

Vaccination anti-grippale chez la femme enceinte

Catherine Weil-Olivier
Université PARIS VII

*Journée de vaccinologie clinique
25 mars 2010, Hôpital Cochin*

**Les femmes enceintes
Ce que l'on sait
de la grippe saisonnière épidémique**

Risque de contracter la grippe

“The HPA has carried out a review of all the scientific evidence available in relation to seasonal influenza and maternal risk. It concluded that in respect of seasonal influenza A (H1N1 and H3N2) pregnant women do not seem to be at increased risk of contracting influenza when compared to the general population”

Grippe saisonnière

Consultations des FE bien portantes

- ❑ **US, 1975-1979**
(Mullooly)
 - **Augmentation des consultations pour maladie respiratoire aiguë chez les FE / femmes non enceintes**
 - due essentiellement à l'année 1978 (nouveau variant H1N1)

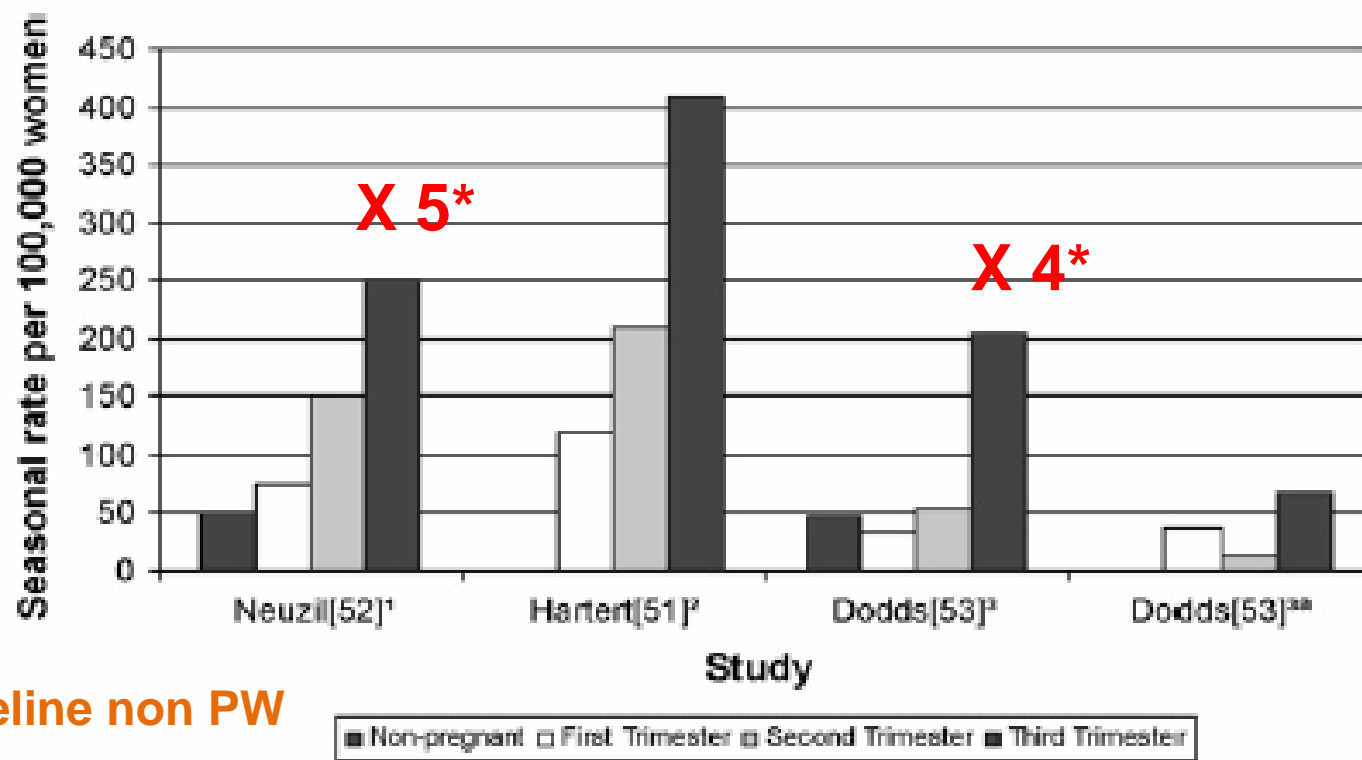
- ❑ **Washington HMO**
Influenza seasons from 1991 to 1997
Comparison season /unexposed weeks

Women	Excess outpatient / 10 000 women weeks
PW 1 st	5.8
PW 2 nd	9.8
PW 3 rd	14.1
Post partum	11.0

Mak T Lancet ID 2008

Skowronski DM Vaccine 2009

Taux d'hospitalisation femmes enceintes FE bien portantes en période épidémique



*: fold / baseline non PW

Hospitalisation des FE bien portantes

**% observés dans le 3^e trimestre chez les FE
= % des femmes non enceintes avec facteurs de**

Women	Excess hospitalisation / 10 000 women months	risque	95%CI
PW 1 st	3.06	x 1.5	0.44 – 5.58
PW 2nd	6.32	x 3.5	2.90 – 9.74
PW 3rd	10.48	x 5.5	6.70 – 14.26
Post-partum	1.16		-0.09 – 2.42
Non PW	1.91		1.51 - 2.31

Tennessee Medicaid database (1974 - 93) Neuzil K

PW without comorbidities; Comparison influenza season / peri-influenza; excess hospitalizations

Mak T Lancet ID 2008; Skowronski DM Vaccine 2009

Grippe saisonnière

Hospitalisation des FE avec FR

*Nova Scotia: 1990-2002 (Dodds); 13 500 FE + \geq 1 RF
comparaison de la saison de grippe avec l'année antérieure à la
grossesse*

FE+FR	Excess hospitalization / 100 000 women months (Rate ratio)		95% CI
1 st	106 (3.9)	X 2	- 6.4 – 14.2
2 nd	137 (6.7)	X 2.4	- 4.1 – 17.5
3 rd	392 (35.6)	X 6.9	21.1 – 50.1
Non enceintes	57		

Mak T Lancet ID 2008

Skowronski DM Vaccine 2009

Morbidité de la Grippe saisonnière

FE sans FR / FE avec FR

❑ FE avec FR

- ❑ **risque accru / FE bien portantes**
- ❑ **morbidité sérieuse en milieu et fin de grossesse**

❑ **Excès d'hospitalisation (3e trimestre)**

(saison épidémique, durée moyenne de 3.4 mois)

