

VACCINATION DU NOURRISSON (< 24 mois)

Dr HAAS Hervé

CHU de Nice

Président du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP)

Expert Infovac France

Journées inter-DES sur la vaccination - 17 octobre 2025



DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Dr HAAS Hervé

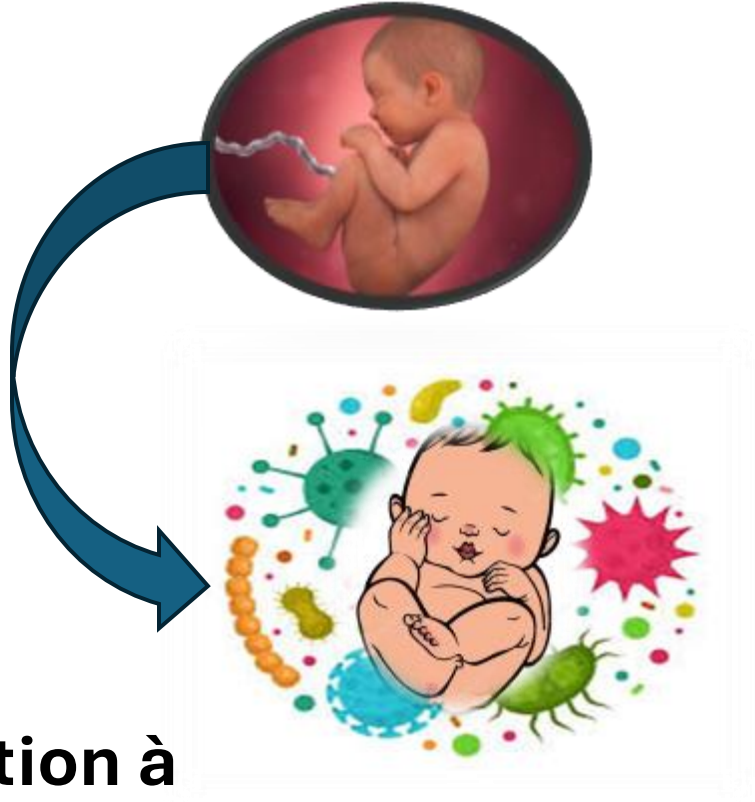
- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : GSK, MSD, Pfizer, Sanofi, UPSA
- Intérêts indirects : aucun

CONTEXTE

- Le nourrisson est particulièrement vulnérable aux infections en raison de l'immaturité de son système immunitaire et de la disparition progressive de la protection passive maternelle.
- Vulnérables oui ... mais pas si immature que ça car le nouveau-né doit s'adapter à son environnement

La naissance : **un bouleversement immunitaire majeur**

**Environnement
stérile**



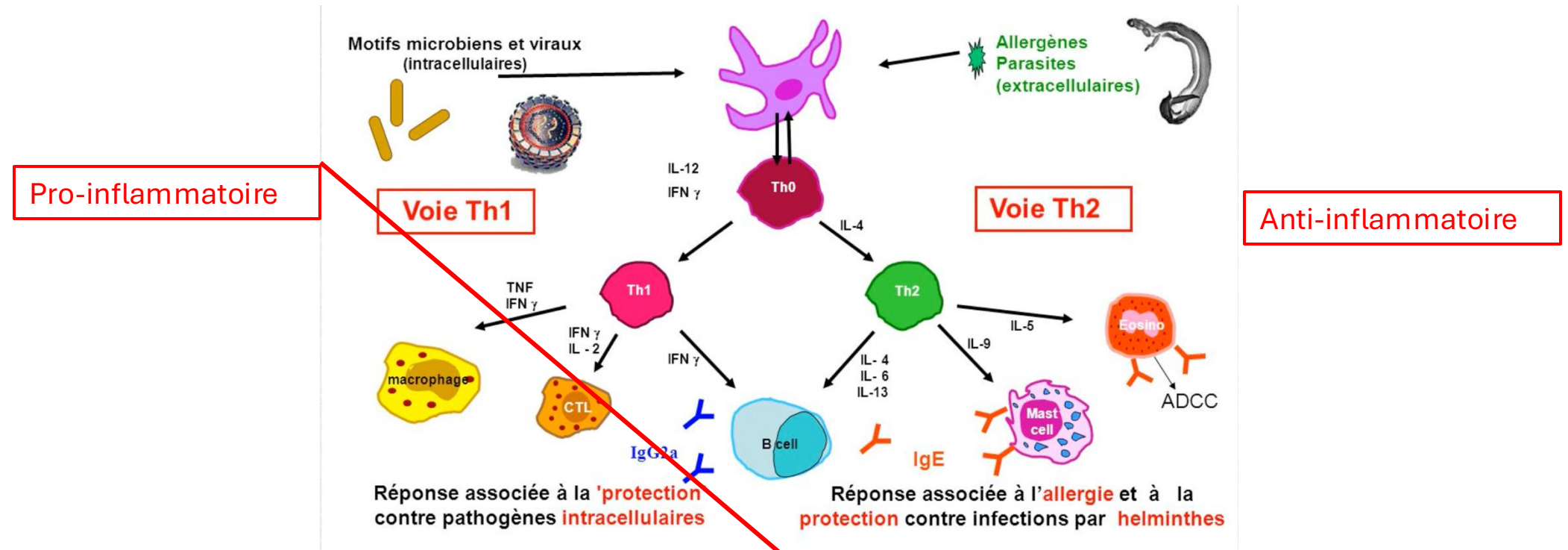
**Exposition à
de nombreux agents microbiens**

Vulnérabilité liée à :

- phénotype naïf des cellules immunitaires néonatales (immunité adaptative)
- système immunitaire programmé pour
 - Tolérance à l'environnement maternel in utero
 - Tolérance à la colonisation par les bactéries commensales
 - Régulation des réactions inflammatoires périnatales

Système immunitaire du nouveau-né

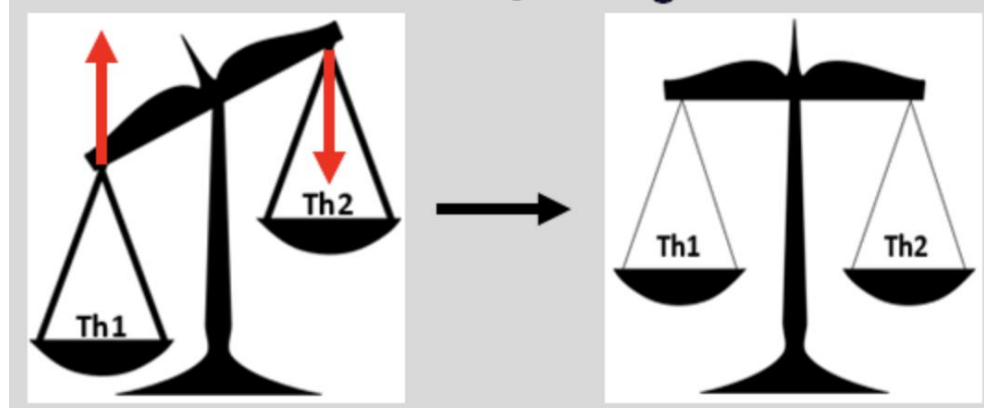
- Tolérance des antigènes maternels via une polarisation cytokinique Th2 durant la grossesse.
- **Blocage in utero de la voie Th1**: absence de production de $\text{TNF-}\alpha$ par les macrophages et d' $\text{IFN-}\gamma$ par les LT en réponse à une stimulation antigénique des TLR



Système immunitaire du nouveau-né:

Transition Th2 / Th1

- Nécessité de polarisation vers la voie Th1 de défense antimicrobienne
- Transition Th2/Th1 progressive, au mieux sans poussée inflammatoire délétère, suite aux sollicitations antigéniques au niveau de la peau, des muqueuses digestive et respiratoire à partir desquelles les cytokines pro-Th1 seront produites, réorientant la réponse immunitaire



