

Boostrixtetra, le vaccin de trop

« Coqueluche, vacciner la femme enceinte pour protéger le nouveau-né », tel est désormais le message de la HAS. Si cette technique paraît efficace, elle vient aussi s'ajouter aux 14 valences vaccinales recommandées chez le nourrisson avec, pour la plupart, son accumulation d'adjuvants aluminiques.

Dominique Le Houézec

Pédiatre

Le vaccin DTCoqPolio commercialisé par la firme GSK, sous le nom générique de Boostrixtetra, avait reçu l'autorisation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) d'être utilisé au cours de la grossesse afin de protéger l'enfant à naître contre la coqueluche. Cette vaccination a été agréée depuis (novembre 2020) par l'Agence nationale de la sécurité des médicaments (ANSM) puis, plus récemment (avril 2022), par la Haute autorité de santé (HAS) qui conseille le créneau situé entre les 20^{es} et 36^{es} semaines. Son concurrent trivalent (DTPolio), Repevax, est également adoube. Selon cette recommandation de la HAS, ces vaccins pourraient de plus être « effectués en même temps que la vaccination contre la grippe saisonnière et/ou la Covid-19 chez la femme enceinte ». Cette décision s'aligne en fait sur leur utilisation antérieure dans une quinzaine de pays.

Il est écrit dans le nouveau RCP (Résumé des caractéristiques du produit)¹ que « Boostrixtetra peut être administré au deuxième et troisième trimestre de la grossesse en vue d'induire une immunisation maternelle pendant la grossesse permettant la protection du nouveau-né à naître contre la coqueluche en accord avec les recommandations officielles ».

Ce vaccin quadruple contient les deux anatoxines diphtérique et tétanique, trois souches du virus poliomyélique inactivé et trois antigènes coquelucheux différents. Il comporte de plus des adjuvants de phosphate et d'hydroxyde hydraté d'aluminium.

Que sait-on de l'efficacité réelle de cette technique vaccinale anténatale ?

Une étude cas-témoins (portant sur 660 sujets) mise en place par GSK² a été réalisée dans plusieurs pays, surtout européens, afin de mettre en évidence le transfert des anticorps maternels chez le nouveau-né à la suite d'une vaccination par Boostrixtetra au troisième trimestre de la grossesse. Les résultats du dosage du sang au cordon ont effectivement montré une moyenne du taux des anticorps anticoquelucheux net-

tement plus élevée chez les nouveau-nés de mère vaccinées par rapport aux nourrissons de mères ayant reçu un placebo (NaCl).

Le RCP indique cependant que : « Des données limitées indiquent que les anticorps maternels pourraient réduire l'amplitude de la réponse immunitaire à certaines vaccinations chez les nourrissons nés de mères vaccinées avec Boostrixtetra lors la grossesse. »

Cette baisse ultérieure des anticorps chez le nourrisson est retrouvée dans une étude multicentrique cas-témoins portant sur 261 enfants dont la mère avait reçu une vaccination DTCoqPolio au troisième trimestre de la grossesse³. Si ce taux des anticorps anticoquelucheux reste satisfaisant lors des deux premières injections vaccinales du nourrisson, ces chiffres diminuent après la troisième injection et à l'occasion du rappel fait vers l'âge de 12 mois (effet « blunting » ou affaiblissement).

Une méta-analyse⁴ ayant sélectionné quinze articles dont deux études cas/témoins (correspondant à plus de 200 000 couples mères-enfants) s'est concentrée sur l'efficacité de la vaccination anticoquelucheuse durant la grossesse. Cette publication conclut au manque global de données robustes pouvant mettre en lien le taux élevé d'anticorps chez le nouveau-né avec la réduction de la fréquence de la coqueluche et de ses complications. Il est également retrouvé, comme dans la publication précédente, des taux d'anticorps diminués à partir de l'âge de 5 mois. Il n'est pas décelé dans cette même publication de risques augmentés d'effets indésirables graves (mort néonatale, prématurité...) chez les enfants nés de femmes vaccinées lors de leur grossesse.