- **FE + FR : 121 / 10 000**

- **FE bien portantes : 6.8 / 10 000**

X 18

Grippe saisonnière

Décès chez les FE bien portantes

❑ England & Wales

*Saison 1989/1990
comparée à 1985/1986*

*Basé sur un
échantillonnage au
hasard de tous les
décès*

**Risque x 4 au cours de
la grossesse**

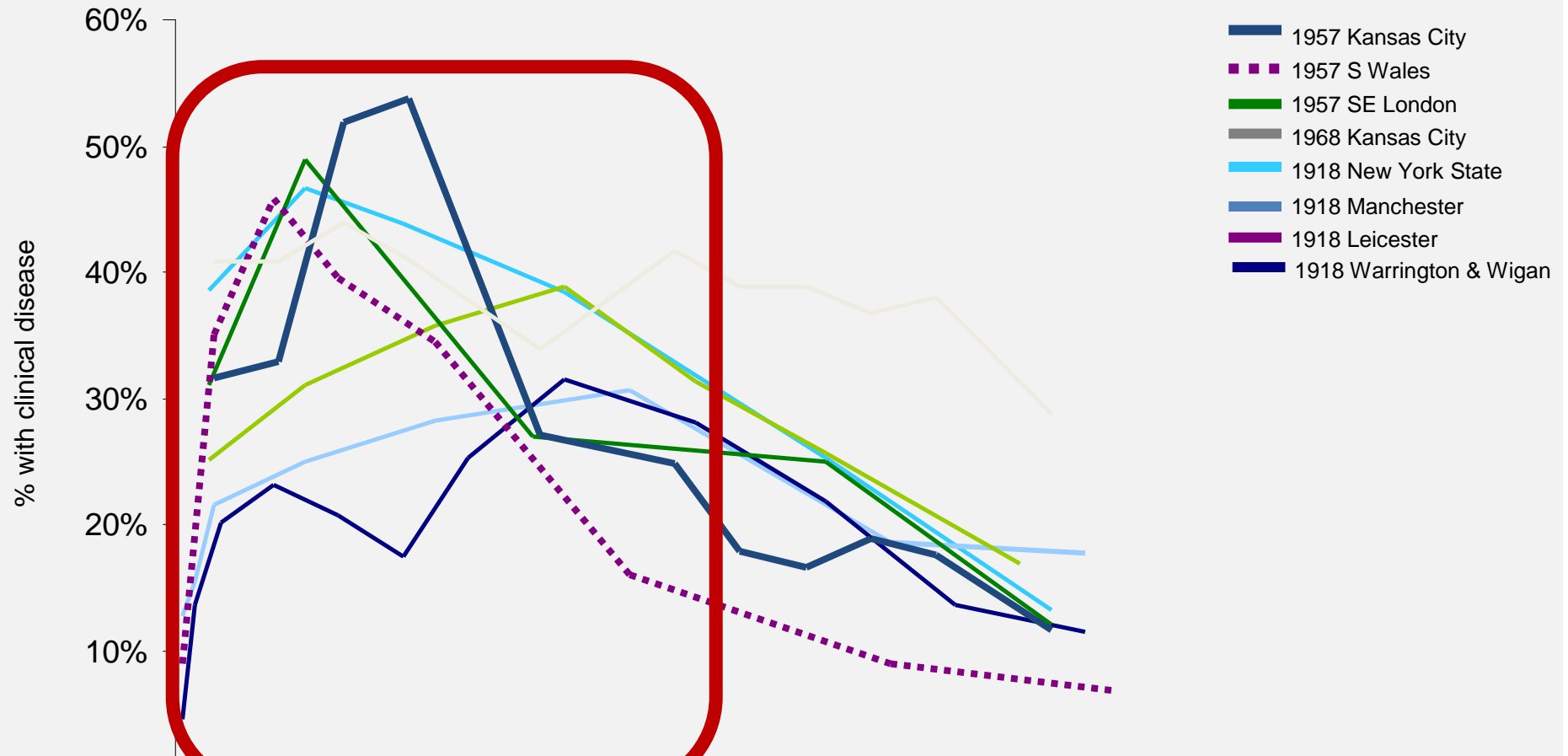
❑ US

*Basé sur 7 années
épidémiques 1958-66
et 1975 -1979*

**PAS d'excès
significatif de décès
maternels**

**Les femmes enceintes
Ce que l'on sait
en saison pandémique**

Taux d'attaque par âge lors des pandémies précédentes



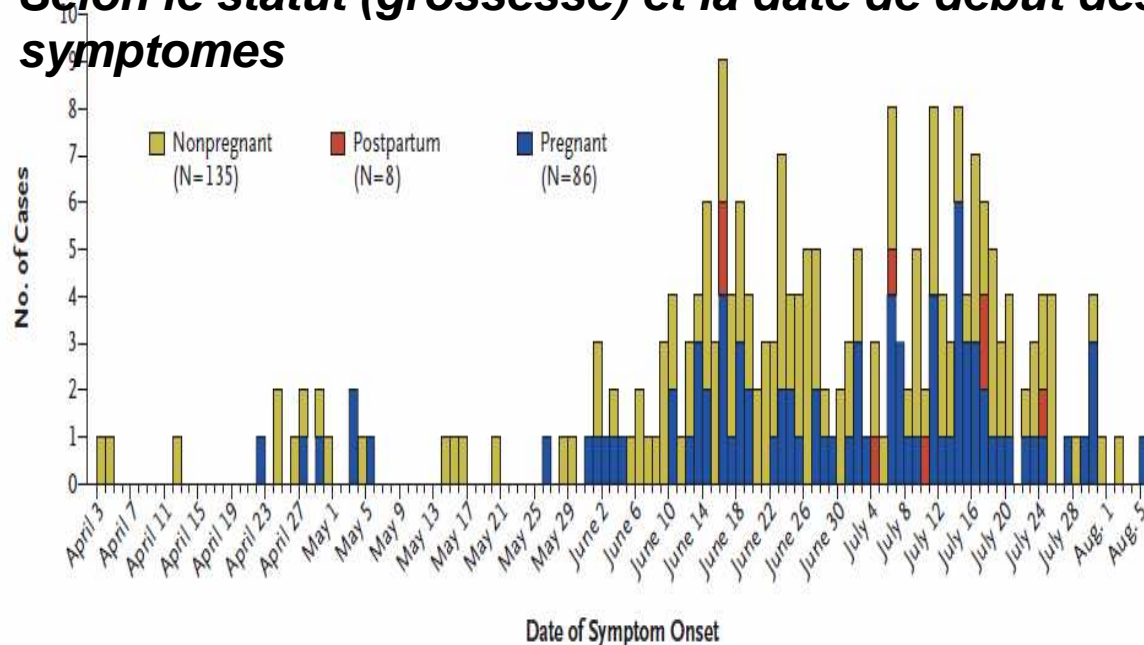
✓ Femmes en âge de procréer
✓ Populations pédiatriques

Hospitalisation des femmes enceintes grippe A/H1N1v

N femmes Hospitalisées ou décédées de grippe 2009
H1N1

*California Department of Public Health, (23 Avril - 11
aout 200)*

**Selon le statut (grossesse) et la date de début des
symptomes**



**Hospitalisations
FE /FNE**

**- plus jeunes
-ayant moins de FR**

**Décès: 8/94
(vs 17/135 FNE) p
0.04**

**Sur représentation des femmes
enceintes**

Louie JK, N Engl J Med 2010;362:27-35.

35 Naissances

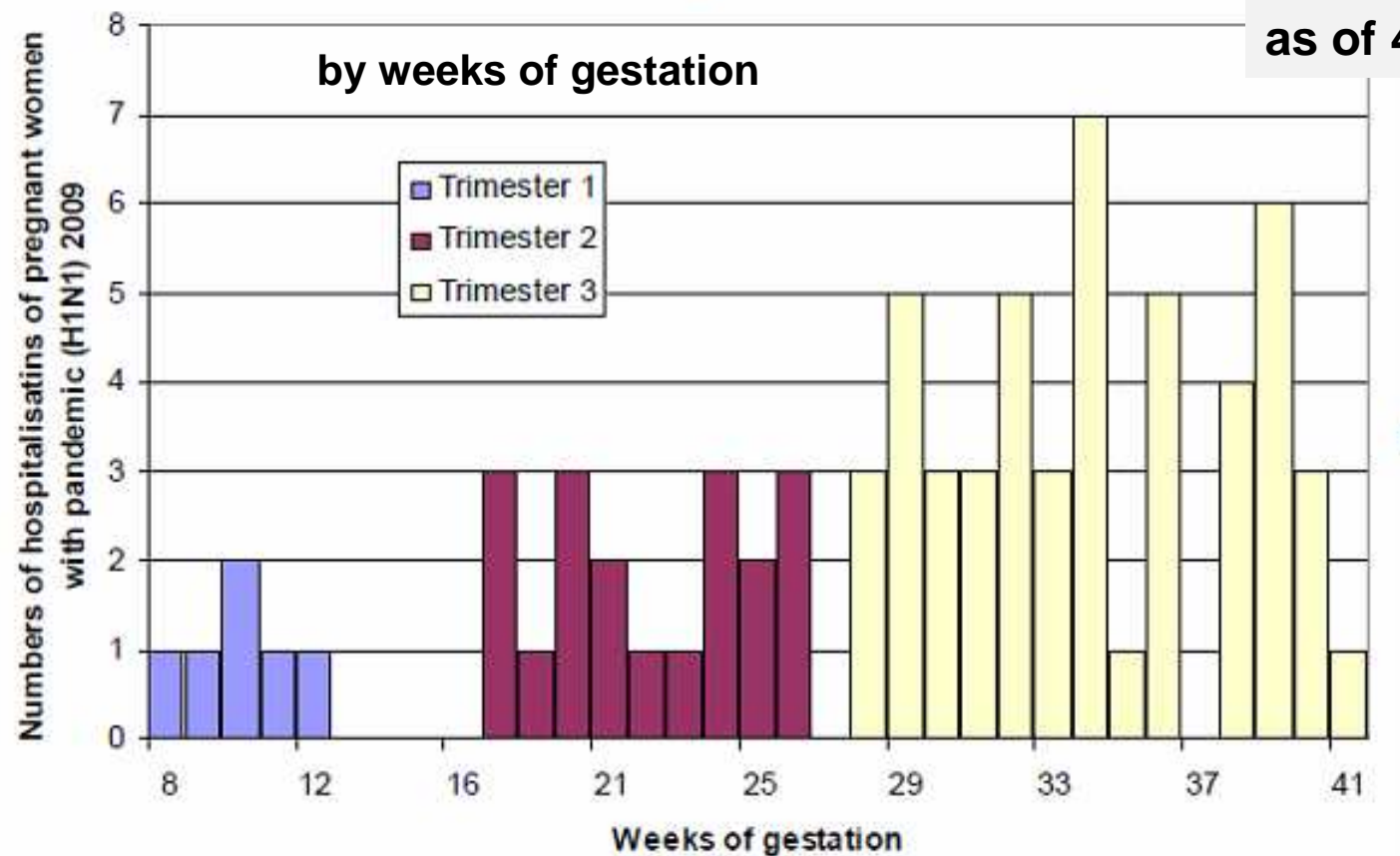
**3 : dans le 2^e trimestre
(25 -28 semaines
gestation)**

22 : dans le 3^e trimestre

Cas confirmés Hospitalisés (H1N1) 2009 femmes enceintes

Australia

as of 4 September 2009



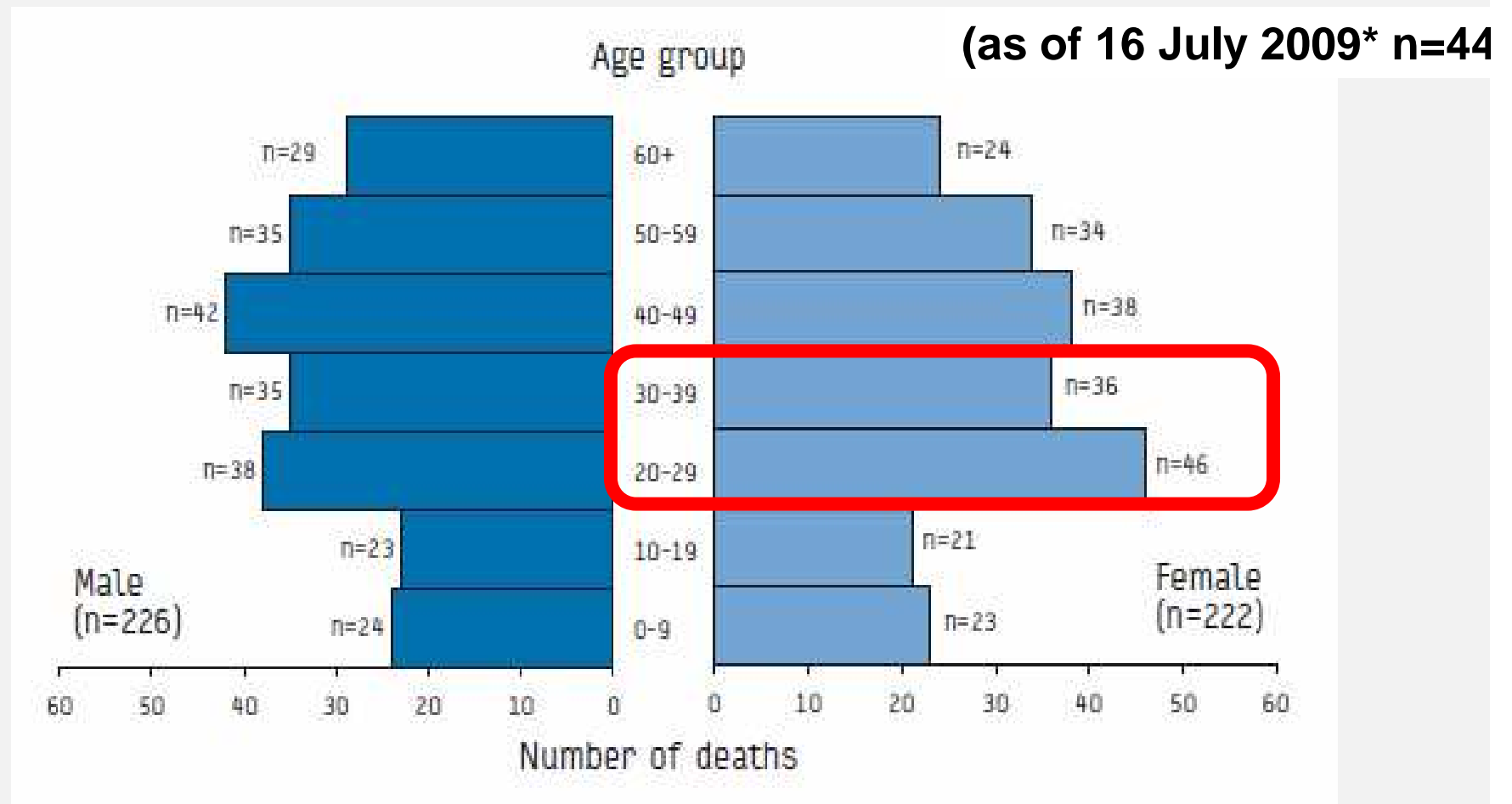
Les hospitalisations en **France** (métropole) pour A/H1N1

Au 09 mars 2010

- **N = 1327 formes graves**
- **308 décès** dont 254 confirmés à A/H1N1
- **femmes enceintes**
 - n=64 (5%) des formes graves
 - 39/64 (61%) sans facteur de risque FR
 - Décès: n=3 (1%) dont 1 sans FR

Pandémie A/H1N1 2009 dans le monde

Décès* par age et sexe



L Vaillant & al. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009 Eurosurveillance, 2009:14, 20 August

Les décès chez les FE en période de pandémie de grippe

- **Démonstré** durant les pandémies
 - OUI: **1918 (H1N1) & 1957 (H2N2)**
changements antigéniques majeurs
 - mais PAS en 1968 (H3N2) & 1976 (H1N1)
- **Excès de mortalité**
 - plutôt observé chez les **personnes jeunes**
- **Evidence épidémiologique robuste de**
 - **léthalité accrue de la grippe durant la grossesse**
 - **surtout dans le 3^{ème} trimestre**

Risque de la grippe chez les FE

Résumé

□ Années de grippe épidémique

- **Risque accru d'hospitalisation** par rapport aux femmes non enceintes et post partum
- **Risque croissant avec la durée de la gestation**
- **Risque encore accru par des co-morbidités**
- Risque de mortalité accru dans les saisons sévères

□ Années pandémiques

✓ antérieures

(1918-19; 1957-58)

• **Risque accru de morbidité et mortalité**

par rapport aux années non pandémiques*

• **3^e trimestre > 2^e > 1^{er}**

✓ H1N1 2009 * Comparaison historique

Foetus & jeunes nourrissons grippe saisonnaire

Grippe saisonnière de la FE: Risque foetal?

