



Innocuité de la vaccination pendant la grossesse

Examen des données factuelles

Comité consultatif mondial
de la sécurité vaccinale



**Organisation
mondiale de la Santé**

© Organisation mondiale de la Santé 2014

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles en ligne sur le site de l'Organisation (www.who.int) ou peuvent être achetées aux Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int).

Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS par le formulaire en ligne (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Layout coordinator: WHO/GRA

Design and layout: Jean-Claude Fattier

Innocuité de la vaccination pendant la grossesse

Examen des données factuelles

Comité consultatif mondial
de la sécurité vaccinale



**Organisation
mondiale de la Santé**

TABLES DES MATIÈRES

Remerciements	6
1 Introduction	7
2 Méthodologie	8
3 Vaccins examinés	9
3.1 Vaccins inactivés	9
3.1.1 Vaccins trivalents contre la grippe saisonnière et monovalents contre la grippe pandémique, inactivés et non adjuvés	9
3.1.2 Vaccins antigrippaux adjuvés	11
3.1.3 Vaccins antiméningococciques	12
3.1.4 Vaccins contenant l’anatoxine tétanique.....	14
3.2 Vaccins vivants atténués	15
3.2.1 Vaccins vivants atténués antirubéoleux monovalents et associés	16
3.2.2 Vaccins antipoliomyélitiques oraux	18
3.2.3 Vaccins contre la fièvre jaune	19
4 Obstacles à l’évaluation précise du risque	21
4.1 Résumé et recommandations générales	22
Références	24

REMERCIEMENTS

Nous aimerions remercier pour sa contribution à cet examen le sous-groupe sur l'innocuité des vaccins pendant la grossesse et l'allaitement, établi par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS).

Ce sous-groupe se composait de six membres du GACVS, Brigitte Keller-Stanislawski, Hanna Nohynek, Robert Pless, Gargandeep Kang, Melinda Wharton, Punam Mangtani, et a reçu l'appui de Kathy Neuzil (PATH) et Janet Englund (PATH) en tant qu'experts indépendants. Philipp Lambach et Patrick Zuber ont assuré l'appui administratif de l'OMS.

1. INTRODUCTION

Les maladies infectieuses à prévention vaccinale sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes pour les mères, les nouveau-nés et les nourrissons. Les modifications de la réponse immunitaire chez la femme enceinte qui, pense-t-on, se produisent pour permettre à la femme de tolérer le fœtus, de nature semi-allogène, pourraient interférer avec le développement de la réponse immunitaire spécifique aux agents pathogènes. Ces changements immunologiques pourraient altérer la sensibilité de la femme et du fœtus à certaines maladies infectieuses (1) et accroître le risque d'issues plus graves. Le système immunitaire immature et adaptatif des nouveau-nés et des prématurés les rend particulièrement vulnérables à la morbidité et à la mortalité dues aux infections.

La vaccination peut protéger directement les femmes enceintes contre les infections à prévention vaccinale et, ce faisant, assurer potentiellement la protection du fœtus. Elle peut aussi directement protéger le fœtus et le nouveau-né grâce aux anticorps spécifiques passant de la mère à l'enfant pendant la grossesse.

Lors de sa réunion en novembre 2011, le Groupe consultatif stratégique d'experts (SAGE) de l'OMS a demandé au Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) d'apporter son appui à un examen des données factuelles sur l'innocuité des vaccinations chez la femme enceinte ou allaitante. Cette demande était en relation avec des incertitudes quant à la sécurité de la vaccination, qu'elle soit administrée à dessein ou par inadvertance, chez la femme enceinte au cours des campagnes de vaccination de masse. Ces données factuelles auraient une importance particulière dans les situations où les fabricants ne recommandent pas la vaccination des femmes enceintes uniquement à titre de précaution. Pourtant, les bases factuelles sur cette question sont limitées, les essais cliniques des vaccins avant leur homologation n'incluant pas en général les femmes enceintes ou allaitantes. Les rapports disponibles ne fournissent également que des données limitées pour la période après l'homologation, les femmes enceintes n'étant de nouveau et en général pas incluses dans les essais cliniques, d'où une capacité limitée de prendre des décisions en se basant sur des données probantes et de fournir des lignes directrices optimales pour l'utilisation des vaccins dans cette population.

2. MÉTHODOLOGIE

Le présent rapport donne un aperçu général de la littérature publiée sur l'innocuité de la vaccination chez la femme enceinte. En plus de cet examen, le GACVS a contacté les autorités de réglementation et les laboratoires pharmaceutiques pour obtenir les résultats des programmes de surveillance en cours portant sur les vaccins à valence coqueluche et les vaccins contre le méningocoque chez les femmes enceintes. L'examen a porté sur la littérature publiée jusqu'en mai 2013.

La disponibilité et la quantité des données ont été évaluées, de même que leur qualité générale en termes de cohérence, de solidité et de faiblesse. Les conclusions se fondent sur les discussions et les consensus d'experts, plutôt que sur un système d'examen systématique et de gradation. Le présent rapport s'intéresse aux vaccins actuellement disponibles, avec une priorité donnée à certains vaccins sur la base de deux critères essentiels :

- leur potentiel pour réduire la morbidité chez la femme enceinte et/ou son fœtus ; et
- leur utilisation (actuelle ou prévue) dans les campagnes de vaccination ciblant les femmes enceintes, ainsi que celles au cours desquelles des femmes enceintes peuvent être vaccinées par inadvertance.

Une fois retenus les vaccins spécifiques pour l'examen, un cadre standard a été élaboré pour étudier les aspects suivants :

- l'avantage avéré ou potentiel de la vaccination pendant la grossesse, avec des données factuelles sur la morbidité chez la femme enceinte et le fœtus, ainsi que sur l'efficacité du vaccin chez la femme enceinte ;
- les données probantes sur l'innocuité de la vaccination ou l'absence de données probantes sur des issues défavorables de la grossesse ; les données provenant des essais cliniques, des études d'observation, des rapports de cas publiés, des séries de cas et des systèmes de surveillance passive ont été évaluées, ainsi que les considérations théoriques et les données expérimentales ayant trait aux effets nocifs potentiels pour le fœtus et la mère (par exemple le type de vaccin, la capacité de la souche à traverser la barrière placentaire, le risque infectieux lié à l'âge gestationnel).

Les issues de la grossesse étudiées sont la morbidité et la mortalité maternelles, les fausses couches, les naissances d'enfants mort-nés, la prématurité, la petite taille par rapport à l'âge gestationnel et les anomalies congénitales. Les résultats sont présentés sous la forme d'un résumé de la littérature pertinente disponible et d'une description des questions méthodologiques à prendre en compte au moment de planifier des essais cliniques et des études post-commercialisation portant sur l'innocuité des vaccins chez la femme enceinte. Des recommandations pour poursuivre les investigations sont données. Le présent examen a pour but d'orienter la standardisation à la fois du processus d'élaboration des politiques et de la présentation des recommandations pour les femmes enceintes.

3. VACCINS EXAMINÉS

3.1 VACCINS INACTIVÉS

L'administration de vaccins inactivés ou d'anatoxines pendant la grossesse ne devrait pas s'associer à un risque accru pour le fœtus. En revanche, il faudra peut-être examiner et évaluer au cas par cas les vaccins inactivés comportant de nouveaux adjuvants pour lesquels on a une expérience plus limitée. Les données sur l'innocuité ont été examinées chez les femmes enceintes vaccinées pour plusieurs vaccins : vaccins antigrippaux saisonniers trivalents inactivés, vaccins monovalents contre la grippe pandémique H1N1 en 2009-2010, vaccins contenant l'anatoxine tétanique et vaccins antiméningococciques conjugués.