Quels sont le degré de sécurité et les risques d'un tel programme vaccinal anticipé ?

La publication de K.P. Perrett², financée par GSK, ainsi que le RCP du vaccin Boostrixtetra sont plus ou moins rassurants et un peu flous sur ce sujet.

Cet article conclut que tout va bien quant à cette question

des effets indésirables relevés durant la grossesse et chez le nouveau-né : « *None of the serious adverse events reported throughout the study were considered related to maternal Tdap vaccination.* » En sachant cependant que le recueil des complications possibles chez le nourrisson s'interrompt rapidement à l'âge d'un mois.

Lorsque l'on parcourt le RCP, on lit la même assertion : « Une étude clinique contrôlée et randomisée (341 participantes) et une étude observationnelle prospective (793 participantes) dans laquelle le vaccin Boostrix a été administré à des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse, n'ont pas montré d'évènements indésirables liés au vaccin sur la gestation ou la santé du fœtus-nouveau-né... »

D'ailleurs, chez l'animal, tout se passe bien aussi : « Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles conduites sur le développement embryonnaire ou fœtal chez le rat et le lapin ainsi que sur la parturition et la toxicité postnatale chez le rat (jusqu'à la fin de la période d'allaitement). »

Les écrits qui suivent émettent cependant quelques réserves : « Des données d'études cliniques prospectives chez l'homme sur l'utilisation de Boostrixtetra pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse ne sont pas disponibles. Cependant, comme avec d'autres vaccins inactivés, il n'est pas attendu que la vaccination avec Boostrixtetra soit délétère pour le fœtus quel que soit le trimestre de la grossesse. Les bénéfices comparés aux risques d'administrer Boostrixtetra pendant la grossesse doivent être soigneusement évalués. »

On peut rester perplexe devant cette assertion prédictive très peu scientifique qui prétend que le vaccin Boostrixtetra ne saurait déclencher un effet indésirable « pour le fœtus quel que soit le trimestre de la grossesse... comme avec d'autres vaccins inactivés... ». Or aucun autre vaccin inactivé n'était recommandé chez la femme enceinte, sauf celui de la grippe saisonnière, mais qui ne contient que trois ou quatre valences vaccinales (contre huit pour Boostrixtetra) et surtout aucun adjuvant aluminique. Une méta-analyse⁵ de vingt-deux articles publiés entre 2010 et 2019 a pu regrouper les données d'environ 1,4 million de couples femmes-enfants concernant la sécurité du vaccin contre la coqueluche réalisée durant la grossesse. Il a été découvert, dans trois études, un risque plus élevé de chorioamniotite chez les mères vaccinées par rapport aux non vaccinées. Ceci n'a par ailleurs pas révélé pour cela de taux supérieurs de prématurité ni de séjours en néonatalogie excessifs ni de séquelles spécifiques chez l'enfant à naître. Il est cependant relevé globalement l'existence de biais sérieux dans l'estimation de la sécurité de cette immunisation anténatale. Quant à l'efficacité de cette vaccination concernant la prévention d'une coqueluche ultérieure, elle est évaluée, selon ces différents articles, entre 69 % et 91 %.

Quels sont les problèmes possibles que cette vaccination supplémentaire risque de déclencher ?

Il faut rappeler au préalable que le vaccin Boostrixtetra contient deux adjuvants aluminiques, qui sont l'hydroxyde d'aluminium hydraté [Al(OH)₃] avec 0,3 mg Al³⁺ ainsi que du phosphate d'aluminium [AlPO₄] à la dose de 0,2 mg Al³⁺. Or l'on sait que le placenta n'est pas un bouclier parfait, puisqu'il a été mis en évidence des niveaux détectables d'aluminium dans le placenta humain (95 %) et le cordon ombilical (46 %) prélevés peu après l'accouchement⁶.

