

Immunisation maternelle: en théorie et en pratique

Whitney Harrington, MD PhD

Chercheuse invitée, Centre de vaccinologie, Département de pathologie et d'immunologie, Université de Genève

Professeure agrégée, Département de pédiatrie

Professeure agrégée adjointe, Département de santé mondiale

Université de Washington

Chercheuse principale, Seattle Children's Research Institute

whitney.harrington@seattlechildrens.org

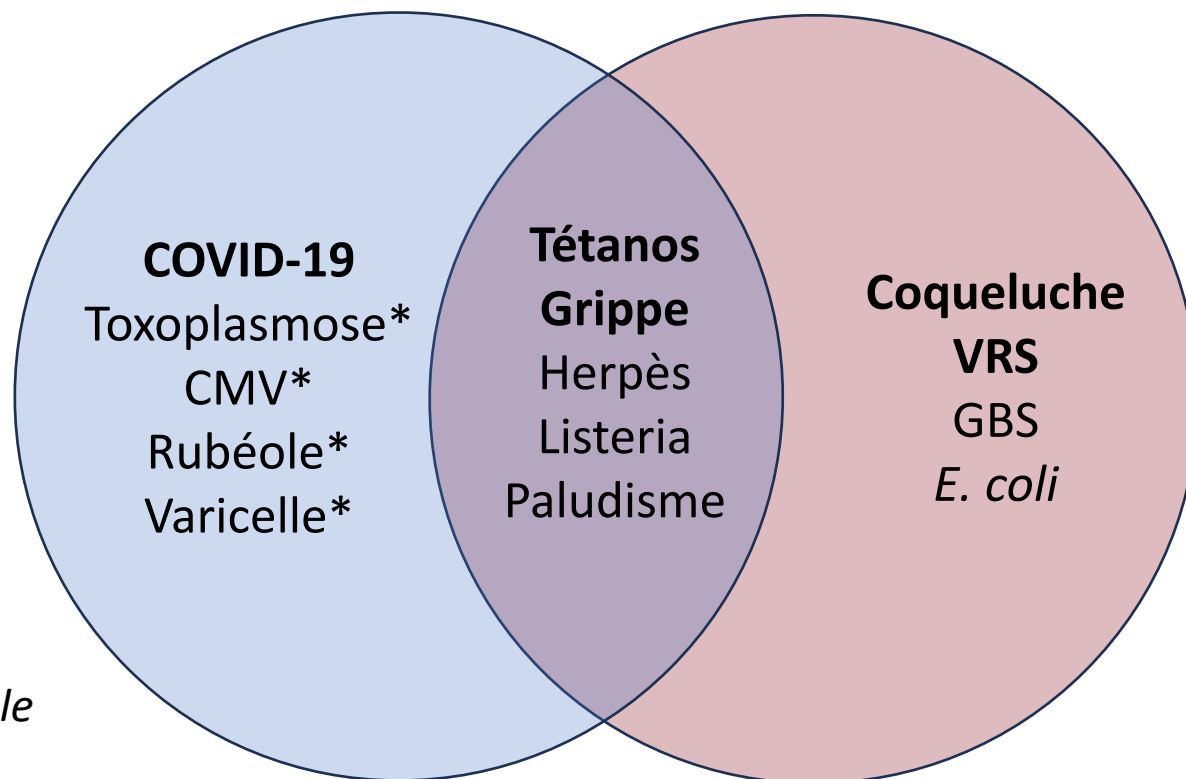


Inside, Nikki McClure

Définition: vaccination maternelle

Vaccination d'une **femme enceinte** pour protéger la **mère**, le **foetus** et le **nourrisson** en stimulant la production et le transfert subséquent des anticorps IgG maternels à travers le placenta

Les femmes enceintes sont plus susceptibles aux infections



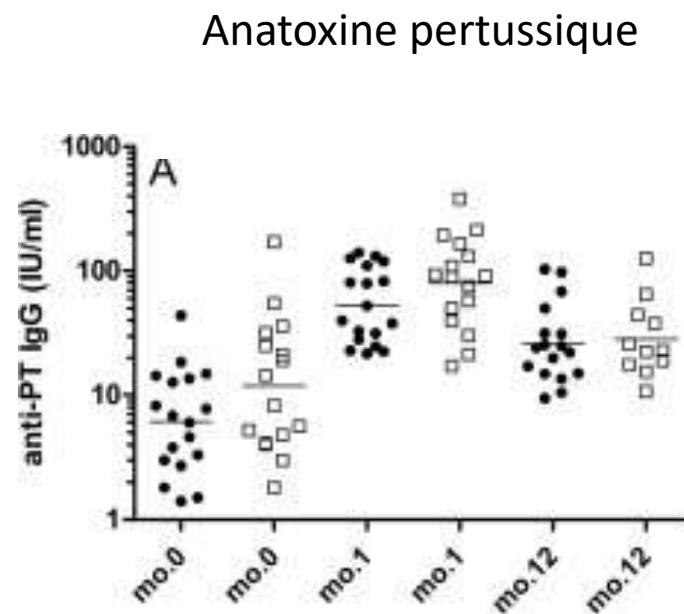
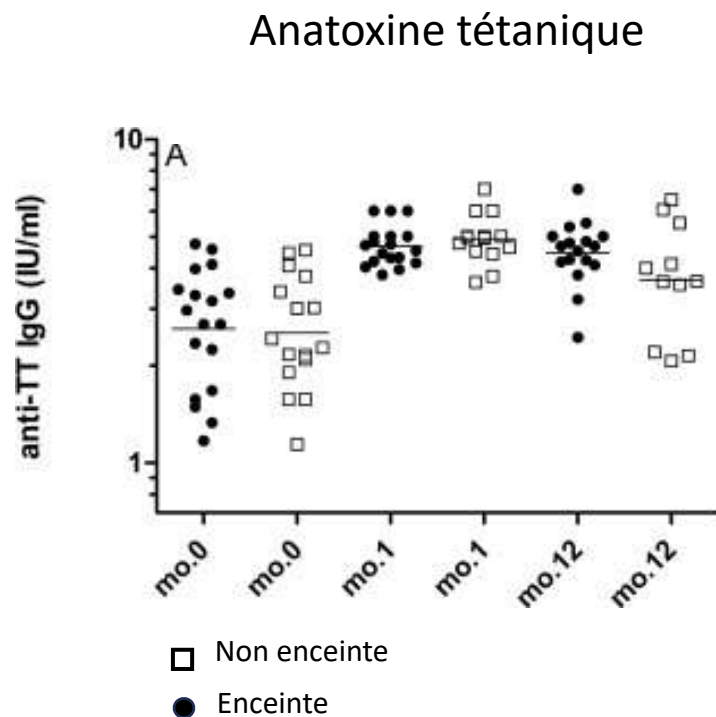
Les nouveau-nés sont plus susceptibles aux infections

*Risque d'infection fœtale

En gras: ciblé par les vaccins maternels actuels

Les femmes enceintes répondent-elles à la vaccination?

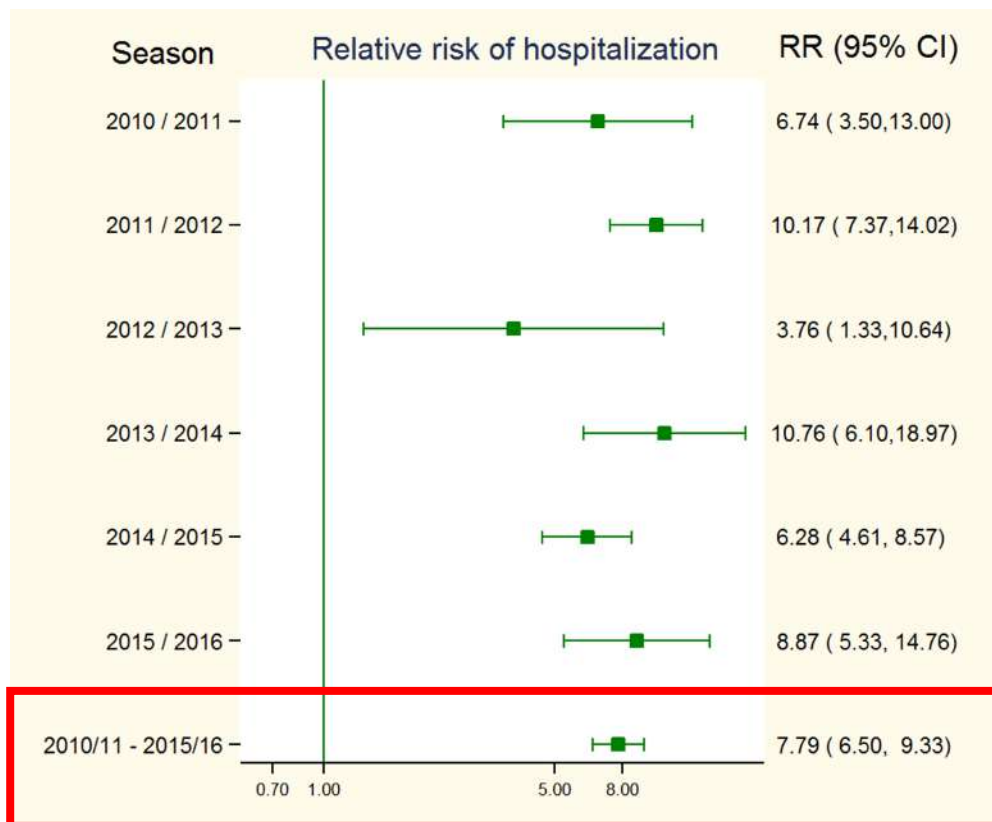
Les femmes enceintes produisent des titres d'anticorps post-vaccinaux similaires ou légèrement inférieurs à ceux des femmes en âge de procréer non enceintes



Des résultats similaires ont été observés pour la grippe et la vaccination contre la COVID-19

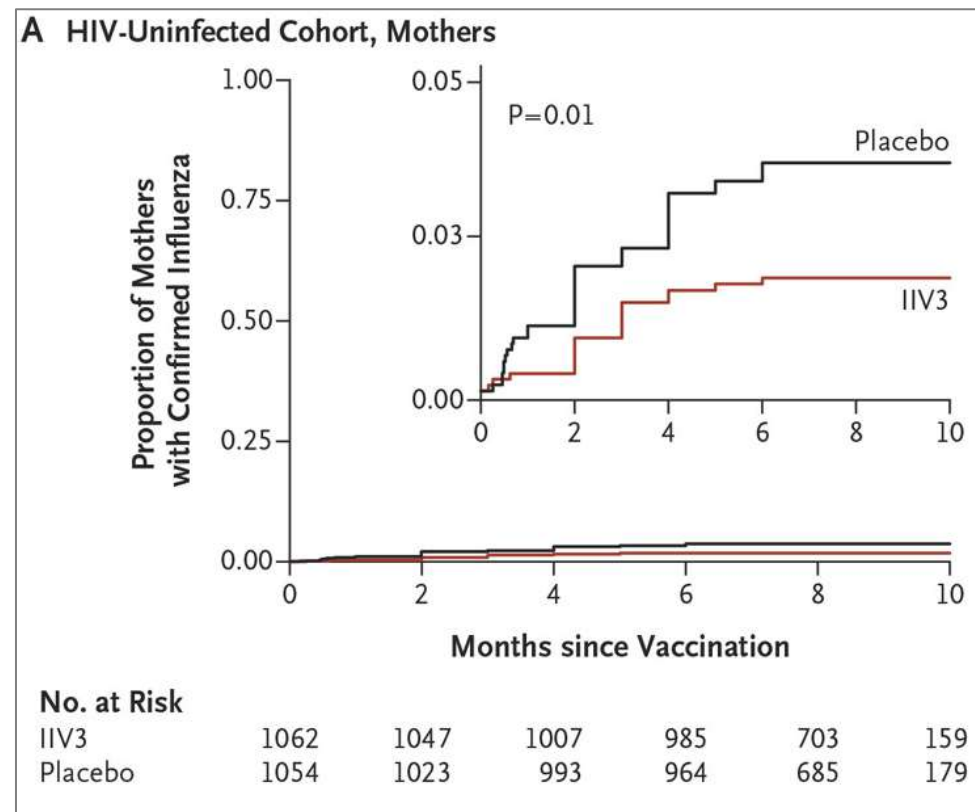
Les vaccins maternels protègent-ils les femmes enceintes?

