

## **Vaccination antigrippale et grossesse**

### ***Document à destination des professionnels de santé***

#### **La grippe est plus sévère lorsqu'elle survient pendant la grossesse**

Il est démontré qu'en cas de grippe, le risque de forme grave et de décès est plus élevé chez les femmes enceintes que dans la population générale (Jamieson 2009). Le risque d'hospitalisation augmente avec le trimestre de grossesse et l'existence de comorbidités chez la mère. Dans une étude canadienne d'une durée de 13 ans (1990-2002) ayant suivi plus de 130 000 femmes enceintes, le risque relatif d'hospitalisation était multiplié par 1.7 au 1<sup>er</sup> trimestre (Intervalle de confiance [IC] 95% 1.0-2.8), 2.1 au 2<sup>ème</sup> trimestre (IC95% 1.3-3.3) et 5.1 au 3<sup>ème</sup> trimestre (IC95% 3.6-7.3) par rapport à celui de femmes non enceintes (Dodds 2007). Chez les femmes ayant des comorbidités (asthme, diabète, obésité, etc.) ce risque était encore plus élevé, et multiplié par 7.9 (IC95% 5.0-12.5) au 3<sup>ème</sup> trimestre. En France, au cours de la saison 2010/2011, 35 femmes enceintes ont été admises en réanimation pour grippe dont 33 sans autre facteur de risque que la grossesse ; ces femmes représentaient 4% de tous les cas graves (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2011). Lors de la pandémie A/H1N1 en 2009 aux Etats-Unis, le risque d'hospitalisation chez les femmes enceintes (0.32 pour 100000 femmes enceintes, IC95% 0.13-0.52) était très nettement supérieur à celui de la population générale (0.076 pour 1000000 personnes, IC95% 0.07-0.09) (Jamieson 2009). La plus grande sévérité de la grippe chez les mères serait expliquée par une altération de leurs réponses immunitaires et par des modifications des systèmes cardio-vasculaire et respiratoire entraînant une diminution de leur capacité pulmonaire.

#### **Une grippe survenant pendant une grossesse peut avoir de graves conséquences pour le fœtus**

En cas de survenue d'une grippe pendant la grossesse, il existe, comme dans toute infection survenant chez la femme enceinte, un risque accru de fausse couche spontanée ou de menace d'accouchement prématuré. Une étude rétrospective norvégienne portant sur plus de 117 000 naissances en 2009/2010 a notamment montré un risque de mort fœtale multiplié par 1.91 (IC95% 1.07-3.41) en cas de grippe chez la mère (Haberg 2013).

## **Le vaccin anti-grippal est efficace pour protéger la mère pendant la grossesse**

Différentes études observationnelles ont retrouvé des réponses immunitaires similaires après vaccination contre la grippe entre femmes enceintes et non enceintes (Kay 2015). Au-delà de l'efficacité immunologique (production d'anticorps), plusieurs études dont deux essais cliniques randomisés ont démontré une efficacité clinique à la fois chez la mère et chez le nouveau-né. Chez 340 femmes au Bangladesh, les syndromes respiratoires fébriles étaient diminués de 36% (IC95% 4-57) chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe (Zaman 2008). Dans un second essai randomisé réalisé en Afrique du Sud incluant 2116 femmes, l'incidence des gripes virologiquement confirmées était diminuée de 50% (IC95% 15-71) dans le groupe des femmes enceintes vaccinées (Madhi 2014). Concernant la vaccination pandémique, dans une cohorte de 113 000 femmes enceintes, le diagnostic clinique de grippe était significativement diminué de 70% (Hazard ratio 0.30, IC95%, 0.25-0.34) chez les vaccinées (Haberg 2013).