3.1.1 VACCINS TRIVALENTS CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE ET MONOVALENTS CONTRE LA GRIPPE PANDÉMIQUE, INACTIVÉS ET NON ADJUVÉS

Plusieurs publications ont résumé les données factuelles sur les risques de l'affection grippale maternelle, en particulier au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse, ainsi que sur la sécurité et l'efficacité de l'administration des vaccins antigrippaux inactivés (2-5). Il y a une élévation du risque de complications sévères pour les femmes enceintes, du risque d'hypotrophie et de naissance prématurée pour les fœtus, et du risque de mortalité pour la mère et l'enfant. Il est généralement admis que la grippe saisonnière est plus grave chez la femme enceinte qui présente une affection sous-jacente (6). On a également largement constaté la gravité accrue de la maladie chez la femme enceinte infectée par la souche grippale pandémique de 2009 avec, pour les issues défavorables sévères, des taux semblables ou supérieurs à ceux enregistrés dans tous les autres groupes à risque étudiés, y compris les sujets très jeunes et très âgés (4,7).

L'augmentation des risques pour le fœtus associée à l'infection grippale maternelle est reconnue depuis près d'un siècle, à la suite des descriptions précises des pandémies (2,8-14). Les effets spécifiques de la grippe maternelle comportent la mort du fœtus, due à la morbidité maternelle ou à un déclenchement prématuré du travail (15-17), ainsi que la diminution du poids à la naissance ou un accroissement de la proportion des enfants présentant une hypotrophie à la naissance (11-13,18) par rapport à l'âge gestationnel.

Les bénéfices de la vaccination antigrippale pour la mère et le nouveau-né, en particulier si elle est administrée au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse, ont été démontrés à la fois pour la grippe saisonnière et pour les pandémies. Reconnaisant ces bénéfices, les politiques nationales de vaccination dans les pays du monde entier intègrent la vaccination antigrippale pour les femmes enceintes.

Plusieurs études ont démontré une réponse immunologique adéquate aux vaccins antigrippaux inactivés administrés pendant la grossesse et le passage transplacentaire efficace des anticorps. Un essai contrôlé randomisé (ECR) et plusieurs études non randomisées ont également montré l'efficacité des vaccins inactivés contre la grippe saisonnière au cours de la grossesse pour lutter contre la morbidité chez les femmes enceintes et l'infection confirmée en laboratoire chez leurs nouveau-nés (2,19-21). Les études d'immunogénicité sur le vaccin

contre la grippe pandémique de 2009 et la mise en évidence du passage transplacentaire des anticorps apportent des preuves indirectes de la protection contre la maladie chez les mères et leurs enfants (22).

À partir d'essais prospectifs, d'évaluations rétrospectives des bases de données, de systèmes de notification passive post-commercialisation et de registres des grossesses, on a obtenu des informations substantielles sur l'innocuité des vaccins antigrippaux inactivés non adjuvés administrés aux femmes enceintes pendant de nombreuses décennies. Par exemple, de 1990 à 2009, la base de données du système VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS) des États-Unis d'Amérique n'a signalé que 20 événements indésirables graves après l'administration du vaccin antigrippal trivalent à 11,8 millions de femmes enceintes selon les estimations (23). Les études n'ont pas mis en évidence de caractéristiques nouvelles, inhabituelles ou inattendues dans le tableau des événements graves aigus, des issues défavorables de la grossesse ou des anomalies congénitales (2,24-30). Par exemple, une étude ancienne de Heinonen (24), qui a évalué les enfants mis au monde par près de 2300 femmes à qui on avait administré le vaccin antigrippal pendant la grossesse, n'a mis à jour qu'une seule tumeur maligne pendant la première année de vie, ce qui est comparable à la fréquence spontanée à laquelle on peut s'attendre (30). Lors d'un examen récent, Tamma et al. (28) se sont intéressés à 10 études d'observation et deux ECR indiquant les résultats en matière d'innocuité pour la mère et le fœtus. Sur plus de 4400 femmes à qui on a administré le vaccin antigrippal inactivé à tous les stades de la grossesse, aucun effet nocif n'a été observé. Les dix études retenues pour cet examen ont porté sur la mort fœtale et n'ont pas trouvé d'augmentation des issues défavorables de l'accouchement ou des anomalies congénitales par rapport aux fréquences spontanées. L'examen plus récent de Bednarczyk et ses collègues (30) sur les effets de la vaccination antigrippale de la mère pour le fœtus, ont inclus plusieurs études supplémentaires et confirmé qu'il n'y avait pas d'augmentation des issues défavorables de la grossesse ou des anomalies congénitales chez les enfants nés de mères vaccinées. De même, le système de notification passive concernant l'innocuité des vaccins aux États-Unis d'Amérique a constaté très peu de complications pour la santé du fœtus associées au vaccin antigrippal, avec un taux de notification des avortements spontanés de 1 pour 1,9 million de femmes enceintes (23). Lors du programme de vaccination contre la grippe A(H1N1) en 2009-2010, des essais cliniques ont été menés et plusieurs systèmes de suivi ont été mis en place ou renforcés pour évaluer si des événements indésirables étaient liés aux vaccins monovalents. Ces évaluations n'ont pas mis en évidence de problèmes de sécurité pour les femmes enceintes et leurs nourrissons (22, 23, 30, 32,35), même quand des doses vaccinales plus élevées ont été administrées (36).

Les rapports au système VAERS après l'administration des vaccins contre la grippe H1N1 ont également été étudiés (23,30). Comme pour les vaccins contre la grippe saisonnière, il n'est pas apparu d'augmentation du nombre des avortements spontanés et des enfants mort-nés (issues les plus fréquemment notifiées) au-dessus des niveaux attendus.

CONCLUSION

Les femmes enceintes et les nourrissons paient un tribut disproportionné aux effets sévères de la grippe. L'efficacité du vaccin antigrippal chez la femme enceinte a été démontrée, avec un transfert des anticorps maternels au nourrisson, ce qui lui apporte une protection supplémentaire. Le profil d'innocuité excellent et robuste des multiples vaccins antigrippaux inactivés depuis de nombreuses décennies et les complications potentielles de l'affection grippale pendant la grossesse étayaient les recommandations de l'OMS de vacciner les femmes enceintes. Les études cliniques en cours portant sur l'efficacité, l'innocuité et les avantages de la vaccination antigrippale de la femme enceinte dans différents milieux apporteront des informations complémentaires qui aideront les pays à évaluer l'administration du vaccin antigrippal dans leurs populations.

3.1.2 VACCINS ANTIGRIPPAUX ADJUVÉS

De nouvelles formulations de vaccin antigrippal contenant des adjuvants sous forme d'émulsion huile dans eau ont été homologuées pour la grippe saisonnière et pandémique dans de nombreux pays. La toxicité de l'un de ces adjuvants sur la reproduction et le développement, le MF59 produit par Novartis, a été évaluée chez l'animal, lorsqu'il est administré seul ou dans un vaccin anti-H5N1 sans qu'un effet tératogène ou un impact sur le développement fœtal ou périnatal ne soit mis en évidence (37,38). Les résultats de trois études portant sur des vaccins contenant l'adjuvant MF59 au cours de la grossesse sont disponibles. Se servant de la base de données de Novartis sur les vaccins et la grossesse, Tsai et ses collègues (37) n'ont pas trouvé de différences dans les issues après une exposition aux vaccins antigrippaux contenant l'adjuvant MF59 (43 grossesses) ou aux vaccins antigrippaux non adjuvés (60 grossesses). Une étude de cohorte sur 2295 femmes enceintes à qui on a administré le vaccin contre la grippe A(H1N1) contenant l'adjuvant MF59 n'a pas mis en évidence une différence dans les issues des grossesses entre elles et des femmes non vaccinées, mis à part un nombre plus faible de naissances prématurées chez les femmes vaccinées (risque proportionnel ajusté, 0,69 ; intervalle de confiance (IC) à 95 %, 0,51-0,92). Aucune différence n'a été observée dans la fréquence des anomalies congénitales après la vaccination au premier (2,1 %), deuxième (2,7 %) ou troisième (2,1 %) trimestre de la grossesse (38). Enfin, une étude multicentrique sur le vaccin antigrippal avec l'adjuvant MF59 portant sur 7293 femmes en Argentine a semblé montrer qu'il n'y avait pas de différences dans les issues de la grossesse (39).