Risque de grippe pendant la grossesse



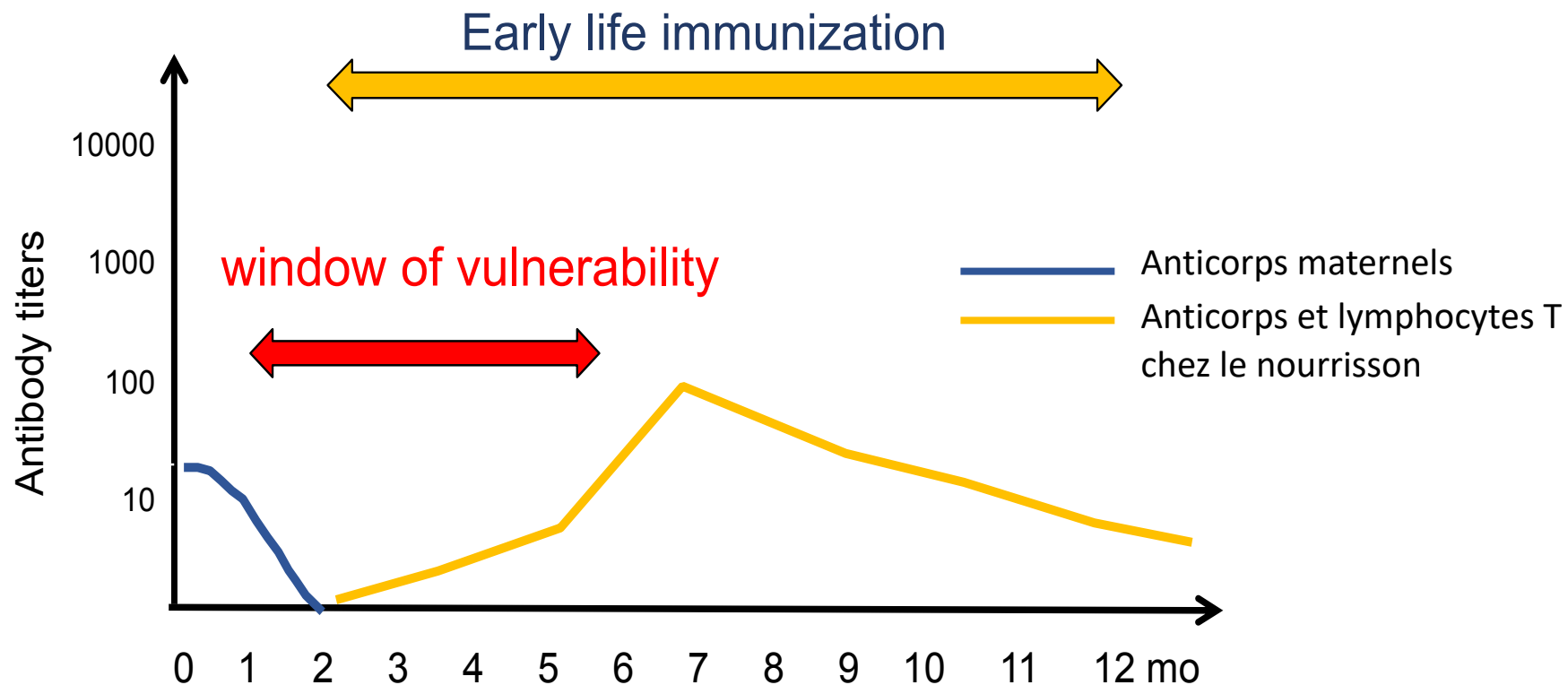
Mazagatos , PLoS One, 2018

Protection conférée par la vaccination

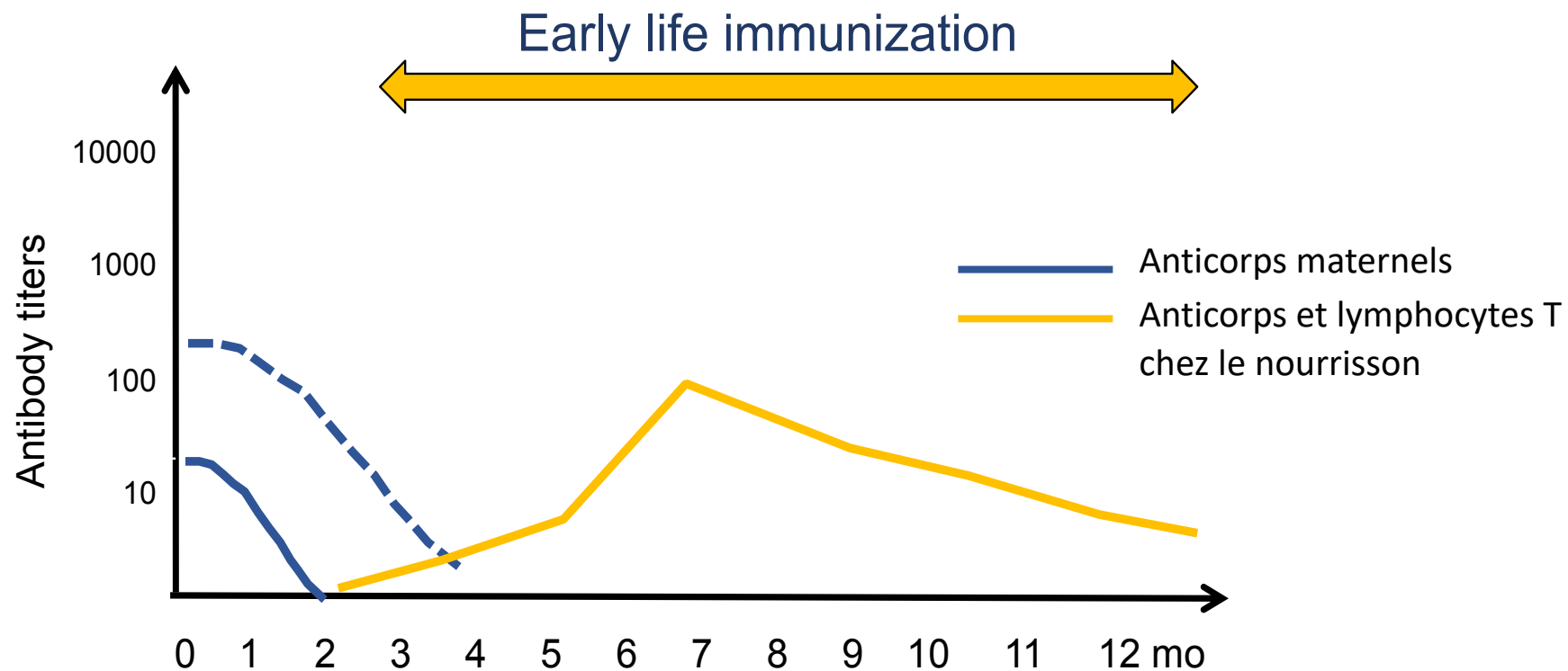


Madhi, NEJM, 2014


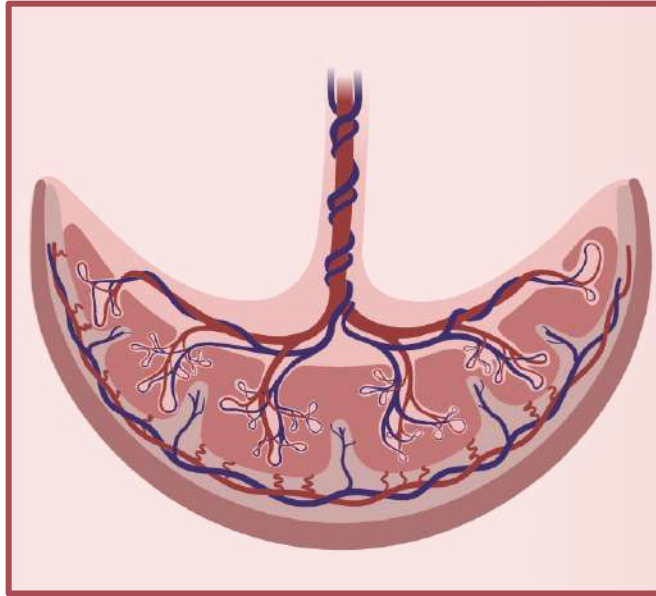
Période néonatale de vulnérabilité




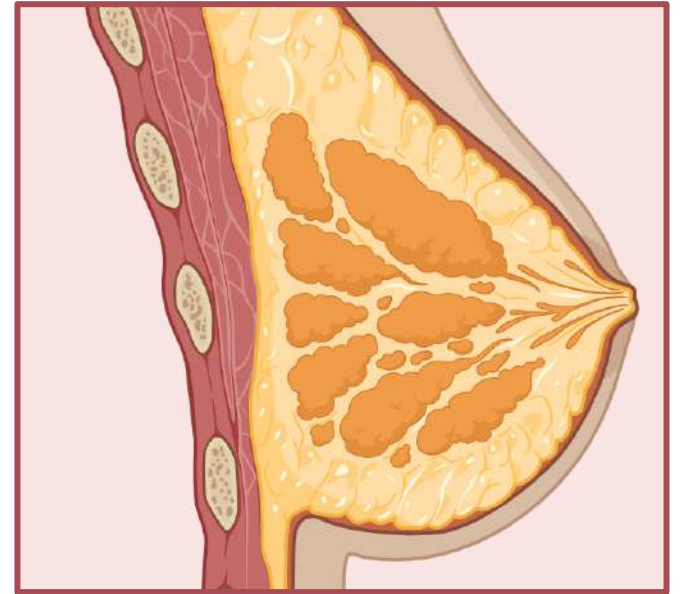
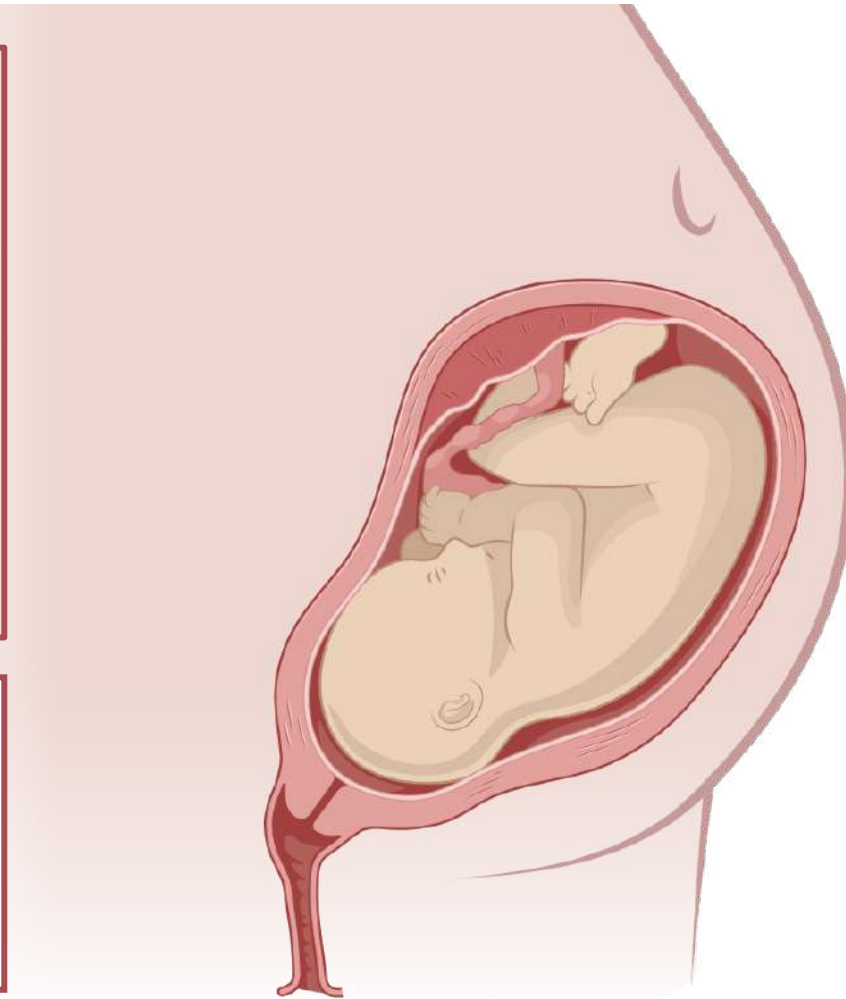
Période néonatale de vulnérabilité




Protection maternelle du nourrisson




IgG
IgG1 > IgG3 > IgG4 > IgG2




IgA
IgA2 > IgA1



IgG
IgG3 > IgG2 > IgG1



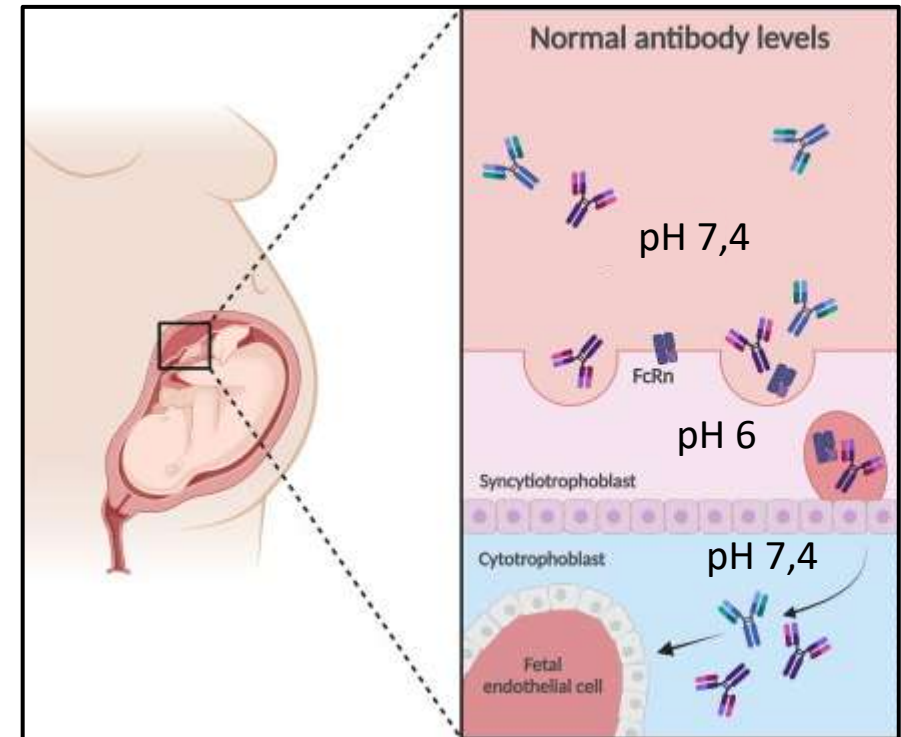
IgM



T cells
B cells

Transfert transplacentaire d'anticorps

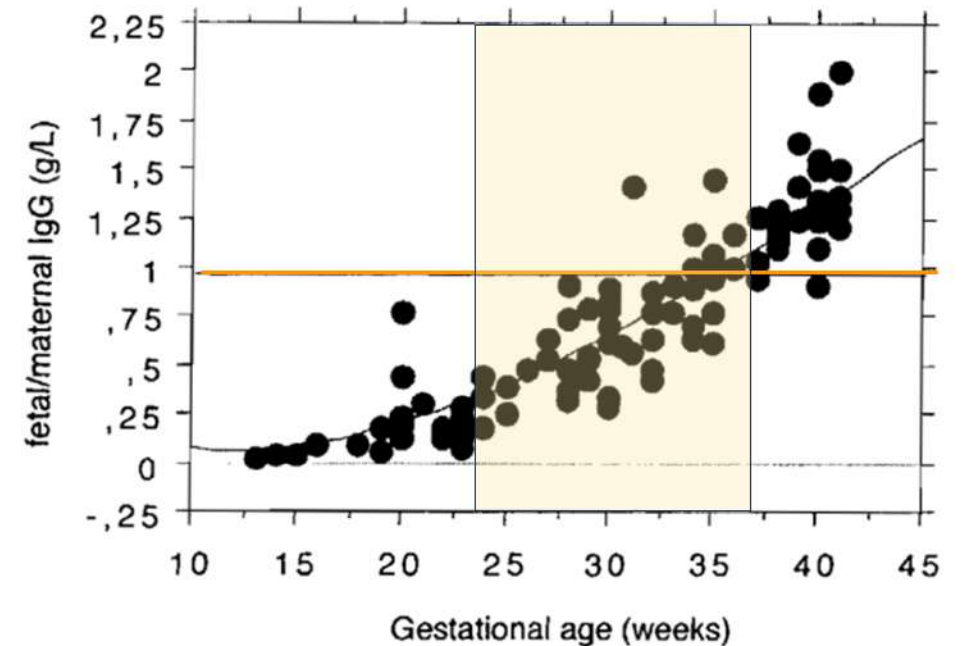
Transport actif à travers le placenta, médié par FcRn (et éventuellement FcGR3)



Transfert transplacentaire d'anticorps

Transport actif à travers le placenta, médié par FcRn (et éventuellement FcGR3)

Elle débute au milieu du deuxième trimestre et atteint son maximum au troisième trimestre (diminuée chez les nourrissons prématurés)



Transfert transplacentaire d'anticorps

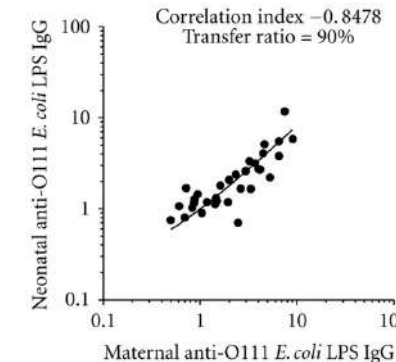
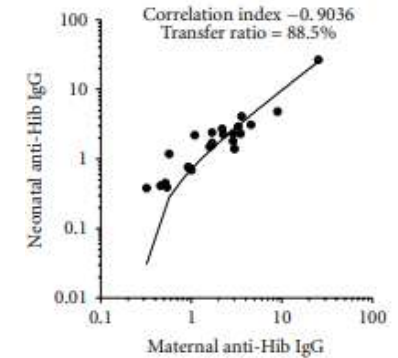
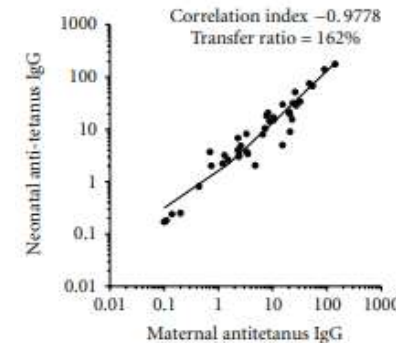
Transport actif à travers le placenta, médié par FcRn (et éventuellement FcGR3)

Elle débute au milieu du deuxième trimestre et atteint son maximum au troisième trimestre (diminuée chez les nourrissons prématurés)

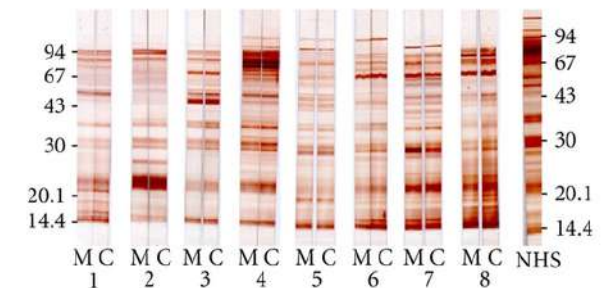
À terme, la concentration chez le fœtus est supérieure à celle chez la mère.

