



**JNI** 13<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie  
Tours et le GÉRICCO

Du mercredi 13 au  
vendredi 15 juin 2012  
VINCI - Centre International  
de Congrès



# « Recommandations vaccinales autour de la grossesse »

## 2. Vaccination de la femme enceinte

**Pr Odile Launay**

**Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin Pasteur  
GH Cochin-Hôtel Dieu, Université Paris Descartes, Paris**

# Déclaration de liens d'intérêts de 2010 à 2012

## Odile Launay

- **Participation à des groupes de travail:** sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio : pas de rémunération
- **Invitations à des congrès ou des journées scientifiques:** GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- **Autres :**
  - investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur : financement organismes d'appartenance
  - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique).

## Situation clinique

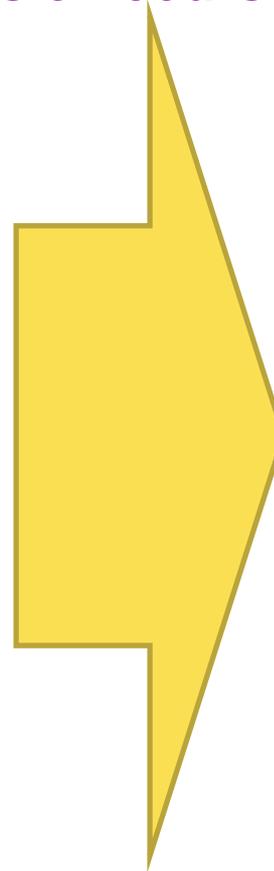
- Madame Pilly, âgée de 28 ans, travaille comme infirmière dans un service de maladies infectieuses. Elle a un enfant âgé de 2 ans.
- Elle consulte au centre de vaccinations internationales car elle doit partir dans un mois pour 15 jours au Togo dans le cadre d'un partenariat avec l'hôpital.
- Elle est enceinte de 3 mois.

## Question 1: Quelle(s) est (sont) la (les) vaccination(s) qui peut (vent) être réalisées en cours de grossesse

1. La vaccination contre la grippe
2. La vaccination contre l'hépatite B
3. La vaccination contre la fièvre jaune
4. La vaccination contre le tétanos
5. La vaccination contre la varicelle

### Tous les vaccins nécessaires à une protection maternelle efficace sont possibles voire indispensables en cours de grossesse

- Tous les vaccins inactivés, anatoxines ou fragments cellulaires peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse
- Le vaccin contre la fièvre jaune (vaccin vivant atténué) est indispensable quel que soit le terme de la grossesse si le voyage en zone d'endémie ne peut être reporté.



- Tétanos, Diphtérie, Poliomyélite
- Grippe saisonnière
- Hépatite A, Hépatite B
- Choléra, Typhoïde, Encéphalite à tiques
- Rage, Leptospirose
- Pneumocoque, Méningocoques

# Vaccins vivants chez la femme enceinte

- **A ce jour, rien ne démontre la présence d'un risque tératogène attribuable à l'un ou l'autre des vaccins vivants** actuellement disponibles  
(oreillons, rougeole, rubéole, varicelle)
- Néanmoins, la **tératogénicité significative du virus** de la rubéole fait du vaccin vivant-atténué une contre-indication de celui-ci pendant la grossesse
- Mais à ce jour, le **risque reste théorique**
  - cas documentés de femmes susceptibles ayant reçu le vaccin rubéole pendant une grossesse n'ayant pas eu d'enfant atteint de syndrome de rubéole congénitale

# Vaccination rubéole et grossesse: données résumées de pharmacovigilance

- **Évaluation de plus de 1000 grossesses exposées** (dans les 3 mois précédant la conception, en cours de grossesse, ou dans les 3 mois après conception) :
  - **aucun cas de rubéole congénitale lié à la vaccination**
  - **infection infraclinique** (sérologie +) isolée chez quelques enfants (**< 5%**)
  - **Le virus vaccinal ne se transmet pas de personne à personne** : on peut vacciner les enfants d'une FE séronégative sans danger.
- Une femme dépistée séronégative vis-à-vis de la rubéole à l'occasion de sa grossesse doit être vaccinée avant sa sortie de la maternité.