Phase de transition critique
rendant le NRS + susceptible aux infections graves

UNE PERIODE DE TRANSITION DELICATE

- Transition Th2/Th1 : étape cruciale de la maturation de l'immunité innée, et toute anomalie de timing à cette période peut conduire à des états dysimmunitaires durant plusieurs années.
- Même si la voie Th1 est physiologiquement hyporéactive pendant la vie foetale, certaines infections graves chez le fœtus et chez le prématuré peuvent induire une réponse Th1 massive et incapable de se « rétrocontrôler », provoquant potentiellement de sérieuses lésions tissulaires (virus CMV, Herpes, VRS, Grippe, Coqueluche, *Lm* et bactéries pyogènes).
- Système immunitaire inné du nouveau-né est donc **fonctionnel** mais **modulé** :
 - Réponse inflammatoire présente, mais production de cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IFN- γ) réduite
 - Barrières cutanées et muqueuses efficaces mais en cours de maturation
 - Microbiote se développe rapidement après la naissance.
 - Production de protéines et peptides antimicrobiens (β -défensines, cathelicidines) importante dès la naissance.
- Recherche sur la modulation de la voie de signalisation TLRs afin de restaurer une immunité efficace, préventivement chez le patient à risque ou curativement en cas de sepsis grave

Les défenses immunitaires du nouveau-né expliquées simplement

Système immunitaire **adapté à son âge** :

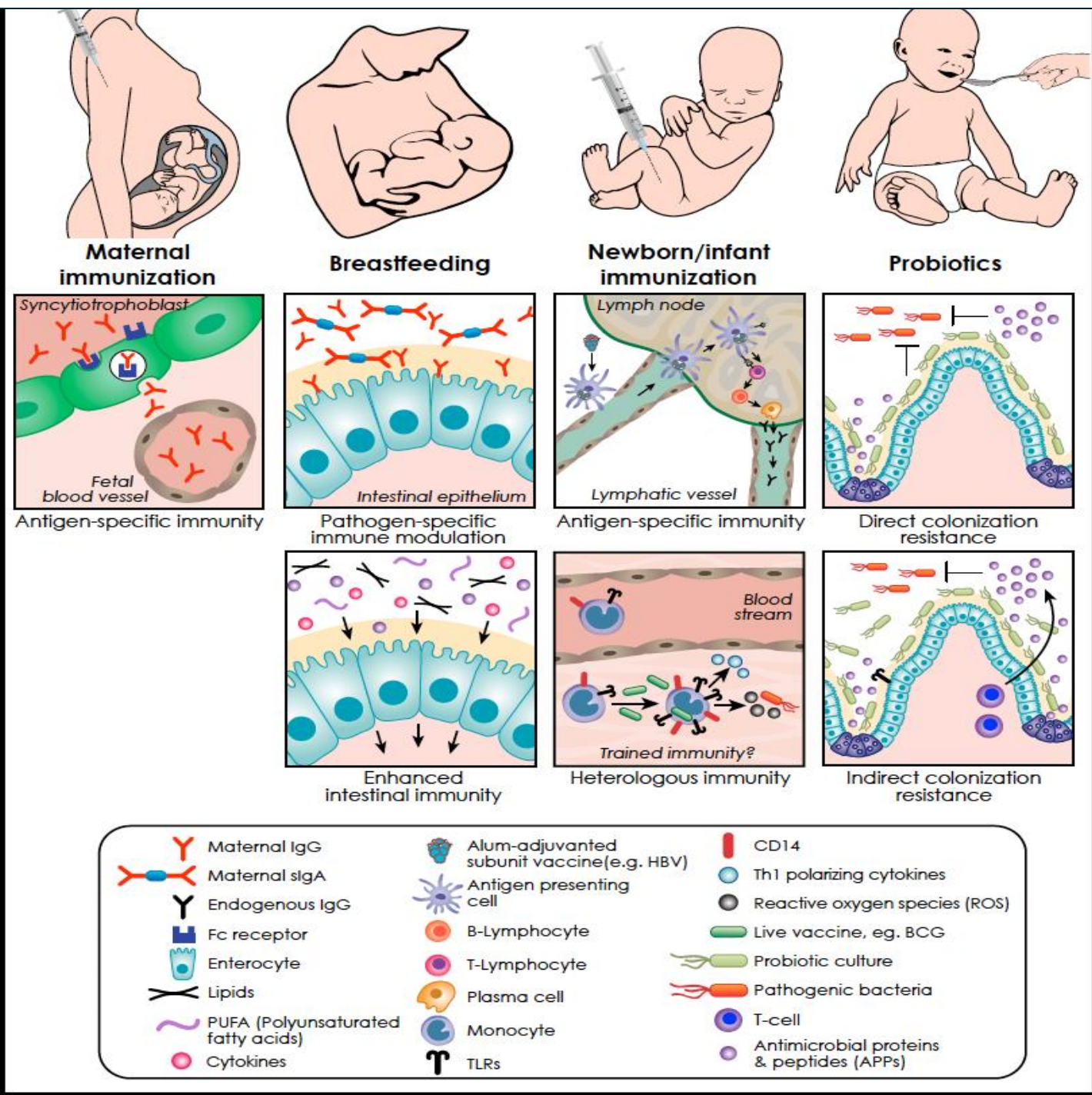
privilégie la protection antimicrobienne et la réparation des tissus, mais avec une **inflammation limitée** pour éviter les dommages :

➡ compromis immunitaire pour ne pas surréagir

➡ risque plus élevé contre les pathogènes intra-cellulaires et les virus, mais aussi les bactéries pyogènes

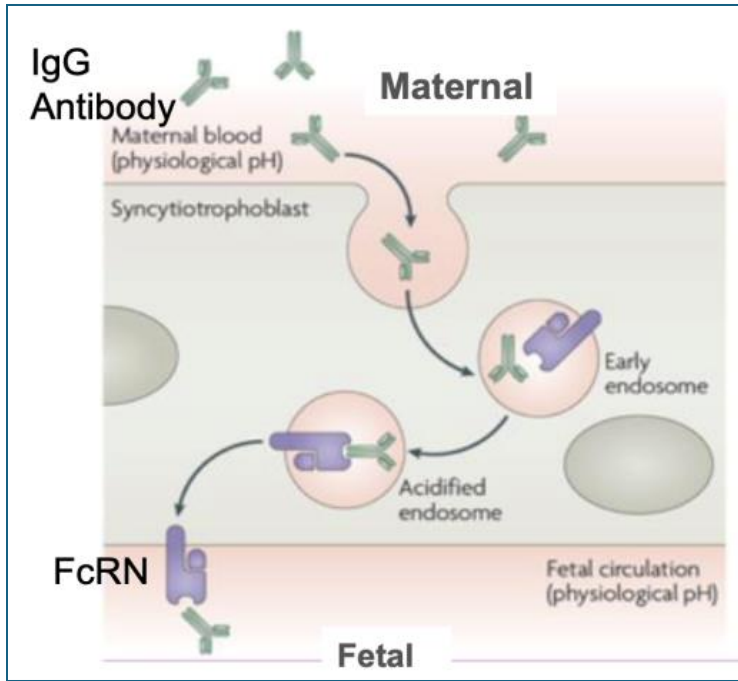
Chez les prématurés, ces défenses sont **moins développées**, d'où l'importance de recherches sur des **compléments protecteurs** (lactoferrine).

Comment augmenter les défenses du n-né contre les infections ?