Efficacité variable selon la sous-classe et l'antigène

Pour un antigène donné, le répertoire d'anticorps correspond au répertoire maternel



Immunoblot des IgG anti-EHEC 0157:H7



Transfert transplacentaire d'anticorps

Transport actif à travers le placenta, médié par FcRn (et éventuellement FcGR3)

Elle débute au milieu du deuxième trimestre et atteint son maximum au troisième trimestre (diminuée chez les nourrissons prématurés)

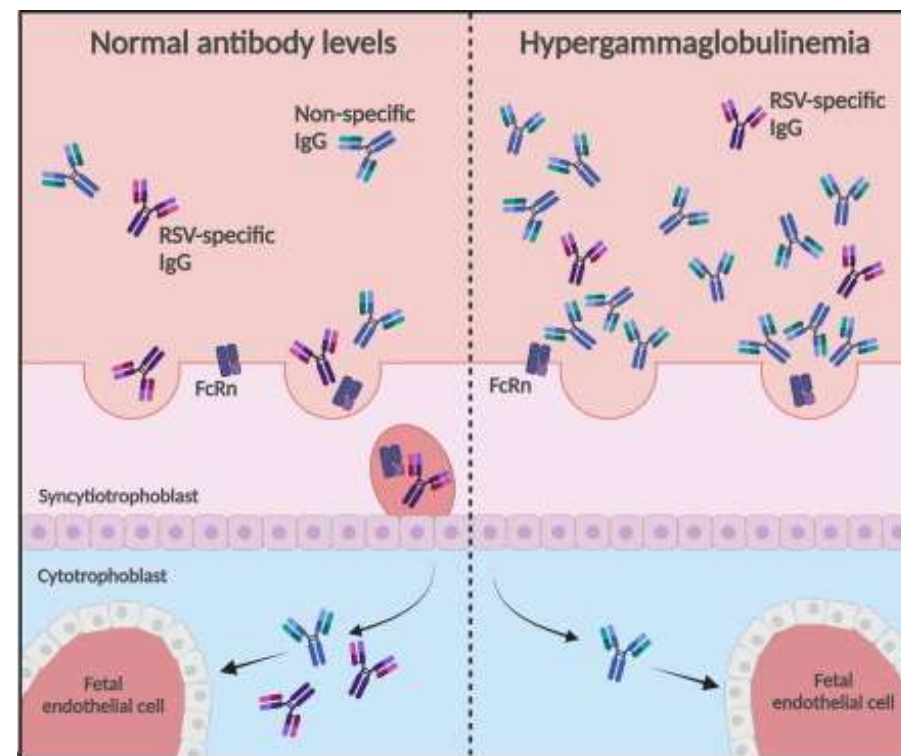
À terme, la concentration chez le fœtus est supérieure à celle chez la mère.

Efficacité variable selon la sous-classe et l'antigène

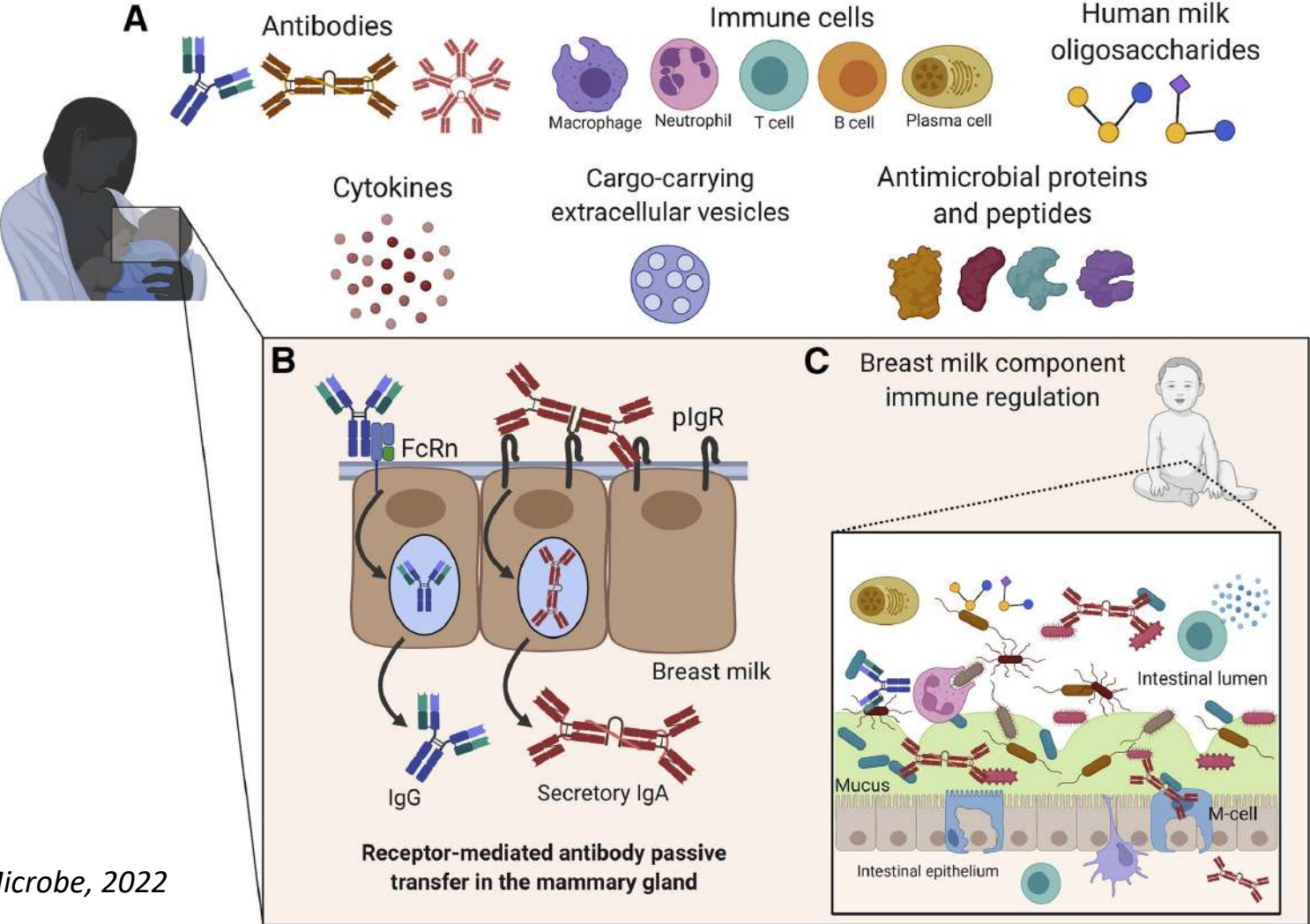
Pour un antigène donné, le répertoire d'anticorps correspond au répertoire maternel

Impactée par l'hyper-IgG maternelle, le paludisme et le VIH


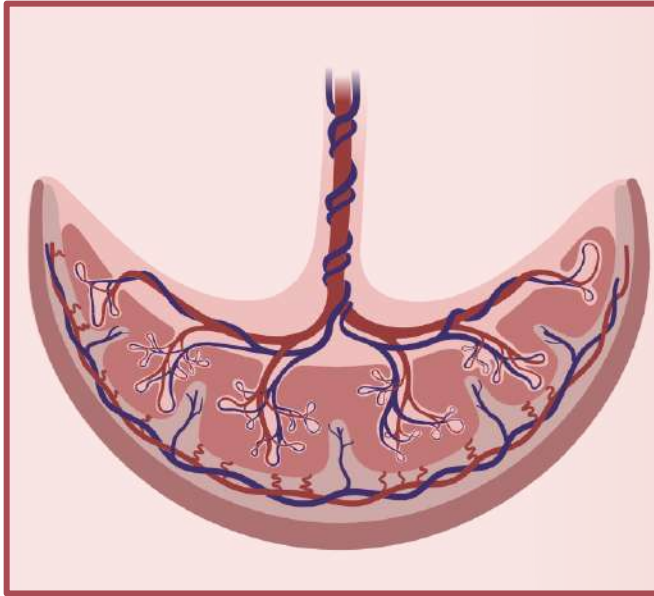
Demi-vie 20-40 jours




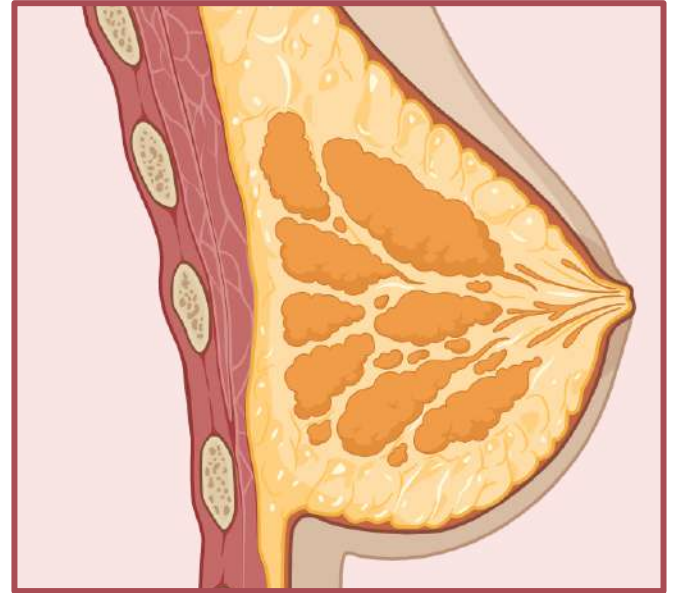
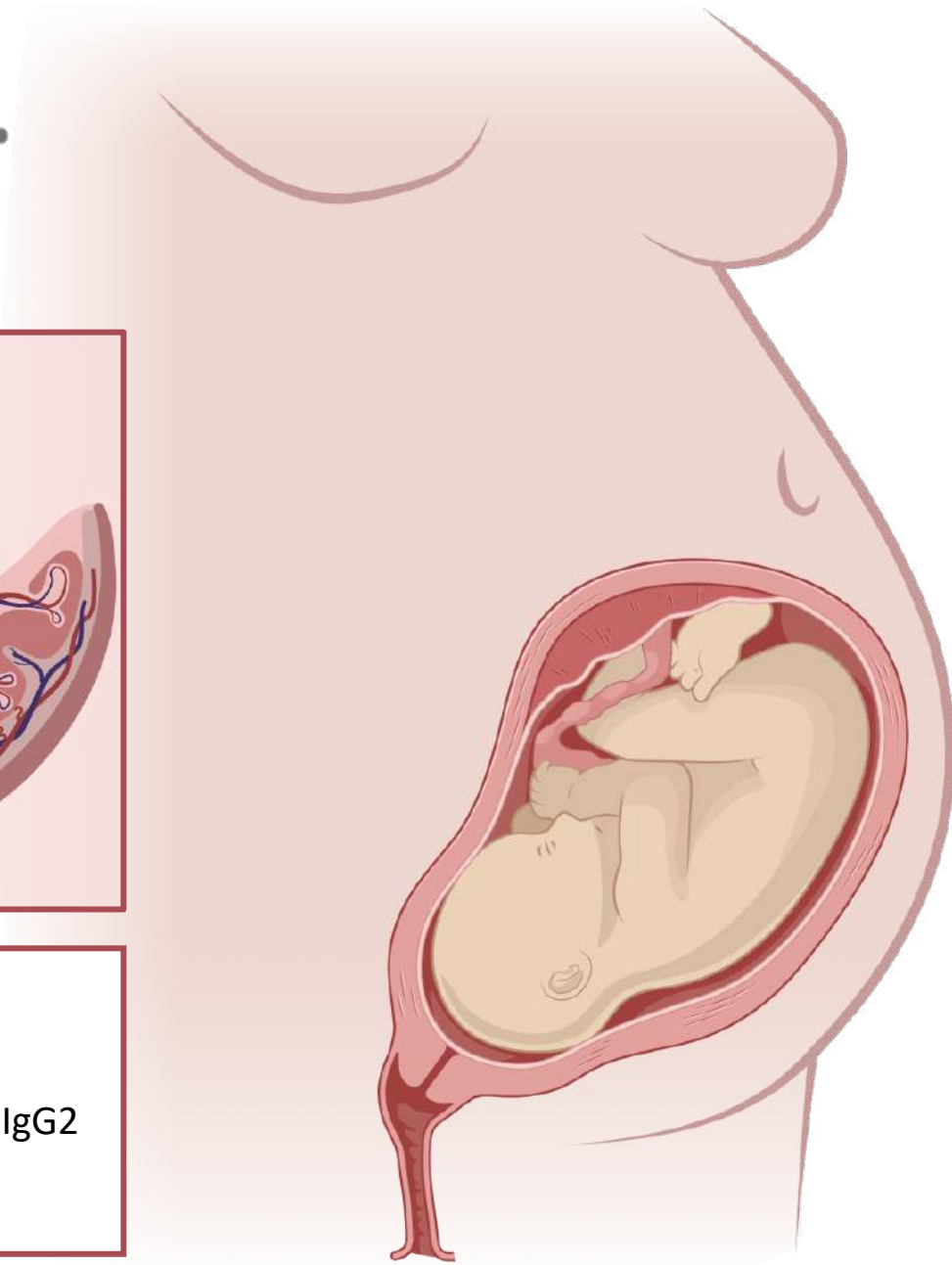
Immunité du lait maternel




Langel, Cell Host & Microbe, 2022




IgG
IgG1 > IgG3 > IgG4 > IgG2




IgA
IgA2 > IgA1



IgG
IgG3 > IgG2 > IgG1



IgM



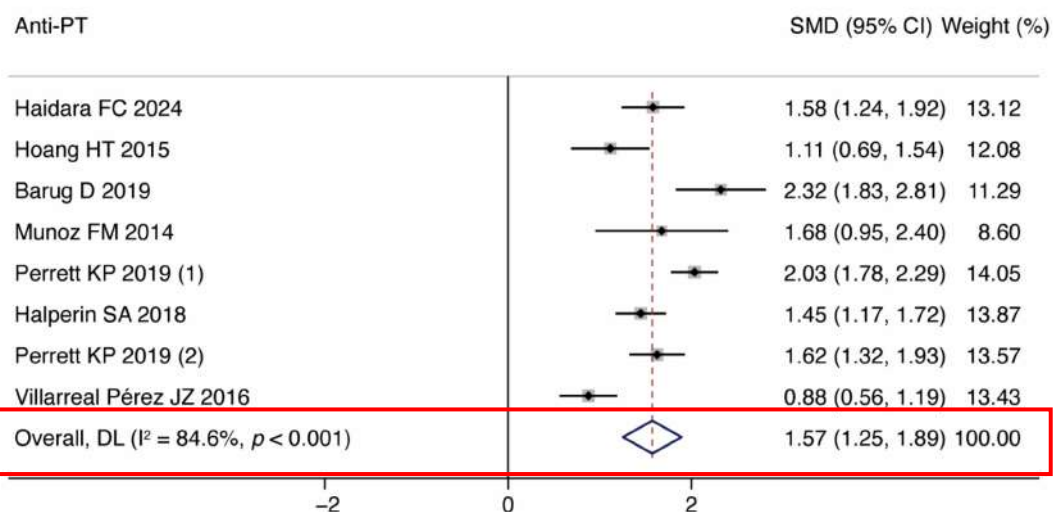
T cells
B cells

Les vaccins maternels protègent-ils les nourrissons?