# Vaccin varicelle et grossesse

- Vaccin virus vivants → prudence justifiée
- A priori pas d'effet tératogène si vaccination par mégarde (virus sauvage: 1 à 2% sd malformatif)
- Vaccination recommandée en pré-conceptionnel ou post-partum si histoire clinique négative ou douteuse, séroconfirmation pas obligatoire, sous couverture contraceptive pendant 3 mois après vaccin (1 mois USA)
- Varicelle possible en cours de grossesse malgré vaccination préalable
- Eviter contact proches avec sujets « réceptifs à haut risque » dans les 6 semaines qui suivent la vaccination:
  - .../...
  - Femmes enceintes sans ATCD connu de varicelle ou sérologie négative
- Conseils si contact proche en cours de grossesse avec sujet vacciné ?

# Vaccin fièvre jaune et grossesse

- Vivant atténué souche 17D-204
- Contre-indication: enfant de moins de 6 mois
- Grossesse :
  - .../...ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue et seulement après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.
- Virémie post-vaccinale: en général dans la semaine qui suit l'injection

# Vaccin fièvre jaune et grossesse

- Campagne vaccination masse Brésil souche 17DD
- 441 femmes exposées en moyenne à 5.7 SA
- Effet indésirable chez 19.8% (bénins, surtout céphalées)
- Taux séroconversion maternelle: 98.2%
- Taux de prématurité (7.8%) petits poids de naissance (6.1%) et MFIU (7.4/1000) identiques à la population générale

*(Suzano 2006, Cavalcanti 2007)*

# Vaccin fièvre jaune et grossesse

- Malformations majeures
  - Taux identique à population générale: 2.3% (IC95%: 1.0-4.9)
- Atteintes neurosensorielles
  - 1 hypoacousie bilatérale, 3 FO anormaux et 4 examens neurologiques « anormaux »
  - Tous séronégatifs à 6 mois
- Immunoglobulines enfants
  - IgM: 0% (n=341)
  - IgG: séroréversion en 12 mois
    - 7% positifs ( $\geq 2.8$  (log)) et 12% d'intermédiaires ( $=2.8$ (log))
    - 1 seul enfant sur 233 évalués à  $\geq 12$  mois encore positif (29 mois, kyste rénal)

*(Suzano 2006, Cavalcanti 2007)*

# Vaccin HPV données cliniques

- **Gardasil®:**
  - Registre des grossesses exposées (MSD - USA, Canada, France)
    - **517 issues** connues (période d'exposition non précisée: 1 mois avant DDR et toute la grossesse)
    - malformations majeures 2.2% (*Dana 2009*)
  - Pendant les essais cliniques
    - **128 grossesses** débutées dans les 30 jours suivant une injection pas de ≠ significative malformations et FCS / placebo
    - Allaitement autorisé: fréquence d'évènements indésirables comparable chez les enfants allaités des 2 groupes (*Garland 2009*)
- **Cervarix®:**
  - FCS: pas de ≠ significative pendant les essais cliniques / vaccin hépatite A (*Wacholder 2010*)
    - un peu plus de FCS dans le groupe HPV dans les 3 mois avant conception, mais ≠ non significative

# Vaccins et grossesse

- **Vaccins possibles quelque soit le terme si indication**

Vaccin inactivé contre la coqueluche: pas d'indication chez femme enceinte (CSHPF)