Immunité passive:

Transmission des anticorps maternels in utero



Transfert actif des IgG via récepteur fragment Fc des Ig (FcRn) des cellules du syncytiotrophoblaste

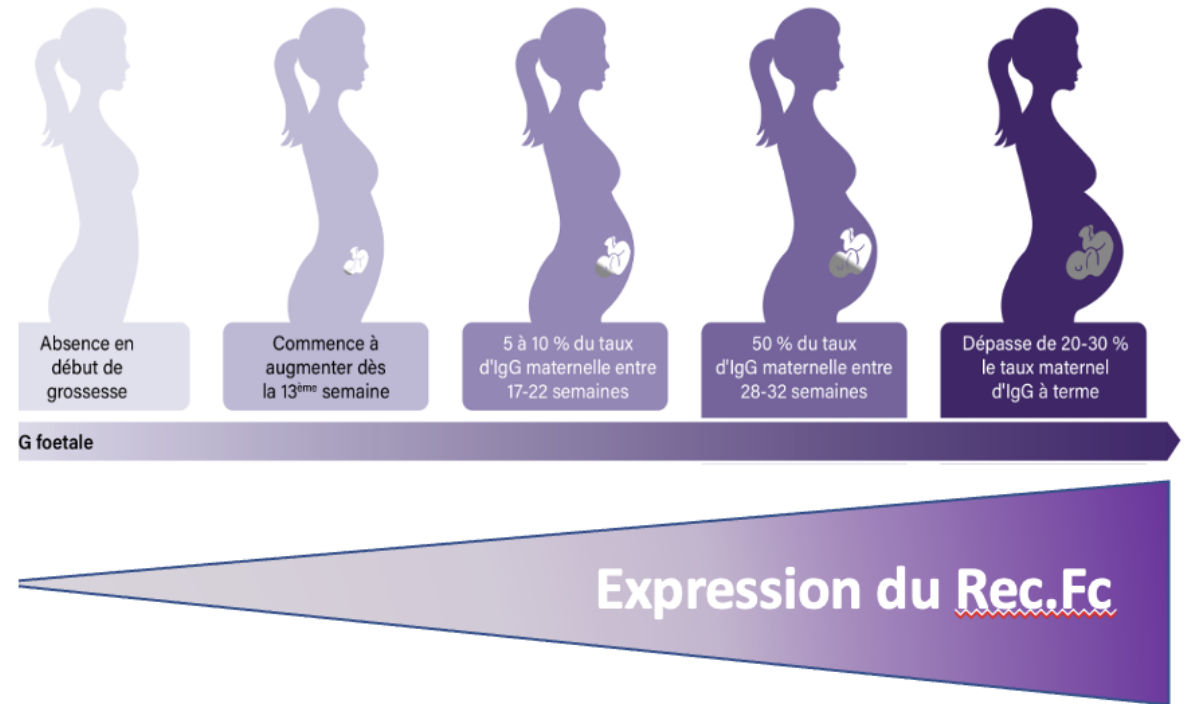
- Nécessite placenta sain
- Transfert IgG sélectif
 - IgG1 > IgG4 > IgG3 > IgG2

À partir de 13 SA

Augmente avec l'AG

Niveaux IgG à 33SA: % maternel = % foetal

à 40 SA: % maternel < % foetal

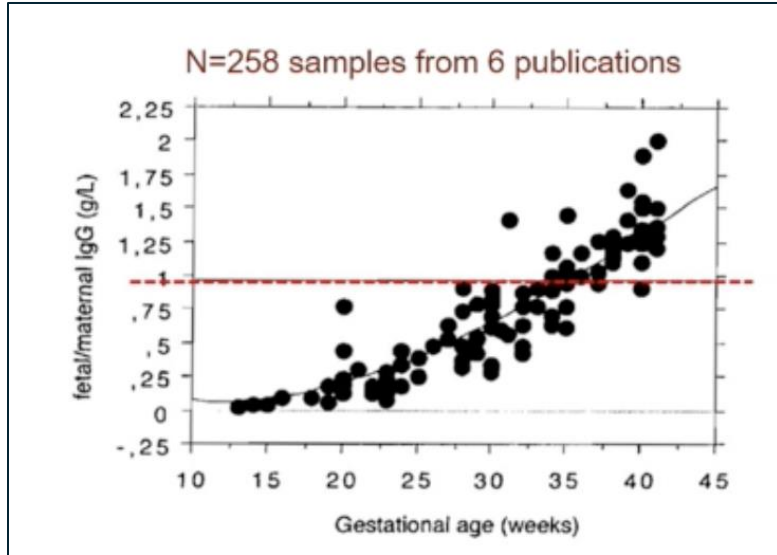


<https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43618/title/The-Prescient-Placenta/>

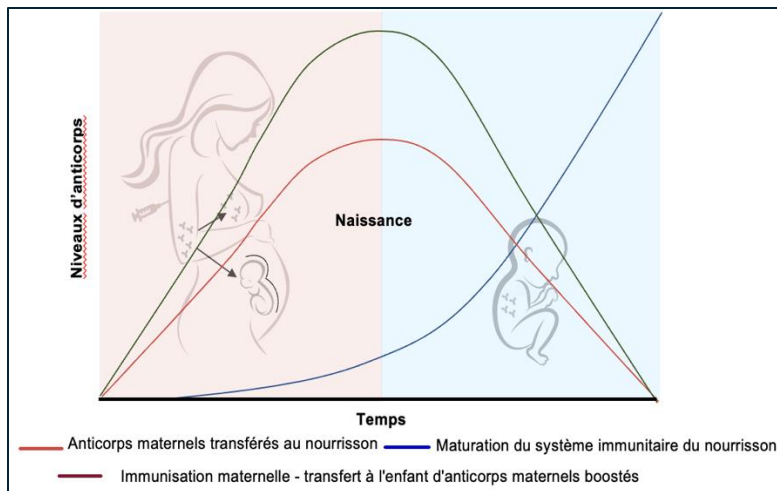
<https://www.quora.com/Why-do-IgG-antibodies-cross-through-the-placenta>

Immunité passive:

Transmission des anticorps maternels in utero



- IgG maternelles transférées activement via le placenta à partir du 2ème trimestre de grossesse : protection maximale à la naissance
- IgG maternelles décroissent en 3 à 6 mois.
- IgA sécrétoires sont absentes avant l'allaitement : rôle majeur du lait maternel.
- Le nourrisson est capable de produire des réponses anticorps dès les premiers mois de vie, d'où l'efficacité des programmes vaccinaux adaptés avec primovaccination et rappels.



IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Cinétique après la naissance

Facteurs modifiant le transfert des anticorps maternels à l'enfant

- **Les anomalies placentaires¹**
 - Paludisme
 - HIV
- **Le temps**
 - Âge gestationnel de l'enfant
 - Délai entre la vaccination et l'accouchement
- **Le taux d'IgG maternelles²**
 - Sous-classes d'IgG

RETOUR SUR LA FENÊTRE DE VULNÉRABILITÉ DU NOURRISSON

- Entre 2 et 6 mois, la protection maternelle diminue alors que le calendrier vaccinal n'est pas encore complet, créant une période de vulnérabilité accrue.
- Certaines infections sévères (coqueluche, méningocoque B, VRS) peuvent survenir très précocement, justifiant la vaccination dès 2 mois.
- Certains pathogènes ne sont malheureusement pas encore accessibles à une prévention vaccinale : listeria, streptocoque B et E. Coli notamment

Prématurité

Susceptibilité accrue aux infections

Maladie	Augmentation du risque
COQUELUCHE	 Hospitalisation chez les prématurés vs les nés à terme (IRR: 1.99, 95% CI: 1.47-2.71) ¹
	 Coqueluche sévère si ATCD de prématurité (IRR: 5.00, 95% CI: 1.27-19.71) ²
	 Apnées et ventilation chez les prématurés vs les nés à terme (aOR 1,8 [1-2,3]) et (aOR 2,8 [1,3–6.0]) ³

Etude française: 1/3 des coqueluches malignes et 10% des hospitalisations; taux mortalité 6,6%⁴