Coqueluche du nourrisson – infection jusqu'à l'âge de 3 mois

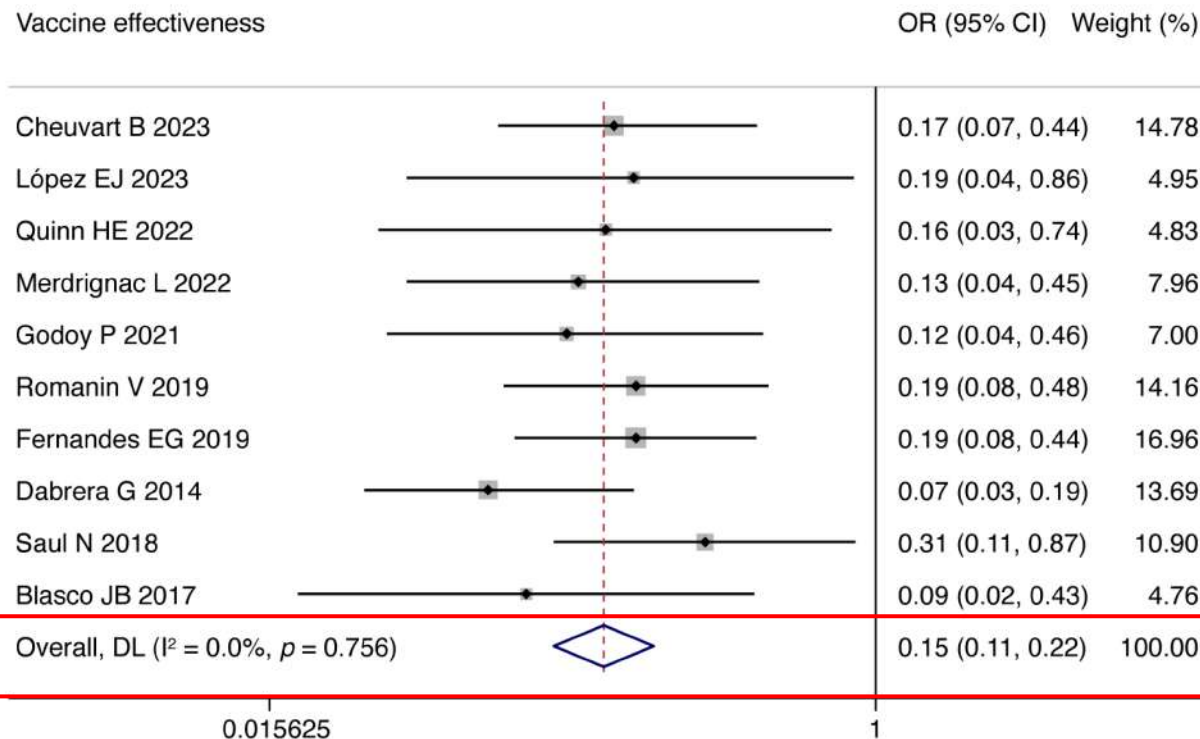
Des résultats similaires ont été observés pour la grippe et la vaccination contre la COVID-19

IgG anti-PT du sang de cordon



NOTE: Weights are from random-effects model

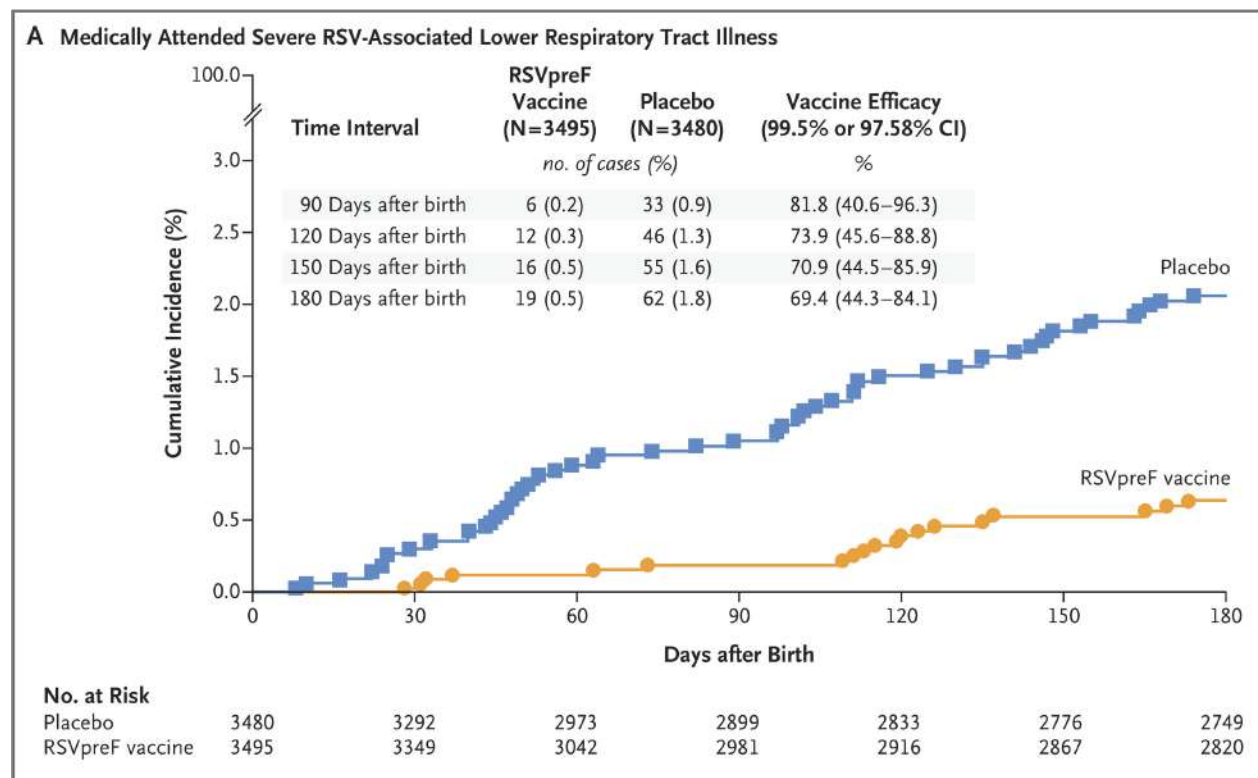
Efficacité du vaccin



Les vaccins maternels protègent-ils les nourrissons?

Virus respiratoire syncytial (VRS) chez le nourrisson

Nouveau vaccin homologué (Abrysvo®) – sous-unité sans adjuvant ciblant la protéine préF



VRS: vaccination maternelle ou anticorps monoclonaux chez le nourrisson?

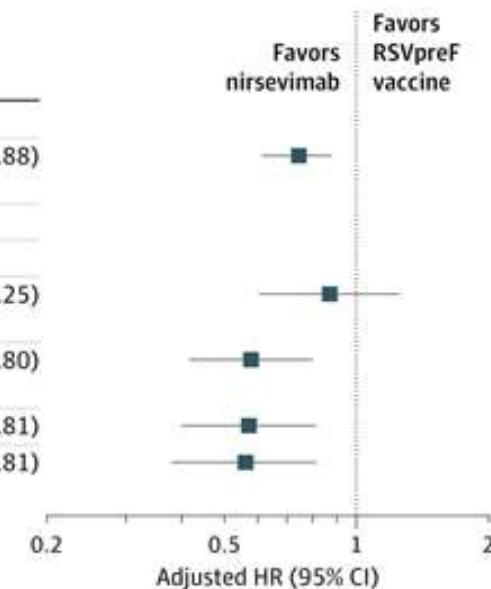
Nirsevimab - anticorps monoclonal (Ac) ciblant la protéine pré-F du VRS

Administré aux nourrissons à la naissance (lorsqu'ils naissent juste avant ou pendant la saison du VRS)

Ou peu avant la saison du VRS (jusqu'à l'âge de 8 mois), pour les enfants nés hors saison

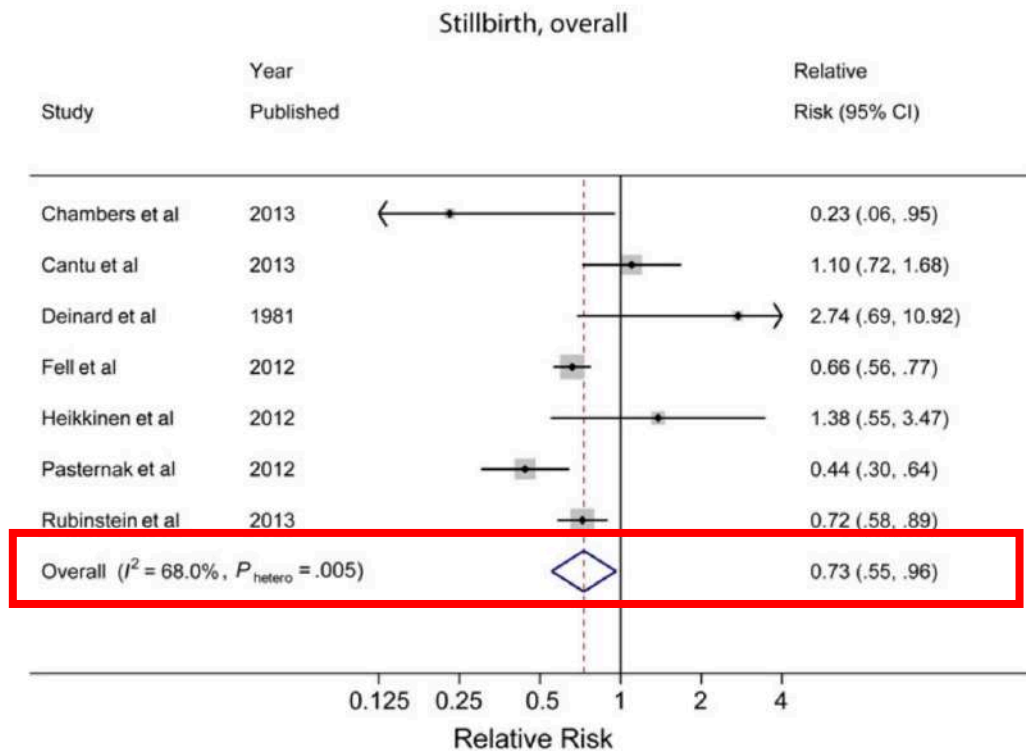
Inconvénients: coût, échappement viral

	No. (%)		Between-group difference (95% CI), %	HR ^a (95% CI)	Adjusted HR ^b (95% CI)
	Nirsevimab (n = 21 280)	RSVpreF vaccine (n = 21 280)			
Primary outcome					
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection	212 (1.0)	269 (1.3)	-0.3 (-0.5 to -0.1)	0.79 (0.65 to 0.94)	0.74 (0.61 to 0.88)
Secondary outcomes					
RSV-associated lower respiratory tract infection					
With high-dependency unit admission ^c	58 (0.3)	67 (0.3)	0 (-0.1 to 0.1)	0.86 (0.61 to 1.23)	0.87 (0.60 to 1.25)
With pediatric intensive care unit admission	55 (0.3)	101 (0.5)	-0.2 (-0.3 to -0.1)	0.54 (0.39 to 0.76)	0.58 (0.42 to 0.80)
With ventilatory support	51 (0.2)	89 (0.4)	-0.2 (-0.3 to -0.1)	0.56 (0.40 to 0.79)	0.57 (0.40 to 0.81)
With oxygen therapy ^d	39 (0.2)	76 (0.4)	-0.2 (-0.3 to -0.1)	0.51 (0.34 to 0.76)	0.56 (0.38 to 0.81)



Défi: la désinformation – est-elle sans danger ?