## **Le vaccin anti-grippal administré pendant la grossesse permet de protéger le nouveau-né pendant ses premiers mois de vie**

Plusieurs études ont mis en évidence un transfert actif des anticorps par voie transplacentaire. Après vaccination par le vaccin inactivé contre la grippe pandémique A/H1N1 2009, Tsatsaris *et al.* ont ainsi retrouvé un taux protecteur d'anticorps (> 1:40) dans 95% (IC95% 89-99) des 88 cordons testés (Tsatsaris 2009). Il semble qu'une période de deux semaines entre la vaccination et l'accouchement soit le délai minimum nécessaire pour permettre le passage vertical des anticorps. Ces anticorps sont encore présents chez le nourrisson à 3 mois pour ensuite diminuer progressivement jusqu'à 6 mois.

Ce transfert d'anticorps permet une protection du nouveau-né dans ses premiers mois de vie. En effet, l'essai randomisé réalisé au Bangladesh montrait une diminution de 63% (IC95% 5-85) des gripes confirmées et de 42% (IC95% 18-59) des hospitalisations pour symptômes respiratoires fébriles chez les nourrissons de mères vaccinées (Zaman 2008). Dans l'essai sud-africain, les gripes étaient diminuées de 49% (IC95% 12-70) chez les nourrissons de mère vaccinées (Madhi 2014). Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études observationnelles (Poehling 2011). Ces données de protection chez le nourrisson sont d'autant plus importantes que les nourrissons âgés de moins de 6 mois sont à haut risque

d'hospitalisation en cas de grippe et que l'immaturation de leur système immunitaire empêche une réponse satisfaisante à la vaccination avant l'âge de 6 mois.

### **Le vaccin anti-grippal ne présente pas de risque particulier pour la mère et le fœtus**

Comme tous les vaccins, le vaccin contre la grippe peut avoir certains effets indésirables connus, la plupart du temps bénins (douleur au niveau du point d'injection, fièvre passagère). Dans de très rares cas, ces effets indésirables peuvent être sévères (allergie grave, choc anaphylactique). La fréquence des effets indésirables est la même chez les femmes enceintes que dans la population générale (Loubet 2014). Dans une grande étude rétrospective américaine portant sur plus de 10 millions d'individus, les taux d'effets indésirables dans les 42 jours suivant la vaccination antigrippale de 75 000 femmes enceintes et de 148 000 femmes enceintes non vaccinées ont été comparés. A 3 jours, le risque d'évènements indésirables attendus (réaction allergique, infection au point injection, crise comitiale) était identique dans les deux populations. De même, à 42 jours, aucun cas d'évènement neurologique grave n'avait été constaté (Nordin 2013). Des résultats similaires ont été observés dans une autre étude de très grande ampleur portant sur 2 millions de femmes enceintes aux Etats-Unis (Naleway 2014).

Les études réalisées sur le sujet ne montrent pas d'augmentation du risque de fausse couche spontanée, de prématurité ou d'anomalie congénitale après vaccination contre la grippe pendant la grossesse. Par exemple, une étude rétrospective américaine utilisant des données de 2004 à 2009 sur 57 000 femmes enceintes (dont 16 000 dans leur premier trimestre de grossesse) vaccinées et non vaccinées, n'a pas montré d'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin ou de prématurité après ajustement sur le trimestre de grossesse (Nordin 2014). Dans une autre étude rétrospective portant sur plus de 80 000 femmes, la vaccination était significativement associée à une diminution du risque de fausse couche, de décès néonatal et de prématurité. Aucune augmentation du risque de malformation majeure n'a été observée quel que soit le trimestre de vaccination.

## **La vaccination contre la grippe est recommandée en France chez toutes les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse**

En France, une dose de vaccin antigrippal trivalent inactivé (0.5 mL, contenant 15 ug d'hémagglutinine) administrée par voie intramusculaire est recommandée chez les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse (Haut Conseil de la Santé Publique).

En revanche, le vaccin grippal trivalent administré par voie nasale est, comme tous les vaccins vivants, contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que pendant l'allaitement.

## **A ce jour, le nombre de femmes vaccinées pendant leur grossesse est insuffisant**

Il n'existe pas de chiffre récent de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière en France. Les dernières estimations datent de la saison 2009/2010 et avaient estimé cette couverture vaccinale entre 6 et 10% (Enquête Nationale Périnatale 2010). Dans les pays disposant de données de couverture vaccinale, les raisons principales de non-vaccination étaient une mauvaise opinion personnelle sur la vaccination, mais surtout l'absence de proposition de la vaccination par un professionnel de santé.