Un autre vaccin contre la grippe pandémique H1N1, contenant l'adjuvant AS03, une émulsion huile dans eau, a été produit par GlaxoSmithKline. Son efficacité chez la femme enceinte au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse a été démontrée dans une grande étude de cohorte en Norvège (14). Dans le cadre d'une petite étude au Royaume-Uni, le vaccin contenant l'adjuvant AS03 a été administré à 77 femmes enceintes au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse ; on a observé que trois-quarts des nouveau-nés avaient une immunité passive à des titres correspondant à une protection clinique résultant du passage transplacentaire d'anticorps (40).

Également au Royaume-Uni, lors d'une étude de sécurité post-autorisation (post-AMM) portant sur 267 femmes enceintes à qui on a administré le vaccin monovalent contre la grippe H1N1 adjuvé par AS03, on a observé que les issues des grossesses étaient conformes aux taux escomptés (41). Au cours d'une étude séparée de surveillance de l'immunité en Écosse, un vaccin antigrippal H1N1 contenant l'adjuvant AS03 a été administré à 117 femmes enceintes. Aucune différence n'a été observée dans l'issue des accouchements entre les femmes vaccinées et les autres (35). Une étude de cohorte danoise, portant sur près de 7000 femmes enceintes, n'a pas dégagé de lien entre l'exposition au vaccin monovalent antiH1N1 contenant l'adjuvant AS03 pendant la grossesse et des issues indésirables des grossesses (42). L'étude a également fourni des données préliminaires excluant un risque élevé d'issues indésirables de la grossesse chez 345 femmes vaccinées au premier trimestre en raison de maladies chroniques préexistantes. Une seconde étude de la cohorte danoise n'a pas non plus mis en évidence de risque accru de mortalité fœtale associé à l'exposition au vaccin pendant la grossesse (43). Au Royaume-Uni, on a comparé 9445 femmes vaccinées avant ou pendant la grossesse, principalement avec le vaccin contre la grippe pandémique H1N1 contenant l'adjuvant AS03, avec 30 218 femmes enceintes non vaccinées (44) : il semble qu'il n'y ait pas eu d'augmentation du risque de mort fœtale. Ces données concordent avec celles provenant d'une grande étude de cohorte en Norvège, qui n'a pas mis en évidence de lien entre le vaccin anti-H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et une augmentation de la mortalité fœtale (14).

Enfin, des données provenant du Registre médical suédois des naissances ont été utilisées pour évaluer le lien entre le vaccin anti-H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et les issues des grossesses, comme les enfants mort-nés, les anomalies congénitales, les naissances prématurées, le petit poids de naissance et l'hypotrophie par rapport à l'âge gestationnel (45). L'étude a porté sur un total de 18 612 femmes vaccinées ayant mis au monde 18 844 enfants. Comme pour les autres études, les risques de mortinatalité, de naissance prématurée et de petit poids de naissance ont été inférieurs aux groupes de comparaison, et les risques d'hypotrophie et d'anomalies congénitales (après la vaccination au cours du premier trimestre) ne différaient pas de ceux observés dans les groupes de comparaison.

CONCLUSION

Les données sur l'administration pendant la grossesse de vaccin anti-H1N1 contenant un adjuvant sous forme d'émulsion huile dans eau n'indiquent aucun effet indésirable sur les issues des grossesses. Toutefois, ces données sont largement limitées aux vaccins monovalents contre le virus grippal H1N1.

3.1.3 VACCINS ANTIMÉNINGOCOCCIQUES

Chaque année, 450 millions de personnes vivant dans ce qu'on appelle la « ceinture de la méningite » en Afrique subsaharienne sont exposées au risque de décès et d'incapacités lié à la méningite épidémique due au sérotype A de *Neisseria meningitidis*. Un certain nombre de vaccins antiméningococciques polysidiques et conjugués (monovalents et combinés)

sont disponibles et administrés aux populations du monde entier, y compris les femmes en âge de procréer.

Une recherche systématique dans la littérature (46), réalisée en 2011, a retrouvé six études de petite ampleur (trois ECR prospectifs, une étude prospective de cohorte et deux études rétrospectives). Le vaccin antiméningococcique polysidique bivalent (A, C) ou tétravalent (A, C, Y, W1359) a été administré à un total de 335 femmes enceintes. Ces études étaient principalement axées sur le transfert placentaire des anticorps dirigés contre le méningocoque et les titres en anticorps chez les nourrissons, et non sur les issues des grossesses ; néanmoins, aucune inquiétude quant à leur innocuité ne s'en est dégagée (4649).

Entre 2010 et 2011, le premier vaccin antiméningococcique conjugué contre le sérotype A (PsATT) mis au point exclusivement pour l'Afrique a été introduit au Burkina Faso, au Mali et au Niger lors de campagnes de masse. Ce vaccin est indiqué pour les sujets âgés de 1 à 29 ans. Une surveillance nationale passive renforcée post-commercialisation a été assurée après une campagne de vaccination au Burkina Faso. Les rapports de manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) ont été collectés jusqu'à 42 jours après la fin de la campagne de masse sur des formulaires standardisés (50). Globalement, les taux de notification des MAPI ont été plus élevés que lors des introductions précédentes de vaccins (12,8 pour 100 000 vaccins administrés, contre 5,9 pour 100 000 lors de la précédente campagne de masse avec le vaccin polysidique); en revanche, on a observé très peu de MAPI graves. Il n'y a pas eu de rapports faisant état d'effets nocifs sur les femmes ou les issues des grossesses.

Les vaccins conjugués contre le méningocoque C et les vaccins antiméningococciques conjugués tétravalents ont été utilisés aux États-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni chez l'adolescent et le jeune adulte. La vaccination par inadvertance pendant la grossesse peut donc se produire. Un examen récent de 103 rapports dans le système VAERS des États-Unis après l'administration par inadvertance du vaccin conjugué MenACWY-D pendant la grossesse n'a pas révélé de signaux évocateurs d'un effet nocif en comparaison de la proportion d'issues indésirables de la grossesse ou d'anomalies congénitales après l'administration du vaccin antigrippal inactivé trivalent pendant la grossesse (51). Des registres des grossesses ont été mis en place et sont actuellement actifs pour certains des vaccins.

CONCLUSION

Les données factuelles dont on dispose actuellement sont limitées et proviennent principalement de la surveillance passive des vaccins antiméningococciques conjugués et de petites études portant sur les vaccins antiméningococciques polysidiques bivalents et tétravalents. Les informations disponibles semblent indiquer que la vaccination des femmes enceintes est sûre et n'est pas associée à une augmentation du risque d'issues indésirables de la grossesse. Toutefois, la faible puissance statistique des études, l'absence d'un suivi suffisant des nourrissons et les limitations connues des données provenant de la surveillance passive doivent être prises en considération. Une surveillance active ultérieure se justifie donc.

3.1.4 VACCINS CONTENANT L'ANATOXINE TÉTANIQUE

Le tétanos est une maladie aiguë, souvent mortelle, provoquée par une exotoxine produite par *Clostridium tetani*. Il peut survenir chez les nouveau-nés ayant peu d'anticorps antitétaniques à cause d'un transfert passif insuffisant d'anticorps maternels. Par conséquent, on recommande d'administrer des vaccins contenant l'anatoxine tétanique pendant la grossesse, notamment dans les pays en développement où l'élimination du tétanos maternel et néonatal (définie comme moins d'un cas de tétanos néonatal pour 1000 naissances vivantes dans chaque district) demeure un but à atteindre. L'OMS estime qu'il y a eu 59 000 décès dus au tétanos néonatal en 2008, soit une baisse de 92 % par rapport à la fin des années 1980 et un indicateur de la fréquence d'administration de la vaccination antitétanique aux mères. Alors que 34 pays n'avaient pas encore éliminé le tétanos maternel et néonatal en 2012, la couverture de la vaccination antitétanique pendant la période prénatale a augmenté dans les pays en développement, atteignant les 95 % dans certains d'entre eux. On estime qu'au moins 100 millions de doses de vaccin antitétanique ont été administrées à des femmes enceintes en 2011 (à comparer avec la vaccination de 64 millions de femmes entre 1995 et 2004).

