

Vaccination des femmes enceintes

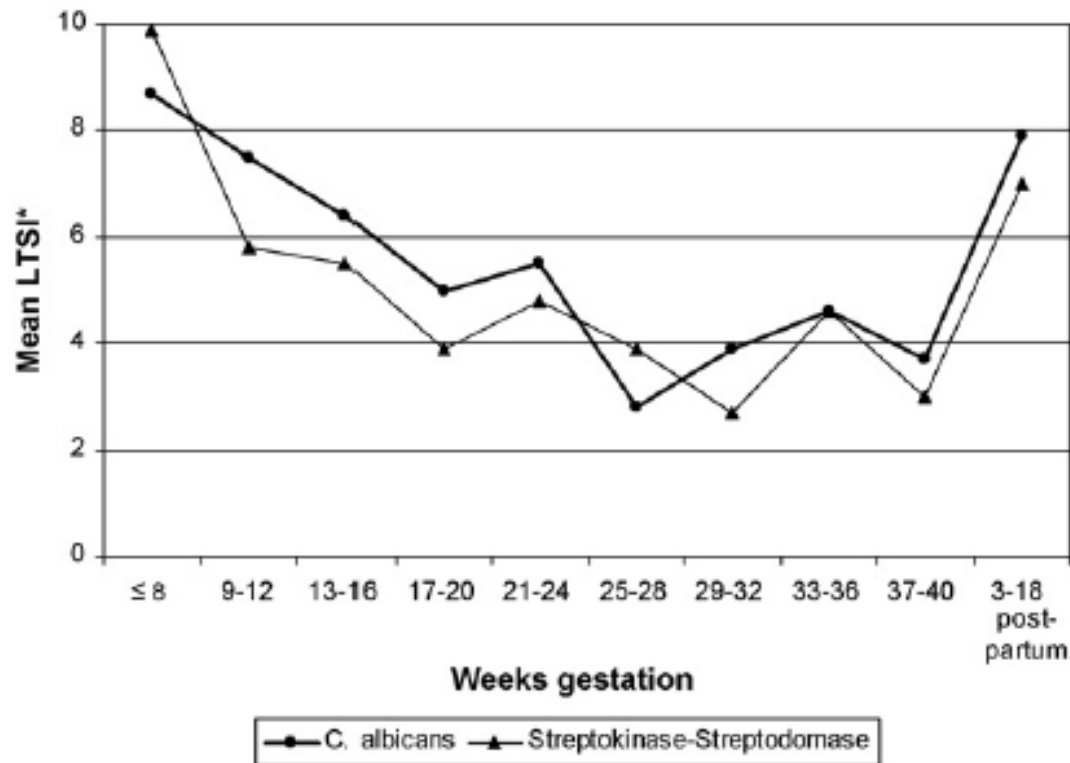
Professeur Daniel FLORET

Université Claude Bernard Lyon1

Webinaire CRES PACA 17 octobre 2023

Altération de l'immunité cellulaire au cours de la grossesse

(d'après Brunham RC & al. J Clin Invest 1983; 72: 1629-38)



Évolution de l'index de stimulation de la transformation des lymphocytes provoquée par des antigènes spécifiques

Modifications immunologiques et leurs conséquences

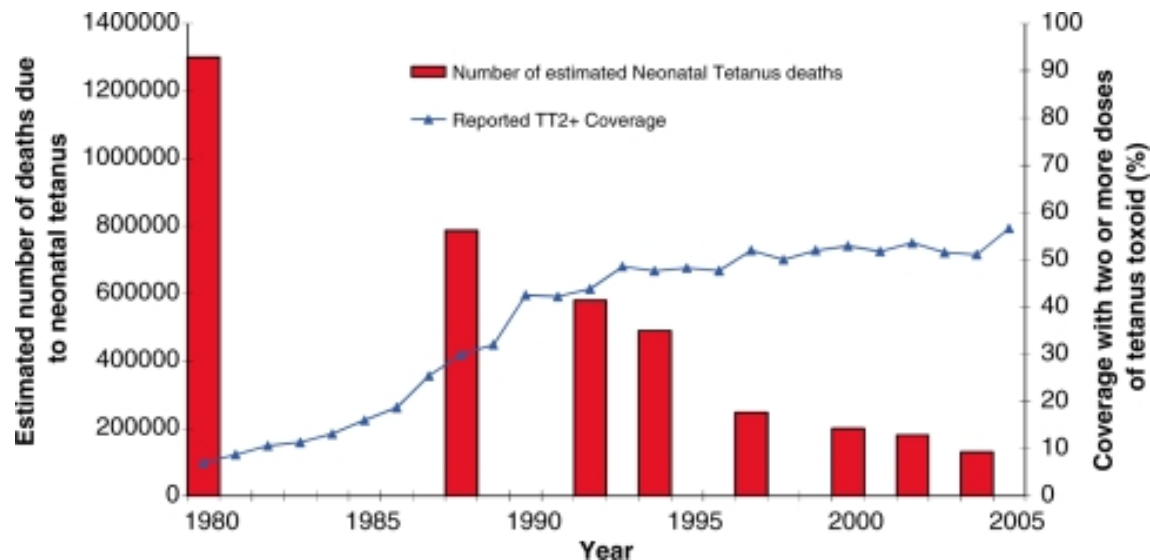
- Immunité humorale non affectée
- Dépression de l'immunité cellulaire de type Th1
 - Protège le fœtus vis-à-vis d'une agression par les lymphocytes T cytotoxiques maternels
 - Fragilise la mère vis-à-vis des infections
 - Peut influencer défavorablement la réponse immunitaire aux vaccins, en particulier les vaccins viraux vivants (immunité cellulaire)

Brunham RC & al. Depression of the lymphocyte transformation response to microbial antigens and to phytohemagglutinin during pregnancy. J Clin Invest 1983; 72: 1629-38

La vaccination des femmes enceintes : pourquoi les vacciner ?

