B. Prévention des maladies graves chez la mère	58
1. Vulnérabilité de la mère aux infections durant la grossesse	58
2. Exemples de maladies à haut risque pendant la grossesse	59
2.1. La grippe	59

2.2. La Covid 19.....	59
PARTIE 4 : LES VACCINS RECOMMANDES PENDANT LA GROSSESSE	61
I. VACCINS RECOMMANDES PAR L'OMS ET LES AUTORITES DE SANTE	61
A. La coqueluche	61
1. Vaccins existants.....	61
2. Recommandations vaccinales pendant la grossesse	62
B. La grippe.....	63
1. Vaccins existants.....	63
2. Recommandations vaccinales pendant la grossesse	64
C. La Covid 19	65
1. Vaccins existants.....	65
2. Recommandations vaccinales pendant la grossesse	65
D. Le VRS	66
1. Vaccins existants.....	66
2. Recommandations	66
2.1. Vaccination maternelle	67
2.2. Immunoprophylaxie administrée au bébé	67
2.3. Comment choisir entre les deux ?	69
E. Autres vaccins potentiellement recommandés	69
1. Vaccin contre l'hépatite B.....	69
2. Vaccin contre l'hépatite A.....	70
3. Vaccin contre la rage.....	70
4. Vaccin contre les infections à méningocoque (A-C-W-Y-B).....	70
5. Vaccin contre la typhoïde	71
PARTIE 5 : VACCINS CONTRE-INDIQUES PENDANT LA GROSSESSE	72
I. RAISONS DES CONTRE-INDICATIONS	73
II. EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS POUR LA MERE ET LE FŒTUS	73
A. Chez la mère	73
B. Chez le fœtus	73
PARTIE 6 : ÉVALUATION DE LA SECURITE DES VACCINS ADMINISTRES PENDANT LA GROSSESSE	75
I. ÉTUDES CLINIQUES ET DONNEES DE SURVEILLANCE	75
A. La Covid 19	75
B. La grippe.....	77

C. La coqueluche	77
D. Le VRS	78
II. EFFETS SECONDAIRES ET RISQUES POTENTIELS	80
PARTIE 7 : CONTROVERSES ET RETICENCES AUTOUR DE LA VACCINATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE	81
I. COUVERTURE VACCINALE	81
II. PRINCIPALES CAUSES DES RETICENCES A LA VACCINATION	82
A. Questionnements sur la vaccination pendant la grossesse	82
1. Inquiétudes liées à la sécurité du fœtus	82
2. Manque de connaissances, d'informations ou de recommandations médicales claires	83
2.1. Manque d'informations et de recommandations	83
2.2. Manque de connaissances	84
3. Doutes sur l'utilité et l'efficacité du vaccin	86
4. Fenêtre d'administration	86
5. Questionnement sur une éventuelle alternative à la vaccination	87
6. L'influence contextuelle	87
B. Focus sur les participantes les plus hésitantes	88
1. Perception d'une responsabilité pesant uniquement sur la femme enceinte	88
2. Méfiance et besoin de preuves scientifiques	88
3. Les effets secondaires	89
4. La confiance et l'information	89
C. Aide à la prise de décision	89
D. Rôle central des professionnels de santé	90
1. Une position de confiance privilégiée	90
2. Les professionnels de santé concernés	91
3. Nouvelles missions du pharmacien	92
3.1. La vaccination	92
3.2. L'entretien femme enceinte	93
III. STRATEGIES POUR AMELIORER LA VACCINATION	93
A. Améliorer l'information et la communication	93
1. Former et sensibiliser les soignants	93
2. Optimiser les outils d'information	94
3. Stratégies organisationnelles	94

B. Réponses aux principales questions posées	95
CONCLUSION	96
ANNEXES.....	98
BIBLIOGRAPHIE.....	100

Table des figures :

FIGURE 1 : SCHEMA DE L'IMMUNITE HUMORALE ET DE L'IMMUNITE CELLULAIRE	26
FIGURE 2 : SCHEMA DES IMMUNITES ACTIVE ET PASSIVE	27
FIGURE 3 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES CHANGEMENTS HORMONIAUX ET IMMUNOLOGIQUES PENDANT LA GROSSESSE	39
FIGURE 4 : MECANISME DE TRANSFERT D'ANTICORPS VIA LE PLACENTA.....	45
FIGURE 5 : SCHEMA RECAPITULATIF DU MECANISME D'ACTION DU NIRSEVIMAB	56
FIGURE 6 : REPONSES OBTENUES A LA QUESTION : “SAVEZ-VOUS QUELLES SONT LES MALADIES POUR LESQUELLES IL EXISTE UN VACCIN RECOMMANDÉ QUAND ON EST ENCEINTE ?”	85

Introduction

La grossesse est une période unique dans la vie d'une femme, marquée par d'importants changements physiologiques et immunitaires qui visent à protéger à la fois la mère et le fœtus en développement.

Cependant, ces modifications peuvent également rendre la femme enceinte plus vulnérable. En effet, certaines infections qui se produisent au cours de la grossesse peuvent être à l'origine de complications maternelles, obstétricales, fœtales ou néonatales sévères. La femme enceinte est plus facilement touchée et les risques de mortalité sont plus élevés en cas d'infection grippale ou COVID-19 par rapport à la population générale. Les nouveau-nés et nourrissons sont quant à eux plus facilement touchés et plus à risque de mortalité en cas d'infection grippale ou face à la coqueluche. (1)

La vaccination des femmes enceintes apparaît comme une solution clé pour prévenir ces complications. En effet, les principales organisations internationales de santé telles que l'organisation mondiale de la santé (OMS) ou encore l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) affirment que la vaccination pendant la grossesse permet non seulement de protéger la mère contre des infections potentiellement graves, mais également d'assurer une immunité passive au fœtus grâce au transfert transplacentaire des anticorps maternels. Cette protection se prolonge après la naissance, offrant au nouveau-né une défense temporaire contre certaines infections avant qu'il ne puisse être vacciné lui-même. (2) (3) (4)

Cependant, malgré les recommandations des autorités sanitaires, l'adhésion à la vaccination pendant la grossesse reste inégale à travers le monde. Plusieurs facteurs contribuent à cette situation : la crainte d'effets secondaires, la méfiance envers les vaccins, les croyances culturelles, ou encore le manque d'information.

Cette thèse a pour objectif d'analyser les raisons qui justifient la vaccination des femmes enceintes, en s'appuyant sur des bases théoriques et scientifiques solides. Il s'agira de démontrer les bénéfices médicaux pour la mère et le fœtus et d'évaluer les risques potentiels. La recherche s'intéressera également à l'hésitation vaccinale et aux stratégies permettant de renforcer l'adhésion à la vaccination chez les femmes enceintes.

Partie 1 : Généralités sur la vaccination

I. Définition d'un vaccin

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), décrit les vaccins comme étant « *des médicaments immunologiques. Ils consistent en des solutions contenant des virus, bactéries, parasites, fragments de microbes ou substances toxiques. L'objectif est de stimuler les défenses immunitaires de l'organisme en injectant à faible dose ces corps étrangers, sans provoquer la maladie concernée par le vaccin*

II. Fonctionnement du système immunitaire

Le système immunitaire est un réseau de cellules, de tissus et d'organes dont le rôle est de défendre notre organisme contre les attaques d'agresseurs étrangers : les antigènes.

Ces molécules reconnues par l'organisme comme étrangères induisent une réponse immunitaire. Le système immunitaire de l'individu réagit d'abord par une réponse immunitaire innée puis adaptative (qui montre un profil de reconnaissance plus spécifique). (6)

A. L'immunité innée

Cette immunité comprend deux lignes de défense :

- La ligne de défense externe qui est constituée de la peau et des muqueuses ainsi que des sécrétions (mucus, salive, larmes, suc gastrique). Cette ligne empêche la pénétration des agents infectieux dans l'organisme.
- La ligne de défense interne est constituée de plusieurs types de cellules comme les macrophages, les monocytes, les neutrophiles et les cellules dendritiques ainsi que de protéines (cytokines, interférons, complément). Elle empêche la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme.

L'immunité innée entraîne donc une élimination précoce et prévient l'infection qui va induire une réponse immunitaire adaptative. Cette immunité est active immédiatement en cas d'agression et ne présente pas de mémoire immunitaire. (6) (7) (8) (9) (10)

B. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative (ou acquise) se met en place dans les tissus lymphoïdes (ganglions et rate) après l'immunité innée. Cette seconde ligne de défense est une réaction moins rapide mais plus spécifique aux agents infectieux. De plus, cette immunité est dotée d'une mémoire. (6) (7) (9) (11) (12)

Plusieurs mécanismes entrent alors en jeu :

1. L'immunité humorale

L'antigène active directement les lymphocytes B, qui possèdent des récepteurs spécifiques.

Les lymphocytes B activés deviennent alors soit des plasmocytes, qui sécrèteront des anticorps spécifiques pour la destruction de l'antigène, soit des lymphocytes B mémoires qui vont aller se loger dans la moelle osseuse. Ces derniers seront directement réactivés s'il y a un deuxième contact avec l'antigène et pourront alors rapidement se différencier en plasmocytes sécrétaires d'anticorps spécifiques de cet antigène. Dans la majorité des cas, les lymphocytes B sont activés par les lymphocytes T CD4+ auxiliaires après avoir reconnu la partie antigénique de l'agent infectieux (appelé épitope) à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Les anticorps combattent surtout les agents pathogènes extracellulaires tels que les bactéries et leurs toxines, en se liant aux antigènes et en les rendant plus faciles à capturer par les phagocytes et le complément. (6) (7) (8) (9) (10)

2. L'immunité cellulaire

L'antigène est présenté à des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigènes (ex. : cellules dendritiques). L'antigène peut soit être présenté aux lymphocytes T CD8+ dits cytotoxiques, soit aux lymphocytes T CD4+ dits "auxiliaires". (6) (7) (8) (9) (10)

Les lymphocytes T CD4 auxiliaires jouent un rôle clé dans la coordination de l'immunité humorale et cellulaire. Ils peuvent :

- Stimuler les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), qui peuvent se différencier en lymphocytes T cytotoxiques actifs qui vont combattre principalement les agents pathogènes intracellulaires tels que les virus et les cancers en se liant aux cellules infectées ou cancéreuses et en les détruisant. Ils peuvent également se différencier en lymphocytes T mémoires cytotoxiques qui pourront réactiver les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) lors d'un 2ème contact avec l'antigène.
- Stimuler les lymphocytes B afin de produire une plus grande quantité de plasmocytes, d'anticorps et de lymphocytes B mémoires.
- Se différencier en lymphocytes T mémoires auxiliaires (CD4+). Ainsi, lors d'un 2ème contact avec l'antigène, ils pourront alors stimuler les lymphocytes B mémoires, les lymphocytes T mémoires cytotoxiques (CD8+), ou se redifférencier en lymphocytes T auxiliaires.

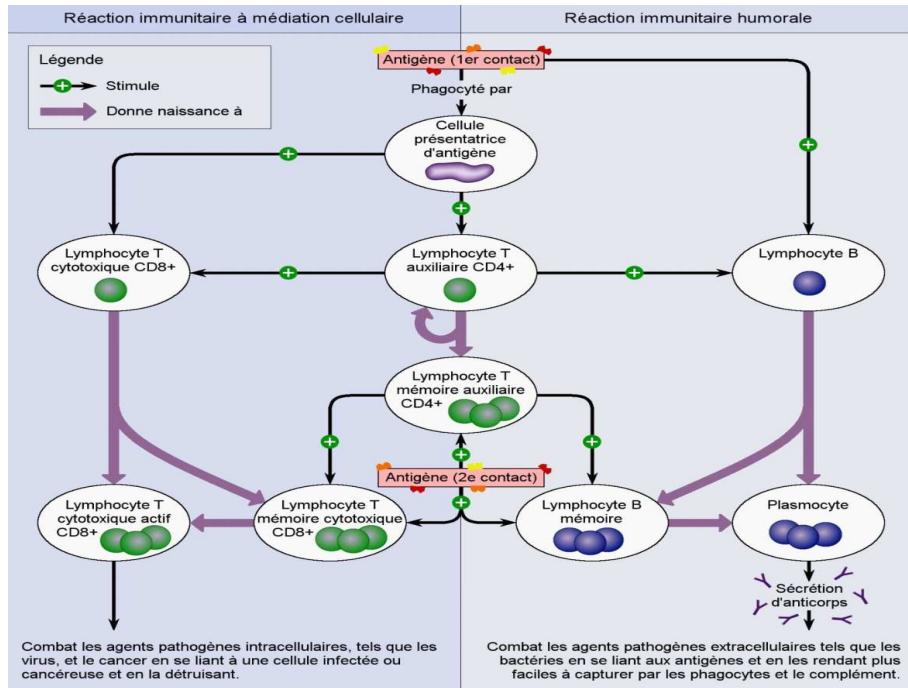


Figure 1 : Schéma de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire (7)

C. L'immunité active et passive

1. L'immunité active

L'immunisation active peut être naturelle, c'est à dire qu'elle résulte d'une infection, ou alors elle peut être artificielle et être provoquée par la vaccination. On aura une amélioration de l'immunité au fil des expositions à un même antigène.

L'immunisation active artificielle est la stimulation du système immunitaire par un vaccin connu. Cette immunisation est contrôlée et permet d'éviter les conséquences liées à une infection naturelle. (7) (11)

2. L'immunité passive

L'immunisation passive c'est le transfert d'anticorps préformés (qui sont des immunoglobulines), provenant d'un sujet qui est immunisé à un autre qui ne l'est pas, afin de fournir une protection temporaire immédiate contre une infection ou de réduire la gravité de la maladie causée par cet agent infectieux. Cette protection est en revanche temporaire car les anticorps transférés vont se dégrader au fil du temps. (13)

On retrouve l'immunité passive naturelle, l'exemple le plus évident étant celui du transfert passif d'anticorps maternels au nouveau-né à travers le placenta ou le lait maternel. Cette dernière permet de protéger le nouveau-né contre une grande variété d'agents pathogènes durant les premiers mois de la vie du bébé. (9)

L'immunité passive artificielle c'est l'administration d'anticorps spécifiques produits par des donneurs immuns pour prévenir la transmission de divers virus. Par exemple, les personnes qui souffrent d'un déficit héréditaire en anticorps n'ont aucune défense contre les infections virales et bactériennes graves, on peut donc leur administrer régulièrement des anticorps sériques provenant d'un donneur immunocompétent pour leur fournir une protection immunitaire quasiment normale. (7) (9) (10)

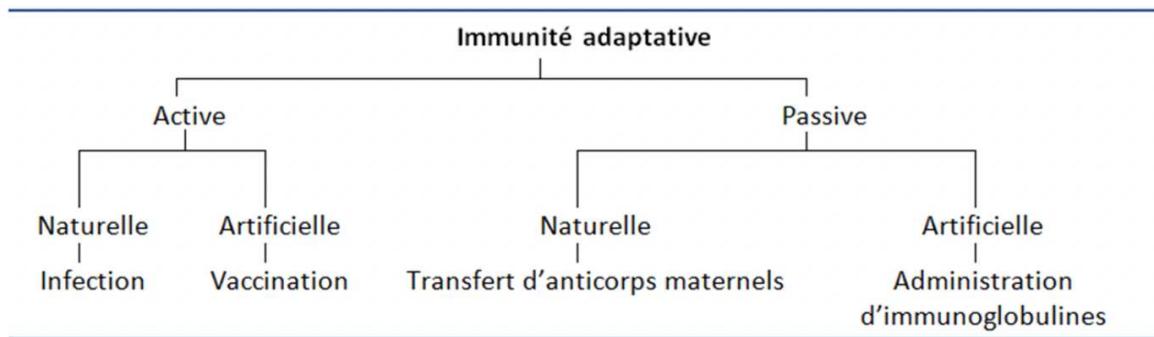


Figure 2 : Schéma des immunités active et passive (7)

III. La composition des vaccins

A. Les différents types de vaccins

Un vaccin est un produit biologique fabriqué à partir de bactéries ou de virus complets, de leurs constituants (polysaccharides, protéines) ou de leurs produits (toxines), dont on enlève par différents procédés la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une réponse immunitaire adaptative active. On distingue ainsi plusieurs types de vaccins :

1. Les vaccins vivants atténués

Ces vaccins contiennent l'agent pathogène vivant mais dont le pouvoir pathogène a été atténué par différents procédés. Ces vaccins provoquent une infection avec peu ou pas de symptômes, en stimulant le registre de la réponse immunitaire. Leur immunogénicité, c'est-à-dire leur potentiel à provoquer une réponse immunitaire, est excellente et proche de celle du pathogène virulent, ils ne nécessitent donc pas d'adjuvant. Ces vaccins offrent une protection rapide, dans les 10 à 14 jours environ, et de longue durée (une ou deux injections suffisent).

En revanche, le risque infectieux de ces vaccins n'est pas nul, ils ne doivent donc pas être administrés à des personnes ayant un déficit immunitaire ou aux femmes enceintes.

Dans cette catégorie de vaccins on retrouve le vaccin contre la tuberculose (le BCG), contre les ROR (rougeole, oreillons et rubéole), la fièvre jaune, la varicelle ou encore les rotavirus. (8) (9) (14)

2. Les vaccins inactivés

—> À germes entiers : ils contiennent des microbes entiers qui ont été tués. Il y a une immunogénicité importante mais sans le risque de maladie vaccinale du fait de l'absence d'agent infectieux réplicatif. On peut en revanche retrouver des réactions inflammatoires avec ces vaccins.

—> Les vaccins sous-unitaires : ils sont composés de fragments de microbes purifiés (paroi ou toxine) qui sont suffisants pour apprendre au système immunitaire à reconnaître le germe entier. Ils ne présentent pas de risques infectieux et sont mieux tolérés que les vaccins inactivés à germes entiers. En revanche, ils sont peu immunogènes et nécessitent donc plusieurs injections suivies de rappels pour obtenir une immunisation à long terme. Il est également nécessaire d'ajouter des adjuvants pour permettre d'améliorer la réponse immunitaire induite. On retrouve les vaccins contre la diphtérie et le tétanos par exemple. (8) (9) (14)

3. Les vaccins à ARN messager

Ils sont constitués d'une molécule appelée acide ribonucléique, fabriquée en laboratoire à partir de l'ARN du virus, qui va permettre la synthèse d'une protéine virale dans nos cellules. Cette dernière induira une protection chez la personne vaccinée. L'avantage de ces vaccins est la facilité de production d'un ARNm. Les molécules d'ARN stimulent également l'immunité innée, il n'est donc pas nécessaire d'ajouter un adjuvant. Le seul inconvénient de ces vaccins c'est qu'ils sont très fragiles, ils doivent être conservés à température très basse pour éviter leur dégradation. (8) (9) (14) (15)

4. Les vaccins chimériques

On insère ici les gènes du microorganisme contre lequel on veut induire une réponse immunitaire dans le génome d'une souche vaccinale déjà utilisée en routine. Par exemple, le vaccin contre la dengue a été développé à partir du vaccin contre la fièvre jaune. (8)

5. Les vaccins vectorisés

On introduit du matériel génétique de l'agent infectieux dans des vecteurs viraux (virus sans danger pour l'humain), mais qui sont capables d'infecter nos cellules. Ce système permet de faire exprimer des protéines virales par nos propres cellules, qui sont alors reconnues par le système immunitaire. Il existe des vaccins contre la COVID-19 et contre Ébola. (8)

B. Les autres composants

- Des stabilisateurs qui sont utilisés pour prévenir la détérioration du vaccin avant son utilisation et maintenir leur qualité biologique, pour éviter l'adhésion aux parois du flacon. Ce sont souvent des sucres (saccharose, lactose, des acides aminés (glycine) ou des protéines (albumine, gélatine)).

- Des conservateurs ou des antibiotiques qui préviennent la prolifération bactérienne et fongique.
- Un diluant qui est souvent de l'eau ou une solution saline stérile pour diluer le vaccin avant son administration.
- Des adjuvants permettant d'augmenter la réponse immunitaire. Ils permettent d'activer puissamment la première vague d'immunité innée nécessaire à l'élaboration d'une réponse efficace et durable. Il existe des adjuvants à base de sels minéraux (aluminium, phosphate de calcium) ou de phospholipides. Ils sont administrés en même temps que l'antigène. Les sels d'aluminium permettent une forte production d'anticorps en stimulant l'immunité innée et en améliorant la présentation des antigènes au système immunitaire. (8) (14)

IV. Mode d'action d'un vaccin préventif

Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux : ils induisent les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle. (16)

Pour offrir une protection contre l'infection et/ou la maladie lors d'une exposition ultérieure à un agent pathogène, le vaccin doit contenir ce qu'on appelle des antigènes : la plupart des vaccins contiennent une forme atténuée ou inactivée d'un virus ou d'une bactérie, ou une petite partie de celui-ci. (8) (17)

L'antigène utilisé dans le vaccin est dit immunogène et active ainsi diverses réactions immunitaires. Il est tout d'abord capté par les cellules présentatrices d'antigène, directement sur le site d'injection.