Anomalies congénitales

- Données inconsistantes pour l'atrésie de l'oesophage, l'anophthalmie /microphthalmie
- Risque accru d'anencéphalie rapporté après l'épidémie de grippe asiatique

Etude Cas-Contrôle Hongroise

association entre grippe 2^e & 3^e mois de grossesse et survenue chez le Nouveau-Né de fente palatine, défaut du tube neural (NTD), anomalies cardiovasculaires

- rôle protecteur
- des antipyrétiques (par réduction de la fièvre?)

Autre étude cas-contrôle

363 infants avec défaut de tube neural (NTD) / 523 NN normaux: risque accru de NTDs

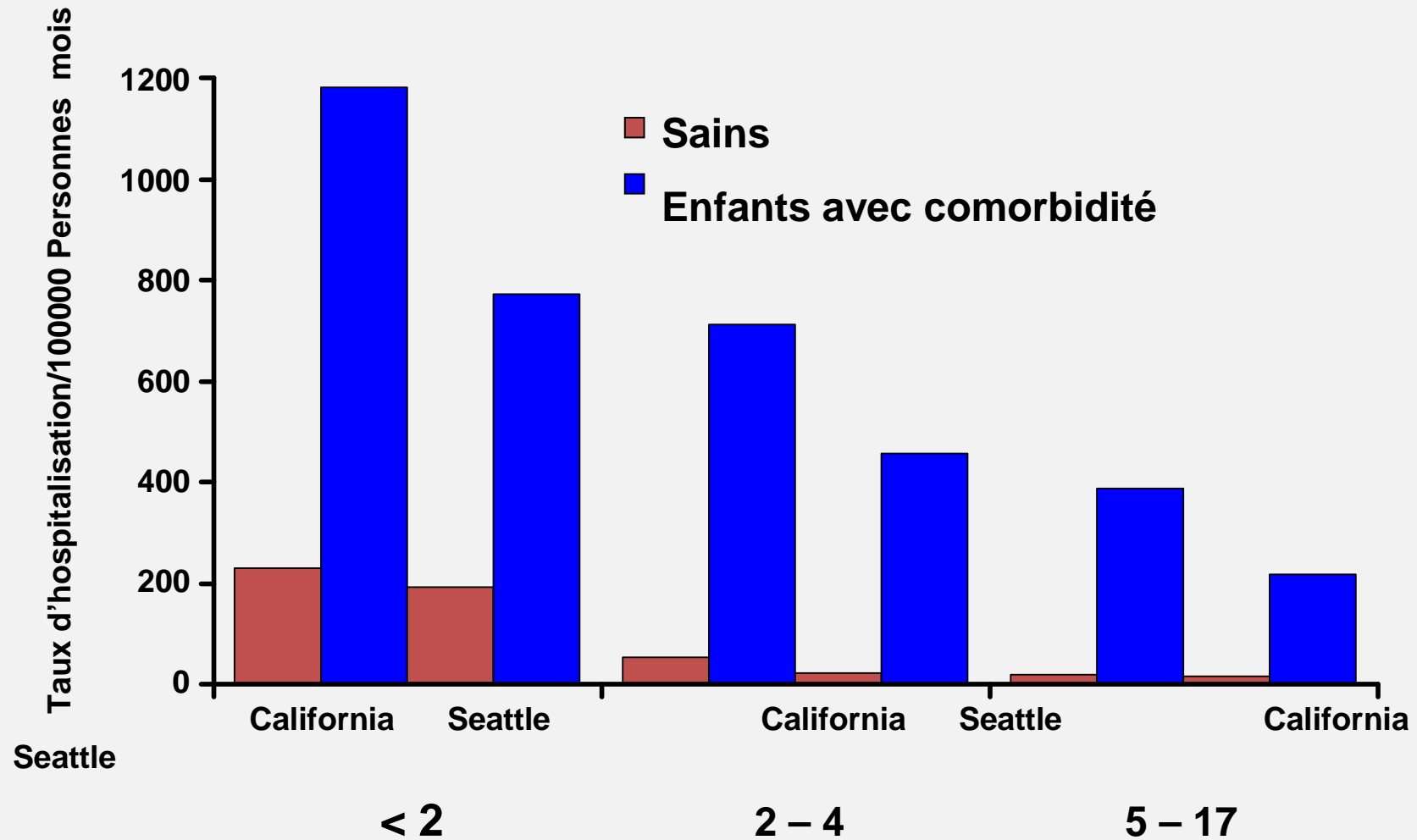
associés à la grippe maternelle

- Risque majoré par l'usage des antipyrétiques

Mak T Lancet ID 2008

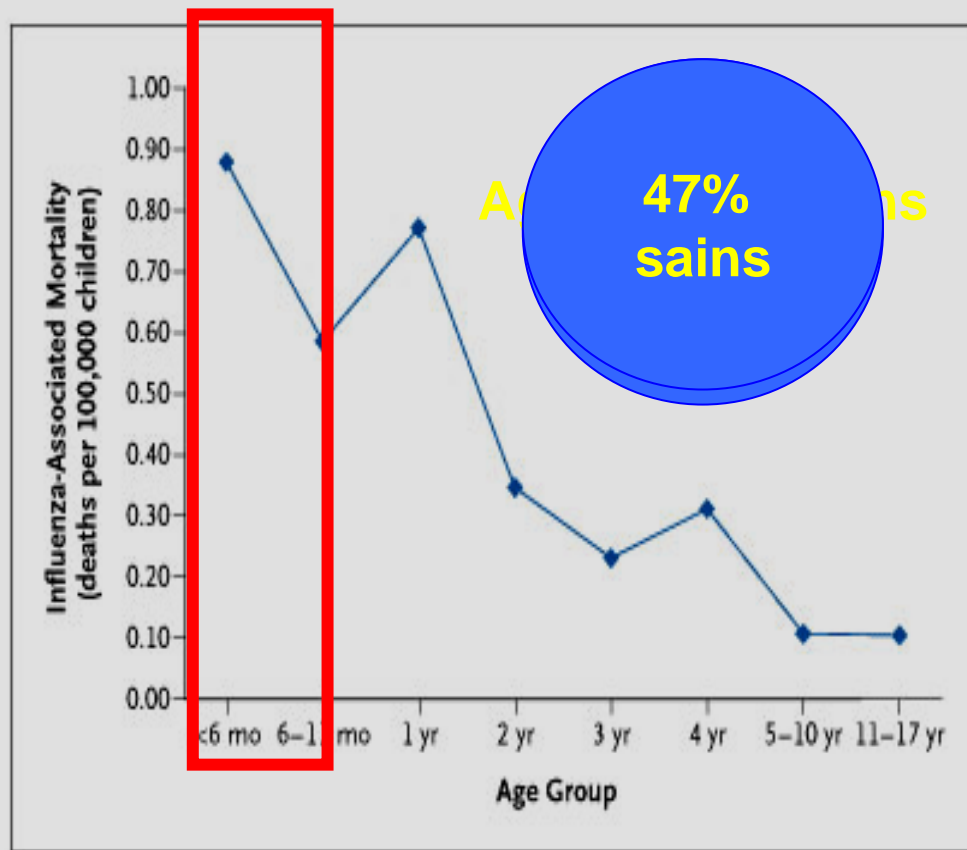
Skowronski DM Vaccine 2009

Grippe saisonnière ; taux d'Hospitalisation USA (1992–1997)



Groupe d'âge (ans) et lieu
Izurieta HS, N Engl J Med 2000;342:232-9

Décès associés à la grippe chez l'enfant USA, 2003–2004



☐ Enfants avec FR
risque accru de
décès

☐ La majorité des
décès pédiatriques
surviennent chez
des enfants sans
FR

facteurs de risque: FR

Fœtus & jeunes nourrissons
grippe A/H1N1v

Conséquences chez le fœtus

Durant la pandémie de 1918

- ❑ **Association forte entre mort foetale et grippe maternelle**
- ❑ Augmentation des % d'avortement spontané et de **naissance prématurée** notamment chez les femmes ayant une pneumonie
- ❑ **Interruption spontanée de la grossesse**
 - 26% parmi les FE
 - **52% parmi les FE ayant une pneumonie**