- La femme enceinte doit être au moins aussi bien protégée que les autres individus vis-à-vis des maladies à prévention vaccinale
- Avantages additionnels d'une protection vaccinale de la femme enceinte :
 - Éviter de contracter une maladie susceptible d'être transmise au fœtus par voie transplacentaire
 - Transmettre à son enfant des anticorps qui vont le protéger durant les premiers mois
 - Éviter à la mère de contracter une maladie qu'elle pourrait transmettre à son enfant en post-natal : stratégie du cocooning

Un bel exemple : la vaccination contre le tétanos pendant la grossesse prévient le tétanos néonatal



Meta analyse Cochrane : réduction de la mortalité par tétanos néonatal par la vaccination (à 2 doses) des femmes enceintes : 94% (IC 95% 80, 98%)

Blencowe H, & al. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. Int J Epidemiol 2010; 39Suppl1: i102-9

Inconvénients potentiels d'une vaccination pendant la grossesse

- Crainte d'effets secondaires susceptibles d'influencer défavorablement l'issue de la grossesse (avortements)
- Crainte qu'un virus vaccinal vivant atténué puisse toucher le fœtus et entraîner une embryopathia/foetopathie. Ces vaccins sont contre indiqués, bien que...
- Crainte que le vaccin ne contienne des produits susceptibles d'entraîner des malformations ou des effets toxiques pour le fœtus (à partir d'études pré cliniques sur l'animal)

Le statut vaccinal devrait être mis à jour pour les femmes ayant un projet de grossesse

- Intérêt des consultations pré conceptionnelles
- Particulièrement pour les vaccins vivants contre indiqués pendant la grossesse :
 - Rougeole - Rubéole - Oreillons
 - Vaccination varicelle pour les femmes non immunes

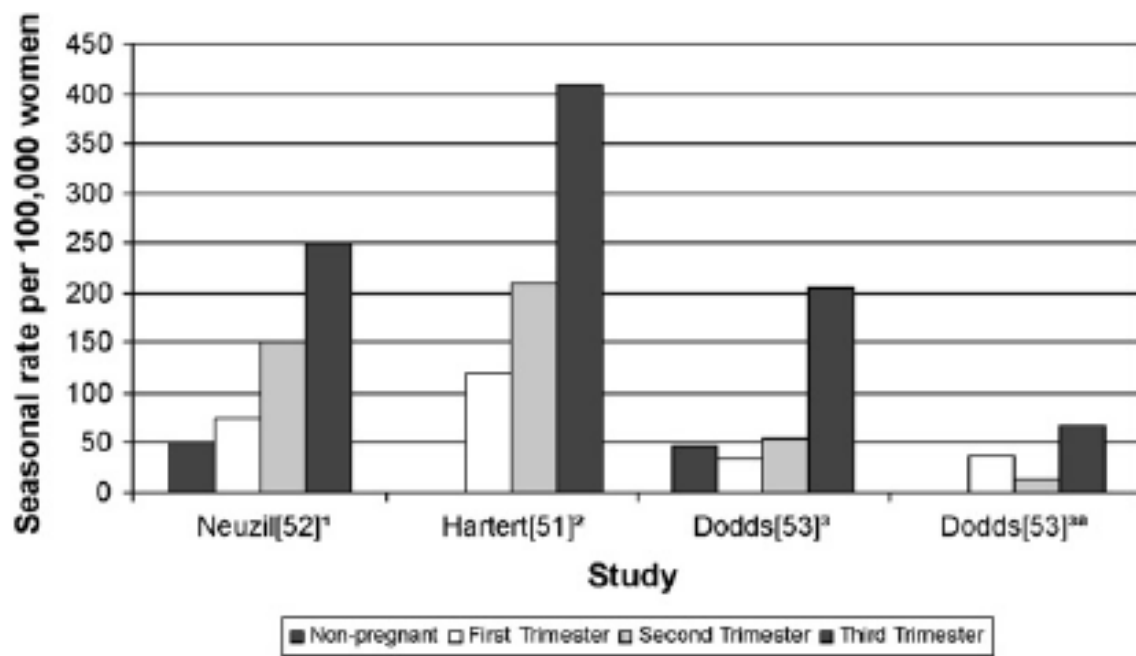
Quels vaccins peuvent être administrés à la femme enceinte ?

- Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués
 - Un délai d'au moins 1 mois doit être ménagé entre l'administration d'un vaccin vivant (ROR, varicelle) et l'initiation d'une grossesse
 - L'administration par erreur d'un vaccin vivant à une femme enceinte ne doit entraîner ni exploration particulière ni geste (ITG) car aucun problème vis-à-vis du fœtus ou de la mère n'a jamais été observé dans ces circonstances
 - Cas particulier de la fièvre jaune : la vaccination peut être administrée en cas de séjour non évitable en zone d'endémie
- Tous les vaccins inertes peuvent être administrés à une femme enceinte (HPV déconseillé, faute de données suffisantes). Rien n'empêche une mise à jour des vaccinations pendant la grossesse si nécessaire (épidémie, risque professionnel, séjour en pays d'endémie). Utiliser préférentiellement une forme monovalente du vaccin, si elle existe.

Quels vaccins sont spécifiquement recommandés pendant la grossesse ?

- Vaccination grippe saisonnière
- Vaccination coquelucheuse
- Vaccination COVID-19
- *Vaccination VRS*

Taux d'hospitalisations liées à la grippe chez les femmes enceintes



D'après Skowronski DM & al. Vaccine 2009.03.79

Quel est le risque lié à la grippe saisonnière durant la grossesse ?

- La grossesse est identifiée comme un facteur de gravité de la grippe, même en l'absence de co-morbidités (*Neuzil 2001; Irving 2001; Dodds 2007*), même si une surmortalité des femmes enceintes n'est enregistrée que lors des pandémies
- De même, le risque de mort fœtale ou de prématurité n'a été documenté que lors des pandémies, mais des études ont montré une augmentation des avortements lors des épidémies de grippe saisonnière (*Anselem O; Presse Med 2013*)

Hospitalisation liée à la grippe en fonction de l'âge : étude au Tennessee 1972-93