Le fœtus recevant indirectement ce vaccin injecté à sa mère est donc susceptible d'être en contact avec cet adjuvant aluminique via le cordon ombilical et vulnérable à une exposition cumulative.

Quand on sait que l'exposition à l'aluminium chez la souris gestante déclenche la survenue de troubles neurodéveloppementaux dans sa descendance⁷, ceci ne rassure pas vraiment. L'injection par voie sous-cutanée à des rates gravides d'un radio-isotope de l'aluminium met en évidence, au vingt et unième jour de gestation, des quantités importantes d'aluminium dans les noyaux des cellules cérébrales des fœtus de rats⁸.

La toxicité de l'aluminium chez le prématuré et le nourrisson qui reçoit une alimentation parentérale excessive est reconnue^{9,10}. Cette toxicité neurologique de l'aluminium ne fait donc plus aucun doute que ce soit chez l'animal ou chez l'homme.

Il existe, depuis une vingtaine d'années, une augmentation régulière et constante de ce que l'on qualifie globalement de troubles neurodéveloppementaux (TND) : troubles du spectre autistique (TSA), troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles du langage, troubles des apprentissages, déficiences intellectuelles... Les données épidémiologiques concernant la prévalence des TSA ne font que croître au fil des ans. Elle est estimée en 2018 à 22,7 % (1 enfant sur 44) aux États-Unis¹¹ et à 12,2 % en Europe. Il est bien évident que ces divers symptômes ne se manifestent pas dans les premiers mois de vie, mais que les doutes commencent à apparaître au plus tôt à la fin de la première année et le plus souvent dans le courant de la deuxième année.

Or aucune publication destinée à évaluer la sécurité de cette vaccination contre la coqueluche d'une mère et de son enfant *in utero* ne parle de rechercher les effets indésirables potentiels sur le moyen et le long terme. La surveillance postnatale ne recense que les données pathologiques de l'accouchement et d'éventuels effets indésirables signalés durant le premier, voire le deuxième mois de vie de l'enfant.

Injecter chez une femme en gestation d'un fœtus de 30 semaines (qui pèse en moyenne 1 500 g), une dose de 0,5 mg d'aluminium d'un vaccin destiné à l'adulte

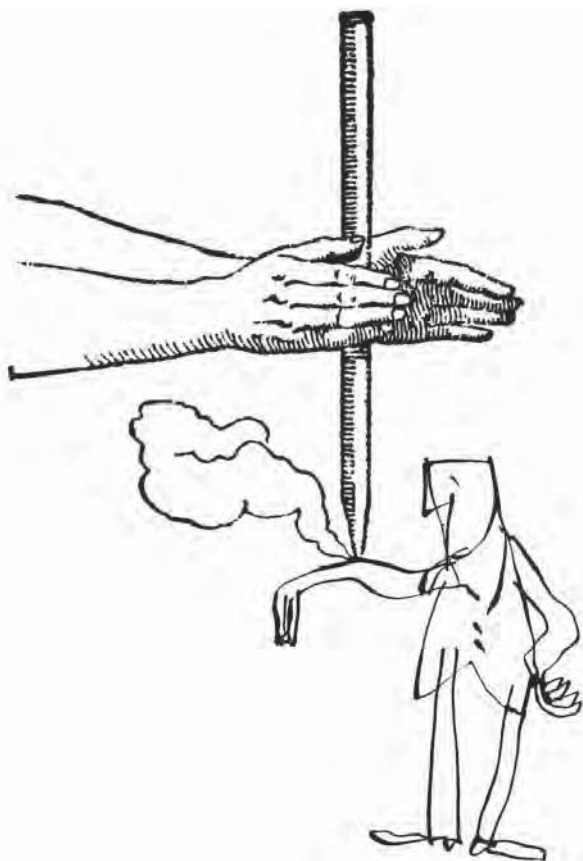
est un risque qui n'est pas ou mal évalué. Ce d'autant que cet enfant à naître recevra, lors de sa première année de vie, jusqu'à 3,8 mg de ce même aluminium si l'on suit à la lettre le calendrier vaccinal actuel¹². Par ailleurs, la stimulation immunitaire déclenchée par l'injection des huit valences vaccinales composant ce vaccin DTCoqPolio ne s'arrête pas à la barrière placentaire. Elle impacte forcément plus ou moins un fœtus immature dont on ne sait pas quelle réaction risque de se mettre en route alors qu'il existe des interactions immunitaires fœto-maternelles¹³. Il est constaté par exemple que l'apparition d'une réponse inflammatoire intra-utérine chez la souris entraîne des troubles des apprentissages dans sa progéniture¹⁴. Sur un terrain génétiquement prédisposé, il peut apparaître des troubles du comportement chez la progéniture de femelles macaques, après l'injection d'un agent biologique ou d'un simulateur d'infection. Cette activation immunitaire maternelle (AIM) est un modèle très documenté^{15,16}, pouvant construire des troubles du neurodéveloppement chez l'animal, en induisant en prénatal chez la mère, une réaction de défense immunitaire (cytokines, interleukine, interféron...) qui risque de persister les années suivantes.