Ces cellules migrent ensuite vers le ganglion lymphatique le plus proche pour présenter les antigènes vaccinaux aux lymphocytes T CD4. Dans les heures qui suivent, ces derniers activent les lymphocytes T CD8 cytotoxiques et les lymphocytes B qui vont produire les anticorps spécifiques de l'agent infectieux ciblé par le vaccin. Des lymphocytes T et B mémoires ainsi que des anticorps spécifiques persistent ensuite plusieurs années dans l'organisme. (8) (9)

Ainsi, l'objectif de la vaccination préventive est de réaliser cette immunisation avant tout contact avec l'agent pathogène : la vaccination exploite la mémoire du système

immunitaire et la réactivité sera donc plus élevée lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux de manière à prévenir des manifestations pathologiques.

Ainsi, en cas de contact ultérieur avec l'agent pathogène, le système immunitaire d'un individu vacciné est capable de déclencher une réponse protectrice de manière plus rapide et efficace. Il a été démontré que la mémoire immunitaire induite par la vaccination est suffisante pour assurer une protection, à condition que la période d'incubation de l'infection soit suffisamment longue pour permettre le déploiement de cette réponse. (9)

V. Les bénéfices de la vaccination

La vaccination est le moyen le plus efficace d'acquérir une immunité contre les maladies évitables telles que la rougeole, les oreillons, la coqueluche, les méningites et septicémies à méningocoques, la pneumonie, la poliomyélite ou encore le tétanos, sans avoir à contracter la maladie. Elle permet de lutter contre ces maladies infectieuses graves et difficiles à traiter et d'éviter les symptômes, les risques de complications et les séquelles potentiellement graves associés à ces maladies. (18) (19)

Parmi ces complications on peut retrouver : la paralysie ou le handicap à vie, voire le décès avec la poliomyélite. On peut également retrouver la cécité avec la rougeole, la surdité, la cataracte ou encore des troubles de l'apprentissage chez les bébés nés de mères ayant attrapé la rubéole en début de grossesse. (20)

Lorsque les membres d'une population sont vaccinés contre une maladie infectieuse, le risque de transmission entre individus est considérablement réduit. Cela contribue à prévenir les  pid m es, et lorsque suffisamment de personnes sont immunisées, permet d'atteindre une immunité collective. Cela permet ainsi non seulement de protéger les personnes vaccinées, mais aussi, indirectement, celles qui sont plus vulnérables à la maladie comme les nourrissons et les personnes âgées, les personnes ayant un système immunitaire affaibli, les patients atteints de cancer et les personnes ne pouvant pas être vaccinées pour des raisons médicales (allergies)... Ces populations sont particulièrement à risque si une maladie se propage, mais la vaccination des autres permet de les protéger. (8)

Certaines maladies comme le tétanos ne sont pas évitées par l'immunisation collective car elles peuvent se développer à la suite de blessures comme des coupures ou morsures de chien : ici la vaccination est donc le seul moyen d'assurer une protection directe contre le tétanos. (21)

Les vaccins ont déjà permis de sauver des millions de vies en Europe et à travers le monde. La vaccination à grande échelle a joué un rôle clé dans l'élimination de la variole dans le monde entier et de la poliomyélite en France. (19) (21)

En France, la vaccination a également rendu rares des maladies autrefois répandues, mais ces maladies continuent d'exister ailleurs dans le monde, là où les vaccinations sont insuffisantes. Cela n'empêche pas que si on arrêtait la vaccination en France, ces maladies reviendraient. (18)

Depuis 2022, il a été rapporté plusieurs cas de diphtérie dans 9 régions de France métropolitaine, à Mayotte et à la Réunion. Ces cas étaient observés chez des voyageurs ou des personnes migrantes. L'apparition de cas de diphtérie reste très faible grâce à la couverture vaccinale élevée en France métropolitaine et à la Réunion. En revanche, à Mayotte, la bactérie circule depuis des années car la couverture vaccinale est insuffisante. (19)

Selon l'OMS, les vaccins réalisés dans l'enfance permettent à eux seuls de sauver entre 3,5 et 5 millions de vies par an. (18) (19)

De plus, la vaccination est reconnue comme l'une des interventions de santé publique les plus rentables. En effet, elle prévient les coûts liés au traitement et aux soins des personnes malades. (21)

Partie 2 : Modifications physiologiques et immunitaires pendant la grossesse

I. Changements immunitaires pendant la grossesse

A. La tolérance immunitaire pendant la grossesse

Lors de la fécondation, l'embryon et le placenta expriment des antigènes d'origine paternelle, pouvant être reconnus comme étrangers par le système immunitaire maternel.

Bien que les flux sanguins maternels et fœtaux soient séparés, des échanges bidirectionnels de cellules entre la mère et le fœtus via le placenta sont observés, soulevant la question de la tolérance immunitaire maternelle.

En effet, les antigènes fœtaux présentés par les molécules CMH ne sont pas perçus comme « soi », ce qui peut entraîner une réponse immunitaire nuisible. Toutefois, on sait que la grossesse implique une tolérance immunitaire spécifique, protégeant généralement le fœtus des réactions maternelles. (22)

Pendant une grossesse normale, la décidue humaine (couche superficielle de l'endomètre hypertrophiée sous l'effet des sécrétions hormonales et expulsée avec le placenta pendant l'accouchement) contient un grand nombre de cellules immunitaires. Parmi elles, les macrophages représentent 20 à 25 % de la population cellulaire et sont recrutés par l'hCG endométriale, la progestérone et l'œstrogène. Les cellules tueuses naturelles (NK) représentent quant à elles plus de 70 % des cellules immunitaires de la décidue humaine, et les cellules T-régulatrices 1,7 %. (22) (23)

Le rôle physiologique des cellules NK est de tuer les cellules soumises à un stress, telles que des cellules tumorales ou infectées par un virus, et de reconnaître et de lyser les cellules dépourvues de CMH-I du « soi ».

En revanche, les cellules NK utérines (uNK), expriment des récepteurs de surface cellulaire différents des cellules NK périphériques : les récepteurs KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*). Ces cellules NK utérines ont donc un comportement différent de celles présentes dans le reste du corps : elles ne sont pas agressives envers le fœtus et participent même à la bonne implantation du placenta.

Cela est en partie dû au fait que les trophoblastes fœtaux n'expriment pas les molécules classiques du système CMH de classe I (HLA-A et HLA-B), ce qui empêche leur reconnaissance par les lymphocytes T cytotoxiques maternels. À la place, elles expriment des molécules particulières comme HLA-G, E ou F. Ces molécules permettent d'inhiber l'activité des cellules immunitaires, notamment les cellules NK, qui sont pourtant très présentes dans l'utérus au début de la grossesse.

Les trophoblastes fœtaux sont aussi dépourvus de plusieurs autres molécules du CMH-I et II classiques pour échapper à la reconnaissance immunitaire maternelle. (22) (24)

Cependant, la tolérance maternelle ne repose pas uniquement sur cette absence de reconnaissance CMH. Les antigènes fœtaux sont reconnus indirectement via des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) maternelles et vont être présentés aux lymphocytes T maternels. Cela limite donc la réactivité immunitaire par rapport à une reconnaissance directe des molécules CMH fœtales intactes par les cellules immunitaires maternelles.

L'hCG, une hormone clé de la grossesse, réduit l'efficacité des CPA dans la décidue en diminuant le nombre de cellules dendritiques, qui est la principale CPA. Elle rend également les cellules dendritiques restantes moins efficaces dans l'activation des lymphocytes T. Les CPA déciduaires sont donc bien moins efficaces que leurs homologues périphériques.

Ces mécanismes combinés limitent la réponse immunitaire maternelle, favorisant ainsi la tolérance fœtale.

Il semblerait aussi que l'endomètre soit dépourvu de vaisseaux lymphatiques, prévenant ainsi l'activation des lymphocytes T par ce moyen. (22) (23) (24)

De plus, le trophoblaste sécrète des molécules immunosuppressives comme l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui dégrade le tryptophane nécessaire à la prolifération des lymphocytes T et qui favorise la différenciation des Tregs (lymphocytes T régulateurs). Le trophoblaste sécrète aussi des cytokines anti-inflammatoires telles que l'interleukine-10 (IL-10) et le TGF-β. Ces facteurs contribuent à créer un microenvironnement localement tolérant au niveau de l'utérus. (22)

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) représentent un autre acteur fondamental de la tolérance fœto-maternelle. Leur nombre augmente significativement durant la grossesse, et leur fonction est d'inhiber les réponses immunitaires maternelles dirigées contre les antigènes fœtaux. Ils sont présents en grande quantité dans la décidue et jouent un rôle clé en limitant les réponses des cellules T CD4+ et CD8+ via des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF-β). Une altération de leur fonction ou une diminution de leur nombre est associée à des pathologies telles que les fausses couches spontanées ou la pré-éclampsie. (22)

En parallèle, le système immunitaire maternel adopte un profil plus tolérant. Les réponses des cellules T helper (Th) évoluent tout au long de la grossesse. Un passage d'un profil pro-inflammatoire, plus associé à la défense contre les infections (Th1, IFN γ) à un profil anti-inflammatoire (Th2, IL-4, IL-10) est nécessaire pour protéger le fœtus. Cela permet de limiter les risques de rejet, même si cela rend la mère un peu plus vulnérable à certaines infections. La grossesse alterne entre des phases pro-inflammatoires (implantation, accouchement) et tolérantes (principalement en milieu de grossesse). Ces ajustements immunologiques étant essentiels pour son succès. (22) (24)

B. Vulnérabilité aux infections pendant la grossesse

Même si les pandémies virales et bactériennes peuvent toucher toute la population, certaines populations telles que les enfants ou les femmes enceintes sont plus exposées aux maladies infectieuses et peuvent être plus gravement touchées par celles-ci. Comme vu précédemment, les femmes enceintes ont des conditions immunologiques uniques au cours de leur grossesse avec la présence d'un fœtus et d'un placenta qui viennent altérer l'immunité et la physiologie maternelles pour soutenir la grossesse. (23)

1. Types d'infections pendant la grossesse

1.1. Les infections bactériennes

La grossesse peut être menacée par des infections bactériennes. Les voies les plus courantes par lesquelles ces bactéries atteignent le placenta sont les infections ascendantes par le microbiote vaginal ou par la dissémination hématogène de microbes d'origine alimentaire ou intestinale. (22)

Les infections urinaires, particulièrement les cystites et les pyélonéphrites, sont plus fréquentes pendant la grossesse. L'utérus qui augmente de volume peut comprimer la vessie, favorisant ainsi la stagnation de l'urine et la multiplication bactérienne, ce qui peut entraîner des infections.

La grossesse augmente également la sensibilité à la bactérie gastrique *Helicobacter pylori*.

De plus, les femmes enceintes ont 17 fois plus de risques d'être infectées par la bactérie *Listeria monocytogenes*, une bactérie Gram positive d'origine alimentaire, qui peut provoquer un accouchement prématuré, une fausse couche et une mortalité. (22)

On peut aussi retrouver la syphilis qui est une infection sexuellement transmissible (IST) très contagieuse. Elle est due à une bactérie de type spirochète appelée *Treponema pallidum*, ou tréponème pâle.

Heureusement, grâce aux différents dépistages réalisés chez les femmes enceintes, la syphilis congénitale est rare en France. En effet, une mère infectée mais non traitée peut transmettre la maladie à son enfant pendant la grossesse par voie transplacentaire. Ceci peut engendrer une augmentation des cas de décès *in utero* ou peu après la naissance, des prématurités et faibles poids de naissance ou encore des séquelles graves tel que la surdité, des troubles de la vue, ou encore des malformations. (25)

Nous savons aussi que 3 % à 5 % des femmes enceintes sont porteuses d'une bactérie au niveau du vagin : le streptocoque du groupe B, sans avoir aucun symptôme. La recherche de cette bactérie est systématique en fin de grossesse car elle est responsable, après l'accouchement, d'infections chez le bébé avec un risque

de transmission au nouveau-né de 40 % à 50 % et d'infections chez la mère au niveau de la muqueuse de l'utérus. (25)

1.2. Les infections virales

Il existe plusieurs preuves indiquant que les femmes enceintes sont plus susceptibles de développer une forme plus sévère de la grippe et de la COVID-19.

Les données de surveillance de la pandémie de grippe A de 2009 ont montré que 509 des 788 cas de grippe chez les femmes enceintes signalés aux CDC d'avril à août 2009 ont été hospitalisés. Parmi les 509 femmes enceintes hospitalisées, 115 (22,6 %) ont été admises aux soins intensifs et 30 (6 %) sont décédées. (26)

Les infections virales semblent également être plus fréquentes ou plus graves pour le virus de la rougeole, le virus de l'hépatite E et le virus de l'herpès simplex. (22)

Même si dans la plupart des cas, l'immunité systémique contre la plupart des agents pathogènes semble être fonctionnelle pendant la grossesse, la gravité de la maladie lors de la contraction de certains agents infectieux est particulièrement accrue chez les femmes enceintes. (22)

1.3. Les infections fongiques

Les infections fongiques à *Candida albicans* sont fréquentes pendant la grossesse en raison de l'environnement hyperoestrogénique de la muqueuse vaginale et de la diminution des défenses immunitaires qui favorisent la croissance fongique. Pendant la grossesse, sa prévalence est estimée à environ 20 %, avec un pic d'environ 30 % au troisième trimestre. Bien que souvent bénignes pour la mère, elles peuvent causer des symptômes gênants et, dans certains cas, entraîner des complications pendant l'accouchement, notamment une transmission au nouveau-né. (27)

II. Modifications physiologiques rendant la femme enceinte plus vulnérable

La physiologie maternelle subit une adaptation continue au cours de la grossesse.

Les changements sont présents dans tous les systèmes de l'organisme et sont provoqués par les influences hormonales du placenta et les adaptations mécaniques nécessaires pour accueillir un fœtus en croissance. (28)

A. Changements hormonaux

Pendant la grossesse, le corps de la femme subit des changements anatomiques et physiologiques pour permettre l'implantation de l'ovule fécondé et la croissance de ce fœtus. Tous ces changements s'établissent suite à l'augmentation des taux d'hormones qui se produit lors de la conception.

Tout d'abord, on va avoir la production de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) par les trophoblastes placentaires au moment de l'implantation de l'ovule fécondé. Le taux de hCG atteint son niveau maximal vers la 10ème semaine de gestation puis retourne aux valeurs de base par la suite.

Cet hCG va permettre la production de progestérone par les cellules du corps jaune, ainsi que la production d'œstrogènes qui vont à leur tour contribuer à la biosynthèse de progestérone. Le niveau d'œstrogène et de progestérone augmente au cours de la grossesse et atteint son pic au cours du troisième trimestre de gestation. (22) (29)

Comme vu précédemment, ces modifications ont un impact direct sur le système immunitaire, contribuant à un état d'immunotolérance vis-à-vis du fœtus. En effet, les œstrogènes, la progestérone, la gonadotrophine chorionique humaine, la prolactine, la relaxine et les glucocorticoïdes augmentent pendant la grossesse.

Toutefois, cette adaptation immunologique, majoritairement assurée par ces hormones, peut également augmenter la sensibilité maternelle à certaines infections, et aggraver leur évolution.

Par exemple, la progestérone est responsable d'un effet immunsupresseur et diminue l'activité des cellules T cytotoxiques (Th1), qui détruisent les cellules infectées. Elle favorise une réponse Th2 plutôt qu'une réponse Th1. Cela permet de mieux protéger le fœtus, mais diminue l'efficacité contre les virus et les bactéries intracellulaires (comme la *Listeria*). Les œstrogènes favorisent aussi une réponse Th2 en forte concentration. Il en est de même pour l'hCG qui, en diminuant les niveaux de

TNF- α , inhibe également la voie Th1 et stimule la production de cellules T régulatrices, qui freinent les réactions immunitaires trop fortes. (30) (31)

Les maladies maternelles sévères associées aux infections virales respiratoires ont été attribuées, en partie, à la dominance des lymphocytes Th2 pendant la grossesse, moins aptes à éliminer les infections virales. (30)

Ce réajustement du système immunitaire rend donc la femme enceinte plus sensible à certaines infections, notamment à la grippe, la COVID, la toxoplasmose, la listériose ou encore le paludisme.

Nous savons aussi que ces changements hormonaux peuvent modifier la flore vaginale ou digestive et ainsi favoriser certains types d'infections comme les mycoses ou les infections urinaires. (32)

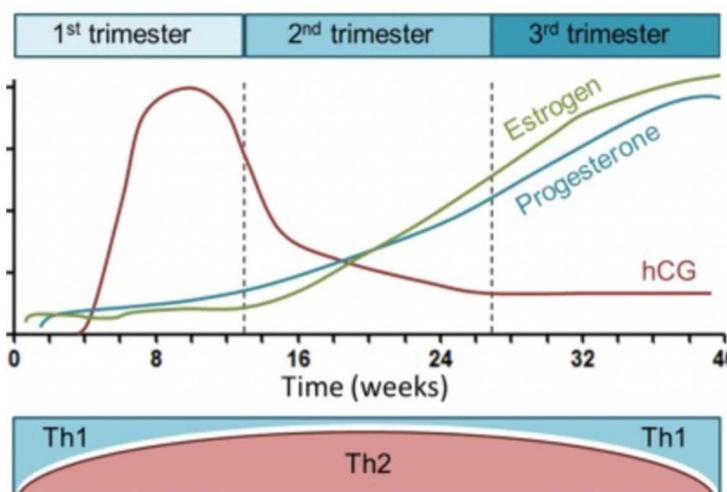


Figure 3 : Représentation schématique des changements hormonaux et immunologiques pendant la grossesse (22)

B. Adaptations physiologiques maternelles

Les modifications physiologiques liées à la grossesse sont une réponse naturelle au développement du fœtus. Afin de soutenir et de s'adapter à la croissance du fœtus, la femme enceinte subit des changements morphologiques et

physiologiques importants. Ces transformations affectent tous les systèmes organiques du corps, commençant dès la conception. Chez la plupart des femmes ayant une grossesse sans complication, ces changements disparaissent après l'accouchement, avec peu de conséquences durables. (33)

La grossesse influence les systèmes respiratoire, reproducteur, endocrinien, cardiovasculaire, neurologique, gastro-intestinal et immunologique, tout en entraînant également des modifications des seins et de la peau. (33)

Les modifications adaptatives cardiovasculaires et pulmonaires liées à la grossesse, comme l'augmentation de la fréquence cardiaque, du volume systolique et la diminution de la capacité résiduelle pulmonaire, peuvent augmenter le risque d'hypoxémie et expliquer la gravité accrue de la grippe ou de la Covid observée dans cette population. (26)

1. Système cardio-vasculaire

Pendant la grossesse, la vasodilatation périphérique entraîne une diminution de 25 à 30 % de la résistance vasculaire systémique, et pour compenser cela, le débit cardiaque augmente d'environ 40 %. Ceci est principalement dû à une augmentation du volume d'éjection systolique, mais aussi à une augmentation de 10 à 20 battements par minute de la fréquence cardiaque. On retrouve aussi une diminution des résistances vasculaires systémiques due à la vasodilatation induite par la progestérone, les prostaglandines et la relaxine.

La position de la mère à l'approche du terme de la grossesse a un impact significatif sur les profils héodynamiques de la mère et du fœtus. La veine cave inférieure est comprimée par l'utérus gravide lorsque la patiente est en décubitus dorsal, ce qui diminue le retour sanguin au cœur et, par conséquent, le débit cardiaque et le volume systolique. Une réduction de 25 % du débit cardiaque peut survenir après le passage de la position latérale à la position dorsale pouvant entraîner des malaises, de l'hypotension ou des étourdissements. Cela peut être soulagé par la position décubitus latéral gauche. (33)

Les infections à SARS-CoV-2 sont fréquemment associées à des complications cardiovasculaires, notamment des événements thrombotiques touchant les micro et

macro-vaisseaux, tels que des thromboembolies veineuses ou artérielles. Des atteintes myocardiques peuvent conduire à un infarctus du myocarde, à une insuffisance cardiaque ou à des troubles du rythme cardiaque. Chez les femmes enceintes les données disponibles indiquent un risque accru de complications sévères par rapport aux femmes non enceintes, avec une incidence plus élevée d'admissions en soins intensifs, de recours à la ventilation mécanique, voire à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). (34)

Les modifications cardiovasculaires pendant la grossesse réduisent la capacité d'adaptation du système cardiovasculaire aux infections sévères, et aggravent les conséquences physiopathologiques des infections. Elles peuvent aussi retarder le diagnostic et augmenter les complications. (34)

2. Système respiratoire

Au cours d'une grossesse normale, les besoins en oxygène augmentent de manière significative. Cela s'explique par une élévation d'environ 15 % du métabolisme et de 20 % de la demande en oxygène. La ventilation minute augmente de 40 à 50 %, principalement en raison d'une hausse du volume courant, tandis que la fréquence respiratoire varie peu. La grossesse peut également provoquer un essoufflement. Bien qu'il débute généralement au troisième trimestre, cet état physiologique peut survenir à tout moment au cours de la grossesse. (33)

Pendant la grossesse, les changements physiologiques adaptatifs tels que l'élévation du diaphragme et l'augmentation de la consommation d'oxygène réduisent la capacité ventilatoire et les rendent intolérantes à l'hypoxie. (35)

En cas d'infection (pneumonie, grippe, COVID-19), la femme enceinte a moins de réserve pour compenser une hypoxie ou une détresse respiratoire. Elle peut donc avoir une décompensation plus rapide et on retrouve donc une hospitalisation plus fréquente. (36)

Partie 3 : Les bénéfices de la vaccination pendant la grossesse

I. Le rôle de la vaccination : protection de la mère et du fœtus

À la naissance et durant les premiers mois de vie, les nouveau-nés disposent d'un système immunitaire encore immature, ce qui les rend particulièrement vulnérables aux agents infectieux tels que la rougeole, la coqueluche, la rubéole ou la grippe. Ces infections peuvent entraîner des formes graves, voire mortelles, chez les nourrissons. Cette faiblesse immunitaire est partiellement compensée par la transmission d'anticorps maternels à travers le placenta. Ce transfert transplacentaire confère au nouveau-né une immunité passive, offrant une protection temporaire contre certaines maladies infectieuses. La quantité d'anticorps transmis varie selon les individus, en fonction notamment des taux d'anticorps présents chez la mère.