Vaccination contre la grippe



Dans de vastes méta-analyses, aucun signal de sécurité n'a été identifié concernant la vaccination maternelle contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche ou la COVID-19, notamment aucun risque accru de:

- Malformations congénitales
- Prématurité
- Prééclampsie
- Mortalité néonatale

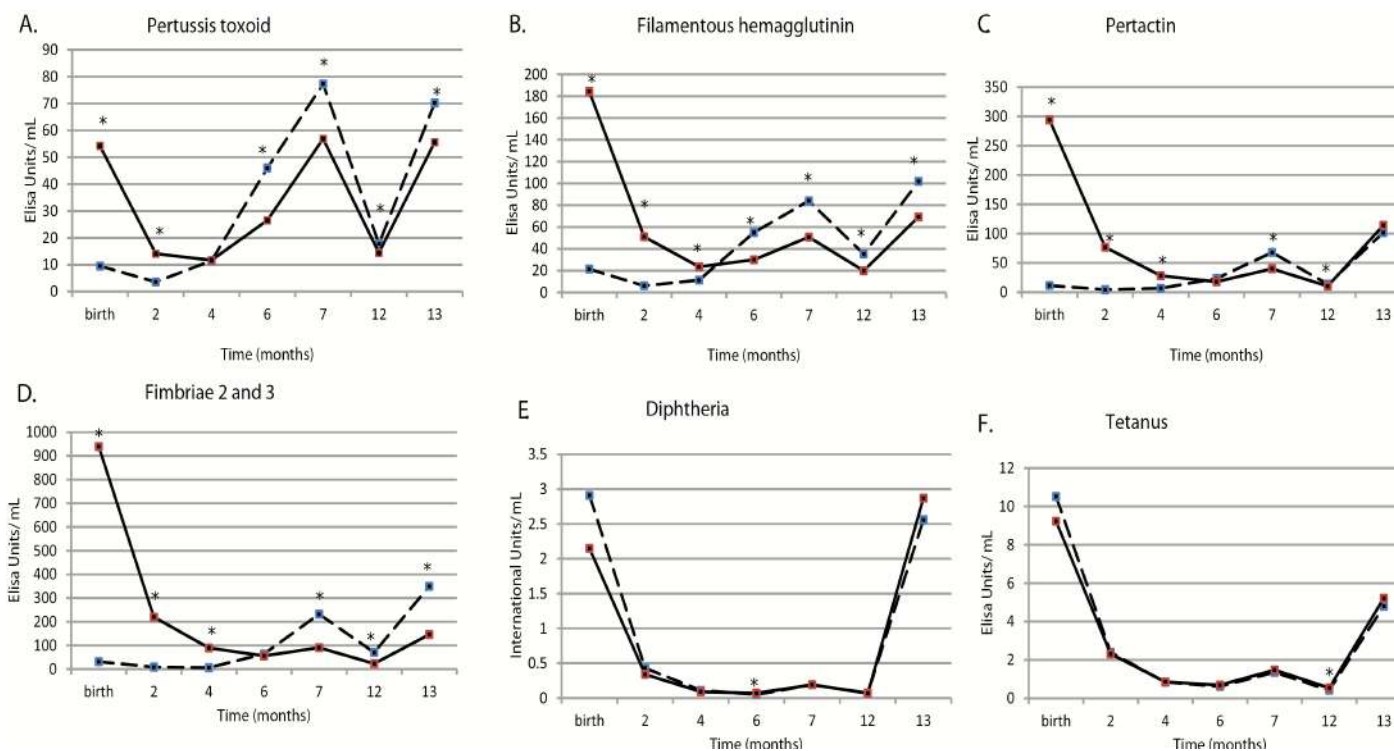
Défi: interférence maternelle (émoussement)

Les IgG maternels transplacentaires peuvent atténuer la réponse du nourrisson à la vaccination précoce




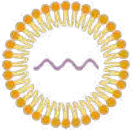


Concentration d'IgG chez le nourrisson

Vaccination maternelle

— Tdap
- - - Td



Recommandations actuelles en matière de vaccination maternelle

Plate-forme	Vaccin	Est-il recommandé pendant la grossesse ?
 sous-unité	Tétanos, coqueluche, VRS	
 inactivé	Grippe (TIV, QIV)	
 ARNm	SARS-CoV-2 (variable selon le pays)	
 Vivant atténué	Rougeole, oreillons, rubéole (ROR) Varicelle Fièvre jaune Vivant atténué (LAIV)	

Questions cliniques et de recherche en suspens

Comment protéger au mieux les bébés prématurés ?

Comment protéger les populations vulnérables (par exemple, les nourrissons exposés au VIH) ?

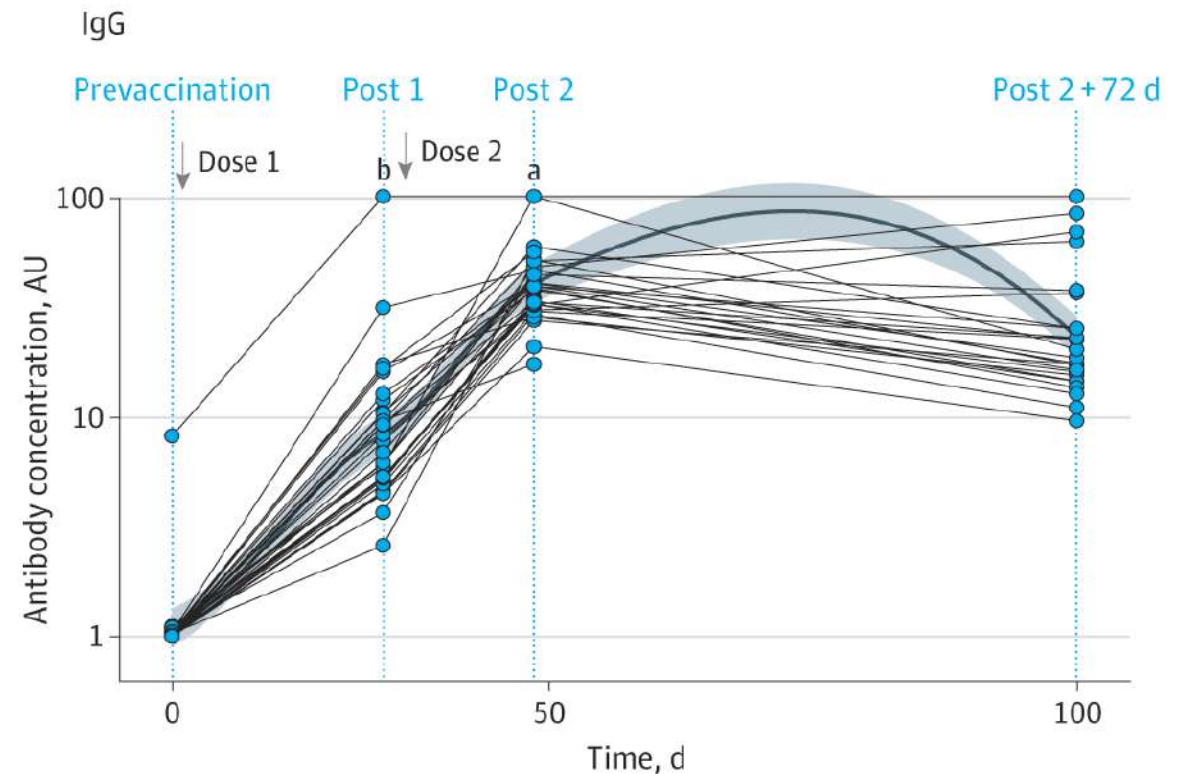
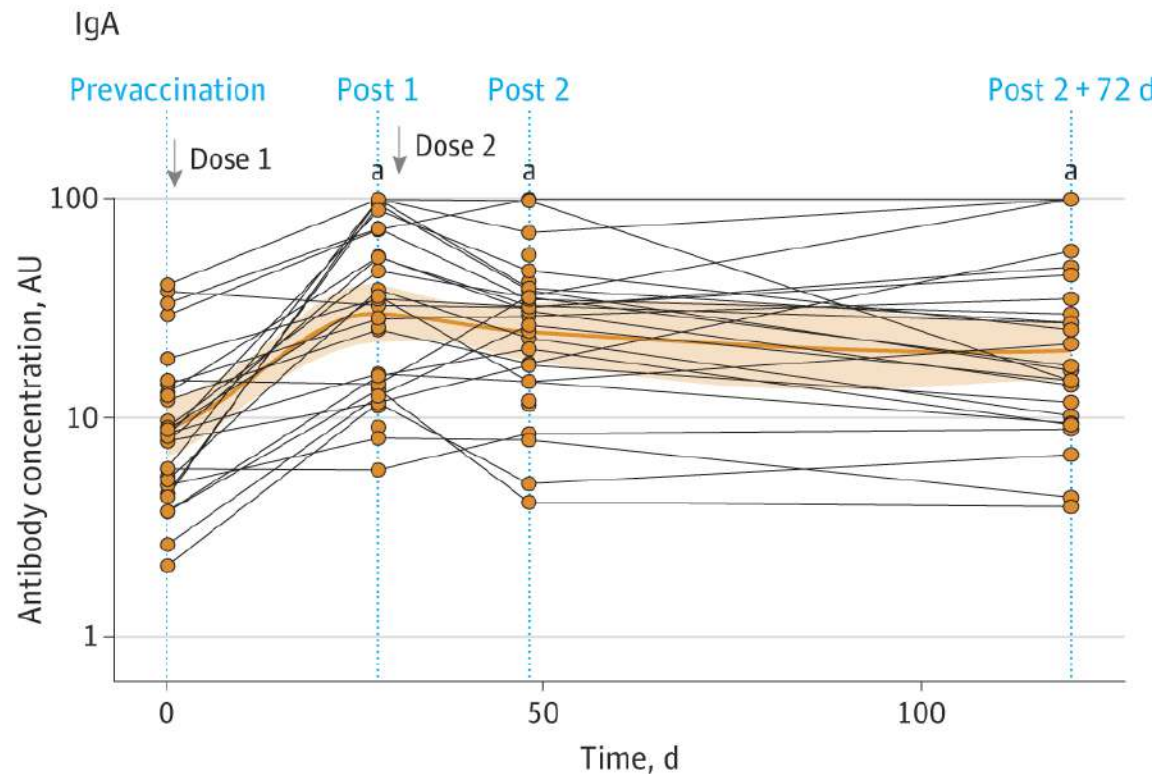
Dans quelle mesure le lait maternel contribue-t-il à la protection du nourrisson ?

La vaccination post-partum a-t-elle un rôle à jouer ?


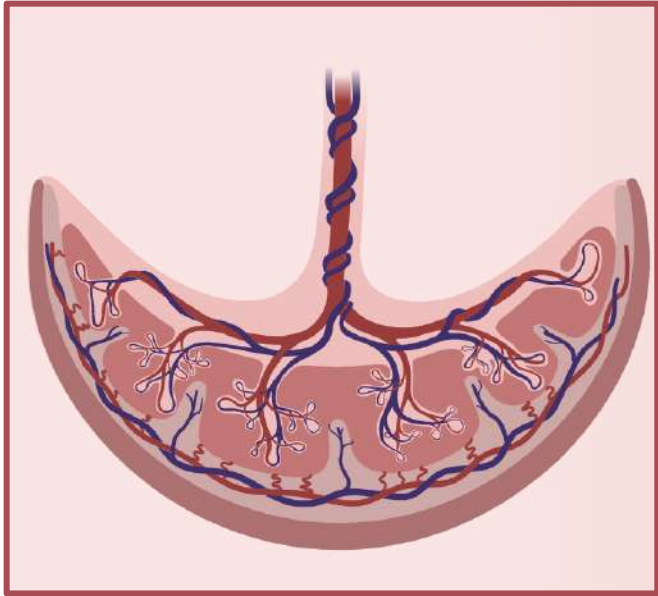
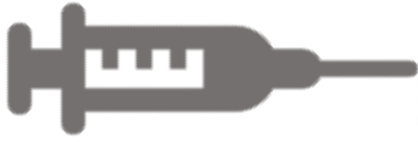
La plateforme vaccinale influence-t-elle la qualité de la réponse ?

Quels autres agents pathogènes devrions-nous cibler ?


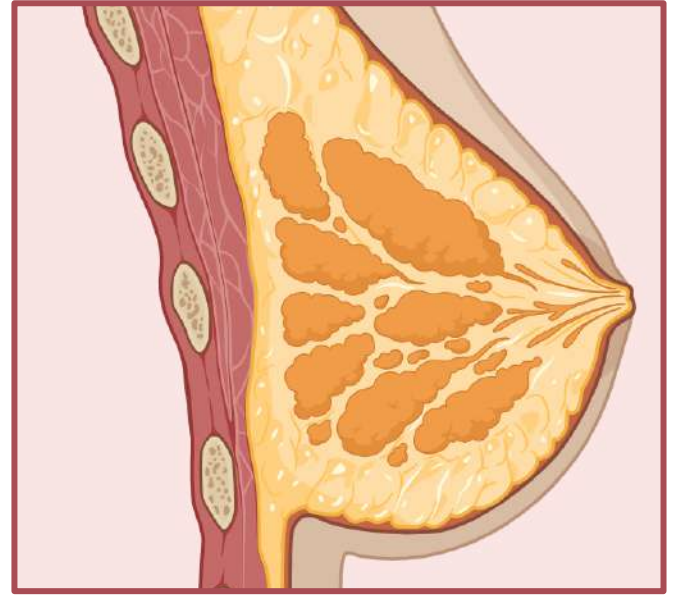
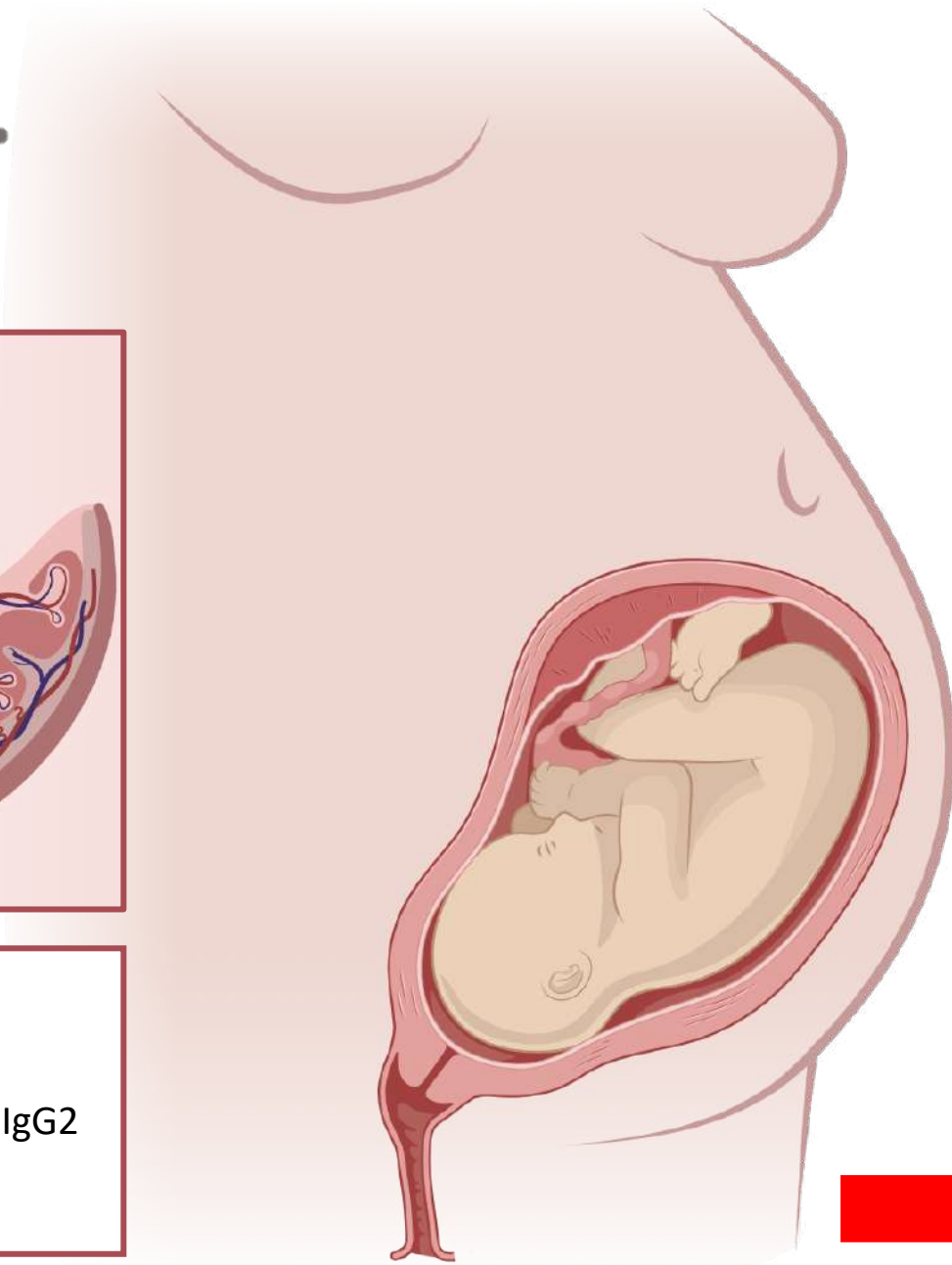
Réponse des anticorps dans le lait maternel au vaccin à ARNm du SARS-CoV-2




Des anticorps contre la grippe et la coqueluche ont également été identifiés dans le lait maternel après une vaccination pendant la grossesse ou en post-partum.