Neuzil et al / N Eng J Med 2000

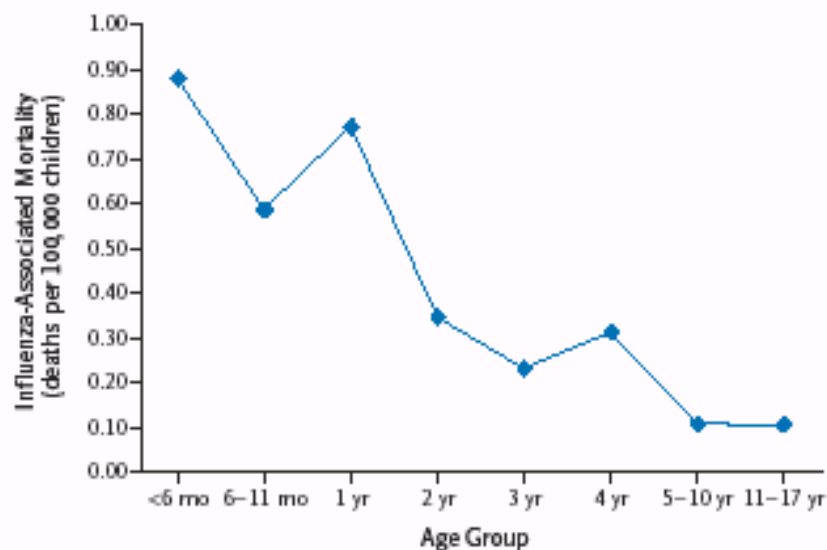
Tranches d'âge	Nombre d'hospitalisations /10 000
< 6 mois	104
6 mois - < 12 mois	50
1 an - < 3 ans	19
3 ans - < 5 ans	9
5 ans - < 15 ans	4

Le risque d'hospitalisation lié à la grippe chez les nourrissons <1 an est identique à celui des adultes à risque

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)

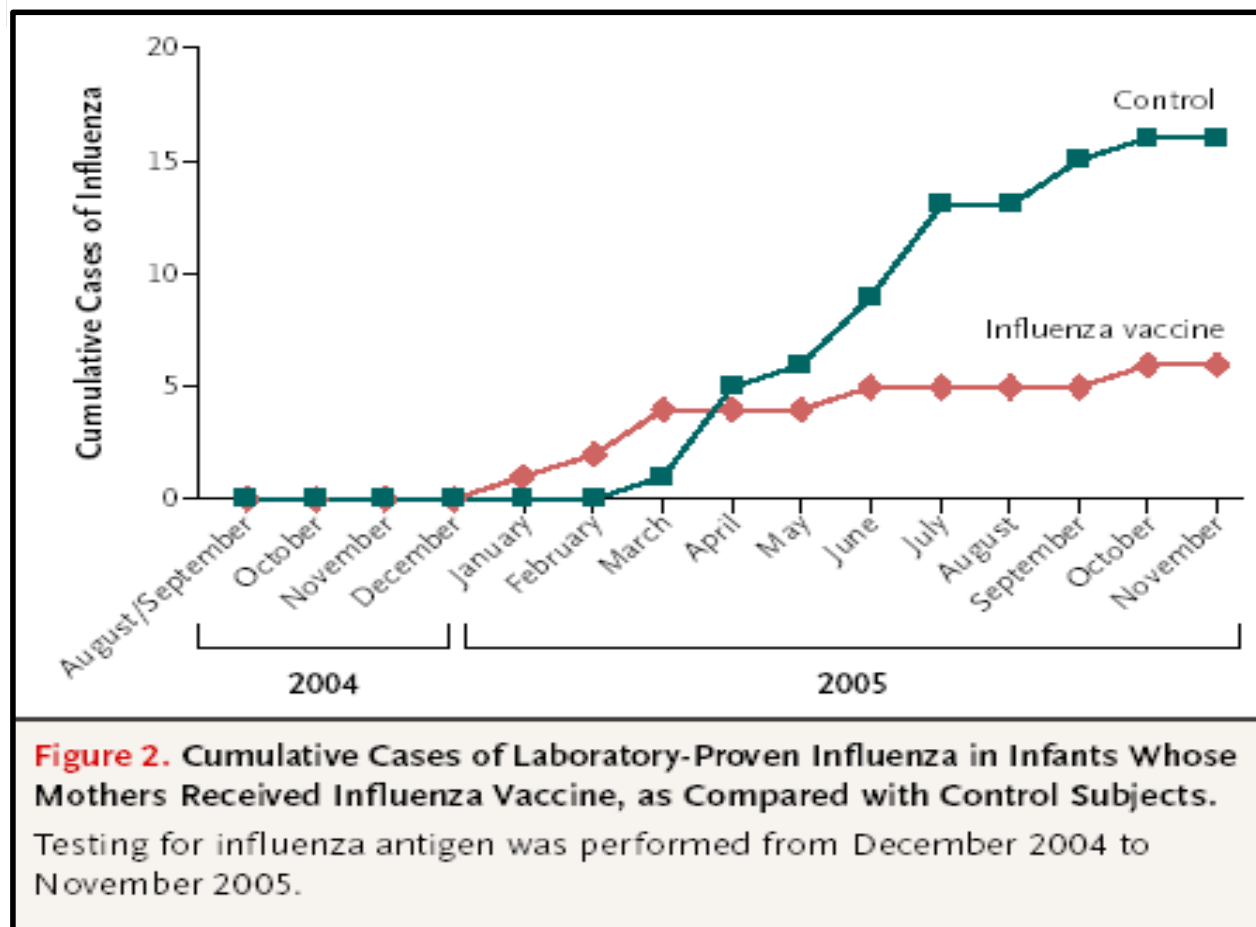
La vaccination grippe protège-t-elle les femmes enceintes ?

- 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 3ème 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*)

Profil de sécurité du vaccin grippal chez la femme enceinte

- Pas de risque particulier lié à la vaccination des femmes enceintes contre la grippe saisonnière
- Toutefois :
 - Aucune étude contrôlée
 - Le nombre de femmes incluses dans les études de cohorte ne dépasse pas 7500
 - Le nombre de femmes vaccinées durant le premier trimestre est limité
- Les études réalisées durant la pandémie de 2009 ont confirmé la bonne tolérance des vaccins grippaux chez la femme enceinte, même avec adjuvant (*Tavarez F Vaccine 2011; 29: 58-65*)

Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? Vaccine (2009), doi: 10.1016/j.vaccine.2009.03.079



Étude prospective comparative (vs vaccin pneumococcique) au Bangladesh
 Vaccination au 3^e trimestre - 316 couples mère enfant suivis jusqu'à 24 semaines
 Efficacité protectrice contre **grippe confirmée au laboratoire** : 62,8% (5-85,4)
 Efficacité protectrice contre infections respiratoires fébriles : 28,9% (6,9-45,7)
 Efficacité protectrice, consultations médicales : 42% (18,2-58,8)

Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review)

Effacité de la vaccination des femmes enceintes

- Prévention de la grippe A(H1N1) pdm chez la mère : 50% (14-71%)
Vacciner 55 femmes pour éviter une grippe
- Prévention de la grippe chez l'enfant 0-24 semaines : 49% (12-70%)
Vacciner 56 femmes pour éviter 1 grippe chez l'enfant
- Pas de données (RCT) pour la prévention de la grippe saisonnière ???
- Prévention des ILI chez la mère (études observationnelles) : 24% (11-36%)
- Prévention de la grippe chez l'enfant (études observationnelles) : 41% (6-63%)
- Pas d'effet significatif sur avortement ou mort fœtale

Vaccination grippe saisonnière : recommandations et couverture vaccinale

- Depuis 2012, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez les femmes enceintes, [quel que soit le stade de la grossesse](#).
- Couvertures vaccinales : enquête Baromètre Santé Publique 2021 (Vaux S & al BEH 17, 5 septembre 2023)
 - CV des femmes enceintes entre 2019 et 2021 : 21,1% (17,9; 24,8)
 - Meilleure chez les femmes à revenu élevé, avec un travail, vivant dans les grandes agglomérations
- Vaccination proposée par un médecin ou une SF à 36,9% (32,8; 41,1%) des femmes

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

**Recommandation
vaccinale contre la
coqueluche chez
la femme enceinte**

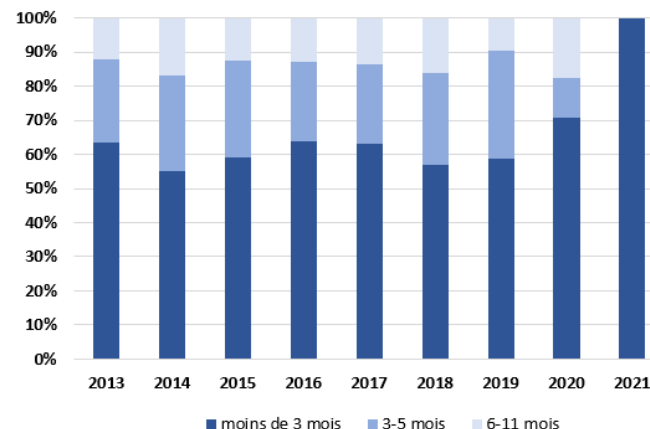
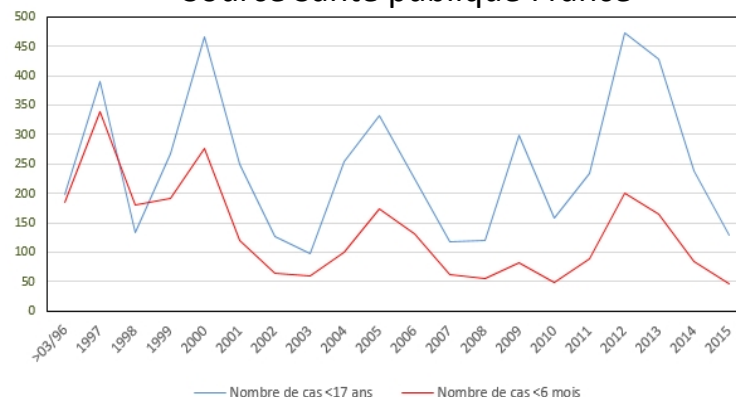
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-lacoqueluche-chez-la-femme-enceinte

Validé par le Collège le 7 avril 2022

La coqueluche en France

- De 1996 à 2013 (RENACQ)
 - 2524 cas de coqueluches NRS < 6 mois
 - Contamination par l'entourage
 - o Parents : 40 à 57%. Mère > père
 - o Fratrie : 17 à 24%
 - Sur 2227 cas hospitalisés
 - o 68% < 3 mois
 - o 18% admis en réanimation
 - o 37 décédés (33 < 3 mois)
- De 2013 à 2021 (RENACQ)
 - 993 cas hospitalisés chez NRS < 12 mois
 - 604 (66%) chez les < 3 mois
 - Réduction nette récente du nombre de cas, notamment en rapport avec les mesures anti Covid
- Décès : 90% chez NRS < 6 mois. 2016-2019 : 4 décès < 6 semaines
- En dépit d'une couverture vaccinale de 95% à 2 ans

Nombre de cas de coqueluche (< 17 ans et NRS)
Source Santé publique France



Proportion de cas de coqueluche hospitalisés rapportée par groupe d'âge pour les enfants de moins d'un an (Santé publique France)

Vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche

- La coqueluche est une maladie grave (potentiellement mortelle) chez les nourrissons < 3 mois
 - Non protégés par leur propre vaccination (1^{ère} dose à 2 mois)
 - Le plus souvent contaminés dans le milieu familial, par un des parents (le plus souvent la mère)
- Pour protéger ces petits nourrissons a été mise en place en 2004 la stratégie du **cocooning** qui consiste à éviter que les personnes de leur entourage ne contracte la coqueluche

Stratégie du cocooning : pour qui et avec quoi ?

- Les couples ayant un projet parental
- Au cours de la grossesse :
 - les enfants de la fratrie, le conjoint
 - les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois. Ceci peut concerner notamment, les grands-parents
- En post-partum immédiat :
 - la mère qu'il conviendrait idéalement de vacciner avant la sortie de la maternité, même si elle allaite
 - l'entourage, si la mise à jour de la vaccination n'a pas été faite antérieurement

Composition en antigènes pertussiques	Repevax®	BoostrixTetra®
Toxine pertussique	2,5 µg	8 µg
FHA	5 µg	8 µg
Protéine de membrane externe 69 kd ou Pertactine	3 µg	2,5 µg
FIM (agglutinogènes)	5 µg	

Alternative au cocooning ?