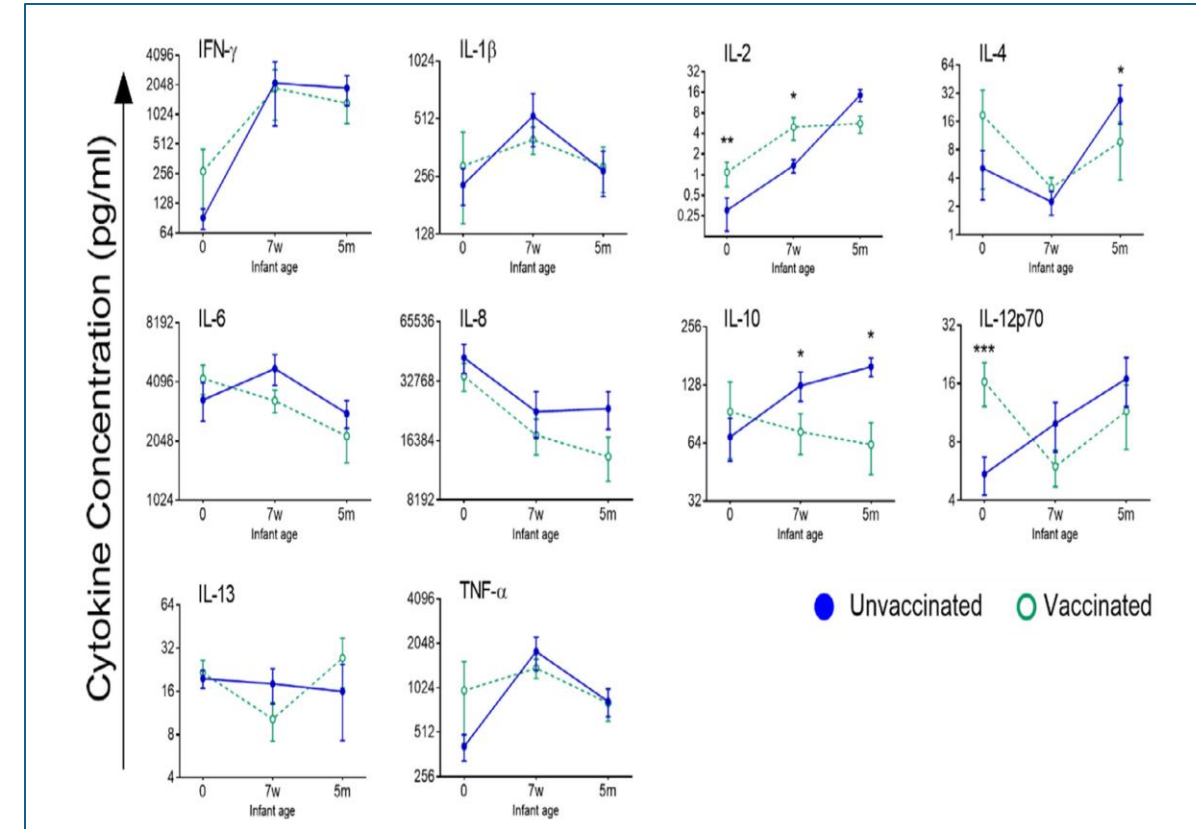
PNEUMOCOQUE	 Infection invasive chez les petits PN (<2500g) (IRR: 2.6, P=0.02 vs enfants > 2500 g) ⁵
	 Infection invasive chez les <u>gds préma</u> (<32 SA) (IRR: 9,1 vs nés à terme) ⁵

Observatoire des méningites: 13,7 % prématuré (vs 6% en 2016 selon Enquête périnatale)⁶

Vaccination Maternelle - L'immunité innée entraînée

Profil immunitaire type Th2 prédominant à la naissance (tolérance nécessaire au fœtus) :
IL2 IL4, IL12 basses IL6 élevée.

La vaccination maternelle dTcaP modifie ce profil cytokinique avec dans les 2 premier mois :
IL2 IL4 IL12 IFN- γ élevées, TNF α majorant le profil Th1 plus équilibré
= Concept d'immunité entraînée (*trained immunity*) par reprogrammation épigénétique des cellules innées
Équivalent d'une **mémoire fonctionnelle**



Modification of innate immune responses to *Bordetella pertussis* in babies from pertussis vaccinated pregnancies.

CONSÉQUENCES DE L'IMMUNITÉ ENTRAÎNÉE

- Réponse **plus rapide et plus intense** des cellules innées lors d'une ré-exposition, même à des microbes différents (effet hétérologue).
- Ex : **BCG** réduit la tuberculose mais aussi la mortalité globale des nourrissons par infections respiratoires → réponse innée renforcée.

La vaccination maternelle (dTcaP) peut agir indirectement :

- transfert d'anticorps : meilleure protection spécifique,
 - modulation de l'environnement immunitaire du nouveau-né,
 - possible induction de mécanismes proches de l'immunité entraînée (par activation des monocytes/NK et reprogrammation épigénétique).
- Résultat : **plus de cytokines Th1 (IL-12, IFN- γ , TNF α)** :
profil plus équilibré et meilleure protection dans les 1ers mois de vie.

Hésitation vaccinale : enjeux pour les jeunes médecins

- L'OMS définit l'hésitation vaccinale comme « un délai dans l'acceptation ou le refus de la vaccination malgré la disponibilité des services ».
- **Facteurs d'hésitation fréquents**
 - Inquiétudes sur la sécurité et les effets secondaires
 - Charge vaccinale perçue (nombre d'injections)
 - Méfiance institutionnelle et influence des réseaux sociaux
 - Expériences personnelles négatives
- **5.2 Rôle du médecin** : Le médecin joue un rôle clé :
 - écoute bienveillante,
 - discours adapté
 - utilisation de l'entretien motivationnel et réfutationnel,
 - valorisation des bénéfices individuels et collectifs,
 - distinction entre vraies contre-indications et fausses croyances.

L'OBLIGATION VACCINALE EN FRANCE POUR LE NOURRISSON

➤ Historique

Avant 2018, seules trois vaccinations étaient obligatoires (DTP).
L'extension à onze vaccins obligatoires est entrée en vigueur pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018 et a été étendue le 1^{er} Janvier 2025

➤ Vaccins concernés

Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae b, hépatite B, pneumocoque conjugué, méningocoque C remplacé par ACWY, méningocoque B rougeole, oreillons, rubéole.

➤ Modalités pratiques

L'obligation conditionne l'entrée en collectivités (crèches, écoles).
Le suivi est assuré via le carnet de santé.
L'absence de vaccination peut entraîner un refus d'admission.
Seules des contre-indications médicales documentées peuvent justifier une exemption.