Hospitalisations pour grippe confirmée au laboratoire , USA

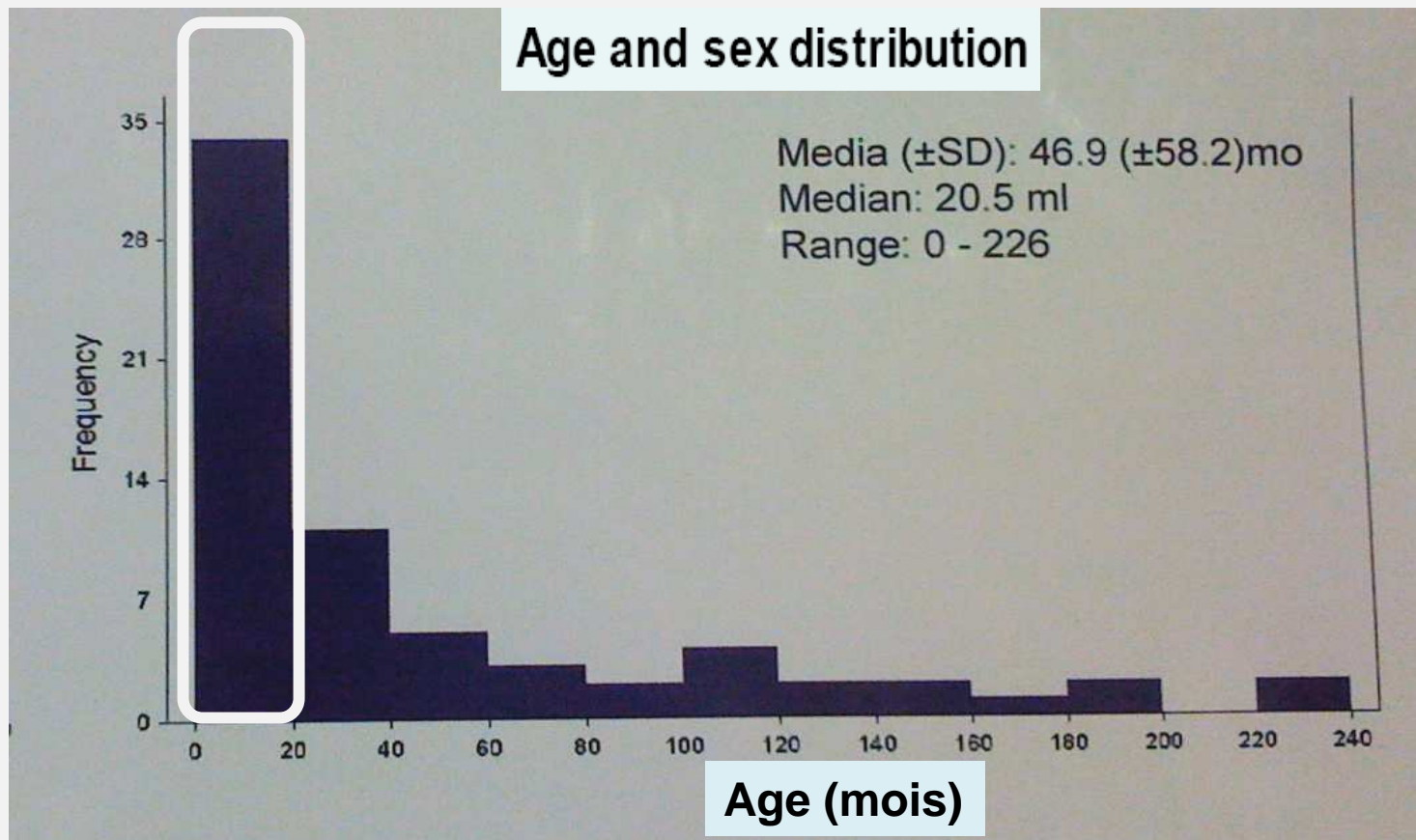
- *Population-based surveillance network : 10 Emerging Infections Program (EIP) sites (CA, CO, CT, GA, MD, MN, NM, NY, OR and TN) and 6 new sites (IA, ID, MI, ND, OK and SD).*
Sept 1, 2009 – Oct 10, 2009, (rates include influenza A, influenza B, and 2009 influenza A /H1N1)
- **Rates per 10,000** [EIP (new sites)]
Children 0-4 yrs : 1.4 (1.8)
5-17 yrs: 0.7 (1.0)

**% hospitalisation 4.6 plus fort
chez les très jeunes enfants**

Enfants, Argentine

Hospitalisations

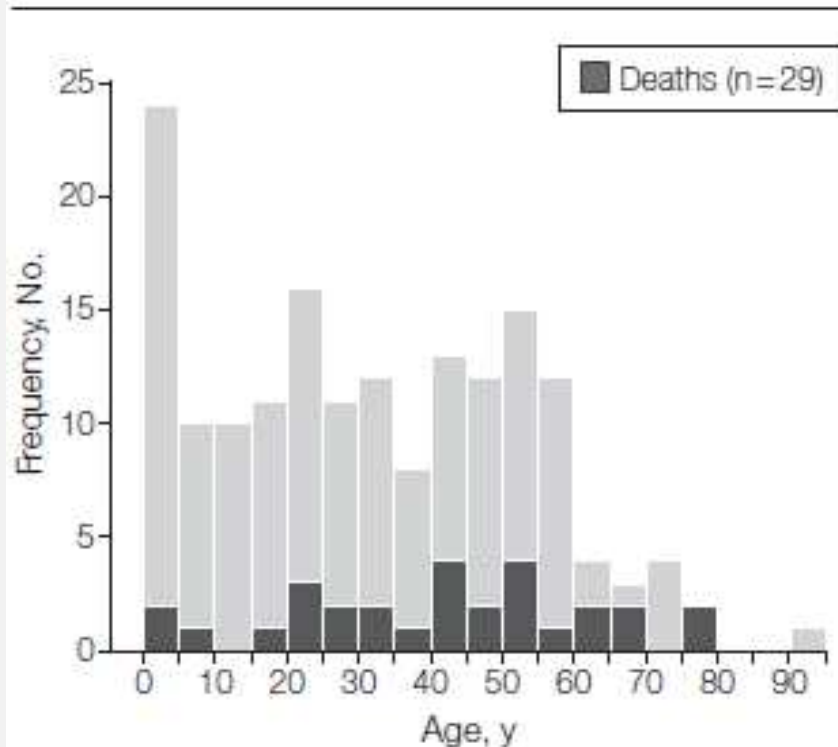
Avant le pic épidémique



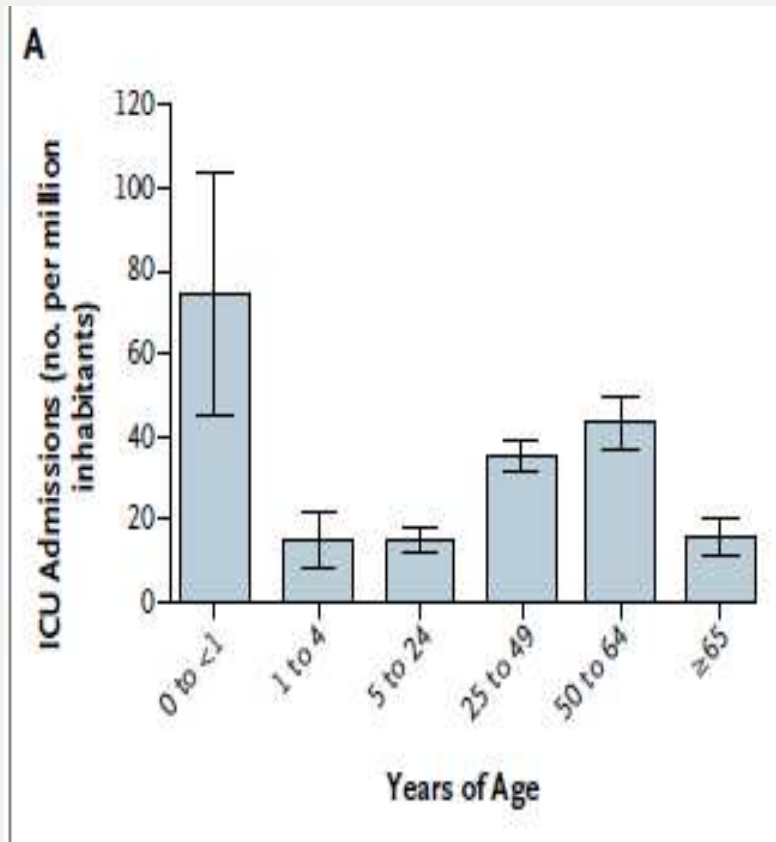
Les nourrissons

formes sévères

Figure 2. Age Distribution of 168 Critically Ill Patients With Confirmed or Probable 2009 Influenza A(H1N1)



Kumar A & al. Critically ill patients with 2009 A(H1N1) infection in Canada. JAMA 12 octobre 2009



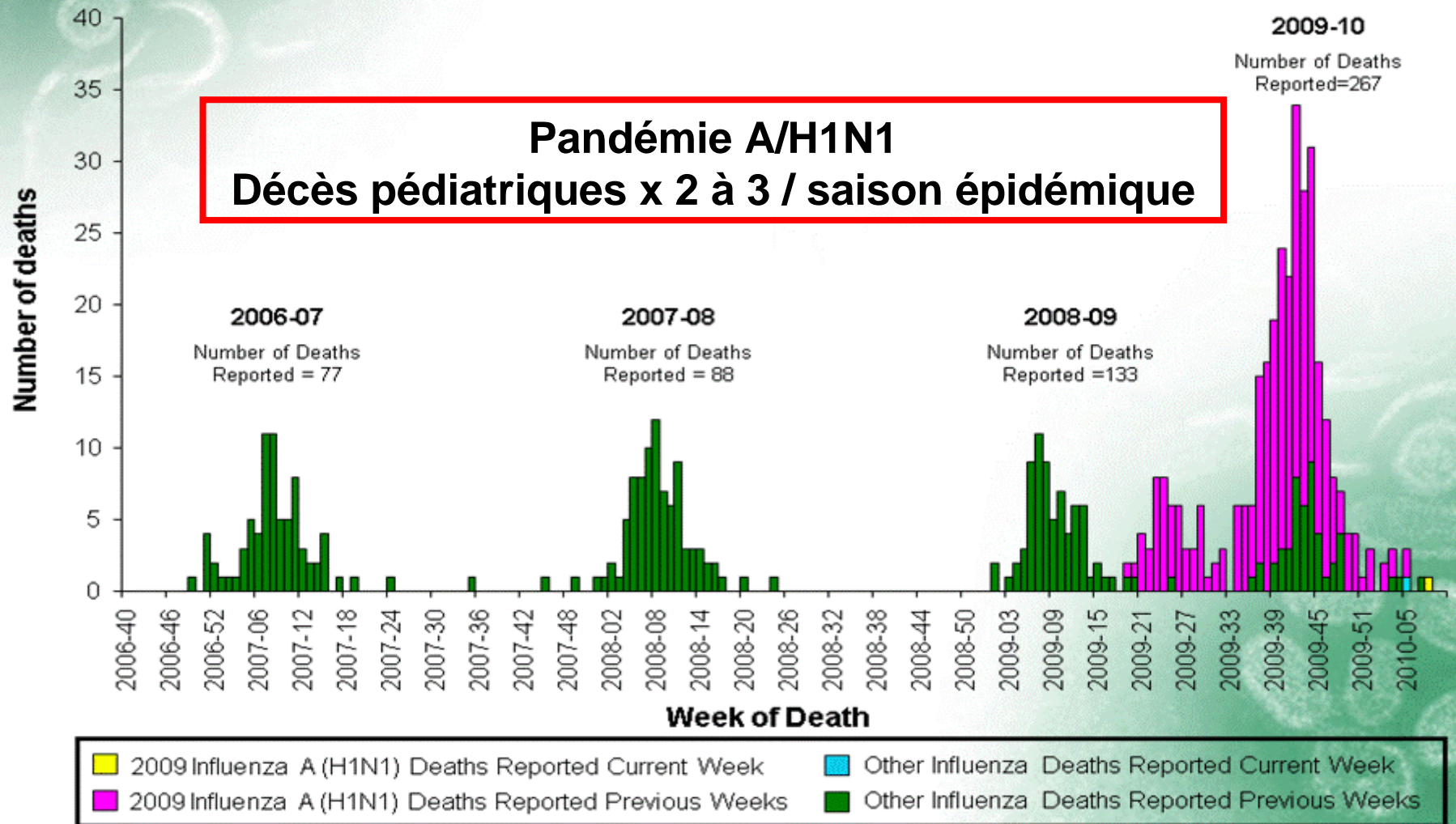
Critical Care services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med 2009; 361

A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death:

2006-07 season to present

Au 13 mars 2010



Les vaccins anti-grippaux chez les femmes enceintes

La conception: un événement à risque!

Pour mémoire....

La grossesse « perdue » est de loin l'événement le plus problématique de la reproduction

- **Beaucoup d'embryons sont perdus** avant la 1^{ere} période menstruelle manquée
- **3 / 4 (75%)** des conceptions sont **perdues avant terme** et 50% dans les 3 premières semaines de gestation
- **1/6 (15%)** des grossesses reconnues finissent en **avortement spontané** dont 50-

Malformations congénitales

- ✓ Toutes: 3-6% des naissances
- ✓ Anomalies sévères: 3% des naissances

Maladies génétiques environ 11% des naissances

Grossesse 1^{er} trimestre: Période de sensibilité pour des agents infectieux (tératogènes?)