Dans ce contexte, la vaccination maternelle pendant la grossesse suscite un intérêt croissant. Elle pourrait permettre d'augmenter les concentrations d'anticorps chez la mère, optimiser leur transfert vers le fœtus, et ainsi renforcer l'immunité passive du nouveau-né face aux infections précoces. (37)

A. Protection du nouveau-né

1. Immaturité du système immunitaire néonatal

Chez le nouveau-né, le système immunitaire est présent mais encore immature, ce qui limite son efficacité face aux agents infectieux.

Les cellules dendritiques produisent moins d'IL-12 et d'IFN de type I, deux cytokines essentielles à l'activation des réponses immunitaires innées et adaptatives. Cette immaturité impacte notamment les cellules tueuses naturelles (NK), dont la capacité cytotoxique est réduite, en partie à cause d'un déficit en IL-12, IL-15 et IL-18. Les lymphocytes T CD4+ sécrètent peu d'IFN-γ et sont biaisés vers une réponse de type Th2, moins efficace contre les infections virales et intracellulaires. En effet, des réponses plus élevées en anticorps et en mémoire des cellules T Th2 CD4 sont induites chez les nouveau-nés par rapport aux adultes. (38)

La réponse aux antigènes polysaccharidiques des lymphocytes B est quasi absente avant l'âge de 3 mois et ne se développe pleinement qu'à partir de 4-5 ans, du fait d'une architecture splénique immature. Cette immaturité globale explique la vulnérabilité accrue du nourrisson aux infections et la nécessité de stratégies vaccinales adaptées. (38)

En effet, il n'est pas possible de vacciner le bébé directement à la naissance. Tout d'abord parce que son système immunitaire est immature, mais aussi car le bébé reçoit, pendant la grossesse, des anticorps IgG de sa mère via le placenta. Ces anticorps protègent certes le bébé temporairement par immunité passive, mais peuvent aussi interférer avec certains vaccins, en neutralisant l'antigène vaccinal avant qu'il ne puisse stimuler le système immunitaire du bébé.

Une méta-analyse regroupant 7 630 nourrissons de 17 pays a montré que les anticorps maternels inhibent la réponse vaccinale chez l'enfant pour 20 des 21 antigènes étudiés. Cette inhibition est particulièrement marquée pour les vaccins contre la poliomyélite inactivée (baisse de 20 à 28 %) et les antigènes de la coqueluche acellulaire (baisse jusqu'à 22 %). Des effets similaires sont observés pour la diphtérie et le tétanos. Cette interférence persiste lors des rappels entre 12 et 24 mois. Par ailleurs, les nourrissons vaccinés à un âge légèrement plus avancé présentent une réponse immunitaire significativement plus élevée, ce qui souligne l'importance d'un calendrier vaccinal adapté à la maturité immunitaire du nourrisson. (39)

2. Immunité passive et transfert d'anticorps au fœtus

De nombreuses études montrent jusqu'à présent que les anticorps maternels dirigés contre des agents pathogènes spécifiques peuvent être transférés verticalement au fœtus et protéger ainsi le nouveau-né des infections.

Le placenta est un organe richement vascularisé qui assure la connexion entre le fœtus et l'utérus maternel. Chez l'être humain, il est de type hémochorial, ce qui signifie que le chorion est directement en contact avec le sang maternel. Toutefois, les circulations sanguines maternelle et fœtale demeurent distinctes. Elles sont séparées par une barrière histologique formée de deux structures : le syncytiotrophoblaste et les

cellules endothéliales des capillaires fœtaux. Le placenta joue un rôle essentiel en servant d'interface entre la mère et le fœtus, prenant en charge de nombreuses fonctions que le fœtus ne peut pas encore assurer seul. (40)

Le placenta constitue une barrière qui peut contrôler et entraver la transmission de substances nocives de la mère au fœtus. Par conséquent, un mécanisme de transport spécifique et actif est nécessaire pour transférer les anticorps maternels spécifiques des agents pathogènes au fœtus. C'est ici qu'intervient un acteur clé : le récepteur néonatal Fc (FcRn). Ce récepteur, qui appartient à la famille des récepteurs Fcγ, est notamment exprimé dans les syncytiotrophoblastes du placenta. Il se lie spécifiquement au fragment Fc des immunoglobulines G (IgG), facilitant leur transport vers les zones de l'organisme où une protection immunitaire est requise. Le fonctionnement du FcRn dépend fortement du pH : son affinité pour les IgG est nettement plus élevée en milieu acide qu'au pH physiologique (environ 7,4) du sang maternel et fœtal. Ainsi, les IgG maternelles ne peuvent pas se lier directement au FcRn depuis la face apicale des syncytiotrophoblastes, exposée au sang maternel. Elles doivent d'abord être internalisées par endocytose. (37)

La quantité d'anticorps transférés au fœtus dépend directement du niveau d'expression du FcRn. Si tous les récepteurs FcRn sont saturés, les IgG excédentaires ne peuvent être prises en charge et sont alors dégradées dans les lysosomes. Cela signifie que le transfert transplacentaire d'IgG est un processus saturable, qui atteint un plateau lorsque les concentrations d'IgG maternelles approchent 15 g/L. Le passage des IgG à travers le placenta débute dès les premières étapes de la grossesse, bien que son efficacité soit alors faible. Au fur et à mesure que la grossesse progresse, l'expression du FcRn augmente, de même que le transport des anticorps, atteignant un pic au cours des quatre dernières semaines de gestation. Il est probable que cette augmentation soit en partie liée à la croissance du placenta, qui augmente la masse cellulaire exprimant le FcRn, et donc la capacité de transfert des IgG. (37) (41)

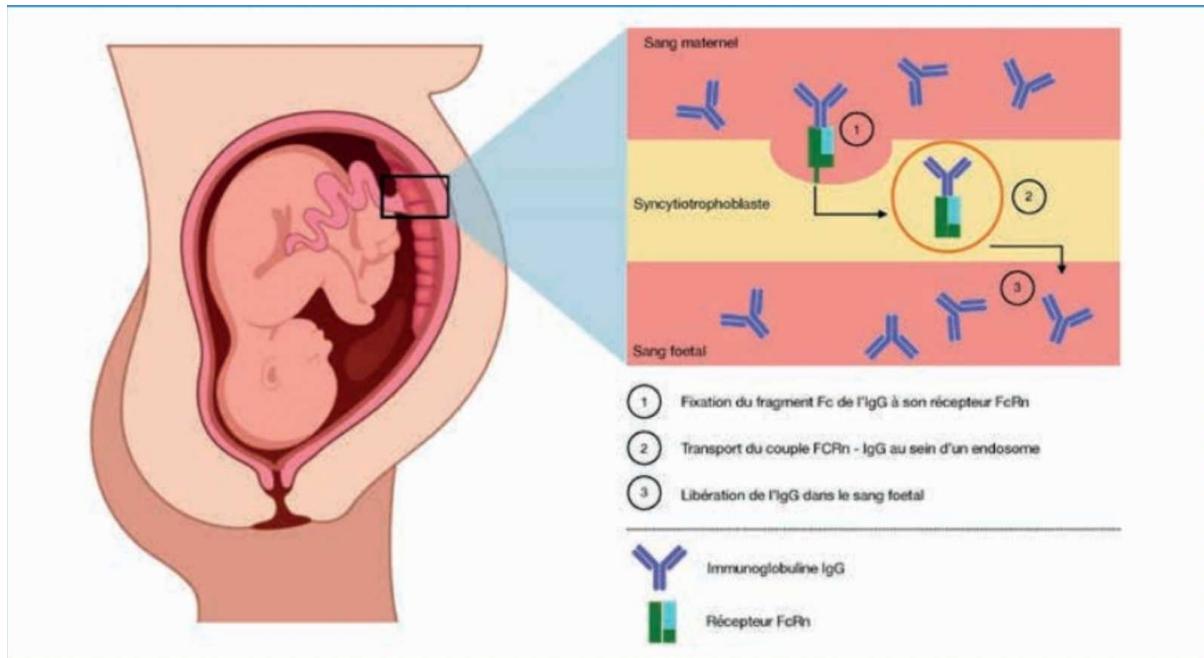


Figure 4 : Mécanisme de transfert d'anticorps via le placenta (40)

Il est important de souligner que toutes les sous-classes d'IgG ne traversent pas le placenta avec la même efficacité. Le récepteur FcRn privilégie principalement le transfert de l'IgG1, suivi par l'IgG4, puis l'IgG3, et enfin l'IgG2, qui est la moins bien transférée.

Or, la nature de l'antigène détermine la sous-classe d'IgG produite. Les antigènes protéiques, comme la toxine coquelucheuse, la toxine tétanique, la pertactine ou les protéines virales de la rougeole, induisent majoritairement une réponse en IgG1, donc efficacement transmise au fœtus. En revanche, les antigènes polysaccharidiques, présents à la surface de bactéries telles que *Haemophilus influenzae* type b ou *Neisseria meningitidis*, induisent préférentiellement une production d'IgG2.

Étant donné que l'IgG2 est faiblement transférée par le placenta, les nouveau-nés sont moins bien protégés contre les agents pathogènes à structure polysaccharidique. Cela pourrait expliquer leur vulnérabilité accrue face à certaines infections bactériennes au cours des premiers mois de vie. (37) (41)

Le facteur le plus prédictif du transfert transplacentaire d'anticorps est le taux d'anticorps maternels. Il a été démontré qu'un âge gestationnel plus avancé, des vaccinations maternelles récentes, un état nutritionnel maternel équilibré et le sexe

masculin du nouveau-né influencent positivement les concentrations d'anticorps maternels chez le nourrisson.

Des études menées au cours des dernières décennies ont montré qu'en plus du transport transplacentaire classique de l'IgG sous forme de molécule isolée, cette immunoglobuline peut également traverser le placenta sous forme de complexe immun, c'est-à-dire liée à son antigène spécifique. Ainsi, dans une étude, des niveaux comparables d'antigène tétanique ont été observés dans le sang maternel et néonatal à la naissance, suggérant un transfert actif d'IgG-IC anti-tétanique.

Plus récemment, des IgM fœtales spécifiques de la grippe ont été détectées dans le sang du cordon ombilical après la vaccination antigrippale de la mère pendant la grossesse. Cela suggère que des complexes immuns IgG-IC spécifiques du virus de la grippe ont été transférés au fœtus, induisant une réponse immunitaire *in utero* des lymphocytes B et T. (37)

3. Réduction de la mortalité et de la morbidité néo-natale

3.1. La coqueluche

3.1.1. La pathologie

La coqueluche est une infection respiratoire très contagieuse causée par la bactérie *Bordetella pertussis* ou *Bordetella parapertussis*. La coqueluche est une maladie hautement contagieuse : une personne infectée peut en contaminer jusqu'à 15 autres en moyenne. La transmission se fait par voie aérienne, lors de contacts rapprochés avec une personne malade.

Dans les pays où la vaccination infantile n'est pas systématique, la maladie circule principalement entre enfants. En revanche, dans des pays comme la France, où les enfants sont vaccinés depuis plusieurs décennies, la transmission touche surtout les nourrissons, exposés par des adultes ou adolescents chez qui la maladie passe souvent inaperçue ou est mal diagnostiquée.

La coqueluche se développe classiquement en quatre phases successives :

- Phase d'incubation : silencieuse, sans aucun symptôme.
- Phase catarrhale (ou prodromique) : comparable à un rhume, surtout caractérisée par un écoulement nasal qui persiste environ deux semaines.
- Phase paroxystique : marquée par une toux persistante, durant plus de 7 jours, généralement sans fièvre. Elle se manifeste par des quintes de toux intenses, suivies de reprises inspiratoires difficiles, souvent décrites comme un « chant du coq ». Elle peut parfois être accompagnée de vomissements. Chez les nourrissons, les symptômes peuvent être graves : apnées, bradycardies ou cyanose (coloration bleutée de la peau) pendant les quintes. Tandis que chez les adolescents et les adultes, la toux est souvent plus discrète, mais une exacerbation nocturne est fréquente.
- Phase de convalescence : elle peut durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avec une diminution progressive de la toux.

Chez les jeunes enfants, les complications possibles incluent des pneumonies ou des atteintes neurologiques comme des convulsions ou des encéphalites.

Chez le nourrisson, la coqueluche peut être très sévère, voire mortelle, en raison du risque de détresse respiratoire ou de défaillance multiviscérale. (42)

3.1.2. Épidémiologie

La coqueluche est une maladie endémique, avec environ 40 millions de cas estimés chaque année dans le monde, selon l'OMS. En 2008, cette maladie a entraîné la mort de 195 000 enfants de moins de cinq ans, représentant ainsi 2 % de l'ensemble des décès dans cette tranche d'âge. Nous savons aussi que 90 % des décès dus à la coqueluche concernent des nourrissons de moins de six mois. Le taux de létalité varie généralement entre 0,2 % et 1 %, mais peut atteindre environ 4 % dans les pays en développement. Cette mortalité reste toutefois nettement plus faible dans les pays développés, grâce à la mise en œuvre de campagnes de vaccination systématique. Par exemple, au Canada, entre 2005 et 2009, l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins d'un an s'élevait à 86 cas pour 100 000, entraînant entre un et

trois décès par an. De manière similaire, en Belgique, on recense chaque année entre un et cinq décès liés à la coqueluche, sur plus de 400 cas, dont 76 % concernent des nourrissons de moins de six mois. (43)

En France, le nombre de cas pédiatriques de coqueluche a augmenté, passant de 111 à 485 cas annuels entre 1996 et 2012. Durant cette période, 3 318 cas confirmés chez des nourrissons de moins de six mois ont été signalés à l’Institut National de Veille Sanitaire. Parmi ces cas, 64 % concernaient des bébés de moins de trois mois. Au total, 33 nourrissons de cette tranche d’âge sont décédés, soit en moyenne deux décès par an, ce qui correspond à une létalité d’environ 1 %.

La vaccination à la naissance est inefficace. La stratégie de « cocooning », qui consiste à vacciner l’entourage de l’enfant, est coûteuse et difficile à mettre en œuvre. (43) Les nouveau-nés ne sont pas protégés dès la naissance. En effet, la vaccination infantile contre la coqueluche commence généralement à l’âge de 2 mois avec plusieurs rappels ensuite. Cela signifie que les nourrissons sont sans défense durant leurs premières semaines de vie. Il ne peut en effet pas recevoir de vaccin actif avant 2 mois car leur système immunitaire est trop immature.

En vaccinant la mère pendant le 3ème trimestre, on stimule la production d’anticorps contre la coqueluche qui traversent le placenta et sont donc transmis au fœtus. Le nouveau-né bénéficie ainsi d’une protection passive immédiate dès la naissance, jusqu’à ce qu’il puisse être vacciné activement. Il faut au moins 1 mois entre la vaccination de la mère et l’accouchement pour que le nouveau-né soit protégé. Il est alors protégé dès sa naissance et sa protection dure au moins 3 mois. (43)

3.1.3. Efficacité du vaccin

Concernant l’efficacité de ce vaccin, des études ont montré que ce vaccin divisait par quasiment 4 le risque de coqueluche, réduisait de moitié le nombre d’hospitalisations et réduisait de 95 % le nombre de décès liés à la coqueluche. (44)

Une méta-analyse d’études observationnelles en 2022, ainsi qu’une étude de cohorte rétrospective menée en Australie en 2021, fournissent des preuves supplémentaires en faveur de la protection conférée par la vaccination maternelle pendant la grossesse

au jeune nourrisson. Ces deux études montrent la diminution des cas de coqueluche confirmés en laboratoire, avec une efficacité estimée à environ 80 % chez les nourrissons âgés de moins de 2 à 3 mois et montrent également la diminution des formes sévères de la maladie (associant hospitalisation et décès), avec une protection estimée à environ 60 % chez les nourrissons de moins de 2 mois. (45)

3.2. La grippe

3.2.1. La pathologie

La grippe est une maladie infectieuse causée par un virus influenza, virus à ARN enveloppé de la famille des *Orthomyxoviridae*, qui touche essentiellement les voies respiratoires supérieures telles que le nez, la gorge ou les bronches, et plus rarement les poumons. Il existe 3 types de virus influenza infectant l'humain : A, B et C :

- Les virus de type A infectent l'être humain et de nombreuses espèces animales. Les espèces aviaires (oiseaux aquatiques sauvages, volailles) constituent le réservoir, ainsi que différentes espèces de mammifères (le porc par exemple). Les virus de type A sont classés en sous-types notés HxNy, sur la base de leurs protéines de surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N).
- Les virus de type B infectent quasi-exclusivement l'être humain. On distingue deux lignages de virus de type B, B-Yamagata et B-Victoria.
- Les virus de type C provoquent une maladie généralement bénigne.

Ce sont les virus de type A et de type B qui sont responsables des épidémies saisonnières.

Les virus de type A ont un potentiel pandémique comme avec la pandémie de grippe A (H1N1) de 2009-2010, responsable de 280 000 morts, qui fut la seconde pandémie historique causée par le sous-type H1N1, la première étant la grippe de 1918.

Les virus de la grippe se propagent facilement par voie aérienne, à travers les micro-gouttelettes et particules expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle. La transmission peut également se faire par contact manuel, lorsqu'une personne touche une surface contaminée, puis approche sa main de son nez.

Les symptômes de la grippe apparaissent généralement entre 1 et 4 jours après la contamination. L'infection dure en moyenne une semaine et débute de façon brutale, avec de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires, des maux de tête, une fatigue intense, ainsi que des signes respiratoires tels qu'une toux sèche, une irritation de la gorge et une rhinite.

Chez la majorité des patients, la guérison survient en une semaine avec un simple traitement symptomatique incluant antipyrétiques, hydratation, repos. Cependant, certaines personnes à risque peuvent développer une forme sévère de la maladie, nécessitant parfois une hospitalisation en réanimation, une assistance respiratoire, voire pouvant entraîner le décès. Sont particulièrement vulnérables : les personnes âgées de plus de 65 ans, les femmes enceintes, les individus souffrant d'obésité morbide ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), de diabète, d'immunodépression, de maladies chroniques (cardiopathies, affections respiratoires), ainsi que les nourrissons. (46)

3.2.2. Épidémiologie

L'épidémie de grippe en France métropolitaine survient chaque année le plus souvent en hiver et touche entre 2 et 6 millions de personnes. En moyenne, en France, 2 000 vies sont sauvées chaque année chez les personnes de 65 ans et plus grâce à la vaccination. La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année aux personnes âgées de 65 ans et plus, aux personnes présentant des maladies chroniques, aux femmes enceintes, aux personnes obèses et à certains professionnels dont les professionnels de santé.

Les pandémies grippales passées ont montré des conséquences graves chez les femmes enceintes. En 1918, les pneumopathies virales étaient associées à un taux de fausses couches pouvant atteindre 50 %, et en 1957, un lien avec des anomalies du système nerveux central a été suggéré.