L'efficacité de la vaccination antitétanique des femmes enceintes pour la prévention des décès par tétanos néonatal est bien établie (52). Dans une note de synthèse sur les vaccins antitétaniques (53), publiée en 2006, l'OMS recommandait d'administrer trois doses de vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux (DTC) chez le nourrisson puis des rappels pendant l'enfance et l'adolescence et enfin une sixième dose lors de la première grossesse. Si l'on ne connaît pas bien les antécédents vaccinaux, on administrera alors aux femmes enceintes deux doses de vaccin à quatre semaines d'intervalle et au moins deux semaines avant l'accouchement. Cette recommandation a entraîné une généralisation de la vaccination pendant la grossesse, en particulier dans les pays en développement.

Des études précliniques et cliniques ont enquêté sur l'innocuité des vaccins antitétaniques pendant la grossesse. Lors d'une étude sur l'animal portant sur les effets du vaccin sur la reproduction, on a observé que la baisse de fécondité était liée à l'adjuvant et pas à l'anatoxine en elle-même (53). La première étude de petite ampleur sur l'innocuité de l'anatoxine tétanique pendant la grossesse a été publiée en 1956 par Freda (54). On a comparé des femmes enceintes exposées à l'anatoxine tétanique avec des femmes enceintes qui n'avaient pas été exposées. La fréquence des complications a été identique dans les deux groupes. Une étude de plus grande envergure par Heinonen et al. (25) n'a pas mis en évidence une augmentation du risque relatif standardisé pour les malformations majeures ou mineures chez 337 enfants ayant été exposés in utero à l'anatoxine tétanique au cours des quatre premiers mois de la grossesse. Une étude portant sur un vaccin unidose fortement actif administré aux femmes lors d'une première grossesse n'a pas établi de risque pour la mère ou le nourrisson (55), tandis qu'une étude hongroise n'a détecté aucun lien entre la vaccination antitétanique et les anomalies congénitales (56). Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une étude cas-témoins dans les hôpitaux portant sur près de 70 000 mères en Amérique du Sud (57) : l'analyse des dix malformations majeures les plus fréquentes n'a pas révélé de différences entre les grossesses exposées à l'anatoxine tétanique et celles qui ne

l'ont pas été. Une comparaison entre les anatoxines diphtérique et tétanique chez les femmes enceintes n'a pas mis en évidence de différences au niveau des effets secondaires locaux ou généraux (58). Une recherche dans la base de données du système VAERS sur la période 2005-2010 n'a pas révélé de sujets de préoccupation concernant les résultats sanitaires pour la mère, le nourrisson ou le fœtus après l'administration d'un vaccin contenant une quantité réduite d'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et la coqueluche acellulaire (dTCa) (59). Plus récemment, on a recommandé de vacciner les femmes enceintes avec le dTCa associé au vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) au Royaume-Uni pour protéger leurs nouveau-nés contre la coqueluche (<https://www.gov.uk/government/publications/whoopingcoughvaccinationprogrammeformpregnantwomen>). On attend les résultats d'une étude d'innocuité de grande ampleur.

Aux États-Unis, on a associé des réactions locales modérées à sévères avec des teneurs élevées en antitoxine tétanique et diphtérique lorsque l'anatoxine tétanique a été administrée avec une quantité réduite d'anatoxine diphtérique. Toutefois, à cause des avantages potentiels de la vaccination maternelle contre la coqueluche et de l'inexistence d'un vaccin anticoquelucheux acellulaire monovalent, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a recommandé récemment d'administrer aux femmes enceintes des rappels du vaccin dTCa à chaque grossesse (60). L'American Congress of Obstetricians and Gynaecologists recommande aussi d'administrer aux femmes enceintes le vaccin contenant l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et la coqueluche acellulaire (61).

CONCLUSION

Bien que les données provenant d'études de grande qualité soient actuellement limitées, l'utilisation généralisée de vaccins contenant l'anatoxine tétanique dans de nombreux pays n'a pas produit de signaux d'effets nocifs éventuels pour les femmes enceintes ou leurs fœtus. La sécurité de l'administration généralisée des vaccins antitétaniques ces 40 dernières années, ainsi que la baisse substantielle du tétanos néonatal et l'amélioration de la survie des nouveau-nés plaident pour leur utilisation.

3.2 VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

En théorie, les virus vivants atténués des vaccins administrés aux femmes enceintes pourraient être capables de traverser la barrière placentaire et d'infecter le fœtus. Par conséquent, la plupart des vaccins vivants atténués sont contre-indiqués ou déconseillés pendant la grossesse. En revanche, comme on utilise ce type de vaccins pendant des campagnes de vaccination de masse, il est avéré que des femmes enceintes ont été vaccinées par inadvertance.

3.2.1 VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS ANTIRUBÉOLEUX MONOVALENTS ET ASSOCIÉS

L'utilisation générale du vaccin antirubéoleux, contenant un virus vivant atténué, est homologuée depuis la fin des années 1960. Ce vaccin peut être administré seul ou, plus communément, associé aux vaccins contre la rougeole et les oreillons (ROR). L'infection rubéoleuse chez une femme sensible (non immunisée) au cours de la grossesse peut provoquer le syndrome de rubéole congénitale (SRC) chez le nouveau-né. La fréquence des anomalies congénitales peut atteindre 85 % si l'infection maternelle se produit au cours des 12 premières semaines de la grossesse, 54 % au cours des semaines 13 à 16 et 25 % à la fin du deuxième trimestre.

Depuis l'introduction de la vaccination à la fin des années 1960, on a observé une baisse spectaculaire de l'incidence de la rubéole et du SRC et il n'y a plus d'épidémies de grande ampleur dans les populations vaccinées.

L'incidence du SRC après la vaccination par inadvertance de femmes enceintes a été évaluée au moyen des registres de la rubéole aux États-Unis et en Europe (par exemple en Allemagne, au Royaume-Uni et en Suède), d'une étude prospective contrôlée au Canada et de la surveillance des cas lors des campagnes de vaccination de masse en Amérique latine et en République islamique d'Iran (62-69). Les données combinées des registres ont été examinées par l'ACIP aux États-Unis (70). Sur 680 enfants nés vivants de mères sensibles à la rubéole, aucun ne présentait le SRC. Il en a été de même dans une étude prospective contrôlée de moindre ampleur portant sur 94 femmes au Canada à qui on avait administré le vaccin antirubéoleux ou le ROR au début de la grossesse ou jusqu'à 3 mois avant la conception (62).

L'incidence du SRC et des infections rubéoleuses congénitales asymptomatiques a été également évaluée dans le cadre des grandes campagnes de vaccination de masse en Amérique latine et en République islamique d'Iran (principalement avec des vaccins antirougeoleux-antirubéoleux) (68,71). Dans ces situations, on a recherché la présence d'immunoglobuline M (IgM) dirigée contre la rubéole dans le sang du cordon ombilical chez des femmes sensibles à la rubéole vaccinées par inadvertance pour indiquer la transmission de la rubéole entre la mère et le fœtus. Si ce test sérologique était positif, on a évalué la présence de signes cliniques du SRC chez les nourrissons. En Amérique latine, 2894 femmes sensibles à la rubéole, ainsi que l'ont indiqué les titres sériques des IgG et des IgM et qui sont tombées enceintes jusqu'à un mois après avoir été vaccinées contre la rubéole, ont été identifiées ; 1980 de ces grossesses ont abouti à une naissance vivante. Le sérum sanguin du cordon a été positif aux IgM antirubéole dans 70 cas (3,5 %). Aucun des enfants n'a présenté de signes ou de caractéristiques du SRC. Sur la base de ces données, on a estimé à 0,2 % le risque théorique maximal de SRC à la suite de l'administration par inadvertance du vaccin antirubéoleux pendant la grossesse. En République islamique d'Iran, une étude a identifié 117 femmes sensibles à la rubéole et vaccinées par inadvertance pendant la grossesse. Toutes ont eu des grossesses et des accouchements normaux, sans signe de SRC sur une période de suivi de 6 mois. La recherche des IgM antirubéole a été faite dans le sang du cordon pour 35 sujets et deux (5,7 %) ont été positifs. Ces données concordent avec celles obtenues lors des études susmentionnées en Amérique latine (71).