Personne ne s'étonne que l'on est obligé par l'industrie pharmaceutique d'injecter un vaccin quadrivalent (Boostrixtetra ou Repevax) chez une femme enceinte, alors que l'on recherche une protection contre une seule infection, la coqueluche. Lorsque l'on lit en

prime que la HAS recommande une vaccination contre la grippe et/ou celle contre la Covid-19 le même jour, il est logique de se demander si ce cocktail ne va pas déborder.

Quel est l'intérêt d'imposer une vaccination anticoquelucheuse avec en prime ceux contre diphtérie, tétanos et poliomyélite, vaccins qui seront de toute façon réalisés quelque mois après la naissance ? L'explication est simple, les laboratoires préfèrent imposer un vaccin polyvalent qui existe depuis plus d'une quinzaine d'années plutôt que de réaliser un vaccin contre la seule coqueluche qui n'est plus commercialisé. Pourtant, ce type de vaccin a été utilisé en France tel l'ancien Vaxicoq (Mérieux). Et il en existe encore d'autres, mais à l'étranger : Perturix (SKB), Celluvax (Chiron Healthcare Ireland), Kikhoste-Vaksine (Finlande), ainsi qu'un vaccin issu d'un industriel français Hinkuys Karokoe (Sanofi-Pasteur).


Mais ces recommandations vaccinales ne s'arrêtent pas là, car qui peut le plus, peut le moins : selon la HAS, les mères devraient être vaccinées à chaque grossesse. Une sérologie ne serait-elle pas plus pertinente et moins agressive que cette gabegie vaccinale ? Le RCP du vaccin Boostrixtetra recommande une injection chez la femme enceinte, soit au deuxième, soit au troisième trimestre de la grossesse, comme si la fragilité et la maturité du fœtus étaient identiques tout au long de la gestation. Or la plupart des publications concernant cette vaccination ne tiennent compte que des données recueillies chez les femmes vaccinées durant le dernier trimestre de grossesse,



négligeant donc ce qui pourrait survenir au cours du trimestre précédent.