Les données révèlent une gravité particulière de la grippe pandémique A/H1N1 chez la femme enceinte. En août 2009, il a été décrit le tableau clinique de 34 femmes enceintes à tous les termes de grossesse ayant une grippe A/H1N1 confirmée ou

probable, déclarée entre avril et mai 2009. Parmi elles, 23 % ont été hospitalisées. Le taux d'admission pour grippe était dans cette population quatre fois supérieur à celui de la population générale. (47)

3.2.3. Efficacité du vaccin

La vaccination des femmes enceintes contre la grippe saisonnière permet de réduire le risque d'infections respiratoires basses chez les nourrissons de moins de trois mois. Un essai clinique randomisé de phase 3, mené entre 2011 et 2012 en Afrique du Sud, a estimé l'efficacité du vaccin à 57,5 %. En conditions réelles, comme dans la population générale, cette efficacité varie selon les études, se situant généralement entre 35 % et 65 %. (48)

Par ailleurs, une étude de décembre 2023 a mis en évidence une meilleure protection des nourrissons, notamment ceux de moins de trois mois, lorsque la vaccination maternelle est réalisée au cours du troisième trimestre de grossesse. En effet, la vaccination contre la grippe pendant la grossesse réduit de 34 % le risque pour les nourrissons de moins de 6 mois d'avoir recours aux urgences ou d'être hospitalisés pour grippe. L'efficacité varie selon le moment de la vaccination avec 17 % si la mère est vaccinée au 1er ou 2e trimestre contre 52 % si la vaccination a lieu au 3e trimestre. Dans cette dernière étude comprenant 3764 nourrissons de moins de 6 mois, la vaccination maternelle a été associée à une réduction des hospitalisations et des visites aux urgences liées à la grippe. (49)

Dans une cohorte prospective menée sur trois saisons grippales (2002–2005), 1169 nourrissons ont été suivis pendant leurs six premiers mois de vie. La vaccination maternelle était associée à une réduction de 41 % du risque de grippe documentée chez les bébés et à une baisse de 39 % du risque d'hospitalisation pour syndrome grippal. (50)

L'essai mené au Bangladesh, avec un suivi de 24 semaines, a montré une réduction de 63 % des cas de grippe confirmés virologiquement chez les nourrissons de mères vaccinées, ainsi qu'une diminution de 29 % des épisodes de détresse respiratoire. (47)

Enfin, une étude cas-témoins menée entre 2000 et 2009 a montré que la vaccination antigrippale des femmes enceintes réduisait de 91,5 % le risque d'hospitalisation pour infection respiratoire chez les nourrissons de moins de six mois, mais n'avait pas d'effet protecteur au-delà de cet âge. (51)

3.3. La Covid-19

3.3.1. La pathologie

La Covid-19 (abréviation de *Coronavirus Disease 2019*) est une infection respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2, un virus de la famille des coronavirus, apparu pour la première fois en Chine à la fin de l'année 2019.

La maladie se transmet principalement par les gouttelettes émises lors de la parole, de la toux ou des éternuements, notamment lors de contacts étroits et prolongés avec une personne infectée. Le virus peut également se suspendre dans l'air sous forme d'aérosols, en particulier dans les espaces mal ventilés, ce qui justifie le port du masque dans ces conditions. On estime qu'une personne infectée peut contaminer en moyenne 2 à 3 autres personnes, bien que cette capacité de transmission varie considérablement d'un individu à l'autre. Certaines personnes seraient jusqu'à trois fois plus contagieuses que la moyenne.

Le SARS-CoV-2 peut aussi rester infectieux pendant quelques heures sur des surfaces inertes, d'où l'importance d'une bonne hygiène des mains pour limiter la transmission.

Environ 30 à 60 % des personnes infectées, notamment les jeunes enfants, ne présentent aucun symptôme. Chez d'autres, les manifestations cliniques sont modérées et peu spécifiques : maux de tête, fièvre, toux, diarrhée, fatigue. Une perte soudaine de l'odorat et/ou du goût est également fréquemment observée.

Dans certains cas, la Covid-19 peut évoluer vers des formes respiratoires sévères, nécessitant une hospitalisation ou un transfert en réanimation. (52)

3.3.2. Épidémiologie

Chez les fœtus et les nouveau-nés, une infection à la Covid-19 peut entraîner plusieurs complications, telles qu'une naissance prématurée provoquée, une perte fœtale, un décès *in utero* ou encore une admission du nouveau-né en soins critiques.

En effet, selon une étude écossaise parue le 13 janvier 2022 dans *Nature Medicine*, les femmes enceintes non-vaccinées et leurs nouveau-nés sont particulièrement exposés aux risques de formes graves en cas d'infection à la Covid-19. Par exemple, l'étude en question indique que 98 % des admissions en soins critiques et des cas d'enfants mort-nés ont eu lieu chez des femmes enceintes non-vaccinées. Une femme enceinte infectée à la Covid-19 a 22 fois plus de risques d'accoucher prématurément, 18 fois plus de risques de se retrouver en soins intensifs, 2,8 fois plus de risques d'avoir un enfant mort *in utero* et 5 fois plus de risques de voir son enfant en soins critiques. (53) (54)

De plus, dans une note interne non publiée, datée du 7 janvier 2022, Santé publique France rapportait que parmi 115 enfants hospitalisés début 2022 en lien avec une infection au SARS-CoV-2, seules 12,2 % de leurs mères étaient complètement vaccinées. L'organisme soulignait alors l'urgence de renforcer la prévention chez les femmes enceintes et leur entourage, notamment à travers une meilleure information et des recommandations claires en faveur de la vaccination contre le SARS-CoV-2. (53)

3.3.3. Efficacité du vaccin

Les données montrent que la vaccination des femmes enceintes est efficace. L'efficacité contre l'infection à la Covid-19 atteint 96 % entre 7 et 56 jours après la deuxième dose, et 89 % contre le risque d'hospitalisation. (55)

Enfin, une étude des Centres de prévention et de lutte contre les maladies (CDC) américains publiée le 15 février 2022 montre que les nourrissons de moins de 6 mois dont la mère a été vaccinée pendant la grossesse ont 61 % moins de risques d'être

hospitalisés pour la Covid-19. Cette protection serait liée au transfert d'anticorps maternels via le placenta. (56)

3.4. Le virus respiratoire syncytial (VRS)

3.4.1. La pathologie

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN appartenant à la famille des *Pneumoviridae*. Il existe deux génotypes distincts, appelés VRS A et B. Spécifique à l'humain, le VRS infecte les cellules des voies respiratoires, depuis le nez jusqu'aux poumons. Il peut provoquer une grande variété de pathologies respiratoires, allant de simples infections des voies respiratoires supérieures, généralement bénignes, à des atteintes sévères voire mortelles des voies respiratoires inférieures. Le risque de développer une forme grave de l'infection à VRS, pouvant conduire au décès, est particulièrement élevé chez les nourrissons, en particulier avant l'âge de six mois.

Le VRS se transmet principalement par voie aérienne, à travers des gouttelettes respiratoires émises par une personne infectée. Il peut également se propager par contact direct avec une personne malade ou via des surfaces contaminées par le virus. La quasi-totalité des jeunes enfants sont infectés par le VRS avant l'âge de deux ans. Dans la majorité des cas, l'infection reste bénigne, mais certains peuvent développer des formes sévères, notamment les nourrissons. Les enfants plus âgés et les adultes peuvent être réinfectés à plusieurs reprises au cours de leur vie. Ces réinfections sont en général légères, sauf chez les personnes âgées ou celles atteintes de pathologies chroniques graves, pour qui le VRS peut provoquer une forme sévère de la maladie, parfois mortelle. (57)

3.4.2. Épidémiologie

Chaque année on estime qu'environ 30 % des nourrissons de moins de deux ans vont développer une bronchiolite, et que 2 à 3 % de ceux âgés de moins d'un an seront hospitalisés pour cette maladie. Le VRS est ainsi la première cause d'admission en réanimation pour détresse respiratoire aiguë dans cette population. Le VRS cause plus

de 3,6 millions d'hospitalisations et environ 100 000 décès d'enfants de moins de 5 ans. La plupart des décès pédiatriques imputables au VRS (97 %) surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, où l'accès aux soins médicaux de soutien est limité. (48) (57)

3.4.3. Les différentes solutions

3.4.3.1. Vaccination maternelle

Abrysvo® (Pfizer) est un vaccin maternel. Il est administré à la femme enceinte entre 32 et 36 semaines de grossesse. Il stimule la production d'anticorps maternels qui sont transmis au fœtus via le placenta, protégeant le nourrisson dès la naissance jusqu'à 6 mois environ avec une protection optimale les trois premiers mois.

3.4.3.2. Immunoprophylaxie administrée au bébé

Depuis octobre 2024, l'immunisation passive avec une dose unique d'anticorps monoclonal anti-VRS (*Nirsevimab*, *Beyfortus®*, Sanofi) est recommandée à tous les nourrissons pendant leur première saison d'exposition au VRS.

Il existe également le *Synagis®* (palivizumab), mais il est réservé aux nourrissons à très haut risque tels que les grands prématurés par exemple.

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée dirigé contre la protéine F du VRS. Le nirsévimab inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule. (58)

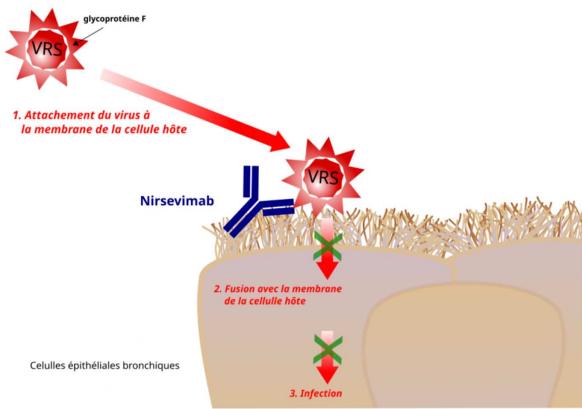


Figure 5 : Schéma récapitulatif du mécanisme d'action du nirsévimab (58)

Il est injecté directement au nourrisson, idéalement le plus tôt possible après la naissance. Il agit de manière passive et immédiate (efficacité dès le 6ème jour), avec une protection couvrant la première saison à risque, jusqu'à 5–6 mois après l'injection.

3.4.4. Efficacité

3.4.4.1. Vaccination maternelle

Une étude clinique a mesuré l'efficacité d'Abrysvo pour prévenir les infections respiratoires basses, y compris les formes sévères, chez les nourrissons dont les mères avaient été vaccinées pendant la grossesse. Comparées à environ 3 500 femmes ayant reçu un placebo, les 3 500 femmes vaccinées avec Abrysvo ont permis une réduction du risque d'infections respiratoires basses sévères de 81,8 % dans les 90 jours après la naissance, et de 69,4 % dans les 180 jours après la naissance.

Dans un sous-groupe de ces femmes enceintes, des analyses d'une étude de phase III ont montré une réduction de 34,7 % du risque d'infection des voies respiratoires inférieures, et une réduction de 91,1 % pour les formes sévères, dans les 90 jours suivant la naissance, par rapport au placebo. Cette étude a été réalisée lorsque Abrysvo®, le vaccin existant contre le VRS, a été administré entre la 32ème et la 36ème semaine de grossesse. Dans les 180 jours après la naissance, le vaccin a permis de réduire de 57,3 % le risque de maladie des voies respiratoires inférieures et de 76,5 % pour les formes graves nécessitant une consultation médicale. Cette étude

a été réalisée en comparaison avec le placebo, chaque groupe comprenant environ 1 500 participants. (59)

Par ailleurs, une étude cas-témoins menée en Argentine pendant la saison du VRS 2024 a montré que *Abrysvo®* était efficace à 71,3 % contre les hospitalisations et à 76,9 % contre les infections sévères au cours des six premiers mois de vie. (60)

3.4.4.2. Immunoprophylaxie administrée au bébé

Le nirsévimab (*Beyfortus®*) agit rapidement, avec une efficacité dès l'injection. Sa durée d'action est suffisante pour couvrir l'ensemble de la saison du virus respiratoire syncytial.

Dans l'étude de phase 3 MELODY, un suivi de 150 jours a mis en évidence une efficacité d'environ 75 % dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une consultation médicale, et de 77 % dans la prévention des hospitalisations liées à des formes sévères. (61) (62)

En Espagne, le nirsévimab a démontré une efficacité comprise entre 70 % et 84 % pour prévenir les hospitalisations liées aux infections respiratoires basses à VRS. (63) En France, une efficacité de 80 % a été observée pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures à VRS en milieu ambulatoire. (64)

Afin d'évaluer l'impact de l'anticorps monoclonal nirsévimab sur l'épidémie de bronchiolite à VRS durant la saison 2023-2024, deux études complémentaires ont été réalisées en collaboration par l'Institut Pasteur et Santé publique France. La première visait à mesurer l'efficacité réelle du nirsévimab contre les formes graves de bronchiolite nécessitant une admission en réanimation. La seconde reposait sur une modélisation pour estimer le nombre d'hospitalisations évitées grâce à cette intervention.

Les résultats convergent vers un impact positif significatif : le nirsévimab a permis de réduire fortement le nombre de nourrissons hospitalisés. L'efficacité en vie réelle est estimée entre 76 % et 81 % chez les enfants admis en réanimation. Par ailleurs, entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024, environ 5 800 hospitalisations pour

bronchiolite après un passage aux urgences ont été évitées en France métropolitaine grâce à l'administration de ce traitement. (65)

Une étude récente a également mis en évidence une diminution de la consommation d'antibiotiques chez les enfants ayant reçu le nirsévimab. En France, les données issues des études ACTIV-GPIP-AFPA confirment ces résultats avec des bénéfices significatifs observés tant sur les bronchiolites (en réanimation, en hospitalisation, aux urgences ou en consultation ambulatoire) que sur les otites. Les pédiatres français ont notamment rapporté une réduction de plus de 20 % de la fréquence des otites chez les nourrissons, ainsi qu'une efficacité sur le terrain supérieure à 80 % contre les otites à virus respiratoire syncytial. (66)

B. Prévention des maladies graves chez la mère

1. Vulnérabilité de la mère aux infections durant la grossesse

Comme vu précédemment, il est généralement reconnu que la tolérance de la mère aux antigènes fœtaux d'origine paternelle repose sur une diminution relative de l'immunité cellulaire. Ces adaptations immunitaires touchent à la fois l'interface fœtoplacentaire et la réponse immunitaire systémique. Elles se traduisent, de manière schématique, par un glissement physiologique de la réponse immunitaire maternelle du profil Th1 vers le profil Th2. Cette bascule se réalise sous l'effet de facteurs hormonaux, en particulier la progestérone, ainsi que des cytokines sécrétées par les macrophages présents à l'interface fœtoplacentaire. Ce processus s'accompagne d'une diminution de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, d'une réduction du nombre de lymphocytes T auxiliaires, ainsi que d'une baisse de l'activité des cellules natural killer, notamment en situation de stress. (47)

On a également pu aborder qu'au cours de la grossesse, d'autres adaptations physiologiques se mettent progressivement en place : élévation du diaphragme, augmentation de la consommation en oxygène de 15%, diminution d'environ 20 % du volume de réserve expiratoire, et hausse de 40 % de la fréquence ventilatoire. Ces changements contribuent à une moindre tolérance des femmes enceintes face aux infections respiratoires, quelle qu'en soit la cause. (47)

2. Exemples de maladies à haut risque pendant la grossesse

2.1. La grippe

Concernant la morbi-mortalité, lors des pandémies grippales de 1918 et 1957, la mortalité chez les femmes enceintes atteignait des niveaux alarmants, dépassant les 30 %. En 1918, parmi les 1 350 cas de grippe rapportés chez des femmes enceintes, le taux de décès était de 27 %. Dans une série plus restreinte de 86 femmes enceintes hospitalisées à Chicago cette même année, près de la moitié (46 %) ont succombé à l'infection. Quarante ans plus tard, durant la pandémie de 1957, une étude menée dans le Minnesota rapportait encore un taux de mortalité de 20 % chez les femmes enceintes. Il est particulièrement frappant de constater que la moitié des femmes âgées de 15 à 45 ans décédées de la grippe étaient enceintes. (47)

En période épidémique, les femmes enceintes au-delà de six mois de grossesse présentent une morbidité grippale significativement plus élevée que les femmes non enceintes. Ce niveau de risque est comparable à celui observé chez les personnes présentant des comorbidités. Une vaste étude menée sur plus de 4 300 femmes âgées de 15 à 44 ans, suivies pendant 19 saisons grippales inter pandémiques, a montré que les femmes enceintes étaient significativement plus souvent hospitalisées pour des complications cardiorespiratoires que les femmes non enceintes. La survenue d'une pneumopathie grippale est relativement fréquente dans cette population : 12 % dans une série de 102 femmes enceintes étudiées en 2003 et 2004 contre moins de 1 % dans la population générale. Il s'agit d'une complication sévère y compris en dehors de la grossesse, avec une mortalité rapportée de 12 à 40 %. (47)

2.2. La Covid 19

D'après les études sur le sujet, les femmes enceintes sont considérées comme à risque de forme grave de Covid-19, ces risques concernant les nouveau-nés, mais également les femmes enceintes elles-mêmes.

Chez les femmes enceintes, l'infection par le SARS-CoV-2 est associée à un risque accru de formes graves. En comparaison aux femmes enceintes non infectées, celles testées positives présentent : un risque 18 fois plus élevé d'admission en soins intensifs, un risque 14 fois plus élevé de recours à la ventilation mécanique et un risque de décès multiplié par 15. L'infection est également liée à une augmentation des accouchements par césarienne et des complications en post-partum. (53)

Une étude écossaise publiée dans *Nature Medicine* souligne des risques nettement plus élevés chez les femmes enceintes non vaccinées contre le SARS-CoV-2. Menée sur 145 425 grossesses entre décembre 2020 et octobre 2021, elle révèle que 77,4 % des infections, 90,9 % des hospitalisations et 98 % des admissions en soins critiques et des cas de mort fœtale concernaient des femmes non vaccinées au moment du diagnostic. (53) (54)

Une autre étude menée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sur plus de 450 000 femmes présentant une forme symptomatique de la Covid-19, révèle des taux plus élevés d'admission en soins intensifs, de recours à la ventilation invasive, à l'oxygénation par membrane extracorporelle, ainsi que de décès chez les femmes enceintes comparativement aux femmes non enceintes en âge de procréer. (67)

Par ailleurs, l'infection par le SARS-CoV-2 multiplie par trois le risque d'accouchement prématuré. Les facteurs habituellement associés à une morbidité maternelle, comme l'âge supérieur à 35 ans, le surpoids, l'obésité, l'hypertension ou le diabète exposent également les femmes enceintes atteintes de la Covid-19 à un risque accru de développer des formes sévères de la maladie. (67)

Partie 4 : Les vaccins recommandés pendant la grossesse

I. Vaccins recommandés par l'OMS et les autorités de santé

A. La coqueluche

1. Vaccins existants

Deux types de vaccins efficaces contre la coqueluche sont disponibles. Le vaccin à germes entiers, désigné par l'acronyme « wP » pour *Whole Pertussis*, a été introduit en France en 1959 sous le nom de *Vaxicoq®*. Sa généralisation débute en 1966, lorsqu'il est associé aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite dans le cadre du vaccin combiné DTP. Ce vaccin est composé de bactéries *Bordetella pertussis* inactivées, soit par la chaleur, soit par des procédés chimiques. Bien qu'efficace, ce vaccin était mal toléré en raison de ses effets secondaires fréquents : fièvre, rougeur, gonflement au point d'injection, douleurs, pleurs inconsolables, ainsi que des réactions plus sévères telles que des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité ou des convulsions fébriles. En raison de ces effets indésirables, il n'est plus utilisé en France depuis 2005. Néanmoins, sa large utilisation avait permis une réduction spectaculaire de la morbidité et de la mortalité liées à la coqueluche, avec une baisse estimée à 95 %.

Le vaccin acellulaire contre la coqueluche, désigné par l'acronyme « aP » (*acellular Pertussis*), est composé de protéines purifiées issues de *Bordetella pertussis*. Il contient entre deux et cinq antigènes spécifiques de la bactérie, parmi lesquels : la toxine pertussique (PT), l'hémagglutinine filamentuse (FHA), la pertactine (PRN) et les fimbriae de types 2 et 3 (FIM 2 et FIM 3). Ce vaccin est mieux toléré que le vaccin à germes entiers (wP).

Le vaccin aP est systématiquement associé à d'autres vaccins, notamment contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Il existe sous deux formulations distinctes :

- **DTCaP** : formulation à forte concentration en antigènes diphtériques et coquelucheux, utilisée pour la primo-vaccination et les premiers rappels chez

les nourrissons et les jeunes enfants. Elle est commercialisée sous les noms d'*Infanrix®* et *Tétravac®*

- **dTcaP** : formulation à concentration réduite en antigènes diphtériques et pertussiques, destinée aux rappels chez les adolescents et les adultes. Elle est commercialisée sous les noms de *Boostrix tetra®* et *Repevax®*. Ce sont donc ces 2 derniers utilisés pour la vaccination des femmes enceintes. Ils sont pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie à partir du sixième mois de grossesse, sans préférence pour l'un ou l'autre. (68)

2. Recommandations vaccinales pendant la grossesse

Il est recommandé de se faire vacciner contre la coqueluche à partir du 2ème trimestre de grossesse, et de préférence entre la 20ème et la 36ème semaine d'aménorrhées. (45)

Il semble logique de ne pas débuter la vaccination des femmes enceintes avant que le transfert des immunoglobulines G ne débute, c'est-à-dire vers 13 semaines d'aménorrhée. Pour ce qui concerne une période idéale de vaccination pendant la grossesse, plusieurs auteurs ont montré que la vaccination au début du 3ème trimestre était susceptible d'apporter la meilleure protection au nouveau-né à la naissance. (43)

Il s'agit en effet de se faire vacciner suffisamment tard au cours de la grossesse pour que le fœtus ait une grande quantité d'anticorps au moment de la naissance, mais pas trop tard pour que la femme enceinte ait le temps de produire les anticorps avant l'accouchement.