- **Vaccins vivants non recommandés**

- **Vaccins inactivés :**
  - Grippe, tétanos, diphtérie valence réduite, hépatite A et B, méningo ...
- **Vaccin vivant atténué :**
  - vaccin contre la fièvre jaune si un voyage en zone d'endémie ne peut pas être reporté
- **Rubéole :**
  - Délai avant grossesse : 2 mois
  - Pas d'inquiétude si vaccin en début de grossesse (données très nombreuses et rassurantes)
- **BCG, oreillons, rougeole, varicelle**

# Question 1: Quelle(s) est (sont) la (les) vaccination(s) qui peut (vent) être réalisées en cours de grossesse

1. La vaccination contre la grippe
2. La vaccination contre l'hépatite B
3. La vaccination contre la fièvre jaune (dans les situations à risque)
4. La vaccination contre le tétanos
5. La vaccination contre la varicelle

## Question 2 : Concernant la vaccination contre la grippe saisonnière quelle est ou quelles sont la ou les réponse(s) inexacte(s)?

**En cas de grossesse, il est recommandé de vacciner contre la grippe :**

1. uniquement les femmes enceintes devant accoucher pendant la période épidémique
2. uniquement les femmes enceintes ayant une pathologie prédisposant au risque de survenue de formes graves de grippe quelque soit le terme de la grossesse
3. toutes les femmes enceintes quelque soit le terme de la grossesse
4. l'entourage des femmes enceintes afin de protéger le nourrisson