2025 Calendrier simplifié des vaccinations

2025 Calendrier simplifié des vaccinations

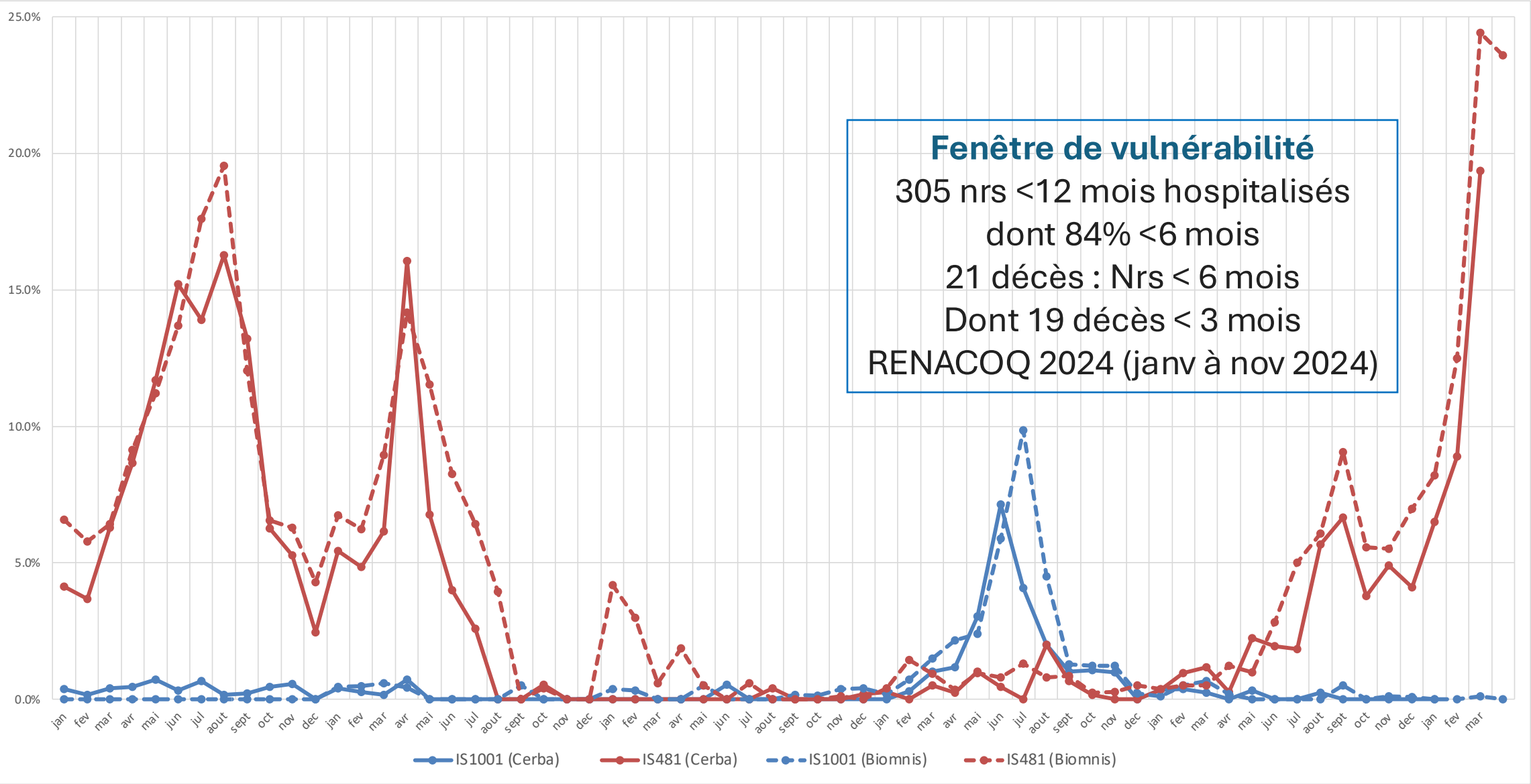
[illegible]

2025 Calendrier simplifié des vaccinations

VACCINS OBLIGATOIRES DU NOURRISSON

[illegible]

RECRUESCENCE DE CAS DE COQUELUCHE



INCIDENCE DES IIM France 2024

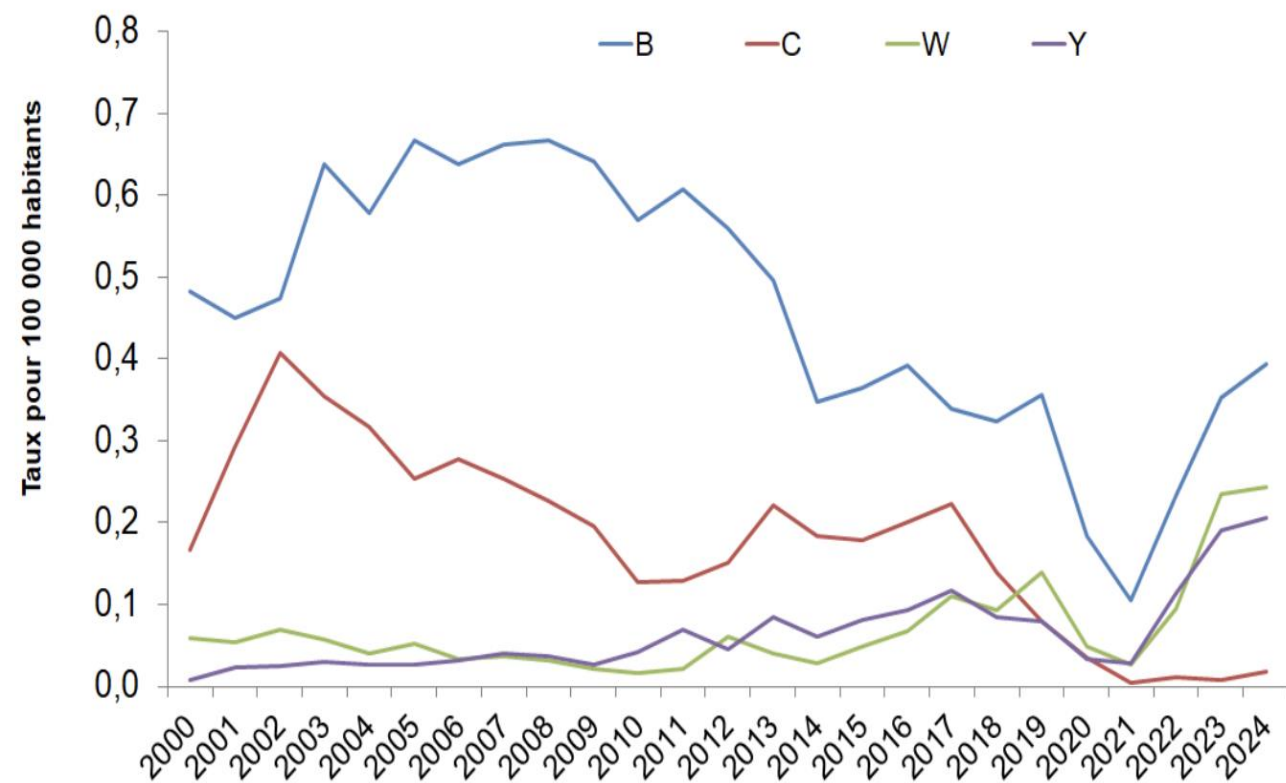
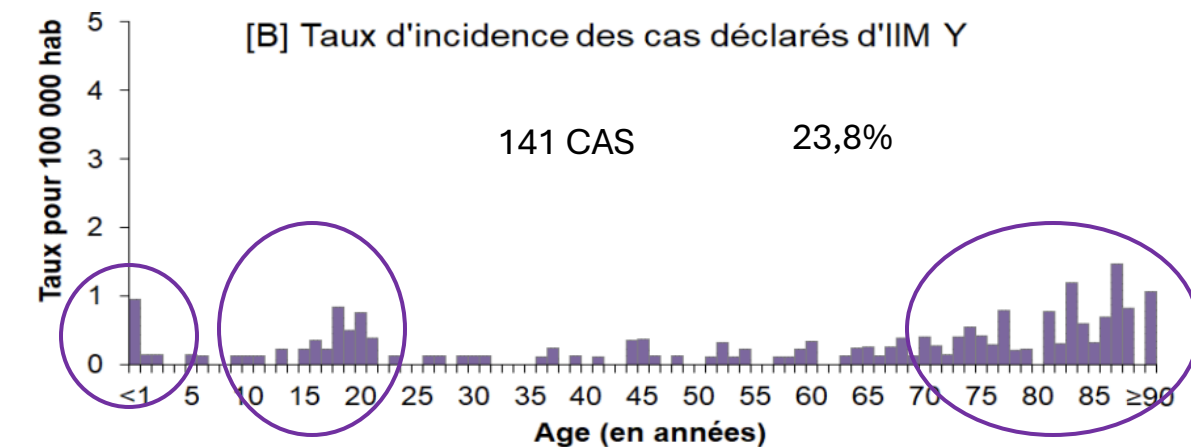
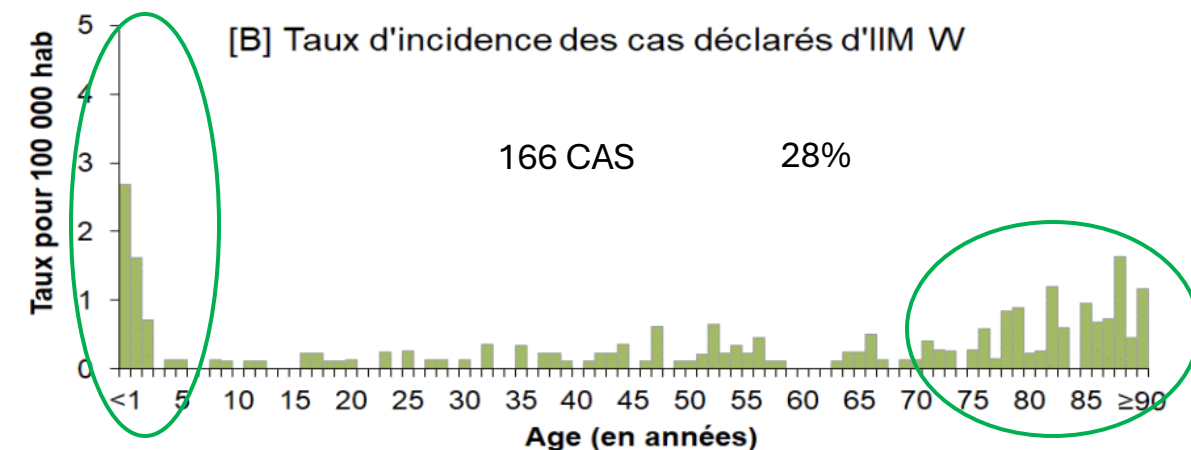
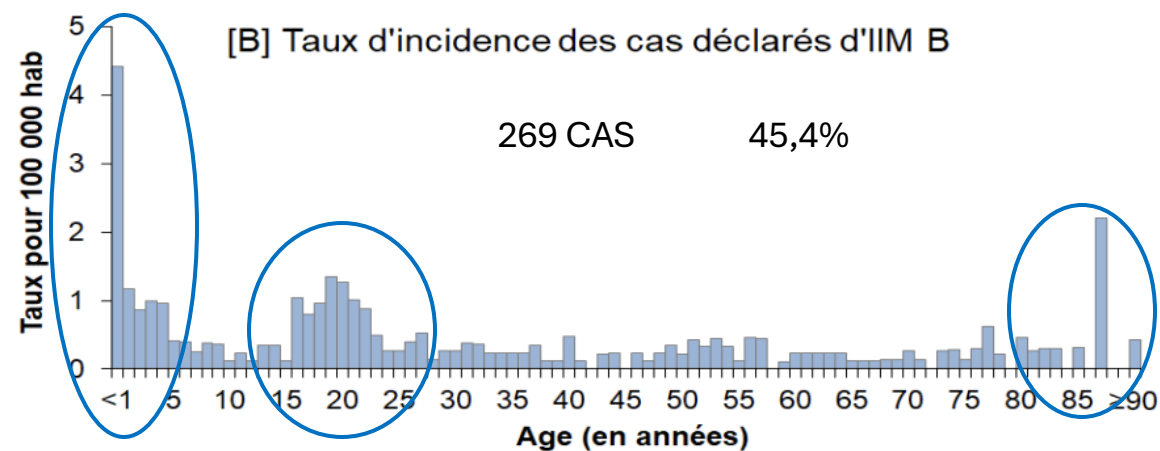