La vaccination lors d'une précédente grossesse ou en période pré-conceptionnelle ne protège pas suffisamment le nouveau-né. Dans ces conditions, la stratégie de prévention de la coqueluche des deux premiers mois de vie impose de revacciner chaque femme enceinte à chaque grossesse, quel que soit l'intervalle entre les grossesses. Il a été montré que la vaccination lors d'une précédente grossesse ou en période pré-conceptionnelle ne protège pas suffisamment le nouveau-né avec un taux

d'anticorps IgG anti PT suffisant chez seulement 52 % des nouveaux nés à la naissance et chez 38 % des bébés à 2 mois. (43)

En ce qui concerne l'entourage, si la femme enceinte n'a pas été vaccinée ou si elle a été vaccinée trop tardivement pendant la grossesse, une stratégie dite de cocooning est à mettre en place. Cela consiste à vacciner l'entourage proche du nourrisson : la mère, le conjoint, la fratrie, et toute autre personne pouvant être en contact étroit et durable avec le nourrisson pendant ses 6 premiers mois, afin d'éviter de lui transmettre la coqueluche.

Il est dans ce cas recommandé, idéalement avant la naissance de l'enfant, de vacciner contre la coqueluche les adolescents et les personnes de moins de 25 ans si leur dernier rappel de coqueluche date de plus de 5 ans ainsi que les personnes de plus de 25 ans si leur dernier rappel de coqueluche date de plus de 10 ans. En revanche, si la mère a été vaccinée pendant la grossesse et au moins un mois avant l'accouchement, il est simplement conseillé pour les proches de faire le point avec un professionnel de santé pour s'assurer d'être bien à jour de ses vaccinations. (43) (44)

Le vaccin contre la coqueluche est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie à partir du 6ème mois de grossesse.

B. La grippe

1. Vaccins existants

Les vaccins antigrippaux disponibles en France sont des vaccins inactivés composés de 3 ou 4 souches. Tous les ans, les vaccins sont adaptés aux données de la surveillance des virus de grippe en circulation dans le monde émises par l'OMS. On retrouve le *Flucelvax*, l'*Influvactetra*, le *Fluarixtetra* et le *Vaxigritetra*. Depuis 2018, ils contiennent 4 souches de virus grippaux (2 souches de type A et 2 souches de type B) afin d'offrir une protection plus large que ceux disponibles auparavant. La protection est obtenue 2 à 3 semaines après l'injection, pour une durée d'un an.

En revanche, pour la saison 2025-2026 de l'hémisphère nord, seuls les vaccins trivalents seront disponibles, puisque la souche B/Yamagata du virus de la grippe B ne circule plus depuis mars 2020. Les vaccins inactivés utilisables seront les

suivants : *Vaxigrip*, *Influvac* et *Flucelvax* trivalent. Deux autres vaccins recommandés préférentiellement chez les 65 ans et plus seront disponibles : il s'agit des vaccins *Fluad* et *Eflueda*.

Les vaccins vivants inactivés du virus de la grippe sont cultivés sur œufs embryonnés avant d'extraire les antigènes vaccinaux. Il existe trois types de vaccins grippaux inactivés cultivés sur œufs embryonnés de poule : ceux à virus entier, ceux à virus fragmenté et ceux à sous-unités à antigène de surface. Ces deux derniers sont de loin les plus utilisés, car moins réactogènes que les préparations à virus entier. Les vaccins à virions fragmentés (*Vaxigrip*) sont constitués de particules obtenues après dissociation du virus par un détergent et les vaccins sous-unités à antigènes de surface (*Influvac* et *Flucelvax* trivalent) sont composés de neuraminidase et d'hémagglutinine virales purifiées après élimination des autres constituants. (69)

Les vaccins antigrippaux sont généralement bien tolérés, les principaux effets indésirables sont des réactions localisées telles que des douleurs au point d'injection ou encore des réactions générales telles que de la fièvre, de la fatigue, des frissons, ou encore des douleurs musculaires ou articulaires. Ils disparaissent généralement en 1 ou 2 jours.

Les vaccins antigrippaux sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie pour les personnes à risque, et donc pour les femmes enceintes.

2. Recommandations vaccinales pendant la grossesse

Les recommandations actuelles consistent en l'administration d'une dose du vaccin contre la grippe saisonnière au cours de n'importe quel trimestre de la grossesse. Les femmes enceintes devraient être prioritaires pour recevoir le vaccin contre la grippe saisonnière. En France métropolitaine, la campagne de vaccination contre la grippe 2025-2026 est prévue du 14 octobre 2025 au 31 janvier 2026.

Le vaccin protège pour un seul hiver. En effet, la protection diminue avec le temps. De plus, les virus de la grippe se modifient d'année en année. C'est pourquoi, chaque année le vaccin est adapté. (70)

C. La Covid 19

1. Vaccins existants

Il existe différents types de vaccins utilisés contre la COVID-19 en France. On retrouve tout d'abord les vaccins à ARNm qui sont recommandés en priorité :

- *Comirnaty XBB.1.5®* (Pfizer-BioNTech) : c'est la version la plus récente du vaccin Pfizer, adaptée au sous-variant Omicron XBB.1.5. Elle est utilisée pour les campagnes de rappel.
- *Spikevax XBB.1.5®* (Moderna) : équivalent de Moderna adapté au même variant, également utilisé en rappel.

Ces vaccins à ARNm sont **les seuls recommandés pour les femmes enceintes**, en raison de leur profil de sécurité et d'efficacité démontrée.

On retrouve également une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas recevoir de vaccin à ARNm avec les vaccins à sous-unités protéiques :

- *Nuvaxovid®* (Novavax) : ce vaccin contient la protéine Spike recombinante du virus, combinée à un adjuvant pour renforcer la réponse immunitaire. Il peut être utilisé en primo-vaccination ou en rappel, notamment chez les personnes réticentes aux vaccins à ARNm. Ayant moins de recul, ces derniers ne sont pas recommandés en première intention chez les femmes enceintes mais ils ne sont pas contre-indiqués. (71)

2. Recommandations vaccinales pendant la grossesse

Les recommandations actuelles consistent en une dose de vaccin pendant la campagne de vaccination automnale, dès le 1er trimestre de grossesse.

Selon les recommandations du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), la conduite à tenir vis-à-vis de la vaccination contre la COVID-19 dépend de la situation :

- Avant une grossesse prévue : aucun délai n'est nécessaire entre une vaccination contre la COVID-19 (qu'il s'agisse d'un vaccin à ARNm ou à vecteur viral) et le début de la grossesse.
- Découverte d'une grossesse après la première dose : la seconde injection peut être administrée selon le schéma vaccinal recommandé, sans restriction liée au terme, y compris avant 10 semaines d'aménorrhée.

Concernant la Covid-19, les personnes les plus à risque de forme grave peuvent se faire vacciner 6 mois après leur dernière injection ou 3 mois après leur dernière infection à la Covid-19. (53)

Les vaccins contre la Covid-19 sont également pris en charge à 100 %.

D. Le VRS

1. Vaccins existants

Actuellement, un seul vaccin contre le VRS est autorisé pour une utilisation chez les femmes enceintes : *Abrysvo®* (Pfizer). Plusieurs vaccins sont en développement ou en phase clinique, mais non encore autorisés pour cette indication.

Le vaccin contre le VRS utilisé pour la vaccination maternelle contient une protéine de surface du virus VRS (prefusion) des deux sous-types différents, type A et type B, mais ne contient pas d'adjuvant. (72)

2. Recommandations

Comme vu précédemment, pour protéger les nourrissons pendant leur première saison de VRS, il existe deux options : la vaccination maternelle contre le VRS durant la grossesse ou l'immunoprophylaxie administrée à l'enfant dans sa première année de vie.

2.1. Vaccination maternelle

La direction générale de la Santé (DGS) a détaillé le calendrier et les options disponibles en France pour la campagne 2025-2026 d'immunisation des nouveau-nés et nourrissons contre les infections à virus respiratoire syncytial.

Le démarrage de cette troisième campagne est prévu à trois dates différentes :

- Le 1^{er} août 2025 pour la Guyane
- Le 1^{er} septembre 2025 pour la France métropolitaine, La Réunion, Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy
- Le 1^{er} octobre 2025 pour Mayotte

En ce qui concerne la protection des enfants exposés à leur première saison de circulation du VRS, la stratégie repose sur la vaccination maternelle contre le VRS avec *Abrysvo®* : il est à réaliser chez les femmes enceintes entre la 32^e et 36^e semaine d'aménorrhée à compter de la date du début de la campagne. L'efficacité d'immunisation de ce vaccin est observée à partir de 2 semaines après l'injection et jusqu'à 6 mois après l'accouchement.

Si la naissance intervient dans un délai de moins de 14 jours après la vaccination ou en cas de naissance prématurée, un rattrapage avec *Beyfortus®* est recommandé.

Pour les enfants nés avant le début de la campagne (entre février et août 2025), seule la stratégie reposant sur l'injection des anticorps monoclonaux est possible. (73)

Un délai de 14 jours entre la vaccination contre la bronchiolite et celle contre la coqueluche est recommandé. Le vaccin contre la bronchiolite peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe ou contre la Covid-19.

2.2. Immunoprophylaxie administrée au bébé

Pour cette campagne 2025-2026, les deux anticorps monoclonaux proposés sont *Beyfortus®* solution injectable seringue préremplie (nirsévimab) et *Synagis®* solution injectable (palivizumab).

Les recommandations pour les nourrissons sont les suivantes :

- Nés d'avril à septembre → administrer l'anticorps en octobre ou dès que possible après.
- Nés d'octobre à mars → administrer l'anticorps au cours de la première semaine après la naissance, idéalement à la maternité.

En ce qui concerne la protection des enfants exposés à leur première saison de circulation du VRS, la seconde stratégie repose sur l'immunisation du nourrisson par *Beyfortus®* ou *Synagis®*, sous réserve que la mère n'ait pas été vaccinée par *Abrysvo®* afin d'éviter les doubles immunisations. La durée de protection conférée par *Beyfortus®* est d'au moins 5 à 6 mois.

En cas de nouvelle grossesse chez une femme préalablement vaccinée contre les infections à VRS au cours d'une grossesse antérieure, il est recommandé de privilégier l'administration d'anticorps monoclonal chez le nouveau-né dès la naissance ou le nourrisson. (73)

La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administrée par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est inférieur à 5 kg et une dose unique de 100 mg administrée par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est supérieur à 5 kg. Le nirsevimab peut être administré en même temps que les vaccins habituels à une distance d'au moins 2,5 cm. (58)

Les nouveau-nés à terme, nés après 37 semaines de gestation, entre octobre et mars, dont la mère a reçu une dose de *Abrysvo®* au moins 14 jours avant l'accouchement, n'ont pas d'indication à recevoir le nirsevimab. (74)

Pour cette saison 2025-2026, trois médicaments sont commercialisés par l'Assurance maladie : le vaccin *Abrysvo®*, les deux anticorps monoclonaux : *Beyfortus®* (nirsévimab) et *Synagis®* (palivizumab).

En ce qui concerne le remboursement, le *Beyfortus®* possède un remboursement de 100 % à la maternité et de 30 % en ville (possibilité de prise en charge du reste par la

mutuelle). Le *Synagis®* a un remboursement de 100 % à l'hôpital et l'*Abrysvo®* possède un remboursement de 100 % pour toutes les femmes enceintes.

Beyfortus® et *Abrysvo®* sont disponibles en ville alors que *Synagis®* est uniquement disponible dans les établissements de santé et inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

2.3. Comment choisir entre les deux ?

Depuis juin 2024, la HAS souligne l'existence de plusieurs possibilités pour les parents.

En ce qui concerne leur efficacité, nous avons pu voir que les deux solutions sont quasiment identiques, sauf dans la durée. En effet, le vaccin maternel offre une protection au nouveau-né immédiate et durant les trois premiers mois. La protection diminue légèrement durant les 3 mois suivants. L'injection faite directement au nouveau-né est efficace six jours après et dure au moins cinq mois.

Le ministère de la Santé précise que ce sont les parents qui décident de la stratégie qui leur convient le mieux pour protéger leurs enfants, mais n'en priorisent pas une par rapport à l'autre. En effet, il n'existe pas d'étude démontrant la supériorité de l'un sur l'autre. (66)

E. Autres vaccins potentiellement recommandés

Même si certains vaccins ne font pas partie des recommandations données par l'OMS, les femmes enceintes peuvent, dans certains cas, être amenées à recevoir d'autres vaccins.

1. Vaccin contre l'hépatite B

Ce vaccin peut être indiqué pendant la grossesse si la femme enceinte est à risque d'expositions : professionnels de santé, partenaires infectés, usagers de drogues injectables...

Il s'agit de vaccins à virus inactivé donc il n'y aucun risque pour la patiente. Les vaccins existants sont *Engerix B®* et *HBVAXPRO®*. (75) (76)

2. Vaccin contre l'hépatite A

Ce vaccin peut être indiqué pendant la grossesse notamment si la femme enceinte voyage dans une zone endémique, est en contact avec un cas confirmé ou si a lieu une exposition professionnelle.

L'hépatite A peut être responsable d'accouchement prématuré et de complications gestationnelles.

Les vaccins utilisés sont des vaccins à virus inactivé : *Havrix®*, *Avaxim®* et *Vaqta®* (MSD). On retrouve également le *Twinrix®* (GSK) qui combine l'hépatite A et B. (75) (76)

3. Vaccin contre la rage

Ce vaccin est recommandé en prophylaxie pré-exposition si la patiente voyage dans une zone à risque avec accès limité aux soins, mais il est recommandé notamment pour la prophylaxie post-exposition après morsure par un animal suspect. En post-exposition, la vaccination est urgente et prioritaire, même pendant la grossesse.

Le vaccin contre la rage est également un vaccin inactivé donc sans risque, même si peu d'études ont été faites quant à l'utilisation chez la femme enceinte. Les vaccins existants sont le *Rabipur®* et le *Vaccin Rabique Pasteur®*. (75) (76)

4. Vaccin contre les infections à méningocoque (A-C-W-Y-B)

Ces vaccins sont indiqués pendant la grossesse en cas d'exposition à une épidémie de méningite. Ils sont également indiqués par suite d'un séjour en zone d'endémie, si la femme enceinte a une maladie chronique ou encore une immunodépression justifiant une protection accrue.

Ces vaccins inactivés sont donc utilisés si le bénéfice est jugé supérieur au risque. On retrouve le *NeisVac-C®* et le *Menjugate®* pour le méningocoque C, le *Nimenrix®*, le *MenQuadfi®* et le *Menveo®* pour les méningocoques A, C, W, Y (conjugués) et le *Bexsero®* et *Trumenba®* pour le méningocoque B. (75) (76)

5. Vaccin contre la typhoïde

Il s'agit d'une bactérie de la famille des salmonelles qui est transmise là aussi par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par des matières fécales. En fonction de la durée et des conditions du séjour, la vaccination est fortement conseillée chez les femmes enceintes qui ont prévu de voyager dans les zones à risques.

Il existe deux vaccins : le vaccin polysaccharidique injectable, le *Typhim Vi®*, qui est un vaccin inactivé et le vaccin oral vivant atténué, le *Vivotif®*. Ce dernier est contre-indiqué pendant la grossesse, si la femme enceinte doit se faire vacciner contre la typhoïde, elle doit impérativement se faire vacciner par le *Typhim Vi®*. (76) (77)

Partie 5 : Vaccins contre-indiqués pendant la grossesse

Les vaccins contre-indiqués durant la grossesse sont des vaccins vivants atténués, ce qui signifie qu'ils contiennent une version affaiblie du virus ou de la bactérie. Même si le risque réel pour le fœtus est faible, il existe un risque théorique de transmission au fœtus, c'est pourquoi ils sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte.

Les vaccins vivants atténués existants en France sont les suivants : (76) (78)

- Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) : *Priorix*® et *M-M-RVAXPRO*®. Ils sont indiqués chez les enfants et les adultes non immunisés.
- Vaccin contre la varicelle : *Varivax*® et *Varilrix*®. Ils sont indiqués chez les adultes non immunisés, notamment en période pré-conceptionnelle.
- Vaccin contre la fièvre jaune : *Stamaril*®, utilisé pour les voyageurs se rendant dans des zones endémiques.
- Vaccin BCG contre la tuberculose : *BCG SS*®
- Vaccin oral contre la typhoïde : *Vivotif*® est un vaccin vivant atténué. En cas de nécessité, on privilégie le vaccin injectable *Typhim Vi*®, qui est inactivé.
- Vaccin oral contre le choléra : *Dukoral*® est une forme particulière, contenant une bactérie inactivée associée à une toxine recombinante. Bien qu'il ne soit pas formellement un vaccin vivant, son usage pendant la grossesse est généralement évité, sauf nécessité absolue.
- Vaccin contre la dengue : *Qdenga*® et *Dengvaxia*® qui est un vaccin vivant atténué recombiné. Ce dernier est réservé aux personnes ayant déjà été infectées par la dengue, car il peut provoquer une forme grave de la maladie chez les personnes séronégatives.
- Vaccins contre le rotavirus (chez le nourrisson uniquement) : *Rotarix*® et *RotaTeq*®.
- Vaccin nasal contre la grippe : *Fluenz Tetra*®

I. Raisons des contre-indications

La principale raison de cette contre-indication est le risque théorique d'infection du fœtus, dû à la nature des vaccins vivants atténués. Ces vaccins contiennent des micro-organismes vivants, affaiblis pour ne pas provoquer de maladie chez les personnes en bonne santé. Cependant, pendant la grossesse, le système immunitaire de la femme est modifié, et le fœtus est immunologiquement immature, ce qui pourrait théoriquement permettre au virus ou à la bactérie atténuée de traverser le placenta et ainsi d'infecter le fœtus.

Ce risque est essentiellement théorique (très peu de cas documentés de complications), mais par principe de précaution, ils sont formellement contre-indiqués. (79)

II. Effets secondaires potentiels pour la mère et le fœtus

A. Chez la mère

Les vaccins vivants atténués ont des effets secondaires similaires aux vaccins inactivés sur le plan local et général : douleur, rougeur ou gonflement au point d'injection, fièvre légère... Ces vaccins peuvent dans de rares cas induire des infections atténuées chez la femme enceinte comme avec la fièvre jaune.

Cependant, ces vaccins ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse à cause du risque pour la mère, mais bien pour le risque théorique pour le fœtus.

B. Chez le fœtus

Les effets secondaires sont théoriques mais préoccupants. Par exemple, même s'il n'y a eu aucun cas confirmé de rubéole congénitale après vaccin, on sait que la rubéole peut provoquer des malformations congénitales en cas d'infection naturelle, donc on exclut le vaccin vivant atténué.

Il en est de même pour le vaccin contre la varicelle, on peut avoir un risque de syndrome de varicelle congénitale (malformations neurologiques, cutanées, etc.). En

pratique, avant une grossesse, il est recommandé de vacciner contre la varicelle toute femme sans antécédent clinique de la maladie. La conception doit cependant être différée d'au moins un mois après la vaccination. Toutefois, si une vaccination a été réalisée par inadvertance au cours de la grossesse, les données disponibles permettent de rassurer la patiente quant à l'absence de risque connu pour l'embryon ou le fœtus. Il n'est donc pas du tout recommandé ni nécessaire d'interrompre la grossesse. (80)

Il en est de même pour tout autre vaccin vivant atténué, s'il y a une vaccination par ces vaccins, l'interruption de la grossesse n'est pas à envisager. Il arrive même parfois que le vaccin contre la fièvre jaune soit recommandé en cours de grossesse si le voyage en zone endémique ne peut être reporté, tout dépend du bénéfice-risque. (81)

Partie 6 : Évaluation de la sécurité des vaccins administrés pendant la grossesse

La grossesse est une période assez particulière, car tout médicament ou vaccin administré peut potentiellement affecter à la fois la mère et le fœtus. L'évaluation de la sécurité vaccinale en grossesse vise ainsi à s'assurer que le vaccin ne présente aucun risque accru de complications telles que des fausses couches, des malformations ou des prématurités. Il doit également être efficace pour protéger la mère et/ou le bébé et ne doit perturber ni le déroulement de la grossesse, ni le développement fœtal.