Lors de plusieurs études, des virus de la rubéole analogue à la souche vaccinale ont été isolés dans les produits de la conception, obtenus chez des femmes vaccinées par inadvertance contre la rubéole en cours de grossesse et qui ont ensuite subi un avortement spontané ou provoqué (73-77). Dans ces rapports de cas ou ces séries de cas, publiés dans les années 1970, une identification présumée de la souche vaccinale, par opposition au virus de type sauvage, a été faite en comparant les caractéristiques de croissance de l'isolement par rapport à celles de souches de référence sur culture cellulaire. L'identification définitive de la souche vaccinale n'a pas été possible car on ne disposait pas à l'époque des techniques appropriées. La transmission verticale du virus vaccinal de la mère au fœtus, déterminée par analyse de la séquence nucléotidique, a été mise en évidence en 2000 (72). L'infection du fœtus n'a pas provoqué d'anomalie congénitale.

Contrairement aux virus de la rubéole et des oreillons, on n'a pas montré que le virus sauvage de la rougeole traversait la barrière placentaire et infectait le fœtus. Aucun effet tératogène n'a été associé aux infections par les virus de la rougeole ou des oreillons pendant la grossesse (78). En revanche, l'infection rougeoleuse au cours de la grossesse s'associe à une augmentation du risque d'effets graves, comme la prématurité ou les fausses couches (78).

Aucune étude n'a été faite sur les issues de la grossesse chez des femmes sensibles vaccinées par des vaccins à valence rougeole ou oreillons. Les études d'observation en Amérique latine, en République islamique d'Iran et au Canada, ainsi que les séries de cas aux États-Unis et dans plusieurs pays européens dans lesquels les vaccins contre les oreillons et la rougeole ou le ROR ont été utilisés, pourraient apporter des preuves indirectes de l'innocuité de ces vaccins pour la femme enceinte.

Les données provenant de la notification spontanée d'expositions au ROR avant la conception et pendant la grossesse n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés, mais les informations sont insuffisantes pour exclure complètement un tel risque.

CONCLUSION

Les virus atténués de la rubéole et des oreillons peuvent traverser la barrière placentaire et infecter le fœtus (72,78). On n'a pas enregistré de lésions fœtales lorsque des vaccins contre la rougeole ou les oreillons ont été administrés à des femmes enceintes. Bien que plus de 3500 femmes sensibles aient été vaccinées par inadvertance contre la rubéole peu avant leur grossesse ou aux premiers stades de celle-ci, aucun cas de SRC n'avait été notifié jusqu'à la fin de 2012. Donc, les données disponibles provenant des études d'observations, des séries de cas et des rapports spontanés dans les systèmes de surveillance passive ne mettent pas en évidence de risque tératogène induit par la vaccination contre la rubéole chez la femme enceinte. En revanche, il y a des preuves d'infection asymptomatique congénitale obtenues à la fois par la recherche des IgM antirubéole dans le sang du cordon et par PCR après transcription inverse (RT-PCR) (72).

Les vaccins ROR sont en général contre-indiqués chez la femme enceinte parce qu'ils contiennent des virus vivants atténués, bien que cela soit purement à titre de précaution. L'administration de vaccins ROR par inadvertance n'est pas considérée comme une indication de l'interruption de grossesse du fait qu'il n'y a aucune preuve d'un effet nocif pour le fœtus.

3.2.2 VACCINS ANTIPOLIOMYÉLITIQUES ORAUX

Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO), contenant des poliovirus vivants atténués des types 1, 2 et 3, a apporté la preuve de sa grande efficacité pour la prévention de la poliomyélite. Introduit au début des années 1960, il a été largement utilisé pour protéger les femmes enceintes et les nouveau-nés de la poliomyélite. On a signalé le développement possible d'une virémie après la vaccination (79) et des cas évocateurs d'anomalies liées à la vaccination (80). Néanmoins, aucune étude contrôlée basée en population n'est disponible pour confirmer la signification de ces rapports. En revanche, des campagnes de vaccination de masse couvrant des milliers de femmes enceintes et organisées à la suite d'épidémies en Finlande (81,82) et en Israël (83,84) n'ont pas permis d'établir le moindre lien entre la vaccination maternelle par le VPO et des anomalies congénitales ou des issues défavorables de la grossesse (85,86). En Finlande, une épidémie d'infections par un poliovirus sauvage de type 3 a éclaté à l'automne 1984 et au début de 1985 ; le VPO a été administré à 94 % de l'ensemble de la population, femmes enceintes comprises, parmi lesquelles le taux de refus a été de 2 % seulement (87). Dans le cadre d'une étude rétrospective de cohorte, les issues de 21 500 grossesses ont été évaluées. De plus, des données du Registre national finlandais des malformations congénitales portant sur 6500 enfants nés en Finlande avec des anomalies sur la période 1982-1986 ont été étudiées. On n'a pas observé d'augmentation de la fréquence des retards de croissance, des décès périnataux, de la prématurité ou des anomalies congénitales chez les nourrissons exposés in utero au VPO par rapport aux taux attendus (87). En Israël, le VPO a été administré à 90 % de la population en 1988 pour la protéger d'une épidémie due au poliovirus sauvage de type 3. Une comparaison de la situation avant et après l'épidémie portant sur 15 021 et 15 696 naissances vivantes respectivement n'a pas permis de déceler de différences significatives pour ce qui est de la prématurité ou des anomalies (83,88).

CONCLUSION

Un certain nombre d'études de grande envergure dans différents pays ont démontré l'innocuité des vaccins antipoliomyélitiques oraux pour les nourrissons nés de mères vaccinées et rien n'indique qu'il y ait une augmentation de la fréquence des issues défavorables de la grossesse, bien que le VPO puisse en théorie infecter le fœtus. Il subsiste cependant un faible risque théorique d'effets indésirables de la vaccination par le VPO au cours de la grossesse.

On ne recommande pas en routine la vaccination des adultes contre la poliomyélite si la série de vaccins a été entièrement administrée pendant l'enfance. Le SAGE et

plusieurs groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination préconisent cependant de vacciner les femmes enceintes exposées à un risque élevé en situation d'épidémie ou d'endémie. Cette vaccination est actuellement pratiquée dans plusieurs pays connaissant encore une circulation des poliovirus de type sauvage.

3.2.3 VACCINS CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

Les vaccins anti-amarils ne sont pas recommandés pour les femmes enceintes ou les mères qui allaitent, sauf en cas d'épidémie ou si la femme doit se rendre dans une zone à haut risque (89). On considère en général que la vaccination contre la fièvre jaune est sûre et efficace ; chez 15 à 20 % des sujets qui n'ont jamais été vaccinés auparavant, on observe des réactions bénignes : fébricule, céphalées modérées, arthralgies, myalgies. Certains effets secondaires graves, comme des syndromes neurologiques ou la maladie viscérotrope, ont été décrits, mais rarement signalés et confirmés (90).

Au cours d'une campagne de vaccination au Nigéria lors d'une flambée de fièvre jaune en 1986-1987, le vaccin 17D a été administré par inadvertance à 101 femmes enceintes âgées de 15 à 50 ans. Les enfants qui sont nés de ces grossesses ont été suivis jusqu'à 4 ans après la naissance. Aucun n'a présenté d'anomalies physiques ou psychologiques, ni de retard de croissance. Il n'y a pas de précisions sur la qualité des données et pas d'évaluation des symptômes attribuables au vaccin anti-amaril. Le dosage des anticorps neutralisants avant et après la vaccination a révélé que les réponses immunitaires étaient bien plus faibles chez les femmes enceintes par rapport à celles qui ne l'étaient pas dans un groupe témoin comparable (91).