# Grippe saisonnière et grossesse: risque accru d'hospitalisation

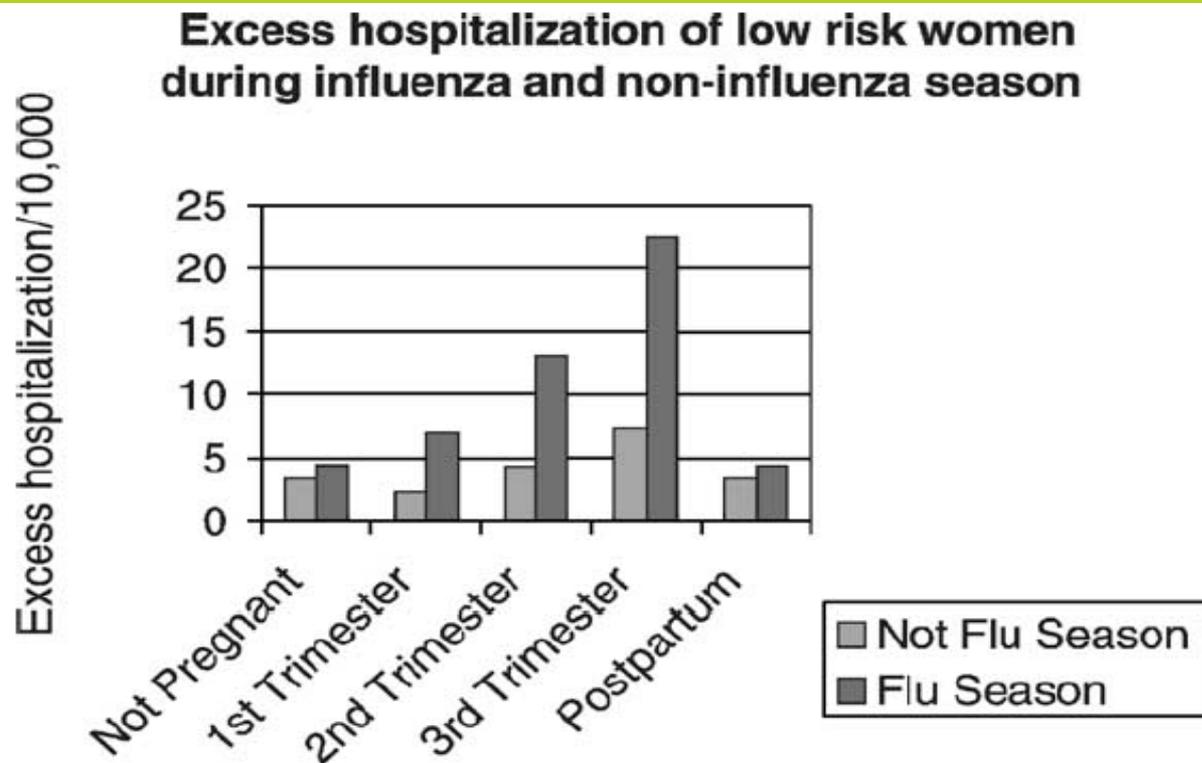
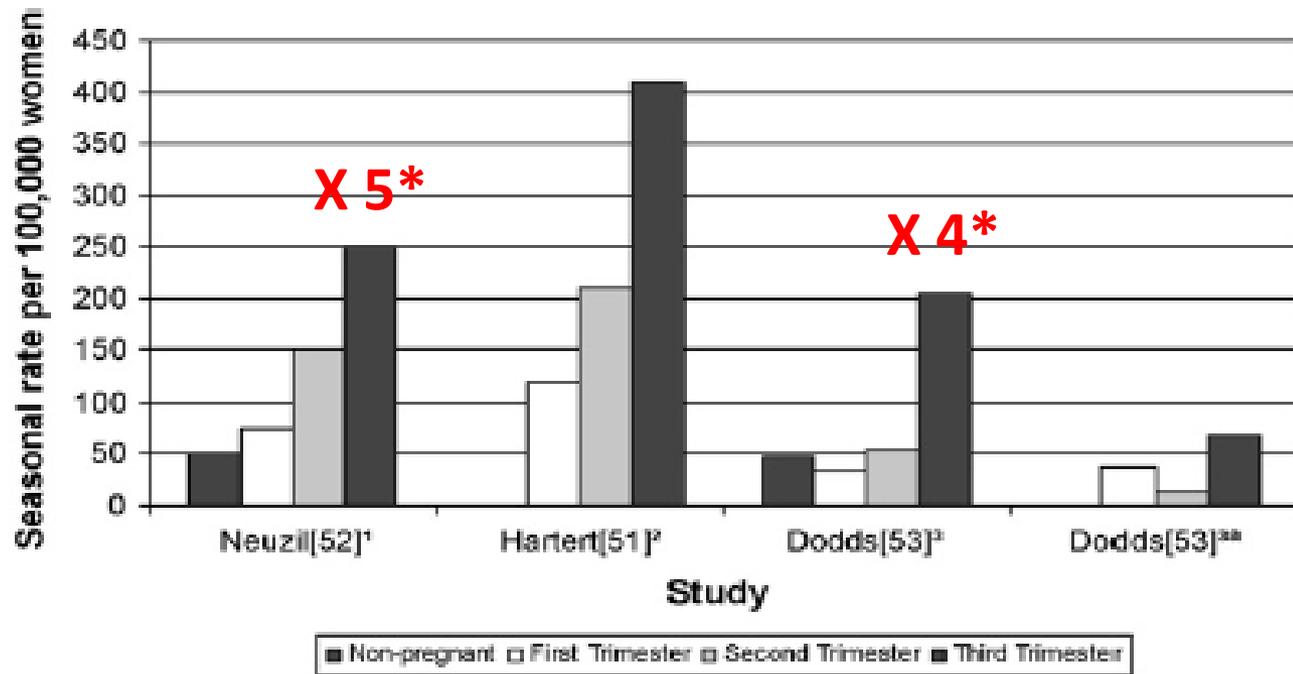


Fig. 1. Excess hospitalization rate per 10,000 healthy women of child-bearing age range during influenza season compared to the season when influenza virus is not circulating (adapted from Neuzil et al.