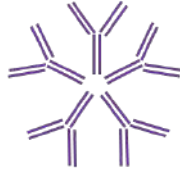
IgG
IgG1 > IgG3 > IgG4 > IgG2




IgA
IgA2 > IgA1



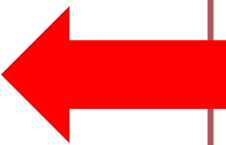
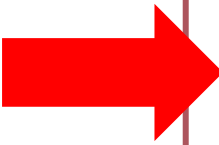
IgG
IgG3 > IgG2 > IgG1



IgM

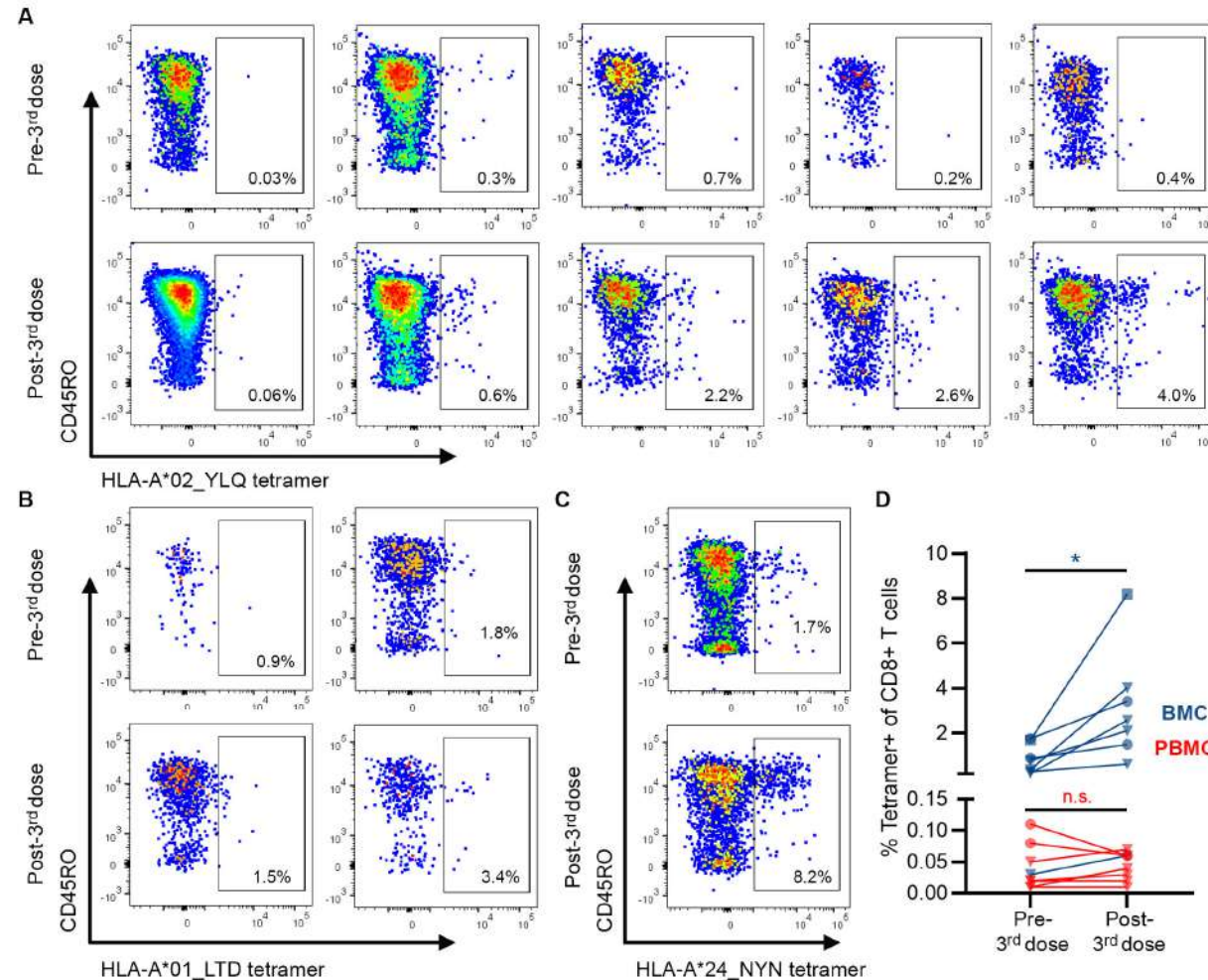
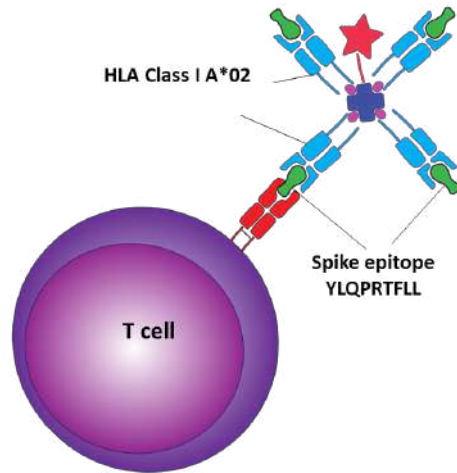


T cells
B cells



Les lymphocytes T mammaires répondent au vaccin à ARNm du SARS-CoV-2

Prélèvements de sang et de lait maternel avant la 3e dose du vaccin à ARNm et environ une semaine après la 3e dose



Questions cliniques et de recherche en suspens

Comment protéger au mieux les bébés prématurés ?

Comment protéger les populations vulnérables (par exemple, les nourrissons exposés au VIH) ?

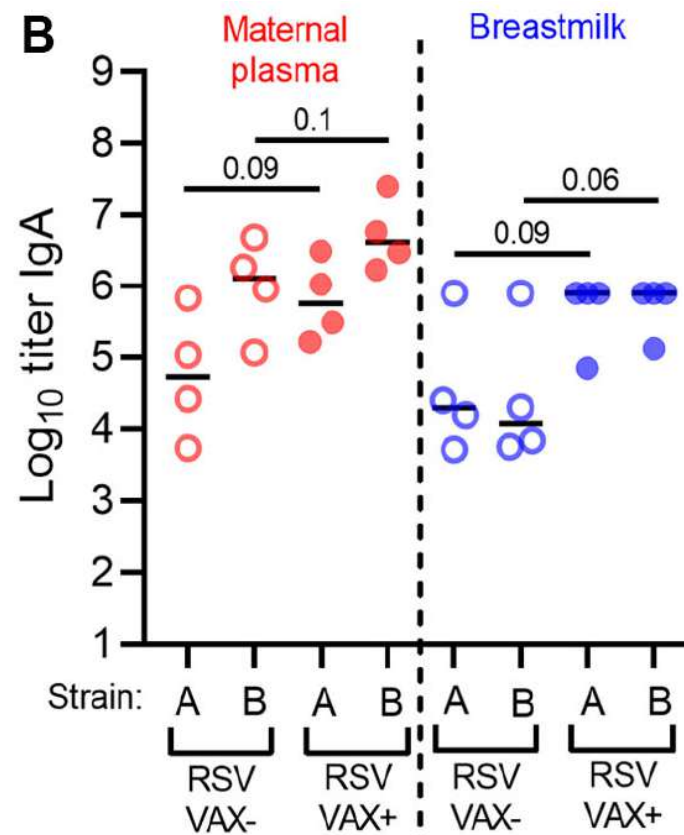
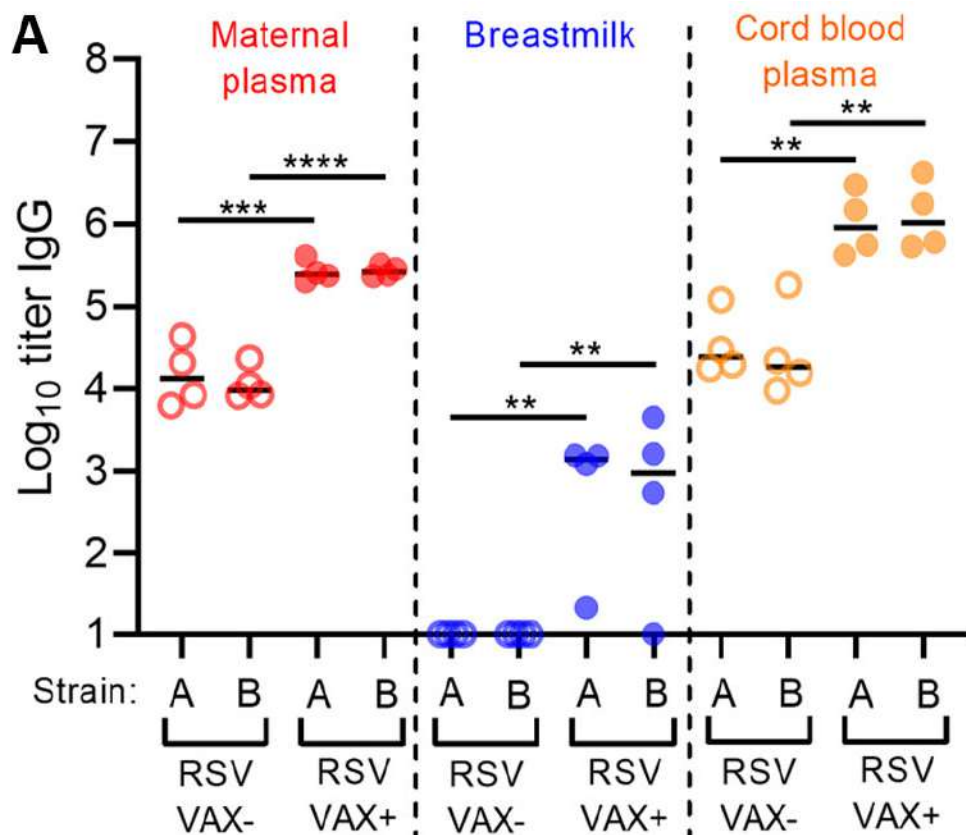
Dans quelle mesure le lait maternel contribue-t-il à la protection du nourrisson ?

La vaccination post-partum a-t-elle un rôle à jouer ?

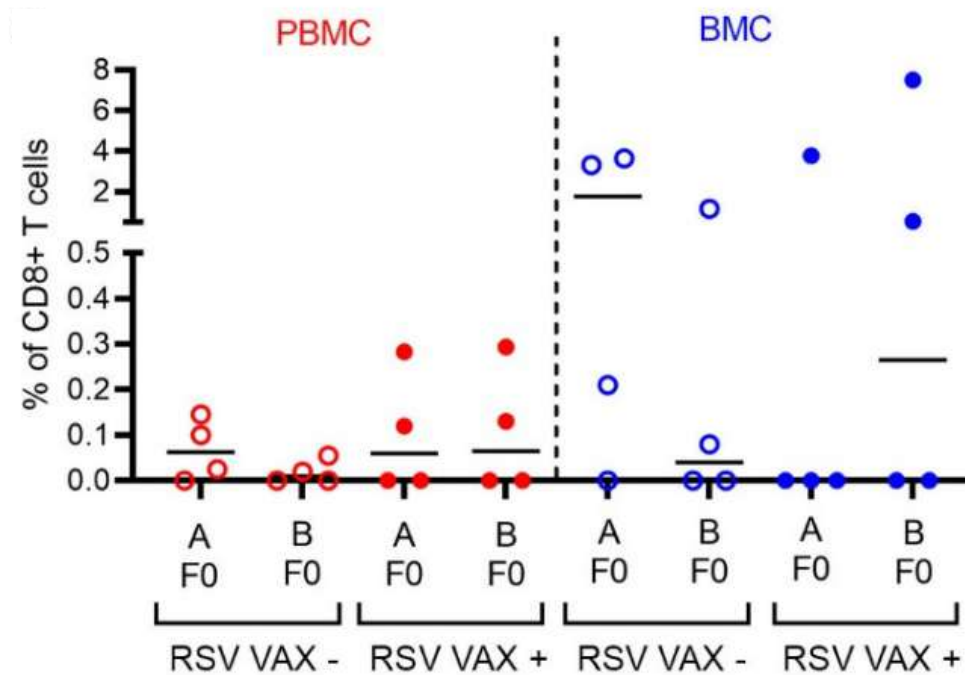
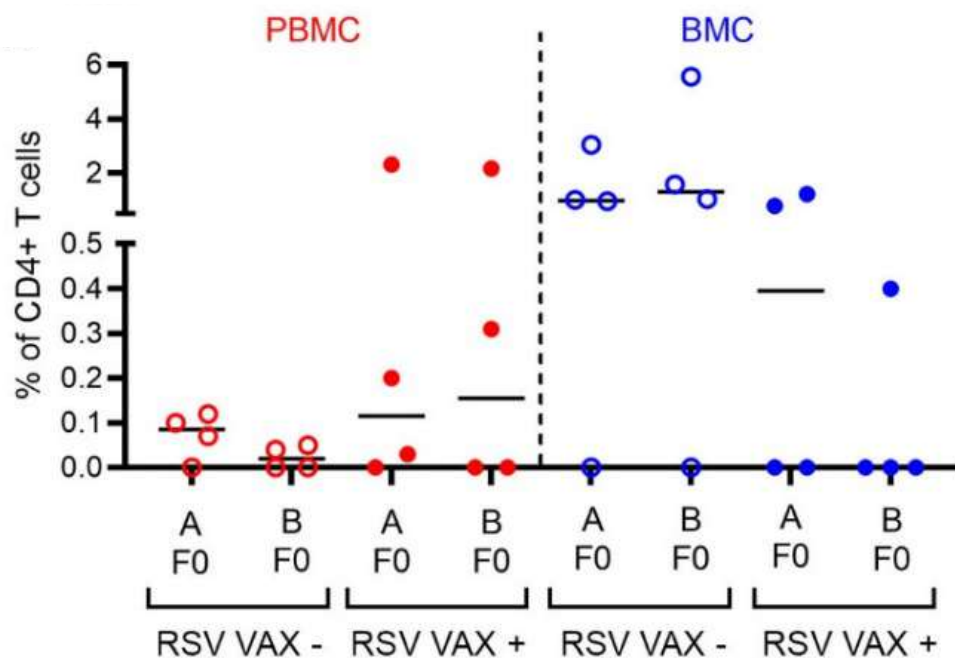
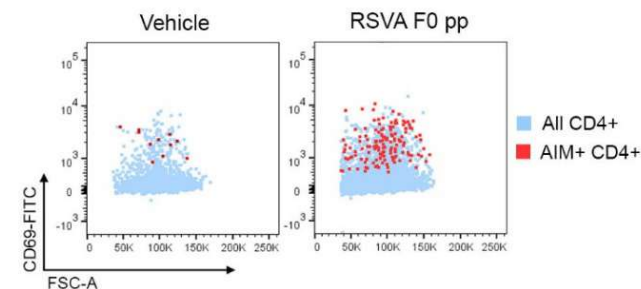
La plateforme vaccinale influence-t-elle la qualité de la réponse ?