I. Études cliniques et données de surveillance

A. La Covid 19

Les vaccins contre la Covid-19 ont été développés dans un délai exceptionnellement court comparé aux processus habituels de mise au point vaccinale, ce qui a suscité des interrogations quant à leur sécurité et leur efficacité.

Une revue systématique avec méta-analyse pour démontrer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la Covid-19 chez les femmes enceintes a été effectuée. Cette étude inclut 14 études observationnelles soit 362 353 femmes.

Huit études ont évalué les complications maternelles survenant pendant la grossesse chez les femmes vaccinées et non vaccinées. Une méta-analyse a été effectuée pour les critères de jugement suivants : complications composites de la grossesse, troubles hypertensifs et prééclampsie, décollement placentaire, thromboembolie, hémorragie post-partum, fièvre puerpérale et décès maternel. Aucune différence significative n'a été observée entre les femmes vaccinées et non vaccinées pour ces résultats.

Neuf études ont évalué les complications fœtales survenant pendant la grossesse chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées. Une méta-analyse pour les critères de jugement suivants a été réalisée : perte de grossesse, anomalies fœtales, petit pour l'âge gestationnel, retard de croissance intra-utérin, naissance prématurée, mortinaissance, liquide amniotique teinté de méconium,

admission en USI néonatale et encéphalopathie hypoxique ischémique. Aucune différence significative n'a été observée pour ces résultats entre les femmes vaccinées et non vaccinées. (82)

Une autre étude comprenant 514 013 femmes enceintes entre 18 et 50 ans a été effectuée. Cette étude a constaté une probabilité plus faible de donner naissance à un bébé de faible poids à la naissance, prématuré ou ayant un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes d'âge pour les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19 pendant la grossesse. Il n'y avait pas d'association entre la vaccination pendant la grossesse et la mortalité néonatale, le décès périnatal et la thromboembolie veineuse maternelle pendant la grossesse. (83)

Une étude Covapreg, qui est une cohorte prospective nationale dont le recrutement a été réalisé en ligne par auto-questionnaire, a recruté 938 femmes vaccinées contre la COVID-19 pendant leur grossesse. Parmi ces dernières, 132 ont déclaré avoir eu au moins un effet indésirable suite à la vaccination pendant la grossesse, soit 14,1 %, dont 7 ont atteint le seuil de « grave ». Elles ont rapporté 232 effets indésirables différents, dont la majorité étaient des troubles généraux et anomalies au site d'administration, tels que douleur au site de vaccination, asthénie, syndrome grippal... Parmi les effets indésirables recensés, sept ont été qualifiés de graves : quatre cas de contractions utérines ayant nécessité une hospitalisation et/ou un traitement tocolytique, une fausse couche, un accouchement prématuré et un cas de métrorragie. Ces événements ont été déclarés comme effets indésirables par les femmes elles-mêmes. D'autres cas de fausses couches ou naissances prématurées ont également été identifiés au sein de la cohorte, mais n'ont pas été rapportés spontanément comme des effets indésirables par les participantes. (84)

Toutes ces études n'ont pas mis en évidence de signaux d'alerte particuliers en cas de vaccination contre la COVID-19 pendant la grossesse. Ces résultats doivent rassurer les femmes enceintes quant à l'utilisation d'un vaccin contre la COVID-19 pendant la grossesse.

B. La grippe

Les vaccins antigrippaux inactivés présentent une bonne tolérance à tous les stades de la grossesse.

Une étude de cohorte menée aux États-Unis a comparé 52 856 nourrissons nés de mères vaccinées au premier trimestre à 373 088 nourrissons dont les mères n'avaient pas été vaccinées. Les résultats n'ont révélé aucun risque accru d'anomalies congénitales. Par ailleurs, chez la mère, l'administration d'un vaccin antigrippal inactivé trivalent et saisonnier au cours des deuxième et troisième trimestres s'est montrée immunogène et bien tolérée, sans effet indésirable notable. (85)

C. La coqueluche

La vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes est bien tolérée. Une revue des études de suivi conduite 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. Cette revue a identifié 1273 articles et inclus 22 études. Si une augmentation discrète du risque de chorioamniotite et d'hémorragie du post-partum a été enregistrée au cours de deux études, d'autres études ont, au contraire, montré la totale innocuité de la vaccination, y compris sur ces deux pathologies. (85)

Une autre étude de cohorte prospective a évalué la sécurité de la vaccination maternelle contre la coqueluche sur l'issue de la grossesse et de l'accouchement. Cette étude contenait 1 272 femmes enceintes nullipares en bonne santé.

Des 1272 femmes incluses dans cette étude, 80,1 % ont reçu la vaccination maternelle contre la coqueluche. Les femmes vaccinées avaient en moyenne 0,22 semaine de gestation plus longue à l'accouchement que les femmes non vaccinées. La vaccination maternelle contre la coqueluche n'était pas associée à une chorioamnionite, à une hypertension gestationnelle, à une prééclampsie ni à une naissance prématurée. Les risques de faible poids à la naissance et d'avoir un nourrisson petit pour l'âge gestationnel n'ont pas augmenté après la vaccination maternelle contre la coqueluche.

Ainsi, aucune association n'a été observée entre la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse et les issues défavorables de la grossesse, y compris l'admission en unité de soins néonatals, un faible score d'Apgar et la ventilation mécanique. (86)

D. Le VRS

Les données sont encore relativement récentes, le suivi à long terme des enfants vaccinés in utero est limité. Les études cliniques jusqu'à présent montrent un profil de sécurité satisfaisant, sans augmentation significative des complications graves chez les mères ou les nourrissons quand le vaccin VRS est administré pendant la grossesse, notamment en fin de deuxième ou troisième trimestre.

Un essai de phase III en double aveugle incluant des femmes enceintes entre 24 et 36 semaines de gestation a été mené dans 18 pays. Celles-ci ont été randomisées. (1 : 1) pour recevoir soit une dose unique de 120 µg d'un vaccin bivalent à base de protéine F de préfusion du VRS, soit un placebo. (74)

La majorité des réactions observées chez les femmes enceintes vaccinées étaient de nature bénigne à modérée. Les réactions locales, notamment la douleur au site d'injection, étaient plus fréquentes dans le groupe vacciné (41 %) que dans le groupe placebo (10 %). Les effets systémiques tels que les douleurs musculaires (27 % vs 17 %) et les céphalées (31 % vs 28 %) ont également été légèrement plus fréquents chez les personnes vaccinées. L'incidence globale des événements indésirables dans le mois suivant l'injection était comparable entre les groupes (13,8 % chez les vaccinées vs 13,1 % chez les placebo). De même, chez les nourrissons, les événements indésirables dans le mois suivant la naissance étaient similaires (37,1 % vs 34,5 %).

Les événements indésirables graves chez les mères jusqu'à six mois après l'injection étaient rares et répartis de manière similaire entre les deux groupes. Les plus fréquents étaient la prééclampsie (1,8 % vs 1,4 %) et le syndrome de détresse fœtale (1,8 % vs 1,6 %). Les taux de naissances prématurées étaient comparables (0,8 % dans le groupe vacciné vs 0,6 % dans le groupe placebo).

Quelques événements graves ont été jugés comme possiblement liés à l'injection : quatre dans le groupe vacciné (incluant travail prématuré, lupus, éclampsie, douleurs musculaires diffuses) et un dans le groupe placebo (décollement placentaire).

Un décès maternel a été rapporté dans le groupe vacciné, lié à une hémorragie post-partum et à un choc hypovolémique. Par ailleurs, le nombre de mortinassances était similaire entre les groupes : dix cas dans le groupe vacciné et huit dans le groupe placebo. Concernant les fausses couches lors de grossesses ultérieures, une a été observée chez une participante vaccinée, contre deux dans le groupe placebo. Chez les nourrissons et jeunes enfants, 17 décès ont été enregistrés jusqu'à l'âge de 24 mois : cinq dans le groupe vacciné (0,1 %) et douze dans le groupe placebo (0,3 %). (74)

De plus, une étude a évalué la sécurité du vaccin *Abrysvo* chez les femmes enceintes lors de la campagne française 2024-2025, en portant une attention particulière au risque de prématurité. À partir de la base nationale de santé couvrant 99 % de la population, plus de 29 000 femmes vaccinées ont été appariées à un nombre équivalent de femmes non vaccinées selon l'âge gestationnel, l'âge maternel, les antécédents de prématurité, la vaccination antigrippale et d'autres facteurs de risque. Aucun excès de risque significatif n'a été observé pour la prématurité, l'accouchement dans la semaine ou les trois semaines suivant la vaccination, la mortinassance, le petit poids de naissance, la césarienne, les complications maternelles ou cardiovasculaires, même chez les femmes vaccinées avant 32 semaines. Un léger excès de risque non significatif de prématurité est observé lorsque la vaccination survient avant 32 semaines d'aménorrhée.

Cette large étude ne met pas en évidence de problème majeur de sécurité d'*Abrysvo*® pendant la grossesse. Elle confirme la pertinence de la recommandation actuelle : vacciner entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée. (87)

On peut donc conclure de ces études qu'aucun problème de sécurité n'a été identifié.

II. Effets secondaires et risques potentiels

Les effets secondaires retrouvés lors des vaccinations chez la femme enceinte sont bénins et transitoires, similaires à ceux observés chez la population générale.

Comme citées précédemment, on retrouve notamment des réactions locales avec des douleurs, des rougeurs ou encore des indurations au point d'injection. On peut aussi retrouver quelques effets systémiques tels qu'une fièvre légère, de la fatigue, des céphalées ou des douleurs musculaires.

Il est très rare de retrouver des effets indésirables plus graves que ce soit pour la mère ou le fœtus.

Comme vu dans la partie précédente, les effets indésirables graves restent rares, sans augmentation significative par rapport aux groupes placebo.

Partie 7 : Controverses et réticences autour de la vaccination chez la femme enceinte

La vaccination chez la femme enceinte suscite parfois des réticences, malgré un consensus scientifique global sur son intérêt en santé publique. Ces réticences peuvent venir de la patiente elle-même, du professionnel de santé, ou de l'entourage. Nous allons voir ici les principales sources de controverses et les freins à la vaccination pendant la grossesse, ainsi que quelques pistes d'explication.

I. Couverture vaccinale

Pour la grippe, il y a un objectif de couverture vaccinale de 75 % pour la femme enceinte. En 2021, la couverture vaccinale était de 30,4 %. Même si l'objectif n'est pas atteint, il y a une hausse par rapport à 2016 où la couverture était de 7,4 %.

Concernant la coqueluche, l'objectif est également de 75 %. En 2024, 62,3 % des femmes ayant accouché ont été vaccinées pendant leur grossesse. La couverture vaccinale était de 43,4 % en 2023, il y a donc eu une nette augmentation. Cette dernière est sûrement due à l'épidémie de coqueluche qui a eu lieu en 2024. (88)

Pour la COVID-19, la couverture vaccinale était de 70 % début 2022. En comparaison, les femmes enceintes étaient nettement moins vaccinées que les femmes du même âge non enceintes, alors même qu'elles présentent un risque accru de développer des formes graves de la maladie. Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (Cnam et ANSM) a étudié la vaccination contre la COVID-19 des femmes enceintes en France et publié un rapport préliminaire faisant état de leur sous-vaccination. Au 6 janvier 2022, le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucune dose de vaccin s'élevait à 29,8% et le taux n'ayant pas reçu deux doses de vaccin atteint 39,4 %. L'analyse des données préliminaires du rapport EPI-PHARE met par ailleurs en exergue d'autres facteurs aggravants le taux de non-vaccination des femmes enceintes. Ce sont notamment l'âge où les femmes enceintes les plus jeunes sont les moins vaccinées. Ce taux atteint 41,3 % chez les 15-24 ans. On a également pu apercevoir que la « défavorisation » sociale était un facteur avec 34,3 % de femmes enceintes non vaccinées dans les communes

les plus défavorisées, contre 21,9 % dans celles les plus favorisées. (88) (89)

Concernant le vaccin contre le VRS introduit en France en septembre 2024, les premières estimations publiées par le groupement Epi-Phare estiment que un peu plus d'une femme enceinte sur 4 éligible a reçu le vaccin *Abrysvo* contre le virus respiratoire syncytial.

Au cours de cette première campagne de vaccination, menée du 15 septembre 2024 au 31 janvier 2025, 72 026 femmes ont été vaccinées parmi les 264 471 éligibles (c'est-à-dire celle ayant atteint 32 à 36 semaines d'aménorrhée), soit une couverture vaccinale de 27,2%. (90)

II. Principales causes des réticences à la vaccination

Nous allons nous baser essentiellement sur une étude qui a été menée par la HAS et qui a été validée en avril 2025. Cette étude se nomme : “*Grossesse et vaccination : quelles questions se posent les femmes ?*”

Cette enquête a été menée avec pour seul objectif de recueillir les interrogations et les préoccupations des femmes enceintes sur la vaccination pendant la grossesse. L'enquête, par questionnaire en ligne, a permis de recueillir les réponses de 74 personnes dont une provenant d'un homme. (91)

Dans un second temps nous essaierons de proposer des réponses aux principales questions posées.

A. Questionnements sur la vaccination pendant la grossesse

1. Inquiétudes liées à la sécurité du fœtus

Dans l'étude de la HAS d'avril 2025, on a demandé aux femmes enceintes quelles étaient les questions pour lesquelles elles aimeraient avoir des réponses concernant la vaccination. Sur les 74 personnes ayant répondu à l'enquête, 70 ont mentionné leurs doutes concernant la sécurité du vaccin : “risques”, “effets secondaires”, “danger” ou encore “complications” sont les mots qui sont le plus souvent utilisés. En effet on

retrouve certaines questions comme : « *Est-ce dangereux pour le fœtus ?* », « *Quels sont les possibles effets indésirables, risques pour ma grossesse ?* » ou encore « *J'ai peur d'une fausse couche. Ne puis-je pas recevoir ces vaccins en dehors de la grossesse ?* ». Les femmes enceintes ont montré que leur crainte principale concernait les effets directs du vaccin sur le développement du bébé. (91)

On retrouve également cette inquiétude dans une revue générale visant à explorer les obstacles et les facteurs facilitant la vaccination contre la grippe, la coqueluche et la COVID-19 pendant la grossesse publiée en mars 2023. Dix bases de données ont été consultées pour identifier des revues systématiques publiées entre 2009 et avril 2022. Les inquiétudes concernant la sécurité de la vaccination, en particulier pour le bébé en développement, constituaient un obstacle majeur. (92)

2. Manque de connaissances, d'informations ou de recommandations médicales claires

2.1. Manque d'informations et de recommandations

La grossesse est une période où les femmes sont particulièrement attentives à la santé, mais aussi plus vulnérables à l'hésitation si elles ne reçoivent pas des messages clairs, cohérents et rassurants de la part des professionnels de santé. Certaines femmes disent que leur médecin, sage-femme, gynécologue ou pharmacien n'ont pas recommandé activement la vaccination.

Les raisons expliquant la non-vaccination des femmes enceintes ont été particulièrement analysées dans le cadre de la vaccination contre la grippe. Selon les résultats de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) 2021, l'absence de proposition vaccinale ressort comme le principal motif, cité par 41,4 % des femmes concernées. De son côté, une enquête menée par IPSOS a également mis en évidence qu'environ 40 % des femmes enceintes n'avaient pas reçu de proposition de vaccination, et jusqu'à 50 % n'avaient pas bénéficié d'une prescription. (88)

Pour les vaccins contre la coqueluche et la Covid-19, l'absence de recommandation par les professionnels de santé est également un des principaux facteurs. (92)

On retrouve également cette notion de manque de recommandation médicale claire dans l'étude de la HAS d'avril 2025. En effet, parmi les questions que les femmes enceintes se posent sur la vaccination, on retrouve les mots : "recommandations", "conseils" ou encore "preuves scientifiques".

Voici quelques exemples de questions posées par les femmes enceintes : « *Avez-vous suffisamment de recul et suffisamment d'études sur cette vaccination pour pouvoir l'injecter sur une femme enceinte ?* » ou encore « *Pouvez-vous m'expliquer la balance bénéfices-risques afin que je puisse me décider ?* ».

Les femmes enceintes expriment un besoin fort d'obtenir des explications détaillées sur le fonctionnement des vaccins, ainsi que sur leurs effets potentiels pendant la grossesse et sur le développement de l'enfant.

Pour elles, l'accès à une information claire, précise et pédagogique constitue une condition essentielle à une prise de décision éclairée.

Le dialogue avec un professionnel de santé est perçu comme une ressource cruciale pour lever les doutes et répondre aux interrogations. Ainsi, la transmission cohérente d'informations validées scientifiquement, partagée de manière harmonisée par l'ensemble des professionnels de santé, apparaît comme un levier majeur pour réduire l'hésitation vaccinale pendant la grossesse. (91)

2.2. Manque de connaissances

Dans cette même enquête de la HAS d'avril 2025, on a demandé aux participantes : « *Savez-vous quelles sont les maladies pour lesquelles il existe un vaccin recommandé quand on est enceinte ?* »

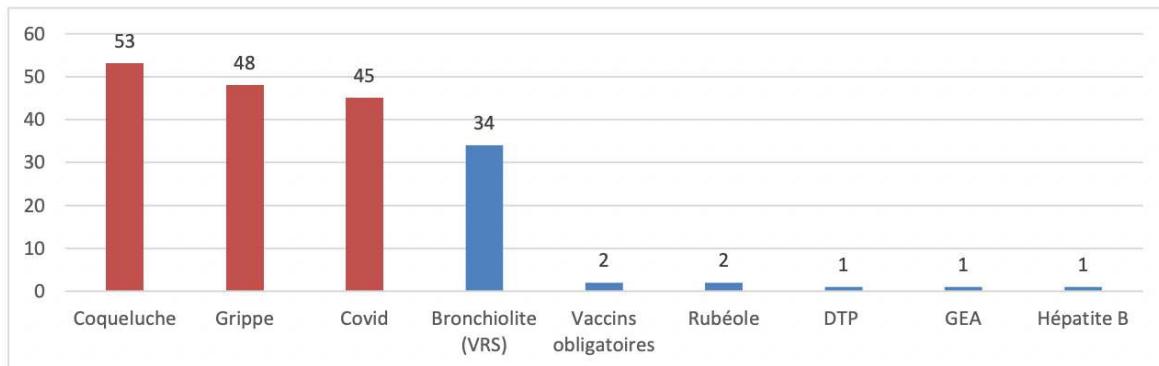


Figure 6 : Réponses obtenues à la question : “Savez-vous quelles sont les maladies pour lesquelles il existe un vaccin recommandé quand on est enceinte ?”

La coqueluche est l'infection la plus fréquemment associée à la vaccination pendant la grossesse.

Cette perception s'explique par les recommandations des professionnels de santé, qui insistent sur l'importance de ce vaccin pour protéger le nouveau-né dès la naissance.

La grippe et la COVID-19 sont également bien identifiées, en grande partie grâce à leur intégration dans les calendriers vaccinaux et à leur forte médiatisation, notamment lors des périodes hivernales ou en contexte pandémique.

En revanche, le virus respiratoire syncytial (VRS) reste peu connu, ce qui peut s'expliquer par l'introduction très récente de la vaccination contre cette infection dans les recommandations. Voici quelques exemples de questions posées par les participantes concernant le VRS : « *On ne m'a jamais parlé du vaccin contre le VRS, est-ce vraiment nécessaire ?* » – « *Si mon bébé peut être protégé avec Beyfortus® après la naissance, pourquoi faire le vaccin enceinte ?* ».

On a également demandé aux participantes la question suivante : « *Pensez-vous que la vaccination pendant la grossesse est proposée pour protéger votre enfant à naître ? Pour vous protéger ? Pour protéger les deux ? Vous ne savez pas* »

A cette question, 63 ont répondu que c'était pour protéger l'enfant et la mère. Cependant, 4 ont répondu que c'était uniquement pour protéger la mère, 4 autres ont répondu que ça protégeait uniquement l'enfant et 3 ne savaient pas répondre à la question.

Cela montre que même si la majorité des participantes sont conscientes que la vaccination protège la mère et l'enfant, il reste quand même une partie des personnes qui manquent de connaissance à ce sujet.

3. Doutes sur l'utilité et l'efficacité du vaccin

Dans la revue générale publiée en mars 2023, les doutes sur l'efficacité du vaccin étaient fréquents, et peuvent être liés à l'influence à la fois du faible risque perçu de la maladie et des avantages non perçus de la vaccination. (92)

Dans l'étude de la HAS d'avril 2025, on retrouve également cette question sur l'utilité et l'efficacité de la vaccination. Les mots principalement retrouvés sont : "bénéfices", "utilités", "protection", "efficacité" ou encore "intérêt".

Les questions montrent un besoin de comprendre l'utilité des vaccins pendant la grossesse, notamment en termes de bénéfices pour la mère et le bébé, et d'efficacité à protéger contre les maladies. Par exemple, on retrouve comme question : « *En quoi ce vaccin est utile à faire durant la grossesse spécialement ?* » ou « *Quels sont les bénéfices pour l'enfant à naître ? En d'autres termes, le bébé gardera-t-il des anticorps à la naissance ?* ».

