



RIPA 2024



La femme enceinte

Nouveau pivot du calendrier vaccinal ?

Remerciements à Isabelle Hau et Didier Pinquier
26^{ème} PIPA, Samedi 7 Octobre 2023

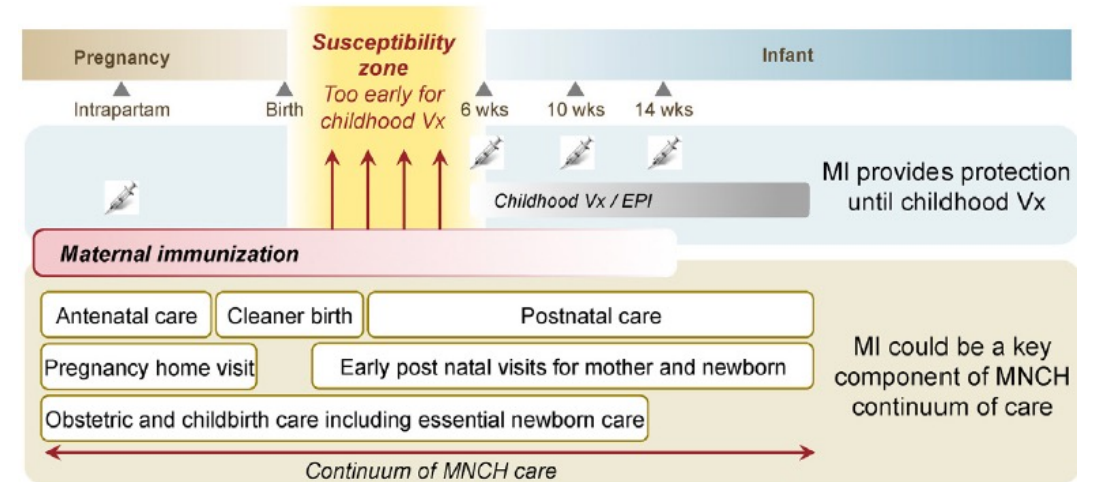
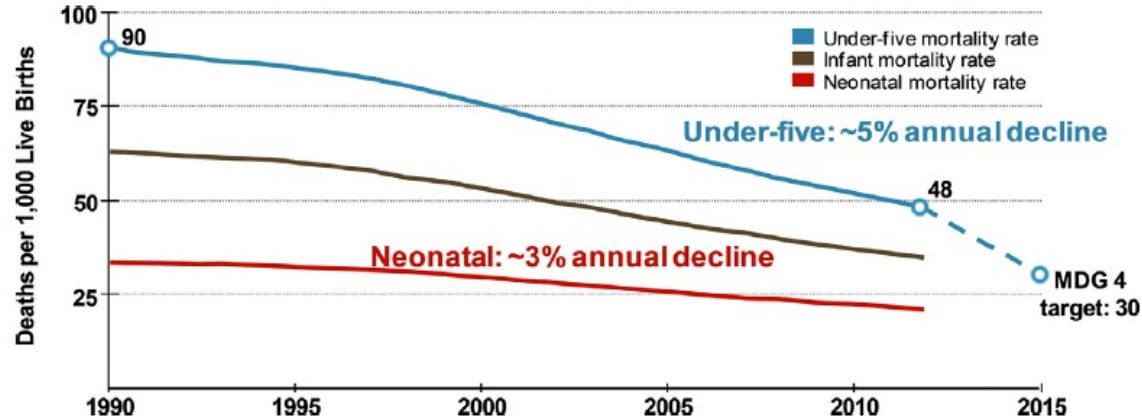
Emmanuel GRIMPREL & Olivier ROMAIN

- Liens d'intérêt potentiels déclarés : aucun
- Membres de la Commission Technique des Vaccinations (HAS) : devoir de réserve
- Déclarations Publiques d'Intérêts (DPI) consultables sur :
<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

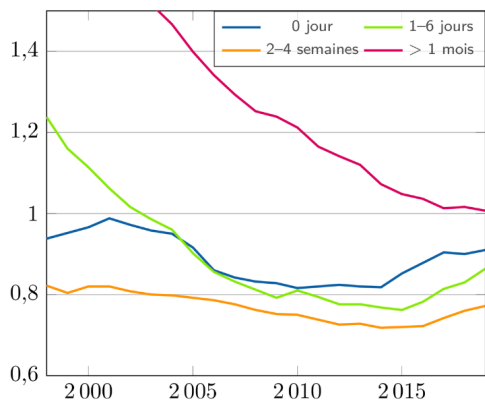
La vaccination de la femme enceinte : concept et objectifs