Principes basiques et scientifiques de tératologie et biologie du développement

- **Même l'agent le plus tératogène** ne peut cumuler toutes les malformations, ni les produire
- **La plupart des tératogènes** sont responsables d'un nombre limité de malformations congénitales (« syndrome ») dans une fenêtre « critique » du développement embryonnaire
- **Un groupe de malformations** (« syndrome ») peut suggérer la possibilité de certains tératogènes; en aucun cas il ne permet d'établir avec certitude une relation causale
- **Certaines malformations** présentes permettent d'éliminer la responsabilité d'un agent tératogène donné

Les risques liés aux vaccins (tous)

Réels, théoriques et hypothétiques

- Sur la reproduction*: fardeau émotionnel
- Effets imprévisibles ou réactions idiosyncrétiques liés au vaccin**
- Inefficacité du vaccin moins sur la FE que sur son futur NN: un besoin d'études
- Tératogénicité /embryotoxicité des Ig produites post vaccination

**anomalies congénitales, avortement spontané, retard de croissance, mort-né, défauts neurologiques*

*** l'un quelconque de ses constituants*

Et les vaccins (tous) au cours du 1^{er} trimestre?

Des allégations existent!

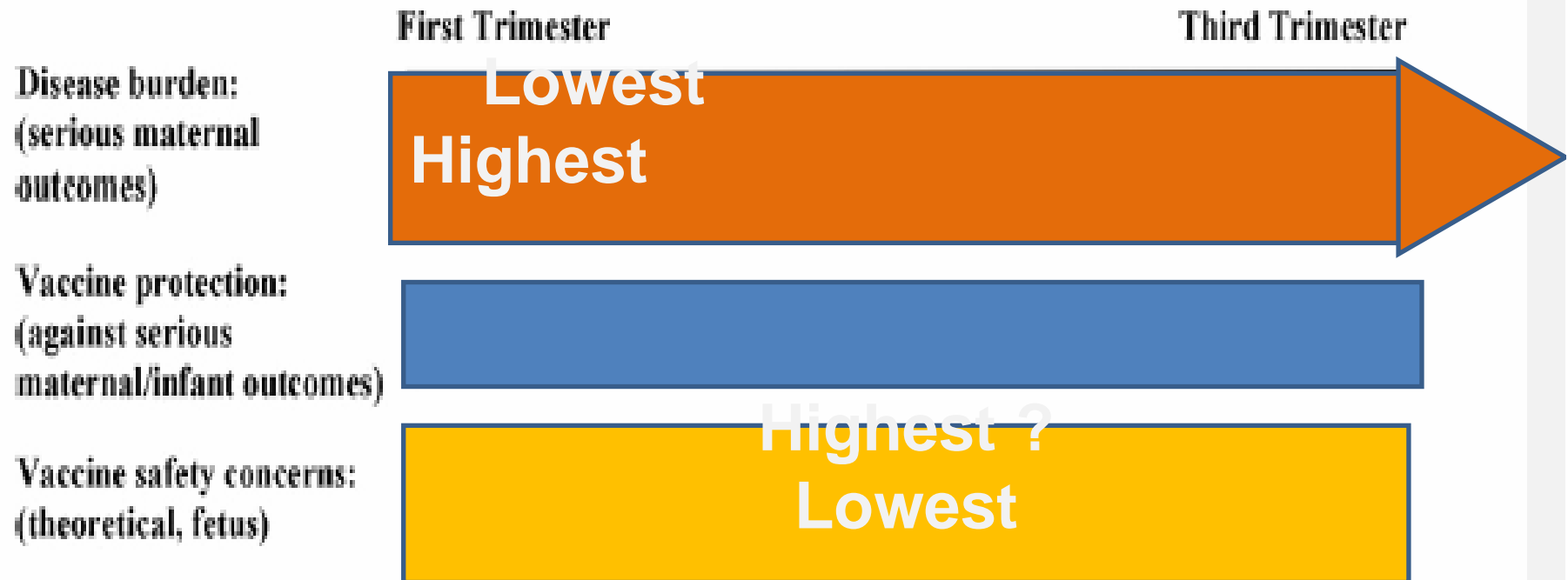
- ✓ Les **anticorps auto-immuns** affectent **rarement** le fœtus
 - LEAD et avortement, problèmes cardiaques du NN
- ✓ **Immunisation préconception**: stérilité, avortement, induction de désordre génétique
 - = **risques théoriques**
- ✓ **Effet mutagénique** de l'un quelconque des

L'objectif de la vaccination et la durée des anticorps protecteurs sont les mêmes chez les femmes enceintes / non enceintes

FE bien portantes

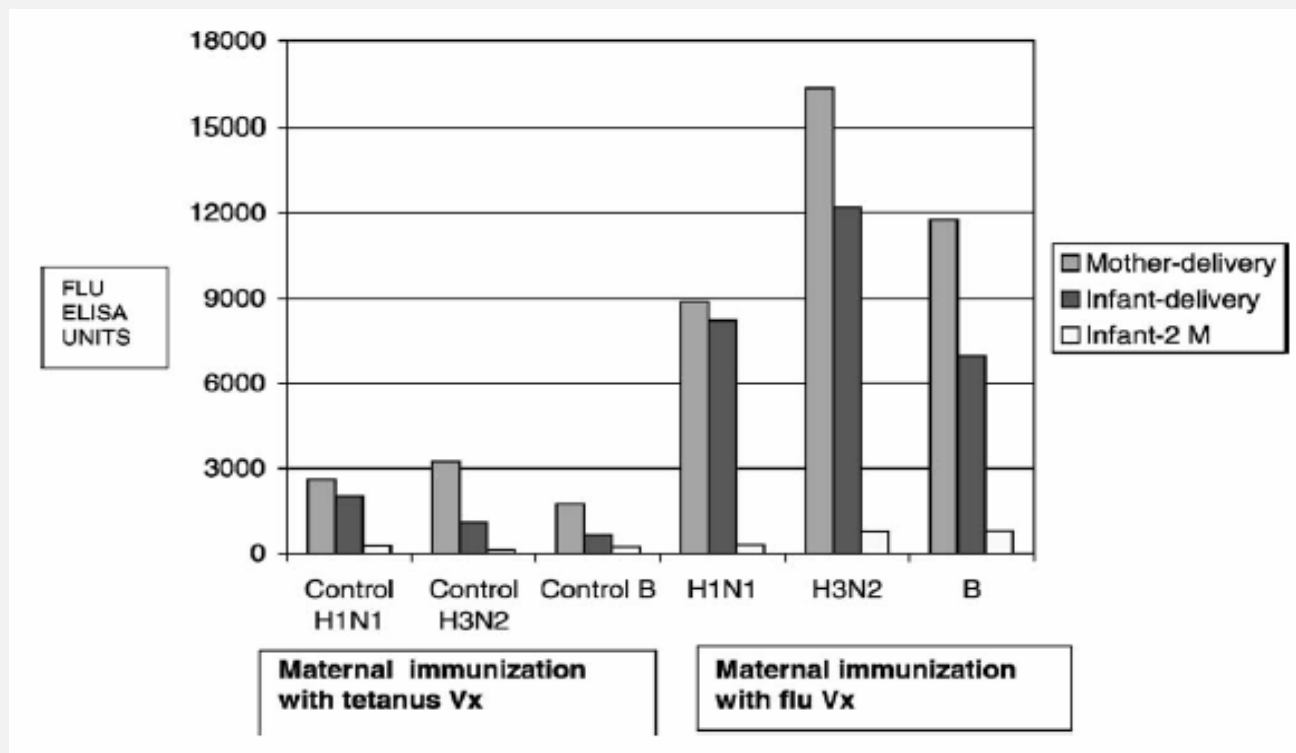
Immunisation contre la grippe

Gradient bénéfique – risque



Passage des anticorps maternels

Passage transplacentaire des anticorps grippe Protection indirecte au NN / jeune nourrisson



Antibody concentrations to influenza A and B antigens in mothers and their infants following maternal administration of TIV or the control vaccine, tetanus toxoid (adapted from Englund JA, & al. J Inf Dis 1993;68:647–56)

Protection du jeune nourrisson après immunisation (TIV) maternelle

Réalités plus mitigées non significatives

- Incidence de la grippe
- Symptômes différés et durée plus courte de la maladie chez les nourrissons de mère vaccinées (*Reuman*)
- Tendence à la diminution de: hospitalisation, MAARI, visites pour syndrome grippal, OMA

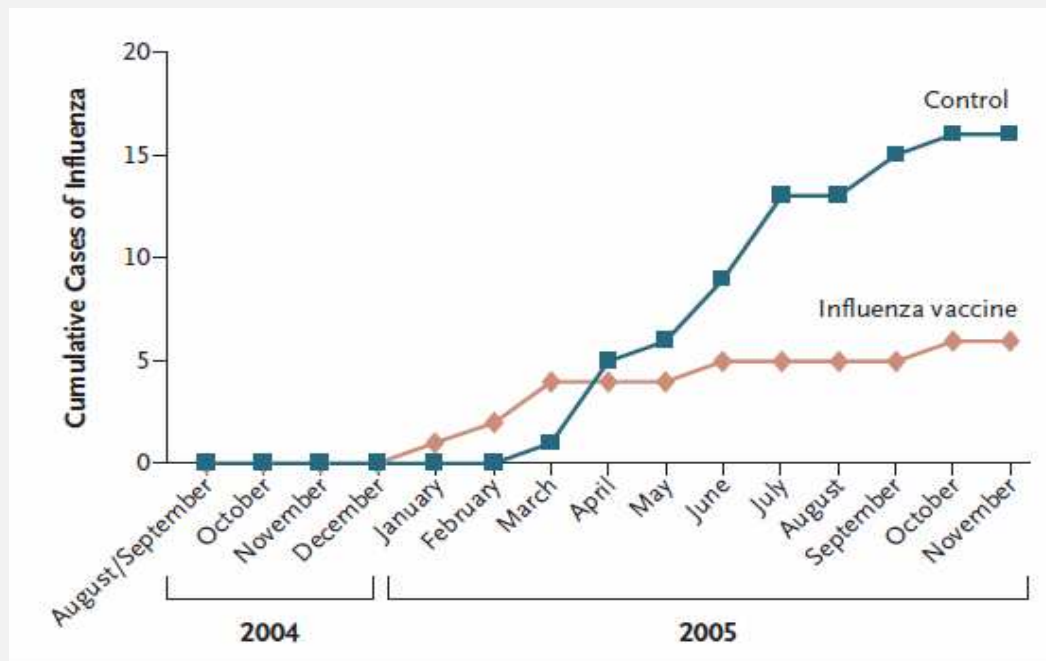
MAARI: medically assisted acute respiratory infections

Grippe saisonniere

Effet indirect de la vaccination des femmes

Mères vaccinées pendant le 3è trimestre de la grossesse par TIV

Chez les nourrissons <6 mois



Cas cumulés de grippe confirmée au laboratoire,
- mères ayant reçu un vaccin contre la grippe
- comparé aux mères du groupe contrôle.