Figure 4. Taux d'incidence annuels des cas déclarés des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France, 2000-2024



Vaccination

ACYW

B

Avant 12 mois	 M6	 M12	 M3	 M5	 M12
De 12 à 24 mois		 1 seule dose			
Jusqu'au 5^e anniversaire		 1 seule dose			
De 5 à 11 ans					
De 11 à 14 ans		 1 seule dose			
De 15 à 24 ans (rattrapage)		 1 seule dose			



Obligations



Recommandation



Rattrapage
transitoire

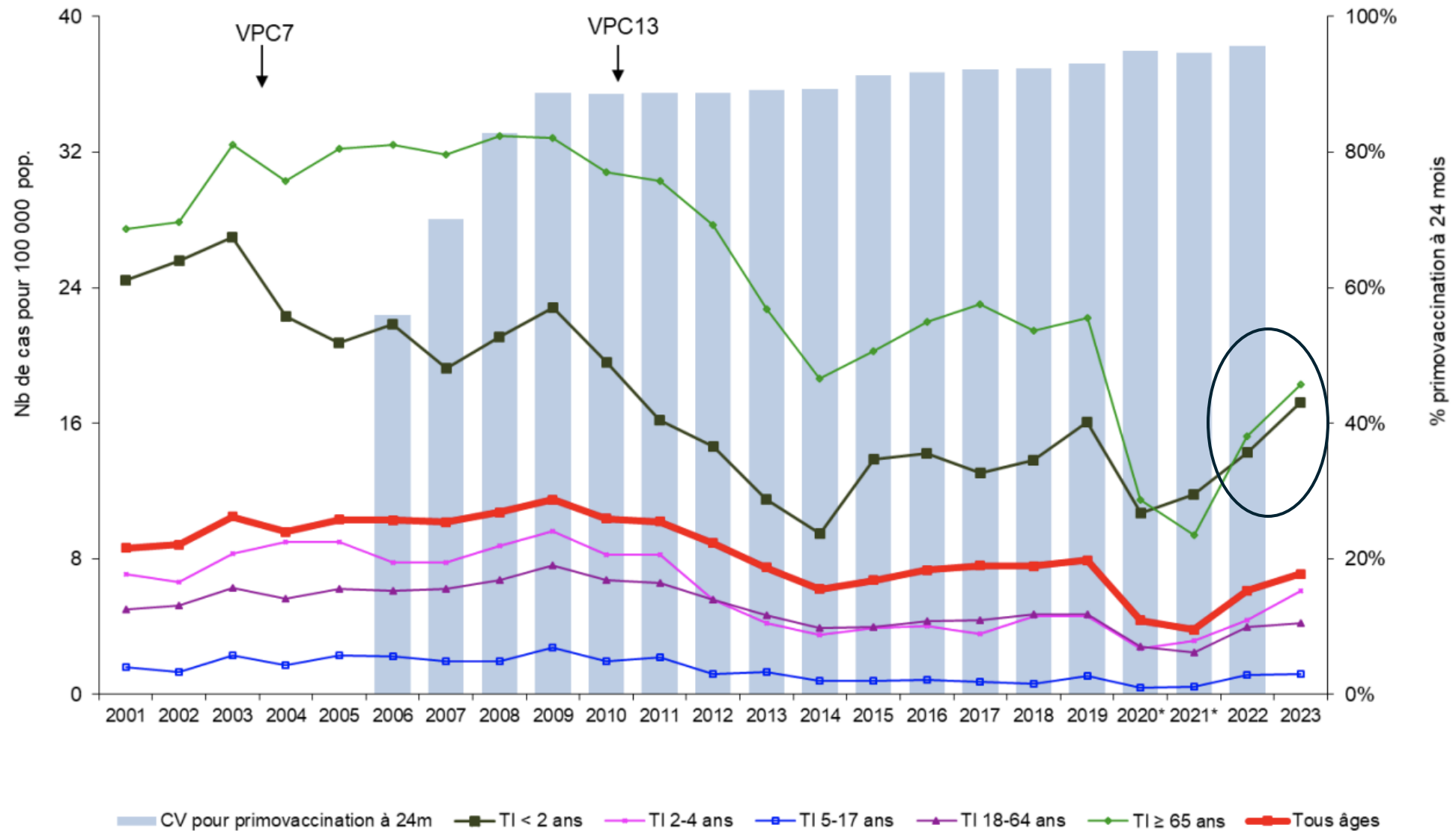


Remboursé



AMM

Figure 1. Évolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque par année selon l'âge, et évolution de la couverture vaccinale 3 doses (CV) à l'âge de 24 mois, France hexagonale, 2001-2023