- Plus de 10 ans après la mise en place du cocooning, la couverture vaccinale de l'entourage des nourrissons va de 30 à 60% (selon les enquêtes) et insuffisante pour une protection efficace
- Mise en cause de la stratégie du cocooning :
 - Vaccination post-partum : trop tard (*Halperin BA, CID 2011*)
 - Peu/non efficace (*Skowronski DM, & al CID 2012- Lim GH, & al. Eurosurveillance 2014*)
 - Analyses médico économiques divergentes (*Tjalke A & al Clin Ther 2010- Lugner AK, & al Vaccine 2013*)
- D'autres pays ont développé une stratégie alternative par la vaccination des femmes enceintes dans le but
 - D'éviter que la mère ne contracte la coqueluche et contamine son enfant
 - De protéger l'enfant pendant ses 3 premiers mois par les anticorps maternels transmis

Vaccination des femmes enceintes : immunogénicité

- 48 femmes enceintes (18-45 ans) randomisées :
 - 33 reçoivent un vaccin TdaP à 30-32 semaines et placebo à l'accouchement
 - 15 reçoivent placebo pendant la grossesse et vaccin TdaP à l'accouchement
- 33 femmes non enceintes vaccinées avec une dose de TdaP
- Résultats :
 - La réponse immune est similaire chez les femmes vaccinées pendant la grossesse, à l'accouchement ou chez les femmes non enceintes
 - Les enfants de mères vaccinées pendant la grossesse ont un taux d'AC plus élevé
 - Le taux d'AC dans le sang du cordon est > celui de la mère à l'accouchement

Vaccination des femmes enceintes et phénomène de « blunting »

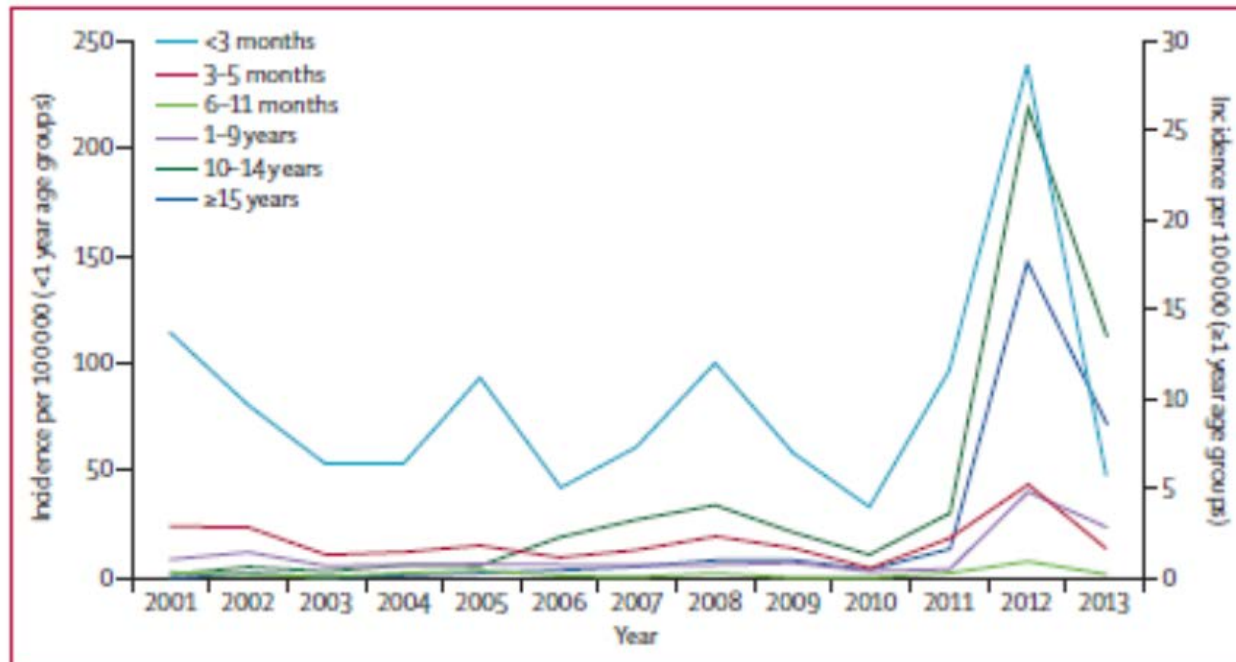
- Un taux élevé d'AC maternels peut entraver la réponse immune du nourrisson à la vaccination
- Les nourrissons de mères vaccinées pendant la grossesse vont-ils répondre à leur propre vaccination?
- Méta analyse 6 études, 1884 nourrissons de mères vaccinées pendant la grossesse vs nés de mères non vaccinées (*Abu-Raya B, & al. Vaccine 2021; 39: 6545-52*).
Après primovaccination vaccin combiné :
 - Titre d'AC anti PT, FHA, PRN et FIM significativement diminués chez les NRS de mères vaccinées
 - Titre d'AC anti toxine diphtérique significativement diminué mais pas le titre d'AC antitoxine tétanique
- Signification clinique inconnue : les pays qui ont un recul avec la vaccination des femmes enceintes n'ont pas observé de problème vis-à-vis de la diphtérie
- La différence de réponse en AC pourrait disparaître à 13 mois (*Jones CE, & al. BMC Med 2021;19: 138*)

Efficacité vaccinale en vie réelle

Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study



Gayatri Amirthalingam, Nick Andrews, Helen Campbell, Sonia Ribeiro, Edna Kara, Katherine Donegan, Norman K Fry, Elizabeth Miller, Mary Ramsay



Lancet 2014; 384:1521-28

Figure 2: Annual Incidence of laboratory-confirmed cases of pertussis by age group

Efficacité vaccinale chez les < 3 mois : 91% (84; 95)