RCT

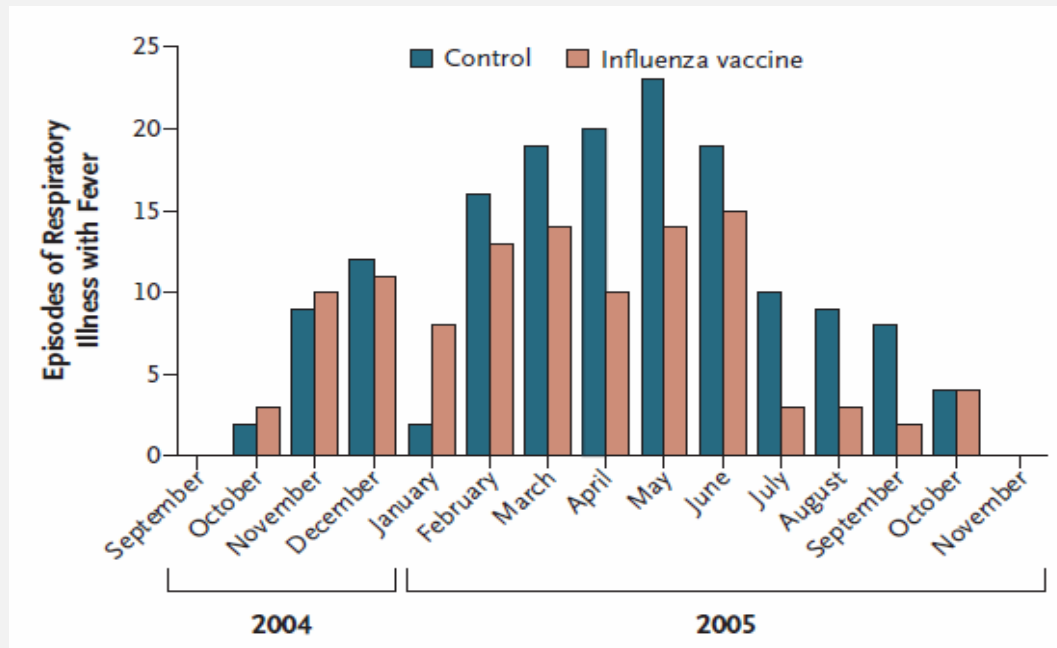
Test de l'antigène de la grippe réalisé entre Décembre 2004 et Novembre 2005.

VE= 63% (95%CI 5-85%) contre les gripes confirmées

Grippe saisonnière

Effet indirect de la vaccination des femmes

Chez les nourrissons <6 mois



Episodes de maladie respiratoire fébrile chez les nourrissons

Mères ayant reçu le vaccin comparées au groupe contrôle.

Données de Septembre 2004 à Novembre 2005 pour chaque groupe

VE= 29% (95%CI 7-46%)

contre les maladies respiratoires aiguës

Pharmacovigilance (US)

après immunisation contre la grippe des FE

- ✓ **Surveillance passive**
pas d'événements indésirables sévères identifiés chez les FE
- ✓ **Surveillance active**
à ce jour pas d'évidence d'effets indésirables chez la mère ou le fœtus, mais effectifs faibles notamment durant le 1er trimestre

MacDonald NE, Riley LE, Steinhoff MC. Obstetrics and Gynecology 2009;114(2 Pt 1):365-8.

Hulka JF.. Obstetrics and Gynecology 1964;23:830-7.

Munoz FM, et al. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1098-106

Heinonen OP, et al.. Intern J Epidemiol 1973;2:229-35.

Heinonen OP, et al. In: Kaufman DW, editor. Birth defects and drugs in pregnancy. Boston, MA: Littleton Publishing Sciences Group; 1977. p. 314-21.

Sumaya CV, Gibbs RS. J Infect Dis 1979;140:141-6.

Englund JA, et al. J Infect Dis 1993;68:647-56.

Deinard AS, Ogburn Jr P. Am J Obstet Gynecol 1981;140:240-5

Femmes enceintes: résumé

Que sait-on des vaccins saisonniers TIV?

- ✓ Réponse immune **similaire**
- ✓ Efficacité **protectrice clinique similaire: 50 à 80%**
dans la même tranche d'âge: vis-à-vis des grippe confirmées au laboratoire
- ✓ Efficacité **sur le terrain**
 - RCT: **36%** (95%CI 4-57%) contre les maladies respiratoires fébriles
 - Études observationnelles: tendance à la diminution des maladies respiratoires fébriles, visites pour syndrome grippal, MAARI
- ✓ Tolérance: **grossesse = autres adultes**

Mak T & al Lancet ID 2008

Skowronski DM Vaccine 2009

MAARI: medically attended acute respiratory

Femmes enceintes FE

Recommandations des vaccins saisonniers TIV

- **Europe**
8/27 (+2) Etats Membres
recommandent aux FE avec FR
- **France**
FE ayant des FR
protection indirecte du jeune
nourrisson
 - par la vaccination de l'entourage dont la mère en post partum
 - ... et celle des professionnels de santé

- **USA** depuis 2004,
ACIP & ACOG
Committee on
Obstetric Practice
recommandent la
vaccination par TIV
des **FE quelque soit**
leur trimestre de
grossesse
- **Canada : FE sans**
FR

Femmes enceintes

Couverture vaccinale contre la grippe saisonnière Quels résultats?

% Vaccinés chez les adultes, US, 2005-2007

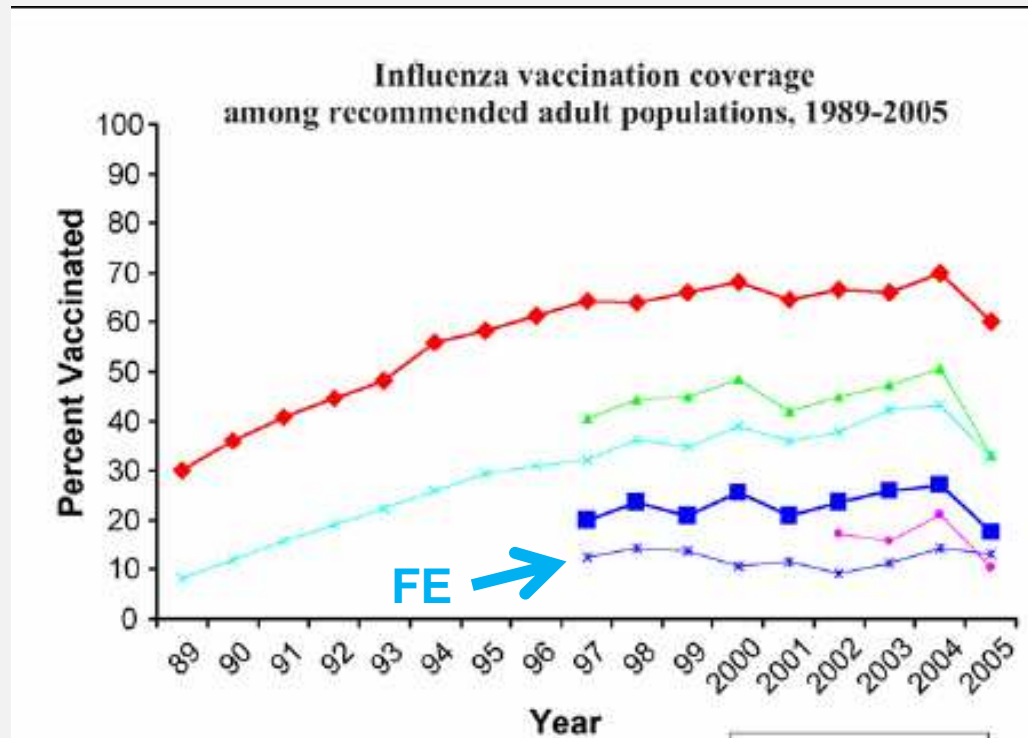
- TIV: augmentation significative sur 3 ans (26%, 32%, et 37%)
 - spray: stable 1%
- ✓ augmente significativement avec age, éducation, revenus, couverture de soins, et présence de maladie chronique
- ✓ chez les femmes 18-44 ans:
% plus haut FE / FNE
24% vs. 20% : flu shot
0.7% vs. 1.0% : spray

Merrill MR Med Sci Monit. 2009 Jul;15(7):PH92-100

augmentation de 21.0% en
2004 à 33.4% en 2007

Vaccination contre la grippe

Couverture vaccinale chez les femmes enceintes



Motifs de réticence: tolérance, pour tout médicament / vaccin utilisé en cours de grossesse

US, National Health Interview Survey (NHIS) 1989—2005

LU P & al, Vaccine, 2008;26:1786–93

Vaccination contre la grippe pendant la grossesse

Attitudes et convictions

*Deux études cross-section de Déc 2007 à Fév 2008: femmes post-partum et obstétriciens en hôpital ou soins primaires de la zone de référence (**Barcelone, Espagne**)*

- Femmes bien portantes: 80.5%
- **Taux de couverture = 4.1%**
 - 3.3% si facteurs de risque
- **Qui recommande le vaccin le plus souvent?**
 - Sage femme 28.9% ; infirmière: 18.4%
- **Pour les obstétriciens**
 - le vaccin est recommandé dans 20.9% dans le 1er trimestre de grossesse et 65.1% dans le 2è & 3e trimestres.
 - Seuls 7% proposent le vaccin dans le 1er trimestre et 20,9% dans les 2è & 3è trimestres

Vaccination contre la grippe pendant la grossesse

Attitudes et convictions

Professionnels de santé PS en obstétrique

Enquête: infirmières et médecins en services d'obstétrique.

Deux sites, Providence, Pittsburgh, USA

267 (85%) fiches complètes

- Vaccin
 - 31% des PS ne croient pas à la sécurité et à l'efficacité
 - 36% considèrent qu'il est sur
- Grippe
 - 56.6% connaissent le risque de complications
 - 46% identifient correctement les symptômes
 - 65% recommanderaient la vaccination à une femme enceinte en cas d'indication
- (seuls 12.3% seraient désireux de faire un vaccin pandémique à une FE en l'absence d'études préalables)

Attitudes en Europe, 2008

“At present the scientific evidence for immunising other suggested risk groups, notably children and pregnant women is not strong for Europe though equally there is no evidence against immunising these groups”

Healthy PW: Evidence is contradictory on pregnancy as risk factor for more severe influenza disease in women who are otherwise healthy

PW with RF:

- Occurrence of ARI more likely /healthy PW **OR: 3.2** (95% CI: 3%-3.5%)
- Influenza-attributable % hospital admission increase with pregnancy trimester: 3.9 (-6.4 to 14.2), 6.7 (-4.1 to 17.5), & 35.6 (21.1 to 50.1) respectively/10,000 woman-months.

RF risk factors ; PW: pregnant women

Femmes enceintes, vaccination contre la grippe et Europe

Enquête transversale en Union Européenne (EU) – 27 Etats Membres + Norvège et Islande portant sur la saison 2006-07 d'immunisation

8/29 pays recommandent le vaccin chez les femmes enceintes bien portantes

- “There is **only limited evidence from Europe** of increased risk for severe disease in healthy pregnant women and **hardly any evidence as yet of impact of immunisation**, though the vaccines do induce immunity
- **What evidence exists is conflicting** and much of it is **from outside Europe**
- There are no data against immunising healthy pregnant women, but equally few data from Europe on the burden of influenza in pregnant women and none on the effectiveness of vaccination in reducing that burden”.