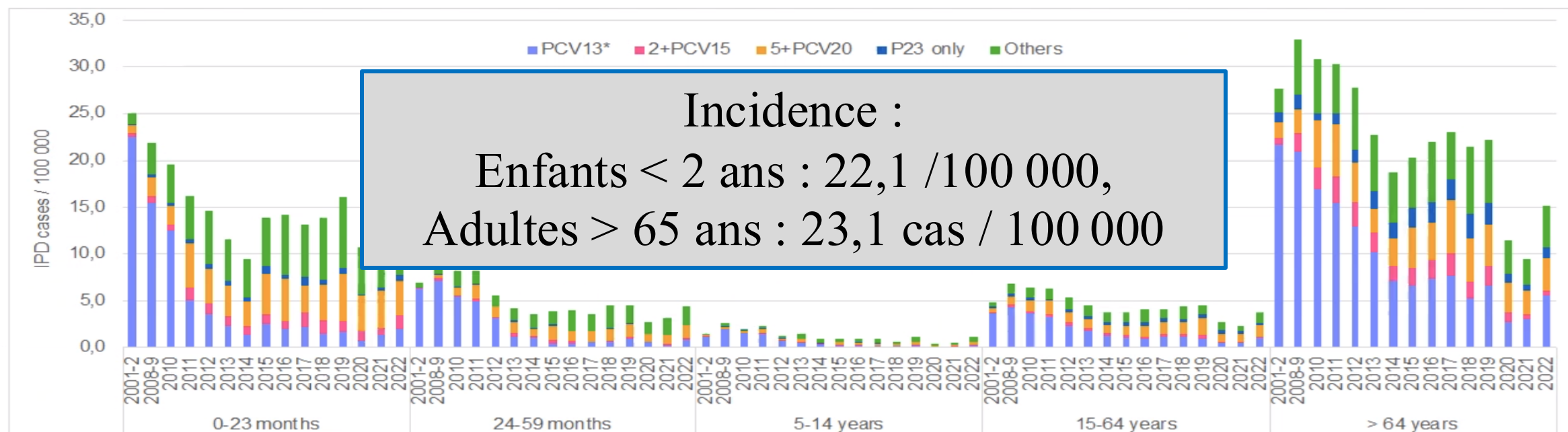


Données d'incidence des IIP, France, 2001-2022



PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

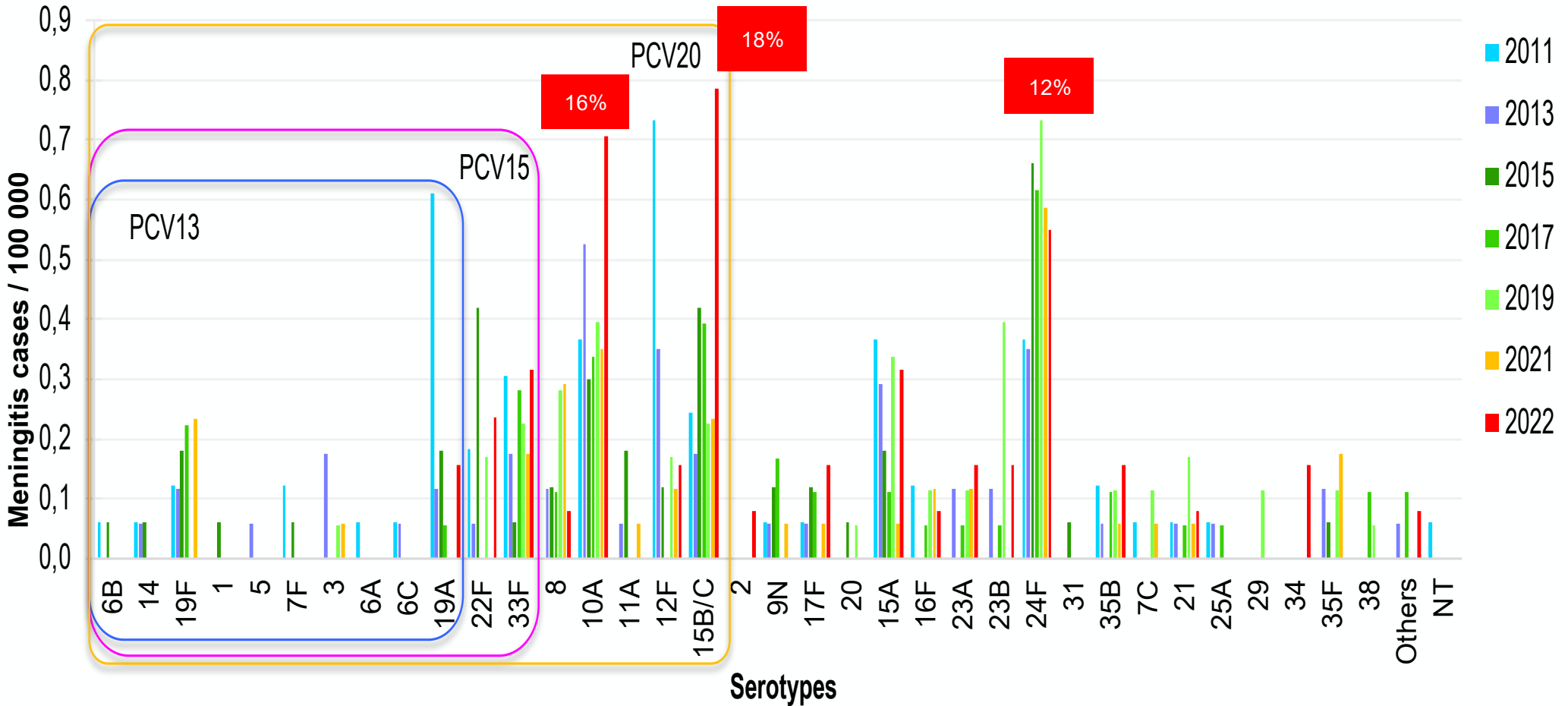
PCV15 : 13v + 22F et 33F PCV20 : 15v + 8, 10A, 11A, 12F et 15B/C P23 only : 2, 9N, 17F, 20



Diminution significative dans tous les groupes d'âge mais remplacement partiel

Effet direct : presque aucun cas de PCV13 en 2022 (sauf 19A)

Sérotypes émergents non PCV13: 15B/C, 10A, 24F



Méningites < 24 mois	2011	2013	2015	2017	2019	2021	2022
Nombre de cas	70	53	55	49	70	49	56

Taux d'incidence: EPIBAC-Santé Publique France
Varon, CNRP-ORP 2022, Rapport annuel d'activités 2023



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE



Révision de la stratégie de
vaccination contre les infections
invasives à pneumocoques chez les
nourrissons, les enfants et les
adultes

VACCINS VIVANTS DISPONIBLES CHEZ LE NOURRISSON AVANT 24 MOIS

Vaccin (maladie)	Âge recommandé	Remarques/Spécificités 2025	Contre-indications
ROR (Rougeole-Oreillons-Rubéole)	1ère dose à 12 mois, 2ème dose à 16–18 mois	3e dose recommandée si 1ère dose avant 12 mois. Rattrapage possible jusqu'à 24 ans.	Immunodépression, allergie sévère à un composant du vaccin.
BCG (Tuberculose)	Nourrissons à risque élevé (dès la naissance)	Obligatoire pour les enfants à risque (milieu à forte prévalence, antécédents familiaux).	Immunodépression sévère, allergie sévère à un composant du vaccin.
Rotavirus	6 à 24 semaines	Administration orale.	Antécédent d'invagination intestinale, allergie sévère à un composant du vaccin.
Varicelle	À partir de 12 mois si exposition	Rattrapage possible.	Immunodépression, allergie sévère à un composant du vaccin ou à la néomycine.
Fièvre jaune	À partir de 9 mois (selon risque épidémiologique)	Obligatoire pour les voyageurs en zone endémique.	Immunodépression, allergie à l'œuf ou à un composant du vaccin, âge < 6 mois.

Vaccination contre la tuberculose par le BCG

- N'est plus obligatoire depuis 2007
- L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine, réalisée avant la vaccination BCG, n'est plus recommandée pour les enfants de moins de 6 ans, sauf pour ceux ayant résidé ou effectué un séjour de plus d'un mois dans un pays de forte incidence de la tuberculose.
- Recommandée à partir de l'âge de 1 mois, idéalement au cours du 2ème mois, et jusqu'à l'âge de 15 ans chez tout enfant présentant un risque élevé de tuberculose c'est-à-dire présentant au moins l'un des critères suivants :
 - ✓ né dans un pays où la tuberculose est fortement présente ;
 - ✓ dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
 - ✓ devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
 - ✓ ayant un cas de tuberculose récente (moins de 5 ans) dans sa famille ;
 - ✓ résidant en Guyane ou à Mayotte ;
 - ✓ résidant en Île-de-France ;
 - ✓ et/ou dans toute situation jugée à risque d'exposition au bacille tuberculeux par le médecin : conditions de logement défavorables, conditions socio-économiques précaires, contact régulier avec des adultes originaires d'un pays où la tuberculose est fortement présente
- La revaccination (rappel) par le BCG n'est pas nécessaire.