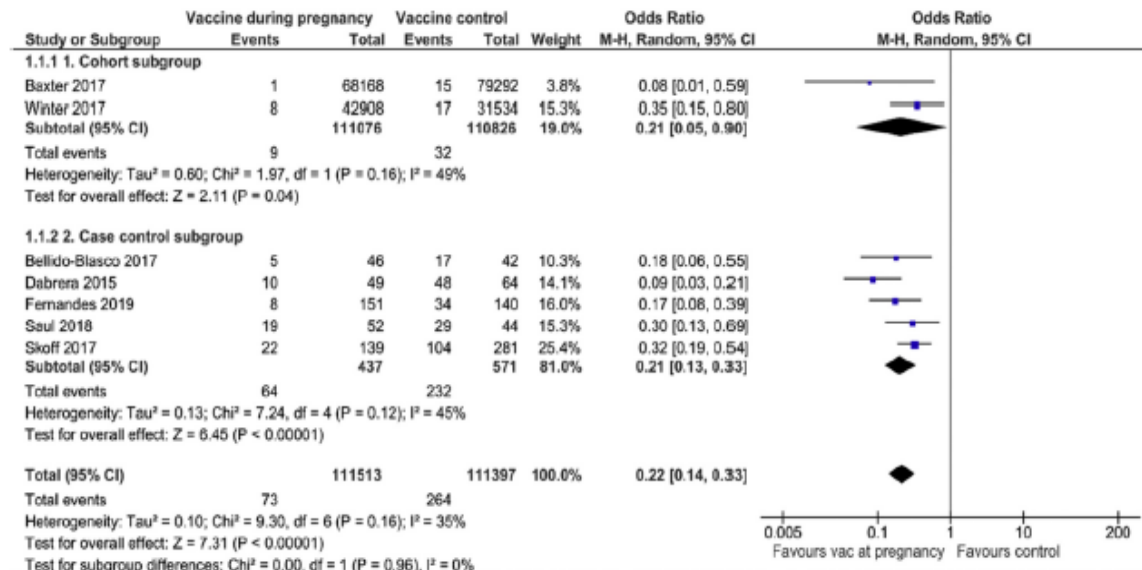
Efficacité vaccinale chez les < 2 mois : 90% (82; 95)

Efficacité vaccinale

- Dans les études l'EV pour prévention de la coqueluche chez les NRS de 2 à 3 mois va de 80,1% (37,1 ; 93,8) à 91% (88; 94)
- Prévention de l'hospitalisation chez les NRS < 2 mois : 58,3% (14,9; 79,6) à 84,3% (26,1; 96,7)
- Réduction de la mortalité liée à la coqueluche chez les NRS < 3 mois : 95% (79 ; 100)

Nguyen HS, & al. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of Randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 22: 52-67

Incidence comparée de la coqueluche chez les 0-3 mois entre enfants de mère vaccinée et groupes contrôle



CI confidence interval.

Nguyen. Optimal strategy for pertussis vaccination. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

Méta analyse 29 études - RR coqueluche vaccinés/non vaccinés
0,22 (0,14; 0,33) EV 78%

Tolérance de la vaccination coquelucheuse pendant la grossesse

- Pas de différence significative entre femmes vaccinées pendant la grossesse, en post-partum et femmes non enceintes vaccinées pour :
 - Effets indésirables au point d'injection
 - Effets indésirables systémiques
- 22 effets indésirables graves : [aucun considéré comme imputable à la vaccination](#)

Evaluation of the Association of Maternal Pertussis Vaccination With Obstetric Events and Birth Outcomes

JAMA 2014; 312(18): 1897-1904.doi:10.1001/jama.2014.14825

Elyse O. Kharbanda, MD, MPH; Gabriela Vazquez-Benitez, PhD; Heather S. Lipkind, MD, MS;
Nicola P. Klein, MD, PhD; T. Craig Cheetham, PharmD, MS; Allison Naleway, PhD; Saad B. Omer, PhD;
Simon J. Hambidge, MD, PhD; Grace M. Lee, MD, MPH; Michael L. Jackson, PhD; Natalie L. McCarthy, MPH;
Frank DeStefano, MD, MPH; James D. Nordin, MD, MPH

Étude rétrospective observationnelle de cohorte - Californie janvier 2010 - nov. 2012

Base de données de 2 California Vaccine Safety Datalink

123 394 femmes ayant donné naissance à un enfant unique vivant, 26 229 (21%)
vaccinées pendant la grossesse (Tdap), comparées aux non vaccinées

Risque vaccinées/non vaccinées:

Prématurité : 6,3% vs 7,8% RR 1,03 (0,97 ; 1,09)

Dysmaturité : 8,4% vs 8,3% RR 1,00 (0,96 ; 1,06)

Risque vaccinées/non vaccinées mères vaccinées avant 20 SA

Hypertension artérielle gravidique : RR 1,09 (0,99; 1,20)

Chorioamniotite : 6,1% vs 5,5% RR 1,19 (1,13 ; 1,26)

Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study

BMJ 2014; 349:g:4219.doi:10.1136/bmj.g4219 (Published 11 July 2014)



OPEN ACCESS

Katherine Donegan *pharmacoepidemiologist*, Bridget King *scientific assessor*, Phil Bryan *Scientific assessor*

Étude de cohorte : 20 074 femmes enceintes (m 30 ans) vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse comparées à un groupe contrôle historique de femmes non vaccinées.
Objectif principal : mort fœtale in utéro après 24 semaines.

Event*	Vaccinated v historical unvaccinated controls			All eligible women v unvaccinated controls		
	No (%) events			No (%) events		
	Vaccinated women (n=6185)	Matched unvaccinated women (n=18 523)	Incidence rate ratio (95% CI)	Potentially vaccinated women (n=9735)	Matched unvaccinated women (n=29 165)	Incidence rate ratio (95% CI)
Stillbirth	12 (0.19)	42 (0.23)	0.85 (0.45 to 1.61)	25 (0.26)	61 (0.21)	1.21 (0.76 to 1.92)
Neonatal death (within 7 days)	2 (0.03)	6 (0.03)	1.00 (0.20 to 4.95)	2 (0.02)	6 (0.02)	1.00 (0.20 to 4.95)
Pre-eclampsia/eclampsia	22 (0.36)	54 (0.29)	1.22 (0.74 to 2.01)	34 (0.34)	196 (0.67)	0.52 (0.36 to 0.79)
Placenta praevia	2 (0.03)	15 (0.08)	0.40 (0.09 to 1.75)	4 (0.04)	23 (0.08)	0.52 (0.18 to 1.51)
Intrauterine growth retardation/low birth weight/weight <2500 g	126 (2.04)	311 (1.68)	1.20 (0.98 to 1.48)	217 (2.23)	563 (1.93)	1.15 (0.98 to 1.40)
Caesarean section	1238 (20.02)	3748 (20.22)	0.99 (0.93 to 1.06)	1879 (19.30)	5797 (19.88)	0.97 (0.92 to 1.02)
Premature labour (without delivery)	5 (0.08)	21 (0.11)	0.71 (0.27 to 1.89)	10 (0.10)	16 (0.05)	1.88 (0.85 to 4.13)
Postpartum haemorrhage	59 (0.95)	181 (0.98)	0.98 (0.73 to 1.31)	83 (0.85)	312 (1.07)	0.80 (0.63 to 1.01)

*Recorded clinical diagnosis unless specified.