Programme d'immunisation des femmes enceintes

De quoi a-t'on besoin?

Clarifier les objectifs

- **Protection maternelle**
- **Réduction/élimination de maladies maternelles résultant en conséquences pour le fœtus/NN**
- **Réduction de la prématurité**
- **Réduction drastique de la morbi-mortalité des nourrissons < 6 mois**
- **Réduction des coûts de santé**

Démontrer le risque en Europe

Programme d'immunisation des femmes enceintes

De quoi a-t'on besoin?

Vaccins contre la grippe (notamment)

- ✓ **Études cliniques**
pré-enregistrement
- ✓ **Etudes post marketing**
nécessaires et indispensables
 - Suivi de pharmacovigilance
(registre?)
 - Plan de gestion des risques
 - Plan de minimisation des risques

Ce que nous ont appris
la pandémie et les vaccins
A/H1N1

Grippe A/H1N1v; FE = priorités

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2 ^e trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque	1	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
<u>Entourage des nourrissons de moins de 6 mois</u> (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant incluant le personnel de la petite enfance en charge de ces nourrissons : stratégie de « cocooning »)*	1	Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés

**La mise en priorité 1 de cette catégorie de population repose sur l'existence d'un sur risque de décès en période d'exposition aux virus de la grippe saisonnière. Les données actuellement disponibles provenant des pays ayant déjà connu une vague épidémique à virus AH1N1 ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe pandémique AH1N1 en période hivernale dans les pays de l'hémisphère nord du fait d'une co-circulation virale avec le virus respiratoire syncytial (VRS), les parainfluenzavirus et le rhinovirus.*

Recommandations concernant l'utilisation de vaccins adjuvantés ou non adjuvantés

Vaccins **sans adjuvant**

- Vaccin à virion entier (Celvapan)
 - anaphylaxie à l'oeuf
 - Vaccin inactivé 15mcg HA
 - **femmes enceintes**
 - **enfants de 6 à 23 mois**
 - **immunodéprimés**
- (Par manque de données)**

Vaccins **avec adjuvant**

- famille des squalènes (AS03, MF59, AF03)
 - **autres groupes de populations**

Recommandations concernant l'utilisation de vaccins H1N1v adjuvés

Vaccin avec adjuvant

- **En cas d'indisponibilité** du vaccin fragmenté sans adjuvant
 - femmes enceintes à partir du 2^e trimestre
 - nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque
- **NON recommandé en l'absence de données cliniques**
 - nourrissons de 6 à 23 mois sans facteur de risque
 - Dans ce cas, **vacciner leur entourage immédiat** (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge

Femmes enceintes, recommandations vaccinales A/H1N1v

- ✓ Pourquoi éviter si possible le 1^{er} trimestre de la grossesse?

Risque moindre de la grippe

Pour **ne pas imputer au vaccin** le risque spontané d'avortement précoce (10-15%)

- ✓ En l'absence de vaccin non adjuvanté pourquoi proposer « quand même » un vaccin adjuvanté?

Balance bénéfice risque

- ✓ Pourquoi (si possible) pas de vaccin adjuvanté?

Par **manque de données**

Grossesse et MF59

Summary of exposures during pregnancy to MF59-adjuvanted & unadjuvanted influenza vaccines, 1991–2009

All pregnancies (N & %)

	Influenza vaccines	
	MF59-adjuvanted ^a	Unadjuvanted ^a
All pregnancies ^d	43	60
Mean age (yr) (range)	26(18–39)	26(16–42)
Median age (yr)	24	25
Outcome		
Normal ^b	30(70%)	45(75%)
Abnormal ^c	9(21%)	14(23%)
Induced abortions ^d	4(9%)	1(2%)

Early pregnancies within –30 days to +45 days of last menstrual period (N & %),

	Influenza vaccines	
	MF59-adjuvanted ^a	Unadjuvanted ^a
All pregnancies (N) ^d	18	31
Mean age (yr) (range)	24(18–34)	26(16–42)
Median age (yr)	24	25
Outcome		
Normal ^b	11(61%)	21(68%)
Abnormal ^c	4(22%)	9(29%)
Induced abortions ^d	3(17%)	1(3%)

a Subjects with unknown outcome or missing follow-up information (n = 21) are not taken into consideration.

b Normal, live-born delivery.

c Abnormal, ectopic pregnancy/spontaneous abortion/stillborn delivery.

d Induced abortions, therapeutic abortion/elective abortion.

* Fisher's exact test for normal versus other outcomes, not significant (NS).

Grossesse et MF59

Database reposant sur les essais cliniques (vaccins Novartis de 1991 à 2009)

- **Devenir normal de la grossesse (MF59 + vs -)**
 - Vaccin quelque soit le terme 70% vs 75%
 - Vaccin précoce 61% vs 68%
- **Distribution similaire du devenir des grossesses** (normal, anormal, ou avortement) chez les femmes exposés à des vaccins influenza MF59+ ou -
- Effectifs trop faibles pour des conclusions définitives mais **pas de signal**

Conclusion

- ✓ **Bénéfices et risques de l'immunisation des femmes enceintes:
Le risque de ne rien faire (?)**
 - ✓ **Des efforts considérables pour**
 - **évaluer le risque chez les FE en Europe**
 - **développer des vaccins destinés à l'administration pré et pendant la grossesse**

- Kort B. A., Cefalo R. C., Baker V. V. *Fatal influenza A pneumonia in pregnancy. Am J Perinatol* 1986, 3(3):179-182.
2. Neuzil K. M., Reed G. W., Mitchel E. F., Simonsen L., Griffin M. R. *Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol* 1998, 148(11): 1094-1102.
 3. Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J. *Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957. Am J Obstet Gynecol* 1958, 76:897-902.
 4. Leck I. *Incidence of malformations following influenza epidemics. Br J Prev Soc Med* 1963, 17:70-80.
 5. Busby A., Dolk H., Armstrong B. *Eye anomalies: seasonal variation and maternal viral infections. Epidemiology* 2005, 16(3):317-322.
 6. Doll R., Hill A. B., Sakula J. *Asian influenza in pregnancy and congenital defects. Br J Prev Soc Med* 1960, 14:167-172.
 7. Coffey V. P., Jessop W. J. *Maternal influenza and congenital deformities: a prospective study. Lancet* 1959, 2(7109):935-938.
 8. Hakosalo J., Saxen L. *Influenza epidemic and congenital defects. Lancet* 1971, 2(7738):1346-1347.
 9. Acs N., Banhidy F., Puho E., Czeizel A. E. *Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005, 73(12):989-996.
 10. Li Z., Ren A., Liu J., Pei L., Zhang L., Guo Z., Li Z. *Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007, 79(4):295-300.
 11. Wilson M. G., Stein A. M. *Teratogenic effects of asian influenza. An extended study. Jama* 1969, 210(2):336-337.
 12. Walker W. M., Mc Kee Ap. *Asian influenza in pregnancy; relationship to foetal anomalies. Obstet Gynecol* 1959, 13(4):394-398.
 13. Korones S. B., Todaro J., Roane J. A., Sever J. L. *Maternal virus infection after the first trimester of pregnancy and status of offspring to 4 years of age in a predominantly Negro population. J Pediatr* 1970, 77(2):245-251.
 14. Acs N., Banhidy F., Horvath-Puho E., Czeizel A. E. *Population-based case-control study of the common cold during pregnancy and congenital abnormalities. Eur J Epidemiol* 2006, 21(1):65-75.

Enfants, Conclusions

- ❑ Chez les **nourrissons: plus grave** / enfants plus grands

- ❑ Chez les enfants d'âge scolaire
 - Infection grippale H1N1v d'**intensité moyenne**
 - **Facteurs de Risque** : pathologies neurologiques
maladies respiratoires
chroniques
 - **Mortalité faible** – non négligeable - chez les patients hospitalisés (proche de celle de la grippe saisonnière)

optimal timing for influenza vaccination in pregnant women: efficient influenza vaccination can be undertaken at any stage of pregnancy.

Mesures

- altérations du ratio (Th1/Th2),
- immunité spécifique aux antigènes vaccinaux (vaccin inactivé)
- ratio Th1/Th2 et réponses immunes post vaccination (maintien de % élevés d'anticorps Ac)
- % d'anticorps transplacentaires transférés

Th1/Th2 ratio dans le 1er trimestre

- < 9.9% chez 65% des FE: pas d'altérations significatives de la balance Th1/Th2
- Si > 10% : tendance à la baisse au cours de la gestation.

[Yamaguchi K](#), *J Med Virol.* 2009 81(11):1923-8.

Efficacité de l'immunisation

- non influencée par le ratio Th1/Th2 ni le stade de la grossesse.
- Décroissance du % des Ac 1 mois après vaccination jusqu'à la délivrance
- % de transfert des Ac par le sang foetal à la délivrance augmente avec la durée de la gestation post vaccination

Immunisation pendant la grossesse

Infectious Diseases Committee of the Society of Obstetricians & Gynaecologists of Canada

- 1) All women of childbearing age should be evaluated for the possibility of pregnancy before immunization. (III-A).
- 2) Health care providers should obtain a relevant immunization history from all women accessing prenatal care. (III-A).
- 3) In general, live and/or live-attenuated virus vaccines should not be administered during pregnancy, as there is a, largely theoretical, risk to the fetus. (II-3B).
- 4) Women who have inadvertently received immunization with live or live-attenuated vaccines during pregnancy should not be counselled to terminate the pregnancy because of a teratogenic risk. (II-2A).
- 5) Non-pregnant women immunized with a live or live-attenuated vaccine should be counselled to delay

Immunisation pendant la grossesse

Infectious Diseases Committee of the Society of Obstetricians & Gynaecologists of Canada

- 6) Inactivated viral vaccines, bacterial vaccines, and toxoids can be used safely in pregnancy. (II-1A).
- 7) Women who are breastfeeding can still be immunized (passive-active immunization, live or killed vaccines). (II-1A)
- 8) Pregnant women should be offered the influenza vaccine (including H1N1 vaccine, when it is available) when they are pregnant during the influenza season. (II-1A).
- 9) Pregnant women with suspected or documented H1N1 infection should be treated with oseltamivir (Tamiflu, 75 mg twice daily for 5 days) within 48 hours of onset of symptoms. (III-B).

quality of evidence reported in this document has been assessed using the evaluation of evidence criteria in the Report of the Canadian Task Force on Preventive Health Care

Vaccination contre la grippe pendant la grossesse

Efficacité sur le terrain chez les FE et leurs enfants

Prévention des hospitalisations & des visites en ambulatoire pour maladie respiratoire