Quels autres agents pathogènes devrions-nous cibler ?

Le vaccin RSV-VX stimule fortement les anticorps maternels

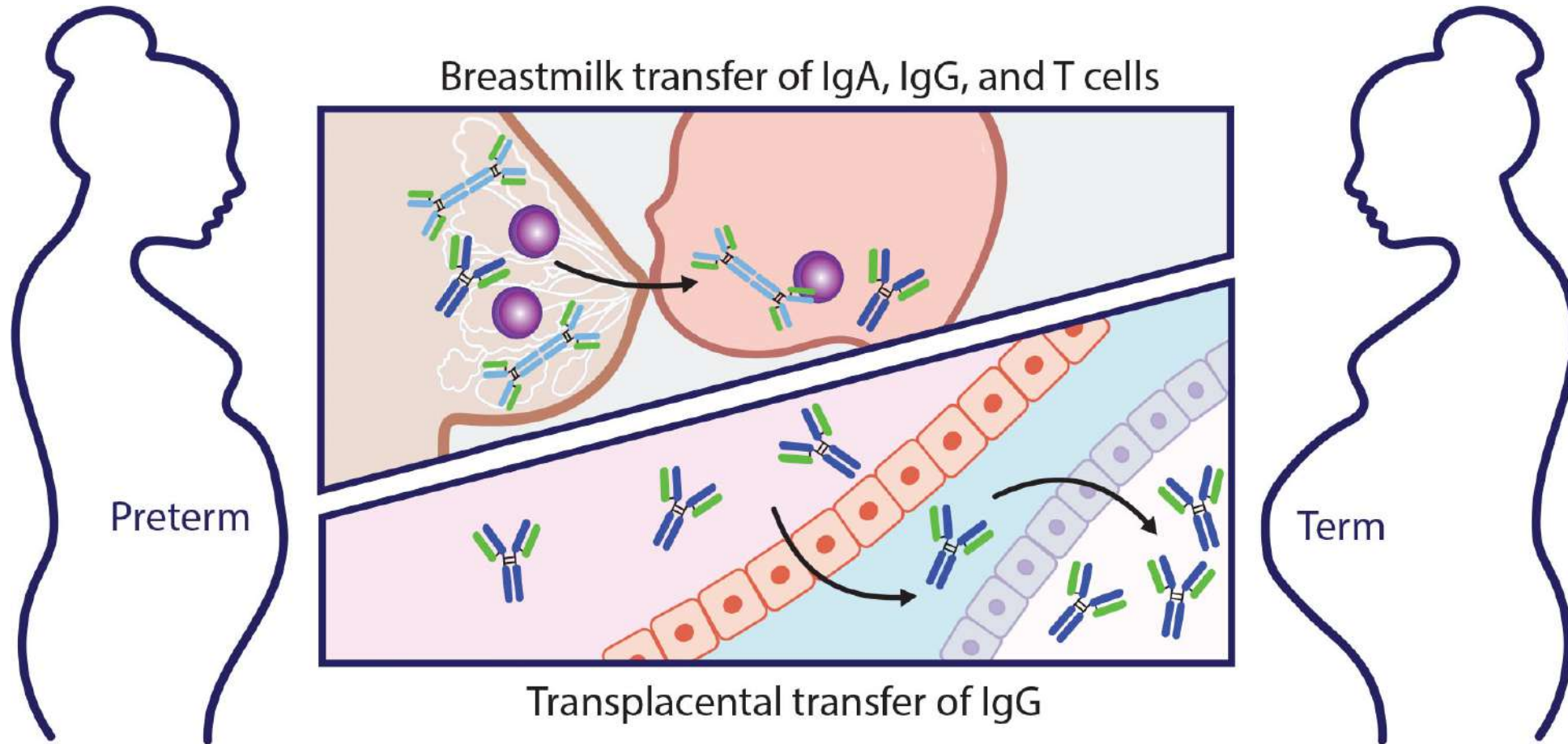


Le lait maternel contient une forte proportion de lymphocytes T spécifiques de la protéine F du VRS



Non publié

Quel est l'impact de l'âge gestationnel ?



Questions cliniques et de recherche en suspens

Comment protéger au mieux les bébés prématurés ?

Comment protéger les populations vulnérables (par exemple, les nourrissons exposés au VIH) ?

Dans quelle mesure le lait maternel contribue-t-il à la protection du nourrisson ?

La vaccination post-partum a-t-elle un rôle à jouer ?

La plateforme vaccinale influence-t-elle la qualité de la réponse ?

Quels autres agents pathogènes devrions-nous cibler ?

En préparation – Streptocoque du groupe B

Étude BEATRIX: essai contrôlé randomisé de phase 3 pour évaluer le vaccin SGB6

Vaccin conjugué polysaccharidique 6-valent contre le streptocoque du groupe B versus placebo

N=6000 femmes enceintes entre 24 et 36 semaines de gestation

Résultat : protection contre les infections invasives à streptocoque du groupe B à début précoce et tardif

Première inscription : août 2025

Achèvement prévu de l'étude : mars 2029

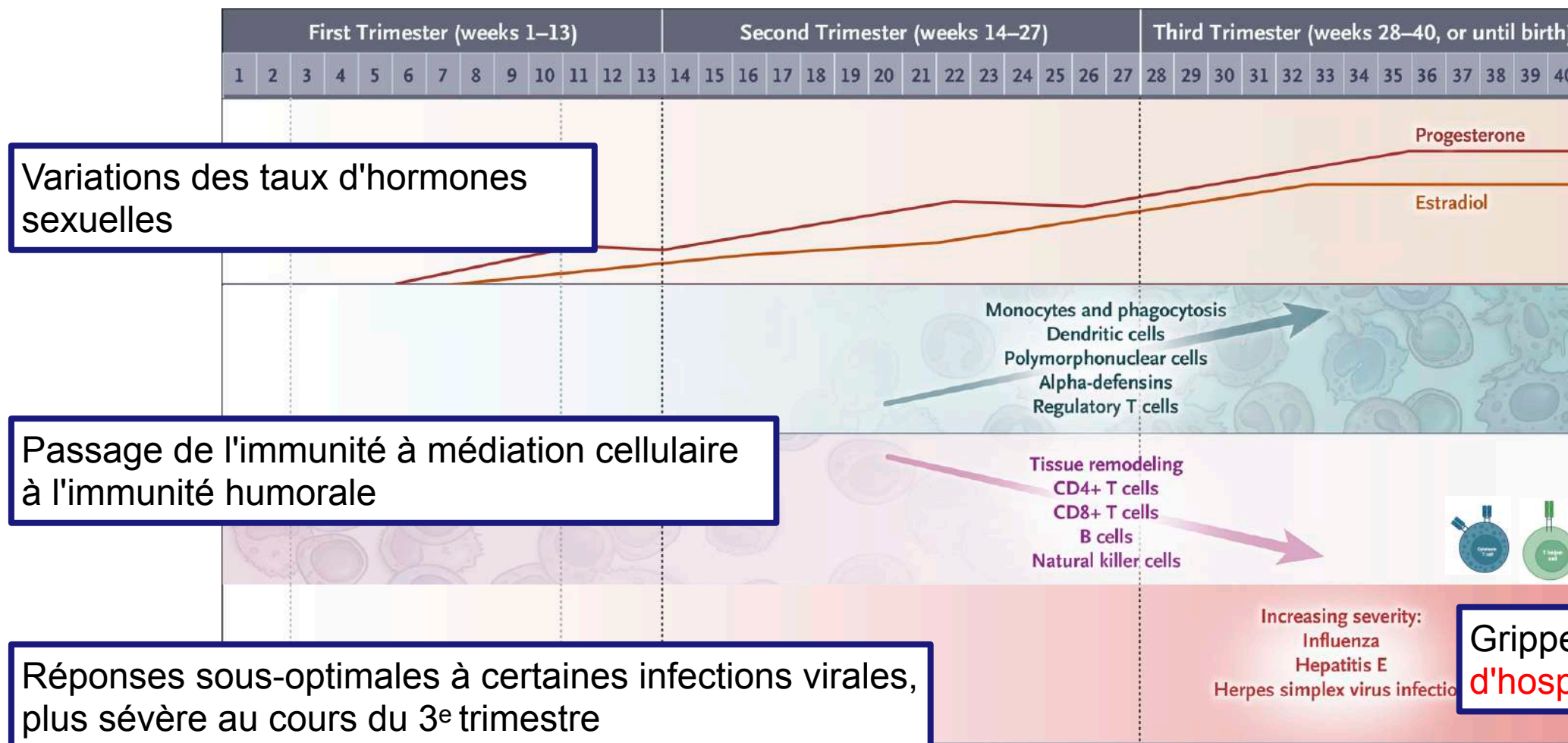


BEATRIX





Modifications immunologiques pendant la grossesse



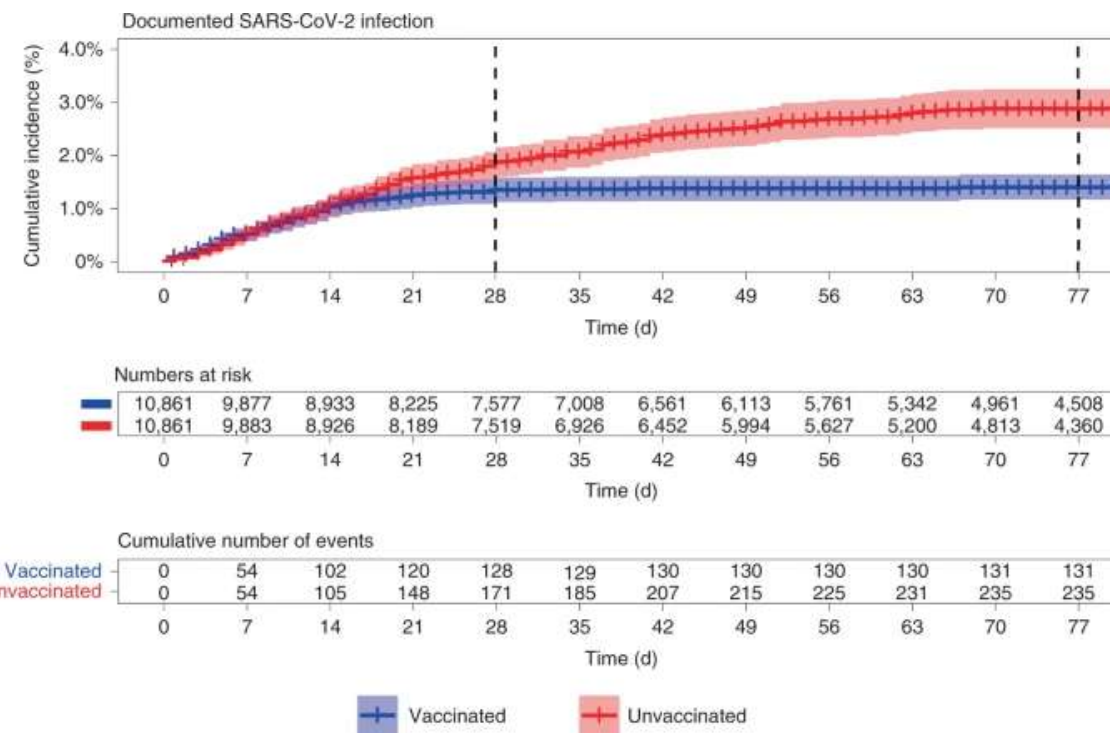
Les vaccins maternels protègent-ils les femmes enceintes ?

Risques liés à la COVID-19 pendant la grossesse

Protection conférée par la vaccination

Table 1. Pregnancy Complications, Perinatal Events, and Neonatal Morbidities Among Women With and Without COVID-19 Diagnosis and Their Newborns

Characteristic	No. (%)		Relative risk (95% CI)
	Women with COVID-19 diagnosis (n = 706)	Women without COVID-19 diagnosis (n = 1424)	
Maternal morbidity and mortality index ^a	225 (31.9)	296 (20.8)	1.54 (1.33 to 1.78) ^b
Vaginal bleeding	44 (6.2)	87 (6.1)	1.02 (0.72 to 1.46)
Pregnancy-induced hypertension	58 (8.2)	80 (5.6)	1.46 (1.05 to 2.02)
Preeclampsia/eclampsia/HELLP	59 (8.4)	63 (4.4)	1.76 (1.27 to 2.43) ^b
Hemoglobin level <10 g/dL at >27 wk gestation	130 (18.4)	228 (16.0)	1.15 (0.91 to 1.45)
Preterm labor	52 (7.4)	88 (6.2)	1.20 (0.86 to 1.68)
Infections requiring antibiotics	25 (3.6)	16 (1.1)	3.38 (1.63 to 7.01)
Admitted to ICU	59 (8.4)	23 (1.6)	5.04 (3.13 to 8.10)
Time in ICU, mean (SD), d	7.3 (7.8)	2.0 (1.7)	3.73 (2.37 to 5.86) ^c
Referred for higher dependency care	6 (0.9)	1 (0.1)	6.07 (1.23 to 30.01)
Maternal death	11 (1.6)	1 (0.1)	22.26 (2.88 to 172.11)
Fetal distress	87 (12.3)	120 (8.4)	1.70 (1.06 to 2.75) ^b
Spontaneous initiation of labor	333 (47.2)	793 (55.7)	0.85 (0.77 to 0.93)
Induced labor	157 (22.3)	320 (22.5)	0.99 (0.84 to 1.18)
Cesarean delivery	346 (49.0)	547 (38.4)	1.28 (1.16 to 1.40) ^b
Prelabor rupture of membranes	114 (16.1)	262 (18.4)	0.87 (0.71 to 1.07)
Gestational age at birth, mean (SD), wk	37.9 (3.3)	38.5 (3.1)	-0.61 (-0.90 to -0.32) ^d
Preterm birth (<37 wk gestation)	159 (22.5)	194 (13.6)	1.59 (1.30 to 1.94) ^e
Spontaneous preterm birth	27 (3.8)	66 (4.6)	0.81 (0.52 to 1.27)
Medically indicated preterm birth	133 (18.8)	127 (8.9)	1.97 (1.56 to 2.51) ^e
Birth weight, mean (SD), kg	2.96 (0.70)	3.07 (0.68)	-0.11 (-0.18 to -0.04) ^d
Male	353 (50.0)	749 (52.6)	0.95 (0.87 to 1.04)
Female	353 (50.0)	675 (47.6)	1.06 (0.96 to 1.16)
Low birth weight (<2500 g)	145 (20.5)	181 (12.7)	1.58 (1.29 to 1.94) ^b
Small for gestational age (<10th centile) ^f	97 (13.7)	181 (12.7)	1.03 (0.81 to 1.31)
Exclusive breastfeeding at discharge	378 (53.5)	953 (66.9)	0.80 (0.74 to 0.87)
Any breastfeeding at discharge	588 (83.3)	1290 (90.6)	0.92 (0.88 to 0.96)
SNMI ^g	44 (6.2)	33 (2.3)	2.66 (1.69 to 4.18) ^b
Severe perinatal morbidity and mortality index ^h	120 (17.0)	113 (7.9)	2.14 (1.66 to 2.75) ^b