Cela nous permet de nous apercevoir que les femmes enceintes ont besoin de preuves réelles et qu'elles doutent sur l'efficacité. L'hésitation vaccinale semble liée à un manque de compréhension sur les bénéfices et à une perception incertaine de l'efficacité des vaccins. (91)

4. Fenêtre d'administration

Les répondantes semblent également avoir des questions sur le moment de vaccination. Elles veulent savoir à quel stade de la grossesse la vaccination est la plus sûre et la plus efficace. On retrouve les questions suivantes : « *À quel trimestre le vaccin est-il le plus sûr pour le fœtus ?* » ou « *Quels vaccins dois-je faire/refaire et quand ??* ».

Les femmes enceintes expriment avoir besoin d'informations claires concernant les raisons de la vaccination ainsi que les périodes les plus appropriées pour la réaliser. Elles souhaitent s'assurer que le vaccin soit administré au moment optimal afin de maximiser son efficacité tout en réduisant au minimum les risques éventuels.

5. Questionnement sur une éventuelle alternative à la vaccination

On remarque plusieurs questions au sujet des alternatives à la vaccination maternelle telles que « *Pourquoi ne pas vacciner uniquement le bébé à la naissance ?* », « *La vaccination des proches est-elle plus efficace que celle de la mère ?* », « *Pourquoi faire la vaccination enceinte et pas après l'accouchement ?* » ou « *Quand une alternative pour le nouveau-né existe, vaut-il mieux le vaccin pour la femme enceinte ou l'immunisation du nouveau-né ?* ».

6. L'influence contextuelle

Cette notion n'a pas été relevée dans l'étude de la HAS de 2025 car ce thème n'a pas été abordé. Selon la revue générale de mars 2023, on a pu souligner une différence du taux de vaccination en fonction du statut socio-économique individuel ou régional. L'appartenance à une origine ethnique noire ou hispanique, ainsi qu'un statut socio-économique défavorisé, qu'il soit individuel ou lié au contexte régional, ont été identifiés comme des facteurs freinant l'accès ou le recours à la vaccination contre la COVID-19, la grippe et la coqueluche. (92)

L'éducation comme prédicteur de la vaccination a été étudiée mais sans lien de corrélation avéré, une seule revue ayant cité le faible niveau d'éducation comme un réel obstacle à la vaccination.

L'âge plus avancé, le fait d'avoir un emploi et d'être marié sont apparus comme des facteurs prédictifs positifs de la vaccination.

Au niveau des facteurs contextuels, être informé d'une politique nationale de soutien à la vaccination multiplie par trois la probabilité de se faire vacciner. Par ailleurs, l'accessibilité et la facilité d'accès (commodité) figuraient également parmi les principaux leviers identifiés. À l'inverse, certains obstacles comme le manque de commodité ou l'adhésion à des théories du complot ont été fréquemment mentionnés dans la littérature comme des freins à la vaccination. (92)

B. Focus sur les participantes les plus hésitantes

On a recueilli les doutes et les hésitations des participantes ayant un positionnement plus dans le “non” vis-à-vis des vaccinations pendant la grossesse.

1. Perception d'une responsabilité pesant uniquement sur la femme enceinte

Certaines femmes s'interrogent sur la nécessité de se faire vacciner spécifiquement pendant la grossesse, estimant que d'autres alternatives pourraient être envisagées. Voici quelques exemples de commentaires des femmes ayant participé au questionnaire : « *Il me semble étrange de commencer une fois enceinte.* » ou « *Pourquoi faire la vaccination enceinte et pas après l'accouchement ?* »

2. Méfiance et besoin de preuves scientifiques

Les commentaires recueillis révèlent que certaines femmes enceintes perçoivent les discours scientifiques comme instables ou contradictoires, ce qui alimente leur incertitude.

Le manque de recul sur certains vaccins récents, en particulier ceux contre la COVID-19, constitue un frein important à l'adhésion. Ces femmes expriment un besoin fort de preuves scientifiques, tant sur la sécurité vaccinale pour le fœtus que sur la légitimité même de la vaccination pendant la grossesse. Les divergences de position entre professionnels de santé et l'évolution des recommandations au fil du temps tendent à accentuer leur hésitation sur la vaccination pendant la grossesse. Voici quelques exemples de commentaires laissés : « *Avoir des résultats fiables, et que tous aient le même avis.* », « *Pourquoi change-t-on les recommandations régulièrement ?* », « *Peu de recul par rapport à la vaccination du COVID.* » ou encore « *Est-on certain que cela n'a aucun impact sur le bébé ?* »

3. Les effets secondaires

Comme vu précédemment, la peur des effets indésirables est le principal frein identifié à la vaccination pendant la grossesse. Voici les commentaires rédigés par les participantes : « *J'ai peur d'une fausse couche. Ne puis-je pas recevoir ces vaccins en dehors de la grossesse ?* », « *Le risque de la maladie sur le développement du bébé.* » ou « *Y a-t-il un risque d'accouchement prématuré après une vaccination ?* »

Les femmes enceintes craignent principalement les effets indésirables concernant le bébé.

4. La confiance et l'information

Voici les commentaires rapportés par les participantes : « *On me dit souvent qu'à leur époque, il n'y avait pas de vaccin et que tout se passait bien.* », « *Je reproche aux professionnels de santé de ne pas avoir proposé toutes les alternatives.* » ou encore « *J'ai fait mes propres recherches et aussi avec les expériences de mes copines, je me suis fait ma propre idée.* »

Certaines femmes privilégiennent les avis de leur entourage ou leurs propres recherches personnelles au détriment des recommandations médicales officielles. Elles expriment également une forme de frustration face à ce qu'elles perçoivent comme un manque d'alternatives proposées, notamment concernant la prévention de la bronchiolite et l'usage des anticorps monoclonaux.

C. Aide à la prise de décision

On a demandé aux femmes de répondre à la question suivante : “*Qu'est-ce qui vous aiderait pour prendre une décision avec votre médecin ou votre sage-femme concernant la vaccination pendant la grossesse ?*”

- 31 personnes ont répondu que **l'information** et **l'explication** étaient essentielles. Les femmes enceintes souhaitent obtenir des explications claires

sur le fonctionnement des vaccins et leurs éventuels effets sur la grossesse et l'enfant. L'accès à une information fiable et scientifiquement validée, partagée de manière cohérente par les professionnels de santé, apparaît essentielle pour guider leur décision. La relation de confiance et la transparence du discours constituent des leviers majeurs pour réduire les hésitations vaccinales.

- 25 personnes ont répondu avoir besoin d'informations sur le rapport **bénéfices-risques**. La vaccination est envisagée comme un choix nécessitant une évaluation attentive de la balance bénéfices/risques. Les femmes enceintes expriment un besoin de transparence, craignant parfois une minimisation des risques. Cette perception peut générer des hésitations, la vaccination étant perçue comme une possible prise de risque à mettre en balance avec ses avantages.
- 22 personnes ont répondu avoir besoin de **preuves scientifiques** : “Des chiffres et des études, des flyers avec des informations sur chaque vaccin.”, “Avoir des preuves scientifiques d'efficacité et de sécurité bien expliquées par mon professionnel de santé.”
- 7 personnes ont parlé de **confiance**. La confiance accordée au corps médical constitue un déterminant majeur dans la décision vaccinale. Lorsqu'elle est solide, l'adhésion aux recommandations se fait plus aisément ; en revanche, lorsqu'elle est fragilisée, elle suscite une demande accrue de preuves concrètes et de cohérence dans les discours des professionnels. Dans ce contexte, une communication transparente et harmonisée entre les différents acteurs de santé apparaît essentielle pour préserver et renforcer ce climat de confiance.

D. Rôle central des professionnels de santé

1. Une position de confiance privilégiée

Dans l'étude de la HAS d'avril 2025, on a demandé aux femmes enceintes : “*Si vous deviez chercher de l'information sur la vaccination pendant la grossesse, où iriez-vous la chercher ?*”. Parmi les 5 choix proposés il y avait : “auprès des professionnels de

santé”, “site d’information sur la vaccination”, “auprès de mes amis ou ma famille”, “l’intelligence artificielle” et “les réseaux sociaux”.

Sur les 74 personnes ayant répondu, aller chercher des informations auprès des professionnels de santé était le choix 1 pour 47 d’entre elles et le choix 2 pour 26 d’entre elles. Les professionnels de santé sont donc les sources d’information privilégiées. Les professionnels de santé (sage-femmes, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens) restent la source d’information principale. Ces derniers sont perçus comme des référents de confiance, capables d’apporter des réponses claires et validées scientifiquement.

Voici quelques exemples de commentaires laissés par les femmes lors de cette question : *“Une discussion avec la personne qui prend en charge ma grossesse et non pas une simple brochure seule”* ou encore *“Avoir des preuves scientifiques d’efficacité et sécurité bien expliquées par mon professionnel de santé”*.

Avoir accès à des données scientifiques précises et des explications personnalisées permettant de saisir la balance bénéfices/risques conforte les femmes à se tourner vers un professionnel de santé. Ces professionnels de santé ne sont ainsi pas uniquement perçus comme de simples transmetteurs d’informations, mais également comme des médiateurs chargés d’adapter leur discours et de répondre aux interrogations des patients.

2. Les professionnels de santé concernés

On a également posé aux femmes enceintes la question suivante : *“Auprès d’un professionnel de santé, lequel ou lesquels solliciteriez-vous ?”*.

Sur les 74 personnes interrogées :

- 58 solliciteraient une sage-femme
- 52 solliciteraient un gynécologue obstétricien
- 44 solliciteraient un médecin généraliste
- 20 solliciteraient un pharmacien

- 19 solliciteraient un professionnel de la maternité
- 11 solliciteraient la protection maternelle et infantile (PMI)

La hiérarchie des sources d'information met en évidence une prédominance des sages-femmes et des gynécologues, perçus comme les principaux référents du suivi de grossesse. Leur position centrale les place au cœur des décisions de santé maternelle, en particulier concernant la vaccination. L'analyse souligne que la confiance accordée aux professionnels de santé constitue un facteur déterminant dans le choix vaccinal. Les femmes enceintes s'appuient d'abord sur les praticiens directement impliqués dans leur suivi (sage-femme et gynécologue), tandis que d'autres acteurs tels que le médecin généraliste, le pharmacien ou la PMI interviennent surtout en complément, dans un rôle de conseil ponctuel. (91)

3. Nouvelles missions du pharmacien

3.1. La vaccination

Depuis mars 2021, via le décret n° 2021-248 du 4 mars 2021, les pharmaciens d'officine ont été autorisés à prescrire et administrer les vaccins contre la COVID-19, y compris pour les personnes à risque comme les femmes enceintes. De même pour la grippe, les compétences vaccinales des pharmaciens ont été étendues dans les campagnes récentes.

Depuis l'arrêté du 8 août 2023, les sages-femmes, les infirmiers et les pharmaciens, sous réserve d'une formation préalable, peuvent prescrire et administrer l'ensemble des vaccins mentionnés dans le calendrier des vaccinations en vigueur, à l'exception des vaccins vivants atténués chez les personnes immunodéprimées. Les pharmaciens ne peuvent vacciner et prescrire qu'à partir de 11 ans.

La vaccination contre le virus respiratoire syncytial (VRS) avec les vaccins *Abrysvo®* et *Arexvy®* fait désormais l'objet de recommandations dans le calendrier vaccinal 2024. Il est donc également possible pour les sages-femmes, les infirmiers et les pharmaciens de prescrire et d'injecter ces vaccins, dans le respect des recommandations en vigueur. (93)

3.2. L'entretien femme enceinte

Depuis 2022, les pharmaciens peuvent officiellement pratiquer des entretiens pharmaceutiques spécifiques pour la femme enceinte, notamment autour de la vaccination (grippe, coqueluche, COVID-19, VRS).

L'objectif de cet entretien est de renforcer la prévention et l'adhésion vaccinale en informant la femme enceinte sur les bénéfices, la sécurité et l'efficacité des vaccins.

Cet entretien permet également d'aborder d'autres thèmes que la vaccination tels que l'alimentation ou encore l'automédication.

Malheureusement cet entretien est encore peu généralisé. Il dépend de la formation, de la motivation et du temps des pharmaciens.

III. Stratégies pour améliorer la vaccination

A. Améliorer l'information et la communication

1. Former et sensibiliser les soignants

Pour permettre une bonne transmission des informations aux patientes, il est important pour les professionnels de santé de se former régulièrement.

Les recommandations évoluent régulièrement et, sans formation continue, il y a un risque de retard d'information ou de discours contradictoires entre soignants. La mise à jour régulière assure une cohérence dans les messages transmis à toutes les patientes.

Il existe différentes façons de se former, tout d'abord, il y a une formation initiale. Les médecins, sages-femmes, pharmaciens, infirmiers reçoivent une formation de base en vaccinologie et santé maternelle durant leurs études. Mais il existe surtout des formations continues obligatoires. En effet, en France, les professionnels de santé ont l'obligation de participer au Développement Professionnel Continu (DPC).

Par exemple, Santé Académie propose la formation suivante “Prescrire la vaccination de la femme enceinte à l’officine (EPP Audit Clinique)”. Cette formation est destinée aux pharmaciens, en e-learning avec audit clinique, pour prescrire et administrer les vaccins recommandés chez la femme enceinte. (94)

On peut également retrouver des outils pratiques ou des guides tels que les guides actualisés, des fiches pratiques ou des outils de communication publiés régulièrement par la HAS et Santé publique France. Des revues professionnelles existent également comme *Prescrire*, le *Moniteur des pharmacies* ou *Revue sage-femme*.

Il est également important de favoriser les échanges interprofessionnels (médecin, sage-femme, pharmacien...) pour harmoniser les pratiques.

2. Optimiser les outils d’information

Les données issues d’analyses d’intervention montrent que des supports d’information adaptés aux minorités ethniques, tels que des brochures personnalisées, permettent de réduire les inégalités de vaccination liées à l’origine ethnique. (92)

3. Stratégies organisationnelles

La mise à disposition de moyens de transport vers les centres de vaccination s’est révélée être une intervention efficace, renforçant l’idée que l’accessibilité matérielle constitue un facteur facilitant important. (92)

De plus, maintenant que les pharmaciens peuvent vacciner à l’officine, cela permet de faciliter leur vaccination. On a une acceptabilité renforcée avec une large amplitude horaire, la possibilité de vaccination sans prise de rendez-vous. Cela permet à la femme enceinte de se faire vacciner rapidement, sans délais ni contraintes logistiques. De plus, les pharmacies sont souvent plus proches du domicile que les centres médicaux. Cela réduit ainsi les obstacles liés à la mobilité.

B. Réponses aux principales questions posées

On a donc pu remarquer que les interrogations les plus fréquentes des femmes enceintes concernaient principalement la sécurité, le manque d'information, le manque de recul, le besoin de preuves scientifiques, de résultats d'études ainsi que l'efficacité.

La demande de preuves scientifiques est particulièrement marquée, les femmes exprimant le besoin d'accéder à des données concrètes, à des résultats d'études ainsi qu'à des retours d'expérience. Cette exigence vise à légitimer la pertinence des vaccins et à lever les inquiétudes liées à leurs effets, que ce soit à court ou à long terme.

Suite aux réponses de ce questionnaire, la HAS a mis en place un tableau récapitulatif sur les vaccins recommandés pendant la grossesse. (Annexe 1)

Étant donné que les professionnels de santé sont les principaux acteurs de la communication des informations, j'ai réalisé un flyer à leur destination pour les aider à répondre aux principales questions des femmes enceintes. (Annexe 2)

Conclusion

La vaccination de la femme enceinte constitue aujourd’hui un enjeu majeur de santé publique, tant pour la protection de la mère que pour celle de l’enfant à naître. Face aux risques accrus de complications infectieuses pendant la grossesse, la vaccination apparaît non seulement comme un moyen sûr et efficace de prévention, mais aussi comme un levier essentiel pour réduire la morbi-mortalité maternelle et néonatale.

Les données scientifiques actuelles confirment les bénéfices des vaccins recommandés pendant la grossesse, en particulier contre la grippe, la coqueluche, la COVID-19 et plus récemment le VRS. Ces vaccins permettent non seulement de protéger la femme enceinte contre des formes sévères de maladie, mais également de transmettre une immunité passive au nouveau-né, particulièrement vulnérable durant les premiers mois de vie.

Cependant, malgré des recommandations claires émises par les autorités de santé, les couvertures vaccinales restent insuffisantes dans de nombreux pays, souvent en raison de freins multiples : manque d’information, hésitation vaccinale, absence de recommandation directe de la part des professionnels de santé, ou encore inégalités d'accès aux soins.

Il apparaît donc nécessaire de renforcer les stratégies de communication, d'éducation et de formation, tant auprès des patientes que des soignants, afin d'augmenter l'adhésion à la vaccination durant la grossesse. Promouvoir une approche centrée sur la confiance, la pédagogie et la proximité permettra, à terme, de faire de la vaccination un réflexe intégré au parcours de soins prénatal.

Vacciner la femme enceinte ne constitue pas uniquement une mesure de prévention médicale, mais représente un choix éclairé, appuyé par des données scientifiques solides, qui contribue directement à la protection simultanée de la mère et de son enfant.

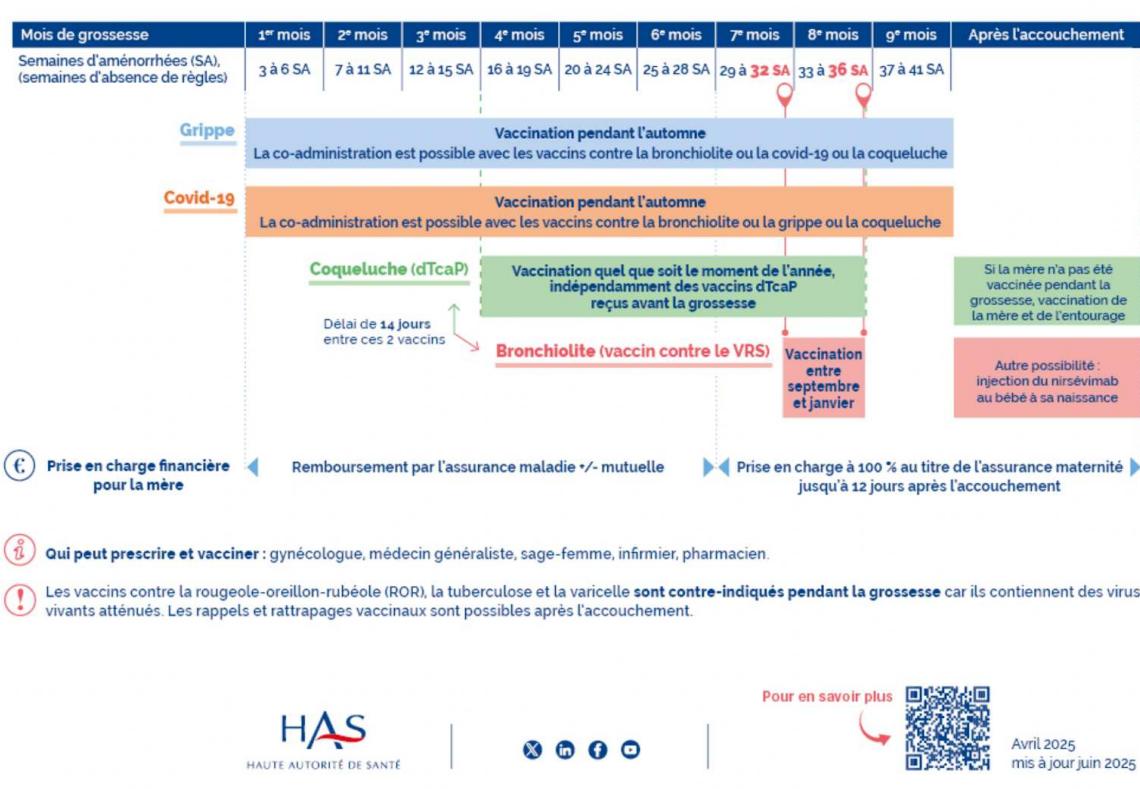
Pourtant, malgré les recommandations émises par les autorités sanitaires, la couverture vaccinale chez les femmes enceintes varie fortement d'un pays à l'autre.

Par exemple, en 2020, aux États-Unis, 61,2 % des femmes enceintes étaient vaccinées contre la grippe saisonnière, un taux deux fois plus élevé qu'en France sur la même période. De même, l'Espagne et le Royaume-Uni affichent également des taux de couverture élevés pour la coqueluche et la grippe chez cette population. Ces écarts soulignent l'importance de comprendre les facteurs qui favorisent ou freinent l'adhésion à la vaccination pendant la grossesse. (95)

Annexes

Annexe 1 : Vaccinations recommandées chez la femme enceinte

Vaccinations recommandées chez la femme enceinte



Annexe 2 : Flyer destiné aux professionnels de santé : partie 2-3-4

LES ENJEUX DE LA VACCINATION

POUR PROTÉGER LA MÈRE

La femme enceinte est plus vulnérable aux infections car sa réponse immunitaire est modulée pour tolérer le fœtus, ce qui affaiblit certains mécanismes de défense. De plus, les changements hormonaux, respiratoires et cardiovasculaires augmentent le risque et la gravité de certaines infections comme la grippe ou la COVID-19.