Après une campagne au Brésil au cours de laquelle plus de 2 millions de personnes ont été vaccinées, 312 femmes enceintes à qui on avait administré le vaccin 17D ont été suivies. Dix malformations majeures ont été observées chez les 304 enfants nés de femmes vaccinées. Par comparaison avec les 10 961 naissances dans la même région en 1997-1999, la seule différence significative observée dans les fréquences des malformations majeures concernait le syndrome de Down (3 cas parmi les enfants exposés in utero). Des dysmorphies mineures, en particulier des naevus, étaient sensiblement plus fréquentes ($P < 0,001$) que dans la population de référence, mais on pense que ce résultat s'explique par un biais de l'évaluation (92).

Un autre rapport du Brésil décrit 480 femmes enceintes à qui on a administré le vaccin anti-amaril 17DD ; elles ont été suivies au moyen de trois visites prénatales et leurs enfants ont été examinés aux âges de 3, 6 et 12 mois. Le contrôle sérologique des nourrissons à l'âge de 12 mois et l'examen pour détecter des anomalies congénitales ont été proposés aux femmes enceintes. Le vaccin leur avait été administré en moyenne à 5,7 semaines de grossesse (IC à 95 % : 5,2-6,2). Après six semaines au moins, 98,2 % des femmes étaient positives pour les IgG. Au total, 19,6 % ont signalé des effets secondaires bénins, comme des céphalées, de la fièvre ou des myalgies (93).

Pour déterminer si le vaccin anti-amaril administré pendant la grossesse provoque une infection fœtale, une étude rétrospective s'est intéressée aux femmes vaccinées lors d'une

campagne de masse à Trinidad alors que leur grossesse n'était pas connue. La recherche des IgM et des anticorps neutralisant les virus de la fièvre jaune et de la dengue a été faite dans le sang maternel et le sang du cordon ou du nourrisson. Sur les 41 nourrissons, un avait des IgM et un titre élevé en anticorps neutralisant le virus amaril indiquant une infection congénitale. Le nourrisson, dont la mère avait été vaccinée au premier trimestre de la grossesse, est né à terme après une grossesse sans complication et semblait normal (94).

Chez les six femmes enceintes à qui on a administré le vaccin contre la fièvre jaune et d'autres vaccins dans un service de santé pour les voyageurs en Suisse, aucun effet indésirable n'a été observé chez les mères ou les enfants (95).

Dans le réseau européen des centres d'information sur les agents tératogènes (ENTIS : European Network of Teratology Information Services), des données sur le suivi de 74 femmes enceintes (dont 58 avec un suivi complet) à qui on a administré le vaccin 17D, ont révélé deux malformations majeures et trois malformations mineures parmi les 46 naissances vivantes et les 7 avortements spontanés (96). Le taux des malformations majeures comme la fréquence des avortements spontanés concordent avec les taux attendus dans la population générale. Les trois malformations mineures étaient de nature différente et, selon les auteurs, sans lien avec la vaccination.

Dans un hôpital universitaire brésilien, après une campagne au cours de laquelle le vaccin antiamaril a été administré par inadvertance à des femmes enceintes, 39 femmes vaccinées ayant eu un avortement spontané ont été comparées avec un groupe témoin de 79 femmes au service de soins prénatal. L'odds ratio pour les avortements spontanés après la vaccination contre la fièvre jaune, après contrôle des facteurs de confusion potentiels, a été de 2,29 (IC à 95 % = 0,65–8,03). Aucun test sérologique n'a été indiqué et la puissance statistique était faible (97).

Ces sept études ont été analysées lors d'un examen systématique des événements indésirables liés à la vaccination antiamarile dans les populations vulnérables, dont les femmes enceintes (98).

CONCLUSION

On a décrit la vaccination antiamarile chez plusieurs centaines de femmes enceintes. Les risques d'issues défavorables de la grossesse et de l'accouchement semblent identiques à ceux observés dans la population générale, sauf pour une étude s'appuyant sur des données de la surveillance passive et ayant une faible puissance statistique.

4. OBSTACLES À L'ÉVALUATION PRÉCISE DU RISQUE

L'innocuité des vaccins pendant la grossesse doit être évaluée dans le contexte du risque infectieux important pour la femme enceinte et son fœtus en l'absence de vaccination. De plus, il peut être difficile de dissocier les risques inhérents à la grossesse à ceux liés à un vaccin. La connaissance des fréquences spontanées des issues défavorables de la grossesse est essentielle pour évaluer les événements indésirables après la vaccination, afin d'interpréter les données sur la causalité. Or, les informations sur ces fréquences n'existent pas dans de nombreuses régions du monde (99).

Alors que des preuves scientifiques apparaissent et qu'il y a des raisons théoriques indiquant que certains vaccins sont sûrs pour les femmes enceintes et les fœtus, l'élaboration de politiques est difficile car les données factuelles pour orienter les décisions demeurent limitées pour certains vaccins. Avec ceux qui sont plus récents, les données sont encore plus limitées parce que les femmes enceintes sont exclues des essais cliniques et qu'il n'y a pas d'investigation systématique de l'expérience après homologation.

Outre la faible puissance statistique due à la taille limitée des échantillons, le GACVS a relevé dans les études d'innocuité post-homologation, un certain nombre de difficultés méthodologiques inhérentes à la diversité des issues défavorables de la grossesse, comme la prématurité, les anomalies du nourrisson (majeures et mineures), les césariennes et les pertes de grossesse (fausses couches et enfants mort-nés). Les variations, à la fois dans l'exposition à l'infection ou à la vaccination et dans l'incidence des issues pendant toute la période gestationnelle, peuvent également être sources de difficultés à cause de l'évolution du risque tout au long de la grossesse. Par exemple, une part substantielle des conceptions sont perdues avant la reconnaissance clinique. Donc un problème majeur pour l'étude des fausses couches est la grande ampleur du biais introduit par la vérification incomplète et variable des échecs d'implantation et des décès précoces de l'embryon (100), du fait que, dans certaines situations des pays en développement, la plupart des femmes ne vont consulter les services prénatals que bien au-delà du premier trimestre de la grossesse. Le suivi sur le long terme des nourrissons et de leurs besoins en matière de soins postnatals est également nécessaire pour l'évaluation des anomalies congénitales. Par exemple, certaines malformations cardiaques mineures peuvent n'être détectables que par échographie et il arrive qu'on ne diagnostique les retards de développement que plusieurs mois ou plusieurs années après la naissance. Si ces questions ne sont pas correctement évaluées et prises en compte, les estimations du risque pourraient être profondément biaisées.

4.1 RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Le GACVS a évalué les données sur l'innocuité de la vaccination des femmes enceintes après l'administration de plusieurs vaccins inactivés ou vivants atténués. Rien n'indique que la vaccination des femmes enceintes par des virus inactivés, des vaccins bactériens ou des anatoxines entraîne des issues défavorables pour la grossesse. La grossesse n'empêche donc pas d'administrer ces vaccins aux femmes, s'ils sont médicalement indiqués (Tableau 1).

Les vaccins vivants pourraient poser un risque théorique pour le fœtus. Néanmoins, un grand nombre de publications décrivent l'innocuité de vaccins vivants atténués, dont les vaccins antirubéoleux monovalents, les vaccins antirougeoleux-antiourliens-antirubéoleux combinés, le vaccin anti-rougeole et le vaccin antipoliomyélitique oral. Aucun effet indésirable significatif pour le fœtus n'a été signalé après leur administration. On peut donc considérer que la contre-indication pour les vaccins contenant le ROR est purement une mesure de précaution. On estime que l'administration par inadvertance de vaccins contenant le ROR à des femmes enceintes ne constitue pas une indication de l'interruption de grossesse.