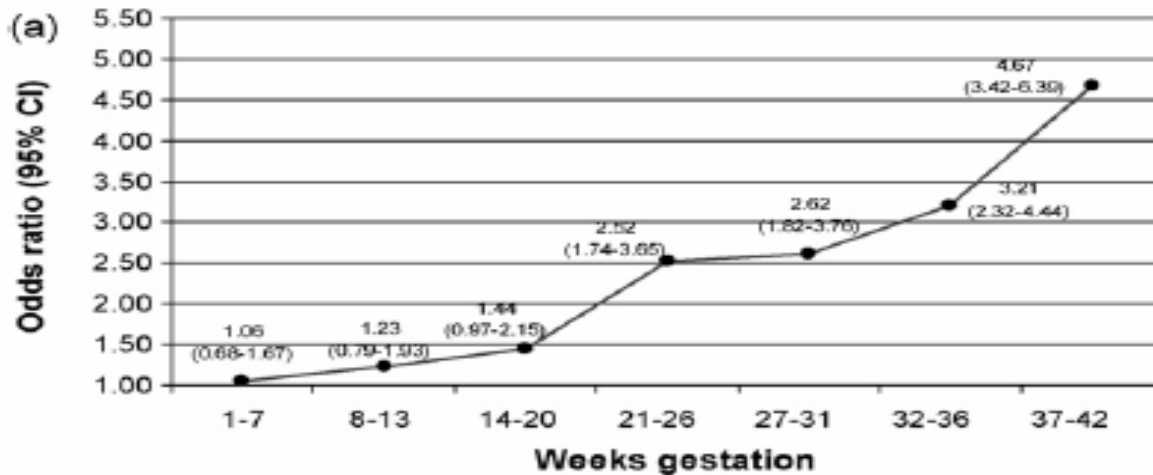
Femmes vaccinées / femmes non vaccinées

- Même risque pour des visites “ILI” / (ajustement fait sur l’âge et la semaine de délivrance)
- visites ambulatoires (visites pour asthme exclues): pas de différence de risque
- Admissions à l’Hôpital pour grippe ou pneumonie très rares
- Pas de décès pour maladie

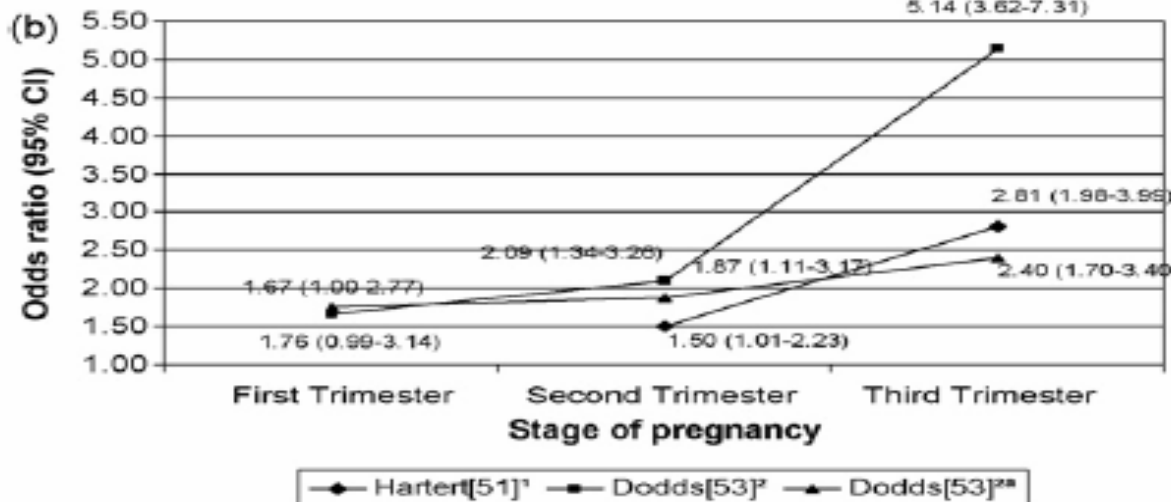
Nouveau-nés de mère vaccinées / mères non vaccinées

- mêmes risques de prématurité, d’admissions pour grippe ou pneumonie (adustement pour le sexe, l’âge gestationel, la semaine de naissance)
- même risque de visites ambulatoires pour ILI (hors OMA) ou pour OMA.

Hospitalisation de cause cardiopulmonaire liée à la grippe chez les FE bien portantes



Odds ratio (95% CI) relative to postpartum period
(Adapted from Neuzil AJE, 1998)



Odds ratio (95% CI) by gestation
(Adapted from Hartert Am J Obs Gynec, 2003 & Dodds CMAJ, 2007)

Grippe: source d'anomalies congénitales?

- **Plusieurs études**
 - Pas de risque accru en cours de grossesse
 - Pas de risque accru d'avortement spontané ou de mort intra-utérine
- **Rôle d'une fièvre élevée**
 - association rapportée à diverses situations dont la grippe: risque accru (étude cas controle)
 - 1er trimestre de grossesse: réduction du risque par l'usage des antipyrétiques

Vaccination contre la grippe des FE

Coût - efficacité sur le terrain

Modèle de décision analytique construit avec les caractéristiques de grippe épidémique et pandémique avec perspectives sociétales et tiers payant.

comparaison faite entre vacciner toutes les femmes enceintes aux US vs pas de vaccination. analyses de sensibilité Probabilistes (Monte Carlo) faites.

Principales mesures: ratios additionnels de cout - efficacité (ICERs)

À prévalence de grippe et/ou sévérité de l'épidémie accrues, la valeur ajoutée de la vaccination augmente aussi

- prévalence de grippe = 7.5% et mortalité liée à la grippe de 1.05% (consistant avec les épidémies): **Stratégie coût efficace** de vaccination maternelle avec 1 ou 2 - doses
- si prévalence de grippe = 30%
 - stratégie une dose : “cost - saving”
 - stratégie 2 - doses : très “cost - effective “(ICER, \$6787.77 par

Hospitalisation des femmes enceintes grippe A/H1N1v

Age FNE (%)	FE N (%)	FNE N
15-19 yr (18)	14 (15)	24
20-24 yr (18)	29 (31)	24
25-29 yr (19)	29 (31)	26
30-34 yr (16)	16 (17)	22

p < 0.001

3 **FE hospitalisées**
4 **- plus jeunes**
4 **- ayant moins de FR**

Chronic coexisting illness	FE	FNE
<i>p</i> no./total (%)	32/93 (34)	82/137 (60)
Chronic lung disease	16/93 (17)	45/135 (33)
Asthma	15/93 (16)	38/135 (28)
Other resp**	2/93 (2)	14/135 (10)
Metabolic disease	14/90 (16)	29/130 (22)

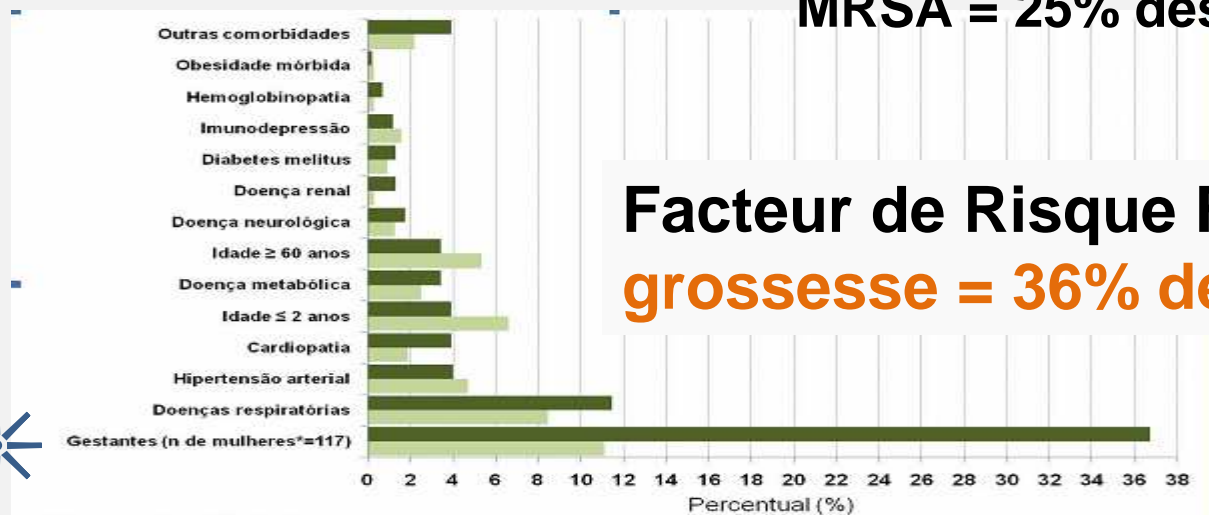
Décès: 8/94 (vs 17/135 FNE) *p* 0.04
6 grossesses, 2 post partum; avec FR : 6/8
Ratio de mortalité maternelle par grippe H1N1
2009 (N décès maternels /100,000 naissances vivantes) = 4.3

Louie JK, N Engl J Med 2010;362:27-33

Brésil

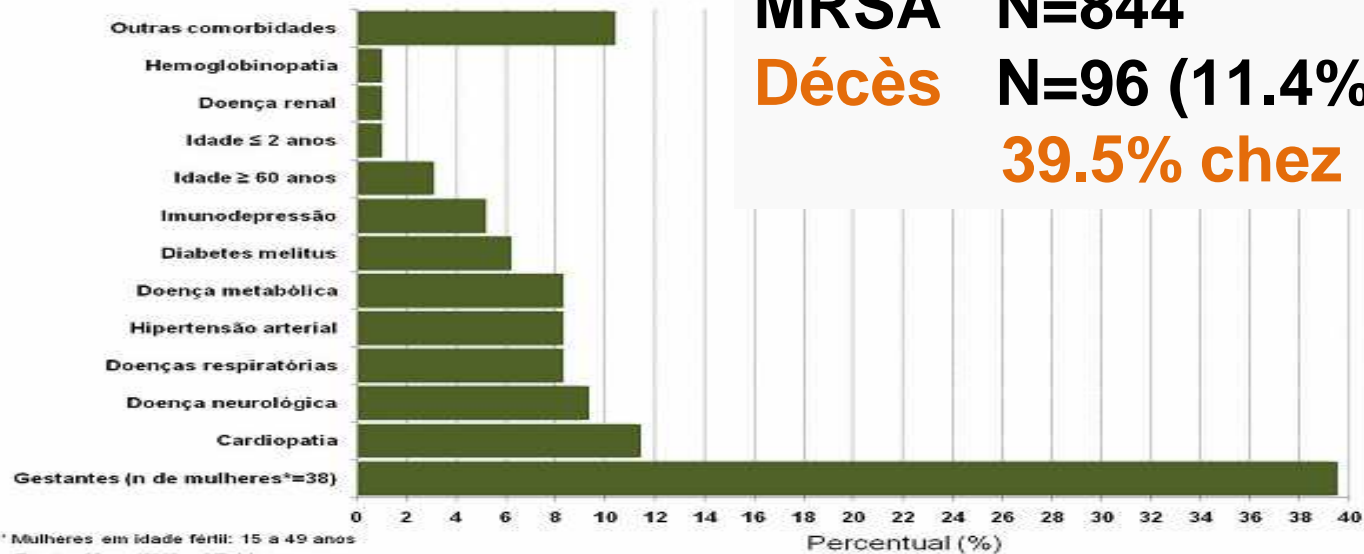
Maladie respiratoire sévère aiguë MRSA

MRSA = 25% des cas confirmés



Facteur de Risque FR: 30% des MRSA
grossesse = 36% des FR

women



MRSA N=844
Décès N=96 (11.4%)
39.5% chez les FE

* Mulheres em idade fértil: 15 a 49 anos
 Fonte: SINAN/SVS - SE 30