**Risque d'hospitalisation pour complications X par 4.7 de S37 à S42**

# Taux d'hospitalisation pour grippe saisonnière

## Femmes enceintes bien portantes



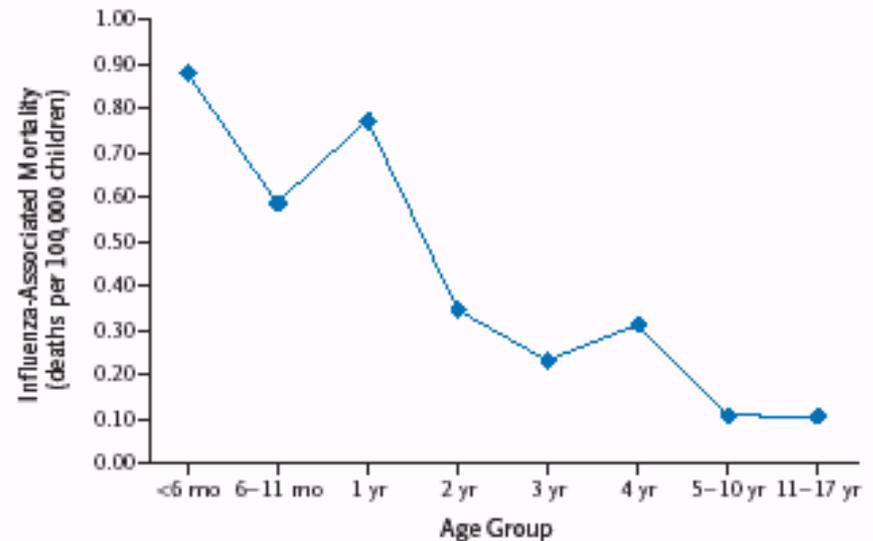
\*: fold / baseline non PW

*D.M. Skowronski, G. De Serres / Vaccine 27 (2009) 4754–4770*

# Mortalité liée à la grippe chez l'enfant

- Étude CDC décès associés à la grippe saison 2003-2004
  - 153 décès recensés
  - Age moyen 3 ans
  - 63% < 5 ans
  - 33% ont une co-morbidité associée reconnue comme facteur de risque
  - 20% ont une autre maladie chronique.
  - Risque de décès fonction de l'âge