En général, les avantages de vacciner les femmes enceintes dépassent les risques potentiels, si elles courent un risque élevé d'être exposées à une infection en particulier, si la maladie pose un risque pour la femme ou son enfant à naître et s'il est improbable que le vaccin ait des effets nocifs. L'utilisation de vaccins sélectionnés au cours de la grossesse constitue un aspect important des soins prénatals qui, en plus de protéger la santé de la mère, est bénéfique pour le nouveau-né.

TABEAU 1. RÉCAPITULATIF DES VACCINS EXAMINÉS ET NIVEAU DES DONNÉES FACTUELLES SUR LEUR INNOCUITÉ

Vaccin	Augmentation du risque ou de la gravité de la maladie chez la femme enceinte	Risque de maladie pour le fœtus ou le nourrisson	Recommandation de l'OMS pour la vaccination pendant la grossesse	Inquiétudes sur l'innocuité du vaccin	Niveau des données sur l'innocuité
Vaccins inactivés					
Vaccins trivalents contre la grippe saisonnière ou monovalents contre le virus H1N1 2009-2010, non adjuvés	Aggravation de la maladie, notamment au deuxième et au troisième trimestre et risque accru de mortalité en situation de pandémie	Augmentation possible de la fréquence des avortements Pas de malformations confirmées	Oui	Pas d'inquiétudes identifiées	++++
Vaccins monovalents antiH1N1 avec adjuvant huile dans eau			Oui	Pas d'inquiétudes identifiées	+++
Vaccins contenant l'anatoxine tétanique	L'incidence dépend de la région ; pas modifiée par la grossesse	Mortalité du téanos néonatal : 60 %	Oui	Pas d'inquiétudes identifiées	++
Vaccins antiméningococciques polysidiques	Pas de modification de l'incidence en cas de grossesse	Inconnu pour le fœtus ; une morbidité et une mortalité importantes peuvent apparaître chez les nouveau-nés	Non	Pas d'inquiétudes identifiées	++
Vaccins antiméningococciques conjugués			Non	Pas d'inquiétudes identifiées	+
Vaccins vivants atténués					
Vaccin antirubéoleux	Pas de modification de l'incidence en cas de grossesse	Avortement et syndrome de rubéole congénitale (SRC)	Non	Aucun SRC observé chez les enfants nés de femmes sensibles vaccinées par inadvertance au cours de la grossesse	+++
Vaccins antirougeoleux	Maladie plus grave ; faible mortalité	Possibilité d'une augmentation de la fréquence des avortements, rougeole congénitale rare et, en cas de prématurité, taux de létalité possiblement élevé	Non	Pas d'inquiétudes identifiées	Données indirectes provenant des vaccins associant rougeole et rubéole
Vaccin antiourlien	Pas de modification de l'incidence en cas de grossesse	Augmentation probable de la fréquence des avortements au premier trimestre	Non	Pas d'inquiétudes identifiées	Données indirectes provenant des vaccins ROR
Vaccin antipoliomyélitique oral	Augmentation du risque de maladie paralytique	On a signalé des lésions par anoxie fœtale ; 50 % de mortalité pour la maladie néonatale	Non	Pas d'inquiétudes identifiées	+++
Vaccin contre la fièvre jaune	Pas de modification de l'incidence en cas de grossesse	Inconnu	Lors d'épidémies et quand un voyage en zone d'endémie ne peut pas être évité	Pas d'inquiétudes identifiées	+++

++++ Données probantes substantielles provenant d'ECR, de grandes études d'observation ou de registres incluant le suivi de la grossesse et la surveillance passive.

+++ Données factuelles provenant d'études d'observation ou de registres incluant le suivi de la grossesse et la surveillance passive.

++ Quelques données provenant d'étude ayant une puissance moindre, manque d'information sur certaines issues intéressantes de la grossesse, suivi de courte durée de la progéniture ou autres limitations du modèle de l'étude et de la surveillance passive.

+ Données de la surveillance passive.

- Pas de données.

REFERENCES

1. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 2006;12(11):1638–1643.
2. Ortiz J, Englund JA, Neuzil DM. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine*, 2011;29(27):4439–4452.
3. Neuzil KM et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *American Journal of Epidemiology*, 1998;148(11):1094–1102.
4. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011;205(1):10–18.
5. Mak T et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence for influenza vaccination during pregnancy and selected countries' national policies. *Lancet Infectious Diseases*, 2008;8(1):44–52.
6. Hartert TV et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2003;189(6):1705–1712.
7. VanKerkhove MD et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Medicine*, 2011;8(7):e1001053.
8. Harris J. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of 130 cases. *Journal of the American Medical Association*, 1919;72(14):978–980.
9. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1959;578:1172–1175
10. Neuzil KM, Griffin MR, Schaffner W. Influenza vaccine: issues and opportunities. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2001;15(1):123–141.
11. McNeill SA et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011;204(6Suppl. 1):S54–S57.
12. Mendez-Figueroa H, Raker C, Anderson BL. Neonatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by influenza infection during the 2009 pandemic. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011;204(6Suppl.1):S58–S63.
13. Pierce M et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *British Medical Journal*, 2011;342: d3214.
14. Håberg SE et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *New England Journal of Medicine*, 2013;368:333–340.
15. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *British Medical Journal*, 2010;340(c1279):1–6.
16. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2012;207(Suppl. 3):S3–S8.

17. Steinhoff MC, Omer SB. A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2012;207(Suppl. 3):S21–S27.
18. Omer SB et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*, 2011;8(5):e1000441.
19. Zaman K et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *New England Journal of Medicine*, 2008;359:1555–1564.
20. Eick AA et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2011;165(2):104–111.
21. Sheffield JS et al. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2012;120(3):532–537.
22. Jackson LA et al. Immunogenicity of an inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine in pregnant women. *Journal of Infectious Diseases*, 2011;204(6):854–863.
23. Moro PL et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2009. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011;204(2):146.e1–7.
24. Heinonen OP et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *International Journal of Epidemiology*, 1973;2(3):229–235.
25. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Immunizing agents. In: Kaufman DW, ed. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group Inc.; 1977:314–321.
26. Hulka JF. Effectiveness of polyvalent influenza vaccine in pregnancy. Report of a controlled study during an outbreak of Asian influenza. *Obstetrics & Gynecology*, 1964;23:830–837.
27. Munoz FM. Safety of influenza vaccines in pregnant women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2012;207(Suppl. 3):S33–S37.
28. Tamma PD et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2009;201(6):547–552.
29. Kharbanda EO et al. Assessing the safety of influenza immunization during pregnancy: the Vaccine Safety Datalink. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2012;207(Suppl. 3):S47–S51.
30. Bednarczyk RA, Adjaye-Gbewonyo D, Omer SB. Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and neonate. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2012;207(Suppl. 3):S38–S46.
31. Goodman MJ, Nordin J. Vaccine adverse event reporting system reporting source: a possible source of bias in longitudinal studies. *Pediatrics*, 2006;117(2):387–390.
32. Mosby LG et al. The Centers for Disease Control and Prevention’s maternal health response to 2009 H1N1 influenza. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011;204(6Suppl. 1):S7–S12.
33. Omon E et al. Non-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1) vaccine in pregnant women: the results of a French prospective descriptive study. *Vaccine*, 2011;29(52):9649–9654.