POUR PROTÉGER LE BÉBÉ

Le bébé est plus vulnérable aux infections car son système immunitaire est immature à la naissance. De plus, il n'a pas encore reçu tous ses vaccins et dépend des anticorps maternels pour se défendre. Vacciner la femme enceinte permet de protéger le bébé indirectement : les anticorps produits par la mère traversent le placenta et offrent au nouveau-né une immunité passive temporaire, surtout contre des infections graves comme la grippe, la coqueluche, le VRS ou la COVID-19.



LES VACCINS RECOMMANDÉS PAR L'OMS



LA **COQUELUCHE** : 1 dose entre la 16ème et 36ème semaines d'aménorrhée (de préférence entre la semaine 24 et 32)

LA **GRIPPE** : 1 dose pendant l'automne

LA **COVID-19** : 1 dose pendant l'automne

LE **VRS** (Virus Respiratoire Syncytial) : une dose entre la 32ème et 36ème semaine d'aménorrhée à compter de la date du début de la campagne. Autre possibilité : injection d'un anticorps monoclonal au bébé à sa naissance (le nirsévimab).

Il est possible de co-administrer les vaccins le même jour, sauf pour la coqueluche et le VRS où il faut un délai de 14 jours entre ces 2 vaccins.

Tous ces vaccins sont pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie.

DONNÉES DE SÉCURITÉ VACCINALE

COQUELUCHE : Une étude sur plus de 1,4 million de femmes vaccinées pendant la grossesse n'a pas montré d'augmentation significative des événements indésirables maternels ou fœtaux.¹

GRIPPE : Chez 52 856 nourrissons de mères vaccinées comparés à 373 088 non vaccinés, aucun risque accru d'anomalies congénitales n'a été observé. Le vaccin s'est montré immunogène et bien toléré chez la mère.²

COVID-19 : Une revue de 14 études (362 353 femmes) n'a trouvé aucune différence significative entre vaccinées et non vaccinées pour les complications maternelles (prééclampsie, hémorragie, décès) ou fœtales (perte de grossesse, prématurité, anomalies).³

VRS : La vaccination avec Abrysvo® sur la saison 2024/2025 (32-36 SA) n'a montré aucun risque significatif pour la prématurité, la mort-né, le petit poids de naissance ou les complications maternelles.⁴

1- Vigen-Bonnet S et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. 2020.
2- Olsen E et al. First Trimester Influenza Vaccination and Risks for Major Structural Birth Defects in Offspring. 2017.
3- Tormen M et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccine in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. 2022.
4- Gabet A et al. Maternal and Neonatal Outcomes After Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccination During Pregnancy: Analysis From the 2024-2025 Immunization Campaign in France. 2025.

Annexe 3 : Flyer destiné aux professionnels de santé : partie 5-6-1

BÉNÉFICES CLINIQUES DÉMONTRÉS

COQUELUCHE : deux études montrent que l'on retrouve 80 % de réduction des cas confirmés chez les nourrissons de moins de 3 mois et 60 % de réduction des formes sévères chez ceux de moins de 2 mois.⁵

GRIPPE : Dans la population générale, l'efficacité varie selon les études, se situant généralement entre 35 % et 65 %.⁶

COVID-19 : Une étude publiée en 2022 montre que les nourrissons dont la mère a été vaccinée pendant la grossesse ont 61 % moins de risques d'être hospitalisés pour la Covid-19.⁷

VRS : une étude clinique a démontré que chez des nourrissons nés de mères vaccinées avec Abrysvo, le risque d'infections respiratoires basses sévères dû au VRS a été réduit de 81,8 % à 90 jours et de 69,4 % à 180 jours après la naissance, par rapport au placebo.⁸



Les questions que se posent les femmes enceintes

« Est-ce que la vaccination peut être dangereuse pour mon bébé ? » : Les études de cohorte et les méta-analyses internationales confirment l'absence de risque tératogène, obstétrical ou néonatal. Les vaccins inactivés utilisés sont sûrs et bien tolérés.

« Quels sont les bénéfices pour l'enfant à naître ? » : Plusieurs études observationnelles ont démontré une réduction significative des hospitalisations et des formes sévères chez les nourrissons nés de mères vaccinées.

« Ne vaut-il pas mieux attendre après l'accouchement ? » : La vaccination pendant la grossesse protège la mère des formes graves et des infections autour de l'accouchement. Elle transmet aussi des anticorps au bébé via le placenta, le protégeant avant qu'il puisse être vacciné lui-même. Reporter l'immunisation limite cette double protection.

POURQUOI VACCINER LA FEMME ENCEINTE ?



PROTÉGER 2 VIES EN UN SEUL GESTE

5- Nguyen et al. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. 2022.
6- Rovine et al. Maternal Vaccination and Infant Influenza and Pertussis. 2021.
7- Ethier de Walid et al. La vaccination des femmes enceintes : un outil majeur de prévention pour les enfants. 2023.
8- Helissa KB et al. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged 6 Months. 2022.
8- FDA. FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants. 2023.

CLERBOUT NINON - Novembre 2025

99

Bibliographie

1. Lachâtre M, Anselem O, Rouveix E, Bouvet E, Charlier C. Vaccinations chez la femme enceinte : actualités. *Presse Médicale Form.* 1 avr 2024;5(2):108-13.
2. ANSM [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Dossier thématique - Vaccination et grossesse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/vaccination-et-grossesse>
3. Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. Les vaccins anti-COVID-19 et la grossesse [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/4c13d3b8-bc11-413c-b878-ce682b733048/content>
4. Canada A de la santé publique du. Immunisation durant la grossesse et l'allaitement : Guide canadien d'immunisation [Internet]. 2007 [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres/page-4-immunisation-durant-grossesse-allaitement.html>
5. Vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Vaccins>
6. Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine.* 31 août 2010;28:C2-13.
7. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/#resume-reactions-immunitaires>
8. Vaccins et vaccinations · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
9. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol.* févr 2021;21(2):83-100.
10. Shukla VV, Shah RC. Vaccinations in Primary Care. *Indian J Pediatr.* 1 déc 2018;85(12):1118-27.
11. Roncier M. Situation de la vaccination en France et rôle du pharmacien d'officine dans l'amélioration de la couverture vaccinale. *Sciences pharmaceutiques.* 3 sept 2014;154.
12. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine.* 20 déc 2016;34(52):6655-64.
13. Canada A de la santé publique du. Immunologie et vaccinologie de base : Guide canadien d'immunisation [Internet]. 2007 [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-14-immunologie-vaccinologie-base.html>

14. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2019;36(1):74-81.
15. ANSM [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Nos missions - Les vaccins. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-vaccins/p/les-vaccins-2>
16. untitled [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
17. How vaccines work [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://vaccination-info.europa.eu/en/about-vaccines/how-vaccines-work>
18. Vaccins et vaccination : qu'est-ce que la vaccination ? [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
19. Comprendre les bénéfices de la vaccination [Internet]. 2023 [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Les-objectifs-de-la-vaccination/Comprendre-les-benefices-de-la-vaccination>
20. About vaccines [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://vaccination-info.europa.eu/en/about-vaccines>
21. Benefits of vaccination [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://vaccination-info.europa.eu/en/about-vaccines/benefits-vaccination>
22. Fuhler GM. The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1 févr 2020;44-45:101671.
23. Mor G, Cardenas I. REVIEW ARTICLE: The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425-33.
24. Genebrier S, Tarte K. Un exemple de tolérance : l'immunologie de la grossesse. *Rev Rhum Monogr.* 1 févr 2021;88(1):8-12.
25. Les infections bactériennes pendant la grossesse [Internet]. [cité 26 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/infections/infections-bacteriennes>
26. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and Susceptibility to Infectious Diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013(1):752852.
27. Messina A, Mariani A, Brandolisio R, Tavella E, Germano C, Lipari G, et al. Candidiasis in Pregnancy: Relevant Aspects of the Pathology for the Mother and the Fetus and Therapeutic Strategies. *Trop Med Infect Dis.* mai 2024;9(5):114.
28. Mockridge A, MacLennan K. Physiology of pregnancy. *Anaesth Intensive Care Med.* 1 juin 2022;23(6):347-51.
29. Hussain T, Murtaza G, Kalhoro DH, Kalhoro MS, Yin Y, Chughtai MI, et al. Understanding the Immune System in Fetal Protection and Maternal Infections during Pregnancy. *J Immunol Res.* 2022;2022(1):7567708.

30. Cervantes O, Cruz Talavera I, Every E, Coler B, Li M, Li A, et al. Role of hormones in the pregnancy and sex-specific outcomes to infections with respiratory viruses. *Immunol Rev.* 2022;308(1):123-48.
31. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav.* 1 août 2012;62(3):263-71.
32. Habak PJ, Carlson K, Griggs J. Urinary Tract Infection in Pregnancy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 12 oct 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>
33. Chandra M, Paray AA. Natural Physiological Changes During Pregnancy. *Yale J Biol Med.* 29 mars 2024;97(1):85-92.
34. Briller JE, Aggarwal NR, Davis MB, Hameed AB, Malhamé I, Mahmoud Z, et al. Cardiovascular Complications of Pregnancy-Associated COVID-19 Infections. *JACC Adv.* août 2022;1(3):100057.
35. Sohn Y, Choi HK, Yun J, Kim EH, Kim YK. Clinical Characteristics and Risk of Hypoxemia Development in Women Infected with SARS-CoV-2 during Pregnancy. *Yonsei Med J.* janv 2024;65(1):27-33.
36. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 1 mai 2020;222(5):415-26.
37. Albrecht M, Arck PC. Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Front Immunol* [Internet]. 31 mars 2020 [cité 30 sept 2025];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00555/full>
38. Gervassi AL, Horton H. Is Infant Immunity Actively Suppressed or Immature? *Virol Res Treat.* 1 janv 2014;5:VRT.S12248.
39. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, et al. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 juill 2017;171(7):637-46.
40. Mécanismes et enjeux de la vaccination durant la grossesse [Internet]. REVUE GENESIS. 2024 [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/mecanismes-et-enjeux-de-la-vaccination-durant-la-grossesse/>
41. Chu HY, Englund JA. Maternal Immunization. *Clin Infect Dis.* 15 août 2014;59(4):560-8.
42. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2025]. Coqueluche. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
43. Hattabi H, Bouchez C, Dubos F, Martinot A, Faure K, Dessein R, et al. Faut-il vacciner les femmes enceintes françaises contre la coqueluche ? *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 juin 2022;50(6):486-93.
44. qr_public_coqueluche_28062022.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/qr_public_coqueluche_28062022.pdf

45. dummy csv. Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : efficacité et sécurité en 2022 [Internet]. CBIP. 2022 [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/vaccination-contre-la-coqueluche-pendant-la-grossesse-efficacite-et-securite-en-2022/>
46. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 12 oct 2025]. Grippe. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
47. Charlier C, Launay O, Coignard-Biehler H, Lecuit M, Lortholary O. Faut-il avoir peur de la grippe chez la femme enceinte ? médecine/sciences. 1 janv 2010;26(1):100-4.
48. Walid O, Gagneux-Brunon A. La vaccination des femmes enceintes : un outil majeur de prévention pour les nourrissons. Médecine Mal Infect Form. 1 mars 2025;4(1):10-6.
49. Sahni LC, Olson SM, Halasa NB, Stewart LS, Michaels MG, Williams JV, et al. Maternal Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations and Emergency Department Visits in Infants. JAMA Pediatr. 1 févr 2024;178(2):176-84.
50. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosh M, et al. Maternal Influenza Vaccination and Effect on Influenza Virus Infection in Young Infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 1 févr 2011;165(2):104-11.
51. Anselem O, Floret D, Tsatsaris V, Goffinet F, Launay O. Grippe au cours de la grossesse. Presse Médicale. 1 nov 2013;42(11):1453-60.
52. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 30 sept 2025]. Covid-19 (virus SARS-CoV-2). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/covid-19-virus-sars-cov-2>
53. fiche_-_vaccination_contre_le_covid-19_et_maternite.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_-_vaccination_contre_le_covid-19_et_maternite.pdf
54. Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, Denny C, Donaghy J, Goulding A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. Nat Med. mars 2022;28(3):504-12.
55. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. Nat Med. oct 2021;27(10):1693-5.
56. Halasa NB. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged 6 Months — 17 States, July 2021–January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [cité 13 nov 2025];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7107e3.htm>
57. Virus respiratoire syncytial (VRS) [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-\(rsv\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-(rsv))
58. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 2 mars 2022;386(9):837-46.

59. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2024 [cité 13 nov 2025]. FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
60. Immunisation maternelle contre le VRS - Données épidémiologiques, essais cliniques et premiers retours de terrain - Réseau Pro Santé [Internet]. [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <https://reseauprosante.fr/articles/show/immunisation-maternelle-contre-le-vrs-donnees-epidemiologiques-essais-cliniques-et-premiers-retours-de-terrain-4184>
61. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Premterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2 mars 2022;386(9):837-46.
62. Muller WJ, Madhi SA, Nuñez BS, Cots MB, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 19 avr 2023;388(16):1533-4.
63. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance.* 8 févr 2024;29(6):2400046.
64. Lassoued Y, Levy C, Werner A, Assad Z, Bechet S, Frandji B, et al. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 1 sept 2024 [cité 15 oct 2025];44. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/journals/lanepo/article/PIIS2666-7762%2824%2900174-1/fulltext>
65. Bronchiolite : deux études françaises démontrent l'efficacité du Beyfortus® dans la prévention des cas graves et la réduction des hospitalisations chez les nourrissons | Santé publique France [Internet]. [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demontrant-l-efficacite-du-beyfortus-r-dans-la-prevention-des-cas-graves-et-la-reduction-des-hospitalisations>
66. anamorphik. Bulletin N°8 - Aout 2025 [Internet]. InfoVac-France. 2025 [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-8-aout-2025/>
67. Faut-il vacciner les femmes enceintes contre la Covid-19 ? – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/faut-il-vacciner-les-femmes-enceintes-contre-la-covid-19/>
68. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 16 oct 2025]. Le vaccin contre la coqueluche. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/vaccins/vaccin-coqueluche.html>
69. Grippe saisonnière | MesVaccins [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
70. Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2025-2026 [Internet]. [cité 16 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/sante-prevention/vaccination/vaccination-grippe-saisonniere>

71. ANSM [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Dossier thématique - Vaccins contre le Covid-19 et femmes enceintes. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins-et-femmes-enceintes>
72. Anastassopoulou C, Medić S, Ferous S, Boufidou F, Tsakris A. Development, Current Status, and Remaining Challenges for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Vaccines*. 21 janv 2025;13(2):97.
73. Paitraud D, VIDAL. 2025 [cité 30 sept 2025]. Campagne 20252026 de prévention des infections à VRS : vaccin ABRYSVO ou anticorps monoclonaux. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31448-campagne-2025-2026-de-prevention-des-infections-a-vrs-vaccin-abrysvo-ou-anticorps-monoclonaux.html>
74. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 20 avr 2023;388(16):1451-64.
75. Arora M, Lakshmi R. Vaccines - safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 oct 2021;76:23-40.
76. Tableau des vaccins existants en France [Internet]. 2022 [cité 16 oct 2025]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-vaccins-existants-en-France/Tableau-des-vaccins-existants-en-France>
77. Femmes enceintes [Internet]. 2018 [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Personnes-exposees-a-des-risques-specifiques/Femmes-enceintes>
78. Vaccins vivants atténués [Internet]. 2018 [cité 16 oct 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenues>
79. Laris-González A, Bernal-Serrano D, Jarde A, Kampmann B. Safety of Administering Live Vaccines during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes. *Vaccines*. mars 2020;8(1):124.
80. Vauzelle C, Elefant E, Coulm B, Latour M, Beghin D, Marin B. Vaccination contre la varicelle, grossesse et allaitement : un état des lieux. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 1 juin 2024;52(6):432-5.
81. Chambord J, Partouche H. Contre-indications générales et précautions d’emploi des vaccins. *Rev Mal Respir Actual*. déc 2024;16:e93-5.
82. Tormen M, Taliento C, Salvioli S, Piccolotti I, Scutiero G, Cappadona R, et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccine in pregnant women: A systematic review with meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2023;130(4):348-57.
83. Mensah AA, Stowe J, Jardine JE, Kirsebom FCM, Clare T, Kall M, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Pregnancy, A Nested Case–Control Study in Births From April 2021 to March 2022, England. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2024;131(13):1882-93.
84. Lacroix I, Caillet A, Delteil L, Ameur H, Padelli N, Hurault-Delarue C, et al. COVACPREG, a French prospective cohort study of women vaccinated against COVID-19 during pregnancy. *Therapies*. 1 mai 2025;80(3):271-8.

85. Buisson Y, Bégué P, Grimpel E. Rapport 21-03. Il faut vacciner les femmes enceintes contre la grippe et contre la coqueluche. Bull Académie Natl Médecine. 1 juin 2021;205(6):559-65.
86. Mohammed H, Roberts CT, Grzeskowiak LE, Giles LC, Verburg PE, Dekker G, et al. Safety of maternal pertussis vaccination on pregnancy and birth outcomes: A prospective cohort study. Vaccine. 8 janv 2021;39(2):324-31.
87. Gabet A, Bertrand M, Jabagi MJ, Kolla E, Olié V, Zureik M. Maternal and Neonatal Outcomes After Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccination During Pregnancy: Analysis From the 2024–2025 Immunization Campaign in France. Obstet Gynecol. 5 mai 2022;10.1097/AOG.0000000000006121.
88. Mandelbrot L, Elefant E, Shenfield F, Bégué P, Buisson Y. Rapport 25-05. Vaccination des femmes enceintes: répondre aux enjeux actuels. Bull Académie Natl Médecine. 1 mai 2025;209(5):641-9.
89. Cochois I. VIDAL. 2022 [cité 30 sept 2025]. COVID19 et grossesse : les femmes enceintes sousvaccinées. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28767-covid-19-et-grossesse-les-femmes-enceintes-sous-vaccinees.html>
90. Ammouche DM. Infections à VRS : 27% de vaccination par Abrysvo chez les femmes enceintes au cours de la première saison | Egora [Internet]. 2025 [cité 15 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/medical/actus-medicales/infections-vrs-27-de-vaccination-par-abrysvo-chez-les-femmes-enceintes-au>
91. Emilie K. Haute Autorité de Santé. Grossesse et vaccination : quelles questions se posent les femmes ? 2025.
92. Nichol B, McCready JL, Steen M, Unsworth J, Simonetti V, Tomietto M. Barriers and facilitators of vaccine hesitancy for COVID-19, influenza, and pertussis during pregnancy and in mothers of infants under two years: An umbrella review. PLOS ONE. 2 mars 2023;18(3):e0282525.
93. Paitraud D. VIDAL. 2024 [cité 16 oct 2025]. Vaccins contre le VRS : sagesfemmes, infirmiers et pharmaciens autorisés à les prescrire et les injecter. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31000-vaccins-contre-le-vrs-sages-femmes-infirmiers-et-pharmaciens-autorises-a-les-prescrire-et-les-injecter.html>
94. Formation Prescrire la vaccination de la femme enceinte à l'officine | Santé Académie [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.santeacademie.com/formation/officine/prescription-vaccinale-pharmacie-grossesse>
95. Kurasawa K. Maternal vaccination—current status, challenges, and opportunities. J Obstet Gynaecol Res. 2023;49(2):493-509.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : Clerbout
Prénom : Ninon

Titre de la thèse : Pourquoi vacciner la femme enceinte ?

Mots-clés : Vaccination, femme enceinte, grossesse, grippe, coqueluche, COVID-19, VRS, prévention, immunité, hésitation vaccinale.

Résumé :

La vaccination des femmes enceintes est un enjeu majeur de santé publique, car elle protège à la fois la mère et l'enfant à naître contre des infections potentiellement graves. Les vaccins recommandés pendant la grossesse (grippe, coqueluche, COVID-19, VRS) sont sûrs, efficaces et permettent aussi de transmettre une immunité passive au nouveau-né.

Cependant, malgré les recommandations officielles, la couverture vaccinale reste insuffisante dans de nombreux pays, en raison de freins comme le manque d'information, l'hésitation vaccinale, ou encore l'absence de recommandations claires par les professionnels de santé.

Pour améliorer cette situation, il est essentiel de renforcer l'information, la formation et la communication autour de la vaccination auprès des femmes enceintes et des soignants.

Membres du jury :

Président : CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur des Universités, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Dr ROGEL Anne, Professeur des Universités, Professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Dr WAMBRE Claire, pharmacien titulaire à Lambersart