### **Points clés :**

- La vaccination contre la grippe est recommandée pendant la grossesse quel que soit le trimestre.
- Elle permet de protéger la mère de complications potentiellement graves et de protéger l'enfant pendant ses 6 premiers mois de vie.
- En l'état actuel des connaissances, il n'a jamais été montré d'augmentation du risque de développer des effets indésirables chez la mère ou le fœtus suite à la vaccination antigrippale pendant la grossesse.

## Références

- Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) n°37-38/2011 Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>
- Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *Can. Med. Assoc. J.* 2007;176:463-8.
- Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelson SO, et al. Risk of Fetal Death after Pandemic Influenza Virus Infection or Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:333-40.
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) Vaccination contre la grippe saisonnière. Actualisation des recommandations : femmes enceintes et personnes obèses . Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/>
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *The Lancet* 2009;374:451-8.
- Kay AW, Bayless NL, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, et al. Pregnancy Does Not Attenuate the Antibody or Plasmablast Response to Inactivated Influenza Vaccine. *J. Infect. Dis.* 2015 [in press]
- Loubet P, Kerneis S, Anselem O, Tsatsaris V, Goffinet F, Launay O. Should expectant mothers be vaccinated against flu? A safety review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014;13:1709-20.
- Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:918-31.
- Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Enquête nationale périnatale 2010. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/>
- Naleway AL, Irving SA, Henninger ML, Li D-K, Shifflett P, Ball S, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy: A review of subsequent maternal obstetric events and findings from two recent cohort studies. *Vaccine* 2014;32:3122-7.
- Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, Nichol K, Lipkind H, Naleway A, et al. Maternal Safety of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Pregnant Women: *Obstet. Gynecol.* 2013;121:519-25.

- Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez Benitez G, Lipkind H, Vellozzi C, DeStefano F. Maternal Influenza Vaccine and Risks for Preterm or Small for Gestational Age Birth. *J. Pediatr.* 2014;164:1051-7.e2.
- Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204:S141-8.
- Tsatsaris V, Capitant C, Schmitz T, Chazallon C, Bulifon S, Riethmuller D, et al., Inserm C09-33 PREFLUVAC (Immunogenicity and Safety of an Inactivated Nonadjuvanted A[H1N1v] Influenza Vaccine in Pregnant Women) Study Group. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine: a single-group trial. *Ann. Intern. Med.* 2011;155:733-41.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1555-64.

*Texte rédigé par Solen Kernéis et Paul Loubet (CIC 1417 ; I-REIVAC ; Fédération d'Infectiologie, Hôpital Cochin, Paris), pour le Groupe « Vaccination et Prévention » de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).*

**Pour améliorer les connaissances sur la grippe pendant la grossesse,  
proposez à vos patientes de participer à G-Grippenet!**

**G-GrippeNet** est la toute première étude en ligne sur la grippe pendant la grossesse. Elle a débuté en 2014/2015 et se poursuit pour la prochaine saison 2015/2016.

Lors de la saison précédente, 153 femmes enceintes ont participé tout au long de l'hiver.

Cette étude s'adresse à **toutes les femmes enceintes de France métropolitaine** quel que soit le trimestre. **Il n'est pas nécessaire d'être vaccinée ni d'avoir la grippe pour participer.**

L'originalité de cette étude est que toutes les données sont fournies par les participantes elles-mêmes, en temps réel, grâce à un site internet spécialement conçu pour l'étude. Il s'agit d'un questionnaire très rapide à l'inclusion (3 minutes pour s'inscrire) puis un questionnaire hebdomadaire concernant la survenue de symptômes (environ 1 minute/semaine), à remplir pendant la saison grippale.

Elle a pour objectifs d'estimer l'incidence de la grippe ainsi que la couverture vaccinale chez les femmes enceintes.

N'hésitez pas à proposer cette étude à vos patientes en partageant le lien suivant :

<https://www.grippenet.fr/> et à en parler autour de vous !