Zones du monde et pays les plus touchés par la tuberculose

- Continent africain dans son ensemble ;
- Continent asiatique dans son ensemble à l'exception du Japon, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient à l'exception de Chypre, des Emirats Arabes Unis, d'Israël, de la Jordanie et d'Oman ;
- Océanie, à l'exception de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande, de Samoa et de Tonga ;
- Pays d'Amérique centrale et du Sud et les Caraïbes à l'exception de Antigua et Barbuda, Barbade, Bermudes, Bonaire, Cuba et du Costa Rica, Curaçao, Jamaïque, Iles Vierges et Caïmans, Porto Rico ;
- Pays d'Europe Centrale et de l'Est incluant la Russie à l'exception de la Grèce, de la Hongrie, de la Slovaquie, de la Slovénie et de la Tchéquie ;
- Europe du Nord : Groenland.

Mère traitée par anti TNF : décès après vaccination par BCG



NRS d'une mère traitée par Infliximab, vacciné par BCG à 3 mois : décès à 4 mois ½ d'une BCGite disséminée



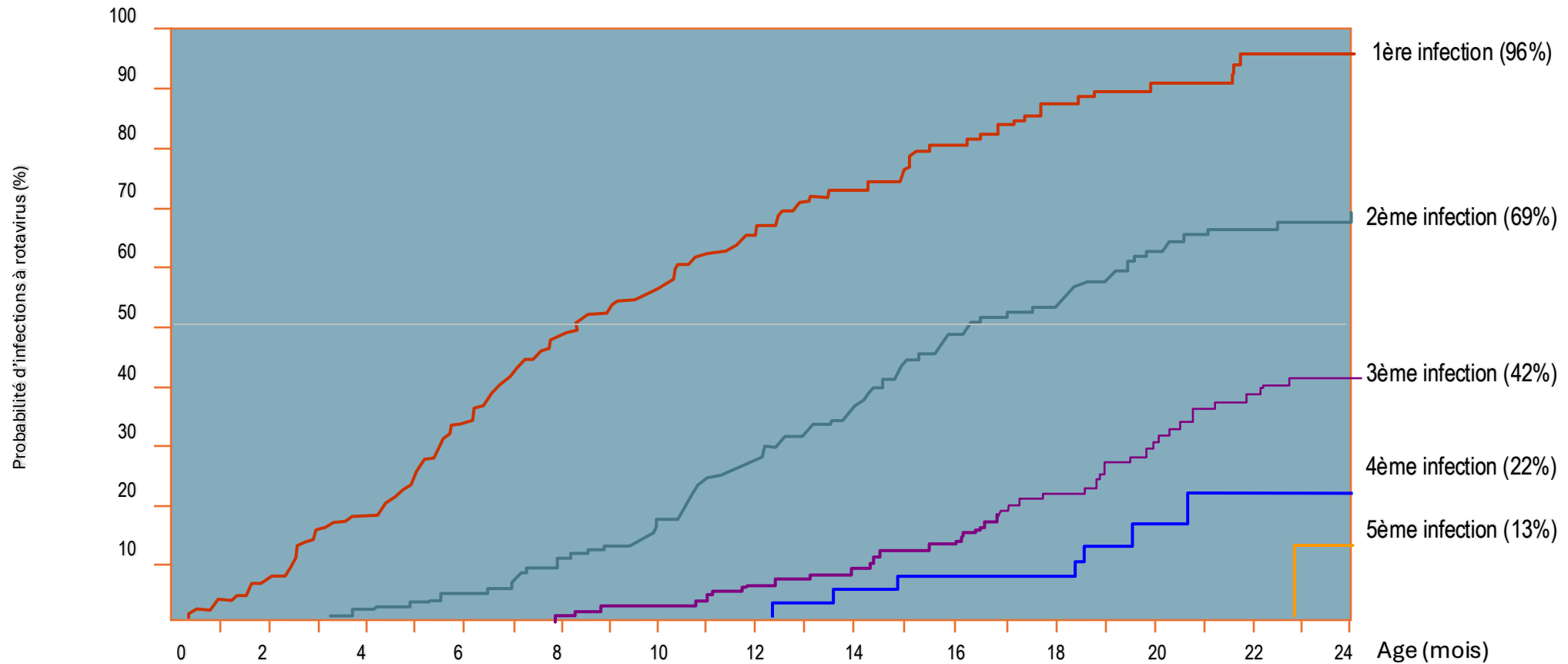
4 autres cas de décès chez NRS exposés *in utero* à anti-TNF (Infliximab, Adalimumab)

➡ CI des vaccins vivants pendant 6 à 12 mois chez les NRS exposés *in utero* à une biothérapie ou si molécule détectable dans le sang du NRS

- France: « **Nourrissons exposés à l'infliximab pendant la grossesse:** les vaccins vivants (tels que le BCG) ne doivent pas être administrés aux nourrissons **pendant 12 mois** après la naissance. Possibilité d'envisager l'administration d'un vaccin vivant avant si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables »
- USA : AAP **12 mois**; American College of Rheumatology **6 mois**
- UK : **6 mois**
- Canada: **6 mois** (rotavirus seulement en l'absence de programme national)
- Australie: **6 mois – rotavirus schéma normal** (sauf si Rituximab).

L'infection à ROTAVIRUS est INEVITABLE pendant l'enfance

- A l'âge de 2 ou 3 ans pratiquement tous les enfants auront été infectés au moins une fois par le rotavirus¹
- Selon une étude mexicaine, 1 enfant sur 10 est susceptible d'avoir jusqu'à 5 infections avant l'âge de 2 ans²



Probabilité cumulée d'infections à rotavirus au cours des 2 premières années de vie

(adapté d'après Velázquez, Mexico, N= 200 enfants nés en 1987-88)

1. Clark HF et al, Vaccines, 2004.
2. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ et al, N Engl J Med, 1996.

Contagiosité du rotavirus



- Dans le monde, le rotavirus est la principale cause de gastro-entérites graves chez l'enfant¹
- Résistance relative du rotavirus à la plupart des savons et désinfectants²
- Le rotavirus peut survivre pendant des semaines dans l'eau potable et les eaux de baignade³
- La rotavirus est principalement transmis par voie féco-orale, mais d'autres modes de transmission peuvent exister⁴ :
 - Par les gouttelettes de salive aéroportées
 - Par les surfaces environnementales contaminées
 - Par des objets contaminés tels que les jouets, par exemple

1. WHO - State of the art of vaccine research & Development.
http://www.who.int/vaccine_research/documents/Diarrhoeal_Diseases.pdf accédé le 27 décembre 2005
2. Raebel MA, Ou BS. Pharmacotherapy, 1999.
3. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA, Rev Infect Dis, 1991.
4. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Vaccine, 2004

Vaccin rotavirus bien toléré chez NRS exposés in utero à des biothérapies

- 191 NRS
- Infliximab (35%), Adalimumab (26%), Ustekinumab (9%), Vedolizumab (19%)
- Traitement au 3^{ème} trimestre (93%)
- Aucun EIG après vaccination rotavirus
- Cs médicale pour 2% (vomissements, diarrhée, éruption)

Rapport bénéfice / risque favorable de la vaccination rotavirus
sous anti-TNF, anti-IL12/23

Perspectives pour l'avenir

- Innovation vaccinale
- Développement de :
 - Nouveaux adjuvants,
 - Plateformes ARNm et vectorielles,
 - Vaccins muqueux et nasaux,
 - Stratégies ciblant le microbiote ou l'immunité innée entraînée.