1. Protéger **directement la mère** (si vulnérable pendant la grossesse)
 2. Protéger **indirectement le fœtus, le nouveau-né et le très jeune nourrisson** (pendant la grossesse et après la naissance en attendant une protection vaccinale individuelle et directe).
- **Anticorps maternels transmis à taux élevés et protecteurs (T2-T3)**
 - Protection immédiate dès la naissance et pendant les premiers mois (3 à 6) = **période de susceptibilité (gap)**
 - Quel que soit le niveau d'exposition (contaminateur)

Mortalité néonatale et période (gap) de susceptibilité aux maladies infectieuses



Taux de mortalité infantile à différents âges en France métropolitaine, moyenne glissante sur 5 ans



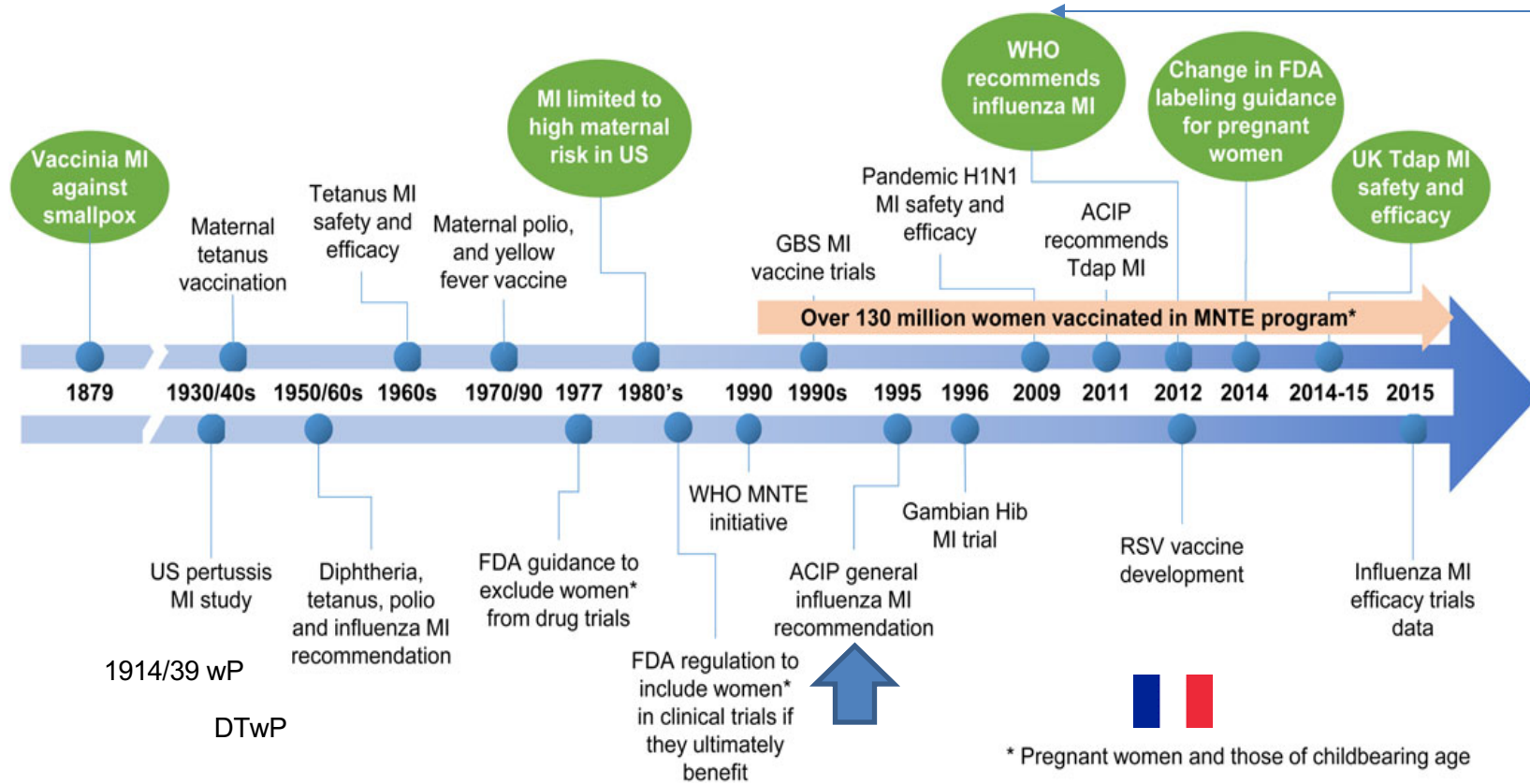
	Number (%)	Infant deaths per 1000 live births
Overall [D0-D364]	53,077 (100)	3.63
Subgroups		
Age at death		
Early neonatal [D0-D6]	25,160 (47.7)	1.72
Late neonatal [D7-D27]	11,065 (20.8)	0.76
Post neonatal [D28-D364]	16,852 (31.8)	1.15
Sex		
Male	29,902 (56.3)	4.00
Female	23,175 (43.7)	3.25

Table 1: Infant deaths registered in France (2001–2019).