34. Moro PL et al. Safety of seasonal influenza and influenza A (H1N1) monovalent vaccines in pregnancy. *Expert Review of Vaccines*, 2012;11(8):911–21.
35. Mackenzie IS et al. Influenza H1N1 (swine flu) vaccination: a safety surveillance feasibility study using self-reporting of serious adverse events and pregnancy outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2011;73(5):801–811.
36. Horiya M et al. Efficacy of double vaccination with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 2011;118(4):887–894.
37. Tsai T et al. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy –a retrospective analysis. *Vaccine*, 2010;28(7):1877–1880.
38. Heikkinen T et al. Safety of MF-59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2012;207(3):177.e1–8.
39. Rubinstein F et al. Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: multicentre study. *British Medical Journal*, 2013;346:f393.
40. Puleston R et al. Multi-centre observational study of transplacental transmission of influenza antibodies following vaccination with ASO31-adjuvanted H1N1 2009 vaccine. *PLoS One*, 2013;8(1):e47448.
41. Tavares F et al. Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy: a prospective cohort study. *Vaccine*, 2011;29(37):6358–6365.
42. Pasternak B et al. Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 2012;308(2):165–174.
43. Pasternak B et al. Vaccination against pandemic A/H1N1 2009 influenza in pregnancy and risk of fetal death: cohort study in Denmark. *British Medical Journal*, 2012;344:e2794.
44. Sammon CJ et al. Evaluating the hazard of foetal death following H1N1 influenza vaccination: a population based cohort study in the UK GPRD. *PLoS One*, 2012;7(12):e51734. doi:10.1371/journal.pone.0051734.
45. Källén B, Olausson PO. Vaccination against H1N1 influenza with Pandemrix® during pregnancy and delivery outcome: a Swedish register study. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012;119:1583–1590.
46. Makris MC et al. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Safety*, 2012;35(1):1–14.
47. O’Dempsey TJ et al. Meningococcal antibody titres in infants of women immunised with meningococcal polysaccharide vaccine during pregnancy, *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 1996;74(81):F43–6.
48. Obaro SK et al. Serotype-specific pneumococcal antibodies in breast milk of Gambian women immunized with a pneumococcal polysaccharide vaccine during pregnancy. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004;23(11):1023–1029.
49. McCormick JB et al. Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mothers vaccinated during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, 1980;65(5):1141–1144.

50. Ouandaogo CR et al. Adverse events following immunization during mass vaccination campaigns at first introduction of a meningococcal A conjugate vaccine in Burkina Faso, 2010. *Vaccine*, 2012;30(Suppl. 2):B46–B51.
51. Zheteyeva Y, Moro PL, Yue X, Broder K. Safety of meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnancy: a review of the Vaccine Adverse Event Reporting System. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013;208 (6): 478.e1 -478.e6.
52. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. *Cochrane Review*, 2008;2:CD002959 (<http://apps.who.int/whl/reviews/CD002959.pdf>, accessed 2 April 2013).
53. World Health Organization (WHO). Tetanus vaccine: WHO position paper, *Weekly Epidemiological Record*, Geneva: 2006;81(20):197–208.
54. Freda VJ. A preliminary report on typhoid, typhus, tetanus, and cholera immunizations during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1956; 71(5):1134-6.
55. Dastur FD et al. A single dose vaccine to prevent neonatal tetanus. *Journal of the Association of Physicians of India*, 1993;41(2):97–99.
56. Czeizel AE, Rockenbauer M. Tetanus toxoid and congenital abnormalities. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1999;64(3):253–258.
57. Silveira CM et al. Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case-control study of congenital anomalies. *Bulletin of the World Health Organization*, 1995;73(5):605–608.
58. Salama MM et al. A randomized controlled trial administration of tetanus toxoid (TT) versus tetanus and reduced diphtheria (Td) in pregnant women. *Journal of Clinical Immunology*, 2009;29(4):524–531.
59. Zheteyeva YA et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2012;207(1):59.e1–7.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2013;62(07):131-5.
61. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 521: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstetrics and Gynecology*, 2012;119(3):690–691.
62. Bar-Oz B et al. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *American Journal of Medical Genetics*, 2004; 130A(1):52–54.
63. Da Silva e Sa GR et al. Pregnancy outcomes following rubella vaccination: a prospective study in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. *Journal of Infectious Diseases*, 2011;204(Suppl. 2):S722–S728.
64. Badilla X et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007;26(9):830–835.
65. Minussi L et al. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. *Reproductive Toxicology*, 2008;25(1):120–123.

66. Pardon F et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during 2006 mass campaign in Argentina. *Journal of Infectious Diseases*, 2011;204(Suppl. 2):S745–S747.
67. Soares RC et al. Follow-up study of unknowingly pregnant women vaccinated against rubella in Brazil, 2001-2002. *Journal of Infectious Diseases*, 2011;204(Suppl. 2):S729–S736.
68. Hamkar R et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine*, 2006;24(17):3558–3563.
69. Sato HK et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women: the Sao Paulo experience, 2001. *Journal of Infectious Diseases*, 2011;204(Suppl. 2):S737–S744.
70. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports*, 2006;55(RR-15):1–48.
71. Castillo-Solórzano C et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001-2008. *Journal of infectious diseases*, 2011;204(Suppl. 2):S713–S717.
72. Wyll SA, Herrmann KL. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: fetal risk in 215 cases. *Journal of the American Medical Association*, 1973;225(12):1472–1476.
73. Fleet WF Jr et al. Fetal consequences of maternal rubella immunization. *Journal of the American Medical Association*, 1974;227(6):621–627.
74. Larson HE et al. Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 1971;284(15):870–873.
75. Ebbin AJ et al. Inadvertent rubella immunization in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1973;117(4):505–512.
76. Phillips CA et al. Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 1970;213(4):624–625.
77. Hofmann J et al. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *Journal of Medical Virology*, 2000;61(1):155–158.
78. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008.
79. Horstmann DM et al. Viremia in infants vaccinated with oral polio vaccine (Sabin). *American Journal of Hygiene*, 1964;79:47–63.
80. Burton AE et al. Fetal damage after accidental polio vaccination of an immune mother. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1984;34(264):390–394.
81. Harjulehto T et al. Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet*, 1989;333(8641):771–772.
82. Harjulehto-Mervaala T et al. Oral polio vaccination during pregnancy: no increase in the occurrence of congenital malformations. *American Journal of Epidemiology*, 1993;138(6):407–14.
83. Ornoy A, Ishai PB. Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet*, 1993;341(8853):1162.
84. Linder N et al. Effect of maternal immunization with oral poliovirus vaccine on neonatal immunity. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1994;13(11):959–962.

85. Harjulehto-Mervaala T et al. Oral polio vaccination during pregnancy: lack of impact on fetal development and perinatal outcome. *Clinical Infectious Diseases*, 1994;18(3):414–420.
86. Harjulehto-Mervaala T et al. Oral poliovirus vaccination and pregnancy complications. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1995;74(4):262–265.
87. Harjulehto-Mervaala T. *Oral polio vaccination and pregnancy outcome* [dissertation]. Helsinki, University of Helsinki, 1997.
88. Ornoy A et al. Spontaneous abortions following oral poliovirus vaccination in first trimester. *Lancet*, 1990;335(8692):800.
89. *International travel and health*. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/ith/chapters/ith2012en_chap6.pdf).
90. Monath TP et al. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2008: 959-1055.
91. Nasidi A et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four year prospective study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993;87: 337-339.
92. Cavalcanti DP et al. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Tropical Medicine and International Health*, 2007; 12:833-837.
93. Suzano CE et al. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*, 2006; 24:1421-1426.
94. Tsai TF et al. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *Journal of Infectious Diseases*, 1993;168:1520-1523.
95. D’Acremont V et al. Impact of vaccines given during pregnancy on the offspring of women consulting a travel clinic: a longitudinal study. *Journal of Travel Medicine*, 2008; 15:77-81.
96. Robert E et al. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine*, 1999;17:283-285.
97. Nishioka S de A et al. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Tropical Medicine and International Health*, 1998;3:29-33.
98. Thomas RE et al. The safety of yellow fever vaccine 17D and 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: systematic review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2012;86, 359-372.
99. Orenstein LAV et al. Background rates of adverse pregnancy outcomes for assessing the safety of maternal vaccine trials in sub-Saharan Africa. *PLoS One*, 2012;7(10):e46638.
100. Sammon CJ et al. Factors associated with uptake of seasonal and pandemic influenza vaccine among clinical risk groups in the UK: an analysis using the General Practic Research Database. *Vaccine*, 2012;30(14):2483–2489.