Les recommandations formulées jusqu'à présent pour la prévention de la coqueluche chez le nourrisson dès ses premières semaines de vie semblent suffisantes si elles étaient bien expliquées aux parents avant tout projet de grossesse. La contamination de la coqueluche est en effet quasiment toujours liée à l'entourage proche de l'enfant et la plupart du temps liée aux parents eux-mêmes. Plutôt que de vouloir rajouter une vaccination dont les conséquences chez le fœtus à long terme restent floues, il serait plus judicieux de renforcer la couverture vaccinale contre la coqueluche de l'entourage proche : revaccinations avant la grossesse des deux parents lorsque cela est possible, en cas de dernier rappel datant de plus de 10 ans, vaccination maternelle dès le jour de l'accouchement, voire du père en cas de dernier rappel ancien, mise à

jour des vaccinations de la fratrie, sans oublier l'utilité d'un congé postnatal prolongé et des mesures de *cooconing* qui consistent à éviter tout contact rapproché, familial ou autre, avec un tout jeune nourrisson chez lequel une contamination coquelucheuse risquerait d'être sévère.

Cette vaccination quadrivalente réalisée *in utero* est donc très contestable au vu des inconnues qui existent quant à sa sécurité. Elle est susceptible de mobiliser des réactions immunitaires materno-fœtales délétères, qui sont possiblement sources de séquelles à moyen terme sous forme de troubles neurodéveloppementaux dont on observe que leur prévalence augmente au fil des ans. Avec un calendrier vaccinal de la première année de vie déjà bien rempli et qui occasionne un surdosage en adjuvants aluminiques, il s'agira là du vaccin de trop. 

1 Mes vaccins.net : Boostrixtetra (17 novembre 2010)

2 K. P. Perrett et al., « Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial », *Vaccine*, 2020.18;38(8) : 2095-2104.

3 S. A. Halperine et al., « A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response », *Clin Infect Dis*, 2018, Sep 14;67(7) : 1063-1071.

4 M. Furuta et al., « Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women, a systematic review of randomised controlled trials and observational studies », *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017 nov 22; 17(1), etc.

5 S. Vygen-Bonnet et al., « Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review », *BMC Infectious Diseases* volume 20, Article number: 136 (2020).

6 P. C. Kruger et al., « A study of the distribution of aluminium in human placenta tissues based on alkaline solubilization with determination by electrothermal atomic absorption spectrometry », *Metallomics*, 2010;2(9)

7 Q. Zhang et al., « Exposure to alumina nanoparticles in female mice during pregnancy induces neurodevelopmental toxicity of offspring », *Front. Pharmacol* 2018. 9;253.

8 S. Yumoto et al., « Aluminium incorporation into the brain of rat fetuses and sucklings », *Brain Res Bull*. 2001 May 15; 55(2): 229-34

9 N. J. Bishop et al., « Aluminum Neurotoxicity in Preterm Infants

Receiving Intravenous-Feeding Solutions », *N Engl J Med*, 1997 : 336:1557-1562.

10 A. R. Hallar et al., « Infant Parenteral Nutrition Remains a Significant Source for Aluminum Toxicity », *JPEN*, 2017 : 41;7:1228-1233.

11 M. J. Maenner et al., « Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network », 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Sum*. 2021 Dec 3;70(11) / 1-16

12 L. Angrand et al., « Exposition de l'aluminium vaccinal en France en 2018 », *Ann.Pharm Fr*, 2020 : 78(2):111-128.

13 G. Mor et al., « Inflammation and pregnancy : the role of the immune system at the implantation site », *Ann N Y Acad Sci*, 2011 : 1221(1):80-7

14 H. M. Golan et al., « Specific neurodevelopmental damage in mice offspring following maternal inflammation during pregnancy », *Neuropharmacology*, 2005 : 48(6):903-17

15 D. R. Rose et al., « Long term altered immune responses following fetal priming in a non-human primate model of maternal immune activation », *Brain Behav Immun*, 2017; 63:60-702016 : vol. 16 - p.30522.

16 L. Davidovic, « L'exposition *in utero* à l'activation de l'immunité maternelle est un facteur de prédisposition à des anomalies du comportement et de la réponse immunitaire chez le jeune et l'adulte », *Anses, Bulletin de veille scientifique*, n° 33, Santé/Environnement/Travail, avril 2018, pages 57-60.