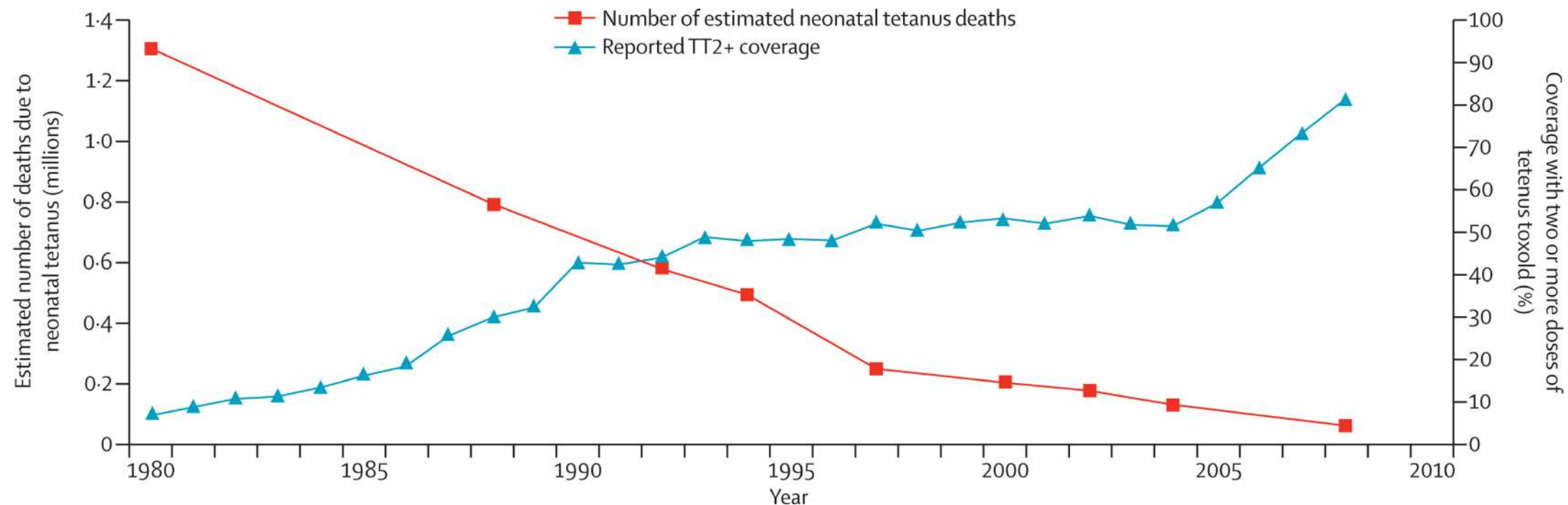


Les vaccins maternels protègent-ils les nourrissons ?

tétanos néonatal

Promue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis les années 1960

Diminution de 90 % de la mortalité maternelle et néonatale



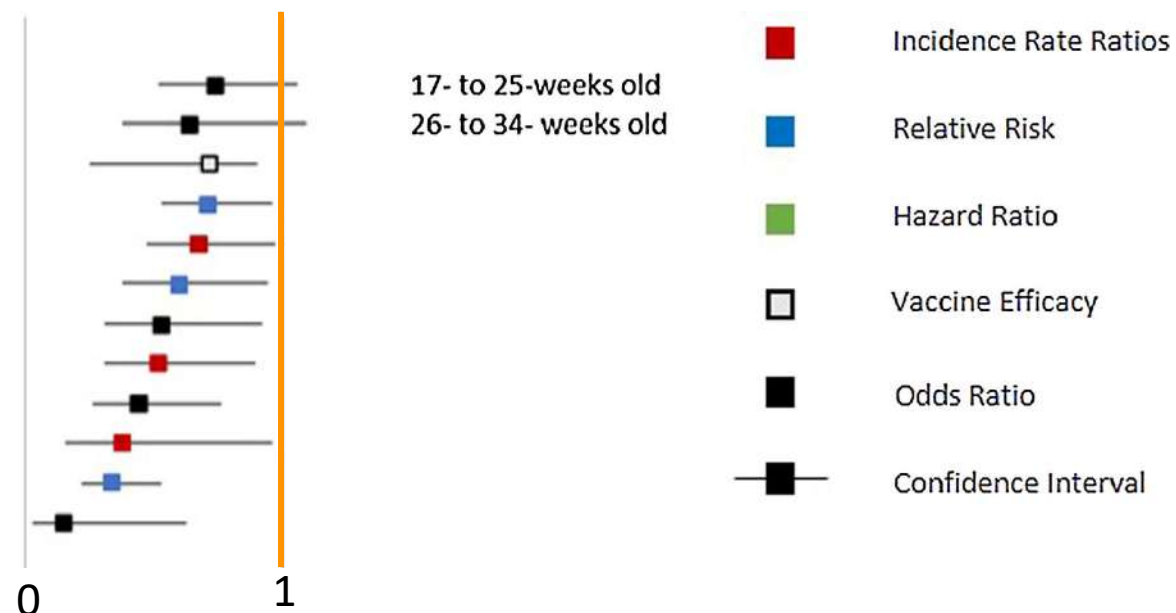
Thwaites, Lancet, 2015

Les vaccins maternels protègent-ils les nourrissons ?

Grippe infantile – protection contre l'infection jusqu'à 6 mois

Infant laboratory confirmed influenza

Katz 2018	RCT
	RCT
Dabrera 2014	Screening methods
Steinhoff 2017	RCT
Tapia 2016	RCT
Eick 2011	Prospective cohort
Poeling 2011	Prospective cohort
Madhi 2014	RCT
Mølgaard-Nielsen 2019	Case control
Zaman 2008	RCT
Shakib 2016	Retrospective cohort
Nunes 2016	RCT



Cellules T du lait maternel humain

- Un nourrisson allaité consomme environ 750 000 leucocytes maternels par jour.
 - 5 à 10 % sont des lymphocytes T
- Le taux de lymphocytes dans le lait maternel est maximal à la naissance et diminue vers l'âge de 2 mois.
- Expression plus élevée des marqueurs de mémoire muqueuse et effectrice par rapport aux PBMC
- Réponses des lymphocytes T CD8 spécifiques au CMV, à l'EBV, à la grippe et au VIH
- Très réactif, les concentrations augmentent rapidement en cas d'infection maternelle ou infantile (par exemple, VRS).
- La perméabilité intestinale du nourrisson est maximale au cours des premières semaines de vie.

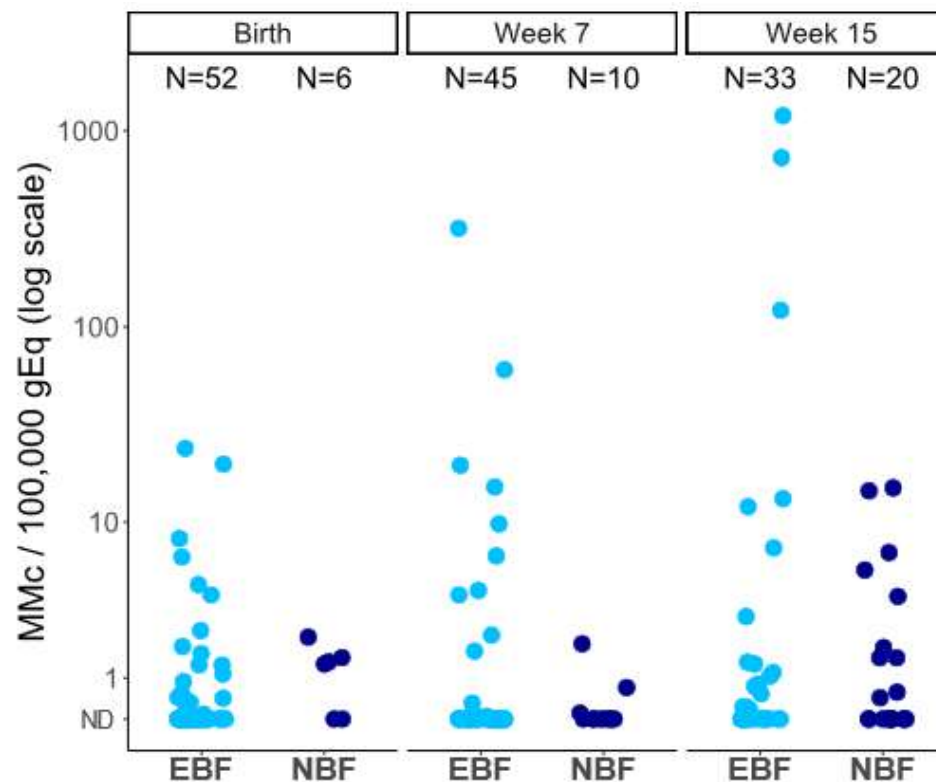
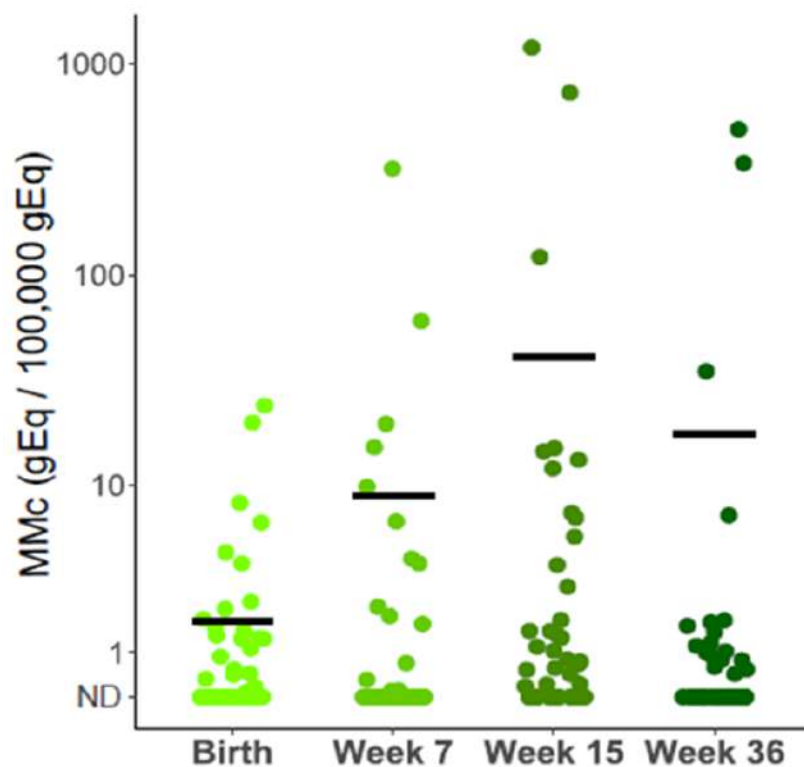
Miller, Arch Dis Child, 1941 ; Goldman, J Ped, 1982 ; Catassi, J Ped. Gast Nut, 1995 ; Kalach, Acta Paed, 2001 ; Sabbaj, J Virol, 2002 ; Lohman, JID, 2003 ; Sabbaj, J Imm, 2005 ; Kourtis, JID, 2007 ; Riskin, Ped Res, 2012 ; Hassiotou, J Hum Lac, 2013 ; Hassiotou, Clin Trans Imm, 2013 ; Reisinger, J Ped Gast Nut, 2014 ; Trend, PLoS One, 2015 ; Moylan, JID, 2017 ; Moles, Ped All Imm, 2018

Microchimérisme maternel acquis dans le lait maternel

- Les modèles animaux (rongeurs, moutons, primates non humains) mettent en évidence la présence de cellules maternelles acquises par le lait maternel dans les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie et la rate.
- Agneaux : les lymphocytes T maternels spécifiques du tétanos présents dans le lait maternel ont amélioré la réponse à la vaccination antitétanique chez les agneaux.
- Souris : les lymphocytes T maternels spécifiques des helminthes, acquis par l'allaitement, confèrent une protection fonctionnelle à l'enfant après infection.

Le microchimérisme maternel est associé à l'allaitement maternel

DRR=9,0, $p < 0,001$

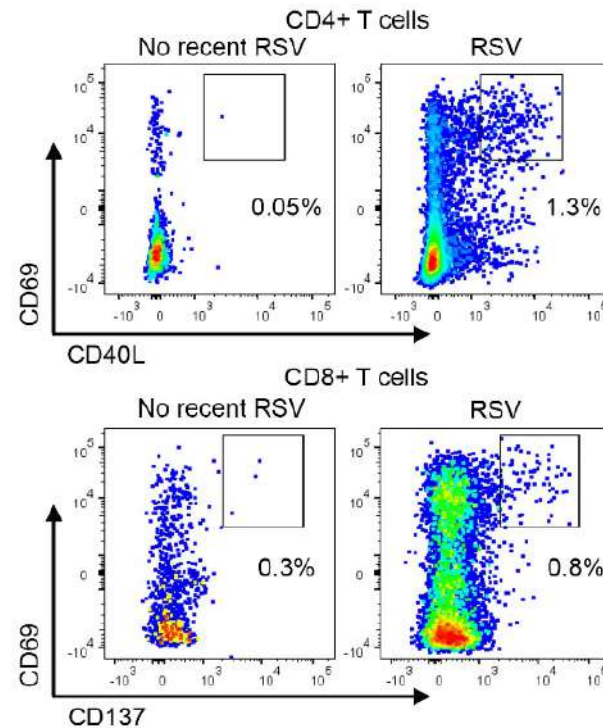
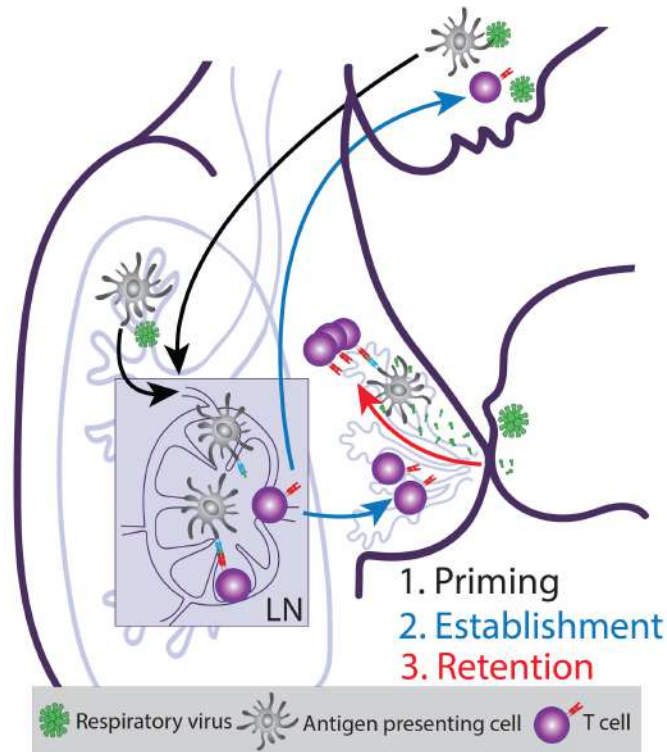


Le lait maternel est enrichi en T_{RM}



Blair Armistead
PhD, MPH

BMC stimulées par un pool de peptides de nucléocapside du VRS



CD69+ / CD103+ TRM