Période vaccinale de la grossesse recommandée par pays

[illegible]

Acceptabilité de la vaccination coquelucheuse femme enceinte en France

- Étude PREVACOQ-1 (2016) femmes en post partum : 1199 questionnaires : 77% favorables à la vaccination pendant la grossesse
- Étude PREVACOQ-2 (2016) acceptabilité de la vaccination coqueluche femmes enceintes par les professionnels de santé (151 SF, 352 médecins, 166 étudiants) :
 - 93% favorables à la vaccination
 - 67% recommandaient le cocooning
 - 71% estimaient que la vaccination des femmes enceintes pourrait être plus efficace

Recommandations vaccinales

(HAS 7 avril 2022 et calendrier vaccinal 2023) (1)

- La vaccination coquelucheuse est recommandée chez les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre et en privilégiant la période entre 20 et 36 SA
- Vaccination avec vaccin dTcaP
- La vaccination doit être répétée à chaque grossesse
- Une femme vaccinée contre la coqueluche avant la grossesse doit être revaccinée pendant la grossesse; délai de 4 semaines requis entre les 2 vaccins
- La vaccination contre la coqueluche peut être coadministrée avec la vaccination grippale ou la vaccination CoVID-19

Recommandations vaccinales

(HAS 7 avril 2022 et calendrier vaccinal 2023) (2)

- En l'absence de vaccination de la mère pendant la grossesse, la stratégie du cocooning s'applique :
 - Pour la mère en post partum immédiat, même si elle allaite
 - Pour l'entourage du nouveau-né: parents, fratrie, grands-parents et autres personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois
- La vaccination de la femme enceinte peut désormais être prescrite et administrée par une SF, un(e) infirmier(ère) ou un(e) pharmacien(ne)

COVID-19 et grossesse

- Pas de réceptivité particulière des femmes enceintes (par rapport aux femmes de même âge non enceintes) à la COVID-19
- La grossesse est un facteur de risque de forme grave de COVID-19
- Revue systématique de la littérature et méta analyse, comparé aux femmes de même âge et non enceintes, OR pour
 - Admission en réanimation : 2,13 (1.53–2.95)
 - Ventilation invasive : 2,59 (2.28–2.94)
 - ECMO : 2,02 (1.22–3.34)
- Étude du CDC (> 400 000 femmes enceintes) : RR de décès 1,7 (1.2–2.4)
- L'augmentation du risque se poursuit en post partum

Effets du COVID-19 sur l'issue de grossesse

- Revue systématique de la littérature et méta analyse (42 études - 438548 grossesses): COVID pendant la grossesse associé à une augmentation du risque de pré éclampsie, naissance prématurée, mort fœtale
- Risque majoré dans les formes sévères de COVID-19
- Transmission transplacentaire du SARS-COV-2
 - Possible mais rare (virémie faible)
 - Bien inférieure au risque de contamination post natale (mère, allaitement, entourage)

Vaccination COVID-19 et grossesse

- Les essais cliniques de développement des différents vaccins ont exclu les femmes enceintes. Les premiers libellés d'AMM ne recommandaient pas la vaccination des femmes enceintes, tout en signalant l'absence d'effets délétères dans les essais précliniques chez l'animal
- Sous la pression de l'épidémiologie, du risque avéré de la maladie, des sociétés savantes, les autorités de santé nationales ont recommandé la vaccination
- La mise en place de la vaccination a permis de recueillir des données rassurantes sur la sécurité du vaccin, et l'évolution des AMM
- Actuellement, l'AMM des vaccins ARNm stipule que « le vaccin peut être utilisé durant la grossesse » (en soulignant le peu de données sur la vaccination au 1^{er} trimestre)

Effacité des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes

- La réponse immune aux vaccins des femmes enceintes est identique à celle des femmes de même âge non enceintes
- La 2^{ème} dose de primovaccination est indispensable pour l'obtention d'une réponse immune adaptée
- Le taux d'AC obtenu après vaccination durant la grossesse est significativement plus élevé que celui obtenu lors d'une infection naturelle durant la grossesse
- Peu de données sur l'efficacité en vie réelle :
 - Étude de cohorte rétrospective en Israël : HR d'être infectée chez les femmes vaccinées 0,22 (0,11 ; 0,43)
 - Efficacité après 2 doses (virus original et variant alpha) :
 - o Toute infection documentée : 96% (89 ; 100)
 - o Infection symptomatique : 97% (91 ; 100)
 - o Hospitalisation : 89% (43 ; 100)

Vaccination durant la grossesse et protection du nourrisson

- Pas de données en vie réelle
- Des AC anti SARS-COV-2 sont détectés dans le cordon des nouveau-nés de mère vaccinée et le lait maternel
- Le taux d'AC chez le Nné augmente avec le délai entre vaccination et accouchement. Une vaccination moins de 4 semaines avant la naissance n'est probablement pas efficace pour la protection du NRS
- 4 semaines après la vaccination maternelle des IgG sont détectés dans le cordon de
 - 44% des enfants nés de femmes ayant reçu 1 dose
 - 99% des enfants nés de femme ayant reçu 2 doses

Sécurité des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes

- Les systèmes de pharmacovigilance des divers pays dont la France (<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/04/20220304-covid-19-vaccins-grossesse-rapport-9-2.pdf>) ne relèvent pas de signal particulier lors de la vaccination des femmes enceintes, ni pour la mère, ni pour l'issue de grossesse, ni pour l'enfant
- Un des points clés est le risque de fausse couche/perte fœtale : plusieurs études montrent l'absence de majoration du risque (*Zauche LH & al N Engl J Med 2021;385:1533–5* , *Khardanda EO, & al JAMA 2021;326:1629–31*, *Magnus MC, & al N Engl J Med 2021;385:2008–10*) y compris en France (<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/04/20220304-covid-19-vaccins-grossesse-rapport-9-2.pdf>)

Recommandations vaccinales

- Les femmes enceintes appartiennent à la liste des personnes à risque de COVID-19 pour lesquelles la vaccination est recommandée, quel que soit le stade de la grossesse
- Ont été éligibles à la primovaccination à 2 doses de vaccin ARNm (Spikevax possible au-delà de 30 ans) et aux différents rappels
- Sont concernées par la campagne de vaccination débutant le 2 octobre avec **1 seule dose** (plus de primovaccination) de vaccin adapté au variant XBB.1.5 (pour l'instant Comirnaty Omicron XBB.1.5 30µg/dose). Délai de 6 mois/ dernière dose ou infection. Co-administration possible avec vaccin grippal

Vers une vaccination des femmes enceintes contre le VRS ?