*Bhat N et al NEJM 2005*

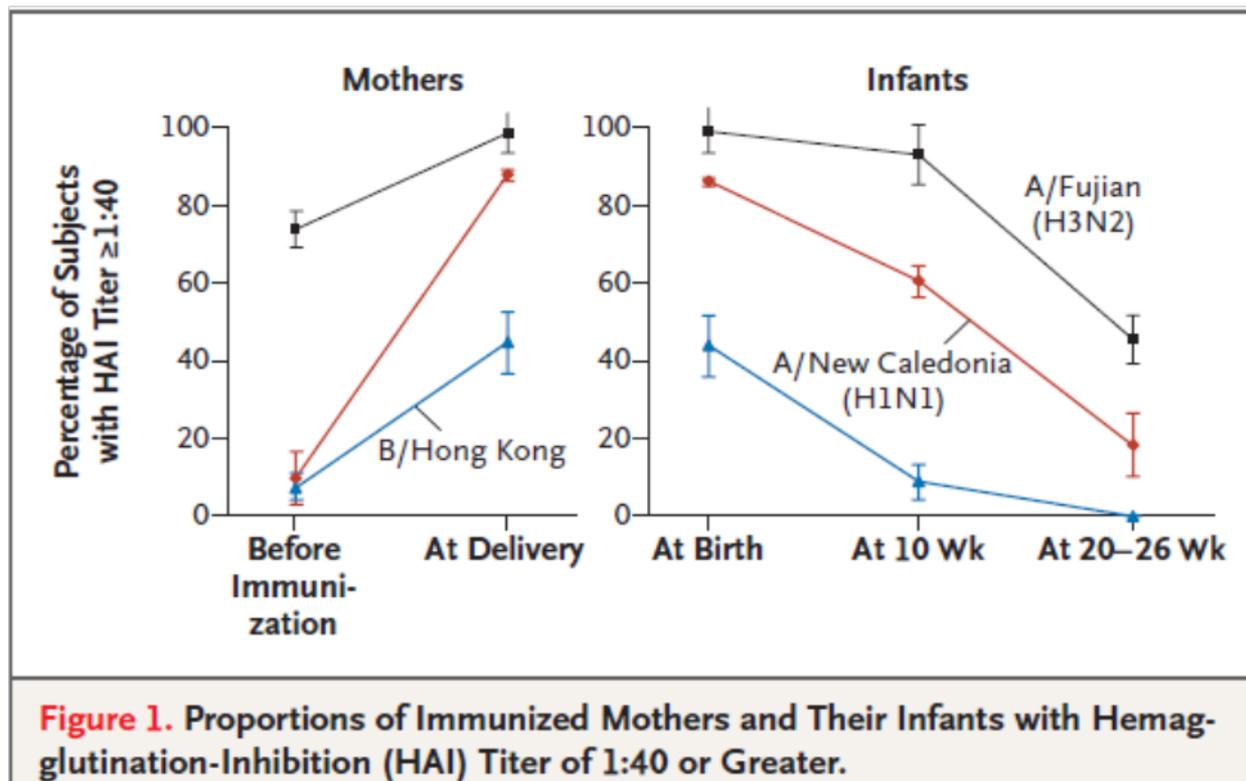


Risque maximal: nourrisson < 6 mois  
0,88/ 100 000 (IC 95% 0,52- 1,39)

## Vaccination contre la grippe des femmes enceintes

- Immunogénicité: la vaccination grippale induit une réponse immunitaire comparable à celle de la femme non enceinte (*Englund JA, & al. Vaccine 2003; 21: 3460-64*).
- Efficacité: une étude randomisée (vs vaccin pneumo): 340 femmes vaccinées au 3<sup>o</sup> trimestre. Réduction de 36% (IC95% 4-57) des épisodes respiratoires fébriles chez les femmes vaccinées grippe (*Zaman K, & al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med. 2008; 359: 1555-64*).

# Passage transplacentaire des anticorps vaccinaux après vaccination de la mère



Sérums provenant de 311 mères vaccinées au 3<sup>e</sup> trimestre et de 292 nourrissons

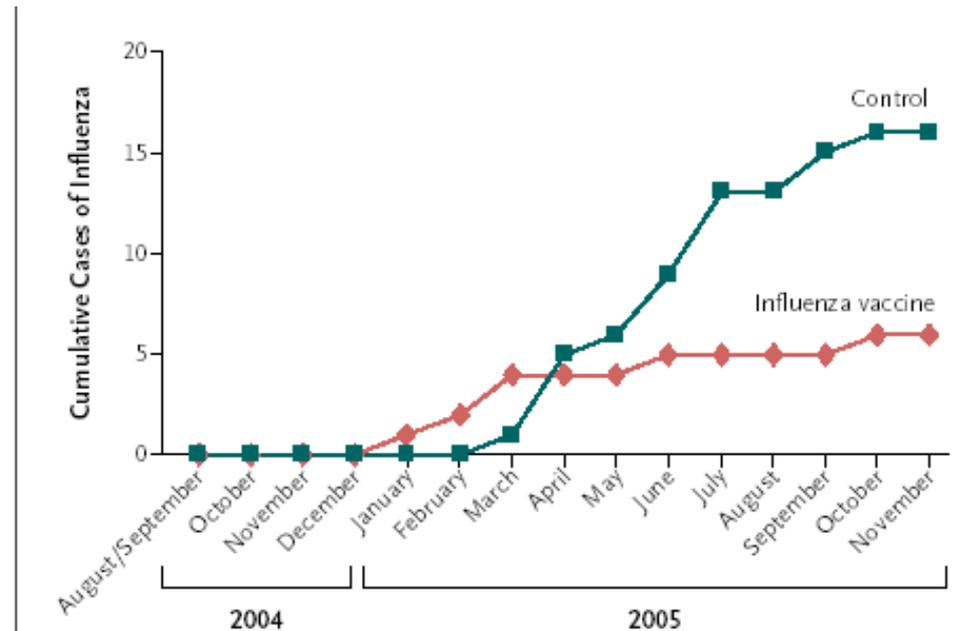
*Steinhoff MC & al. Influenza immunization in pregnancy- Antibody responses in mothers and infants. N Engl J Med 2010; 362: 1644- 6*

# Grippe saisonnière chez les 0-6 mois: effet indirect de la vaccination des mères

- Étude prospective comparative (vs vaccin pneumococcique) réalisée au Bangladesh
- Vaccination au 3<sup>e</sup> trimestre
- 316 couples mère enfant suivis jusqu' à 24 semaines

Efficacité protectrice contre :

- grippe confirmée au laboratoire: **62,8%** (5-85,4)
- infections respiratoires fébriles: **28,9%** (6,9- 45,7)
- consultations médicales: **42%** (18,2- 58,8)



**Figure 2.** Cumulative Cases of Laboratory-Proven Influenza in Infants Whose Mothers Received Influenza Vaccine, as Compared with Control Subjects.

Testing for influenza antigen was performed from December 2004 to November 2005.

Zaman K et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1555-64

# Grippe saisonnière chez les 0-6 mois: effet indirect de la vaccination des mères

Étude cas- témoin: 2000 - 2009

- 91 nourrissons < 6 mois grippe+ et 156 contrôle grippe -

**2 mères vaccinées**

**31 mères vaccinées**

- 22 nourrissons 6 - 12 mois grippe+ et 36 contrôle grippe -

**1 mère vaccinée**

**2 mères vaccinées**

**Table 4. Effectiveness of Influenza Vaccine Given to Mothers During Pregnancy in Preventing Hospitalization for Influenza among Their Infants**

Measure	Subjects aged <6 months	Subjects aged ≥6 months
No. (%) of case infants; no. (%) of control infants		
Mother was vaccinated	2 (2.2); 31 (19.9)	1 (4.6); 2 (5.6)
Mother was not vaccinated	89 (97.8); 125 (80.1)	21 (95.5); 34 (94.4)
Vaccine effectiveness (95% CI), %		
Unadjusted	90.7 (59.9–97.8) <sup>a</sup>	-41.4 (-2257.3 to 91.5) <sup>b</sup>
Adjusted <sup>c</sup>	91.5 (61.7–98.1) <sup>a</sup>	...

# Grippe saisonnière chez les 0-6 mois: effet indirect de la vaccination des mères

Étude de cohorte: 1169 enfants, nés durant une saison grippale de 3 années consécutives.

Suivi des enfants dans les 6 premiers mois

- Incidence des ILI:

enfants de mères non vaccinées: 7,2/1000 personnes- jour

enfants de mères vaccinées: 6,7/1000 personnes- jour

- Réduction du risque de survenue de la grippe confirmée au laboratoire: 41%

RR: 0,59 (IC95 0,37- 0,9) chez les enfants de mères vaccinées

- Réduction du risque d'hospitalisation pour ILI: 39%

RR: 0,61 (IC95 0,45- 0,84) chez les enfants de mère vaccinée

## Question 2 : Concernant la vaccination contre la grippe saisonnière quelle est ou quelles sont la ou les réponse(s) inexacte(s)?

**En cas de grossesse, il est recommandé de vacciner contre la grippe :**

1. uniquement les femmes enceintes devant accoucher pendant la période épidémique
2. uniquement les femmes enceintes ayant une pathologie prédisposant au risque de survenue de formes graves de grippe quelque soit le terme de la grossesse
3. toutes les femmes enceintes quelque soit le terme de la grossesse
4. l'entourage des femmes enceintes afin de protéger le nourrisson