- Objectif : protection indirecte du nourrisson < 6 mois par les AC maternels transmis
- Infections à VRS chez le nourrisson : un problème de santé publique
 - 480 000 cas/an chez enfants < 2 ans (30%)
 - 45 000 hospitalisations (2 à 3% des bronchiolites)
 - o 1^{ère} cause d'hospitalisation chez les enfants < 1 an
 - o 80% chez des NRS < 6 mois sans FDR
 - o Près de 1 500 séjours en réanimation pédiatrique durant la saison VRS
 - o Létalité faible (une vingtaine de cas/an)
 - Impact significatif sur la médecine de ville
 - Désorganisation des services de pédiatrie et de réanimation pédiatrique, transferts ...

Un nouveau vaccin

- Vaccin Abrysvo : vaccin protéique recombinant contenant les antigènes de la protéine F stabilisée dans sa structure de préfusion et correspondant aux sous-groupes de VRS A et B
- A obtenu récemment une AMM européenne pour :
 - La protection passive contre les infections à VRS des voies aériennes inférieures des enfants de la naissance à 6 mois par la vaccination de leur mère pendant la grossesse
 - L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention des infections des voies aériennes inférieures dues au VRS
 - Schéma vaccinal (femmes enceintes) : 1 seule dose administrée entre 24 et 36 semaines (pas d'étude avant 24 SA)
- Co-administration possible vaccins grippaux. Délai de 2 semaines au moins entre le vaccin et vaccin dTap (moindre réponse immune sur valence coqueluche)
- Pas de recommandations françaises actuellement

Évaluation du vaccin Abrysvo

- Étude randomisée de phase 3 : 3695 femmes enceintes (grossesse non compliquée) et 3697 placebo
- Vaccination entre 24 et 36 SA (médian 31 SA)
- Age médian des femmes 29 ans (16 - 45 ans)
- Age gestationnel médian des enfants à la naissance : 39 S +1j (27 S+3j- 43 S + 6j)
- Critères d'évaluation : enfants de la naissance à 6 mois
 - Prévention des infections des VAI documentées (PCR) à VRS
 - Prévention des formes sévères documentées à VRS

Vaccin Abrysvo femmes enceintes : efficacité

Prévention des
formes sévères

Time period	Abrysvo Number of cases N=3 495	Placebo Number of cases N=3 480	VE % (CI) ^a
90 days	6	33	81.8 (40.6, 96.3)
120 days	12	46	73.9 (45.6, 88.8)
150 days	16	55	70.9 (44.5, 85.9)
180 days	19	62	69.4 (44.3, 84.1)

Prévention des
infections des
VAI à VRS

Time period	Abrysvo Number of cases N=3 495	Placebo Number of cases N=3 480	VE % (CI) ^a
90 days	24	56	57.1 (14.7, 79.8)
120 days	35	81	56.8 (31.2, 73.5)
150 days	47	99	52.5 (28.7, 68.9)
180 days	57	117	51.3 (29.4, 66.8)

- **À 180 jours, pour prévention des formes sévères, EV**
57,2% (10,4; 80,9) pour les femmes vaccinées entre 24 et 30 SA
78,1% (52,1; 91,2) pour les femmes vaccinées entre 30 et 36 SA
- **À 180 jours pour la prévention des infections des VAI documentées à VRS, EV**
30,9% (-14,4; 58,9) pour les femmes vaccinées entre 24 et 30 SA
62,4% (41,6; 76,4) pour les femmes vaccinées entre 30 et 36 SA

Vaccin Abrysvo femmes enceintes : tolérance

- Profil de tolérance satisfaisant
- EIl les plus rapportés : douleur au site d'injection (41%), céphalées (31%), myalgies (27%). La plupart minimales ou modérées et résolutives en 2-3 jours
- Pas de signal de pharmacovigilance observé chez les enfants de mère vaccinées suivis jusqu'à 2 ans
- Un point d'attention : **naissance prématurée et petit poids de naissance** plus fréquents dans le groupe vacciné (respectivement 6% et 5%) que dans le groupe placebo (respectivement 5% et 4%)

Recommandations

- Pas de recommandation pour l'instant
- Il serait surprenant que ce vaccin ne soit pas inscrit au calendrier vaccinal
- Le point clé sera de situer la place de la vaccination des femmes enceintes par rapport à l'utilisation de l'anticorps monoclonal (Beyfortus) chez le Nné/nourrisson pour la campagne actuelle de prévention des infections à VRS

Vaccination après l'accouchement

- Pour l'essentiel rattraper ce qui aurait dû être fait avant
- Concerne
 - La rubéole : Toute femme dépistée séronégative pendant la grossesse devrait être vaccinée le plus rapidement possible, idéalement **avant la sortie de la maternité**
 - La coqueluche : en l'absence de vaccination pendant la grossesse, la vaccination devrait être effectuée **le plus tôt possible après l'accouchement**.
L'allaitement ne constitue pas une contre indication à la vaccination
 - La varicelle : vaccination des femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse.

Vaccination après l'accouchement

- Grippe :
 - Femmes non vaccinées qui accouchent durant la période de circulation virale, et dont l'enfant présente des facteurs de risque, une vaccination est recommandée et **devrait être pratiquée à la maternité**
 - Facteurs de risque : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire congénital, pathologie pulmonaire ou neurologique ou affection longue durée
- Problème allaitement (vaccins vivants) : pas de risque démontré sauf **fièvre jaune** (attendre 6 mois : encéphalites)

Conclusion

- La vaccination des femmes enceintes est restée longtemps un tabou, renforcé du fait de leur exclusion systématique des essais cliniques, aucune donnée n'était disponible
- La liste des vaccinations recommandées pendant la grossesse s'allonge, « boostée » par la possibilité de protéger le Nné/nourrisson contre des maladies graves à un âge où il ne peut être lui-même immunisé ainsi que par l'absence de signal de pharmacovigilance
- L'acceptabilité reste cependant problématique (public et PS) et les couvertures vaccinales optimales difficiles à atteindre.