Sources : ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/mortalite-infantile/

Vaccination de la femme enceinte

Une idée ancienne remise au goût du jour



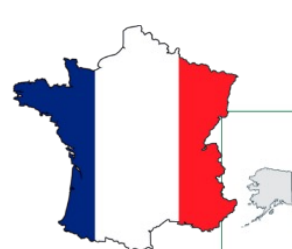
- Tétanos
- Grippe
- Coqueluche
- Covid
- RSV
- SG B

Figure 2. The history of maternal immunization [12]. Abbreviations: ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; FDA, US Food and Drug Administration; GBS, group B *Streptococcus*; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; MI, maternal immunization; MNTE, maternal neonatal tetanus elimination; RSV, respiratory syncytial virus; Tdap, reduced-dose tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine; WHO, World Health Organization.

Vaccinations recommandées en France pendant la grossesse



World Health Organization



2012

Grippe saisonnière

2015



2020

Covid-19

2020



2023

Coqueluche

2015



2012





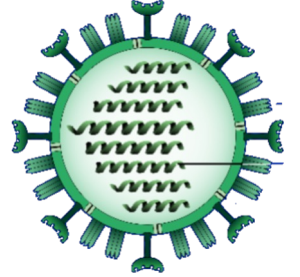
Je suis enceinte, dois je me faire vacciner ? Pourquoi?

Vaccin	Mère	Fœtus	TJN
Grippe	+++	++	+
Coqueluche	+	/	+++++
Covid	++	++	+/-
VRS	+?	?	+++++
Strepto B	+	+++++ (Nné)	++

Offre triple play : mère-fœtus-enfant

TJN : très jeune nourrisson (0- 6 mois)

Pourquoi vacciner la femme enceinte contre la grippe?



Risque + élevé de grippe sévère chez la femme enceinte hospitalisations et décès

Infection grippale pdt la grossesse associée à risque fœtal : mort fœtale, RCIU, prématurité....

NRS trop jeunes pour être vaccinés: les + à risque d'hospitalisation, de CS aux URG → **Taux proche des >65ans**

3 essais contrôlés randomisés et +sieurs études observationnelles → vaccination protège mère **(EV 35-70%)** et NRS < 6 mois **(EV 35-70%)**

Quelques études observationnelles → réduction du taux de morts fœtales **(50%)**, RCIU **(37%)** et prématurité **(37-60%)** par la vaccination

Vaccination des femmes enceintes protéger le nouveau-né

Coqueluche



HAS 12 avril 2022



12 mois

Cal Vac : 2023

Aux femmes enceintes à chaque grossesse:

- dès le 2^e trimestre, idéalement entre 20 et 36 SA pour profiter du transfert transplacentaire actif des AC.
- mais aussi après 36 SA.
- une femme ayant été vaccinée contre la coqueluche avant sa grossesse doit également être vaccinée pendant la grossesse



Vaccination des femmes enceintes : Coqueluche. Une efficacité qui ne souffre d'aucun doute

La vaccination dtcaP maternelle peut prévenir chez les nourrissons < 3 mois :



69 à 91% des cas d'infection



Jusqu'à 90,5% des hospitalisations

Pertussis disease

VE until <2 months of age	adjusted VE (95% CI)
UK, Amirthalingam 2014*	90 (82-95)
UK, Amirthalingam 2016*	90 (86-93)
UK, Dabrera, 2015	93 (81-97)
US, Baxter 2017	91.4 (19.5-99.1)
US, Skoff 2017 3rd trimester	77.7 (48.3-90.4)
US, Skoff 2017 1st or 2nd trimester	64.3 (-13.8-88.8)

VE until <3 months of age

Australia, Saul 2018	69 (13-89)
UK, Amirthalingam 2014*	91 (84-95)
UK, Amirthalingam 2016*	91 (88-94)
Spain, Bellido-Blasco 2017	90.9 (56.6-98.1)

VE until <6 months of age

Australia, Saul 2018	39 (-12-66)
US, Becker-Dreps 2018	46 (6-69)

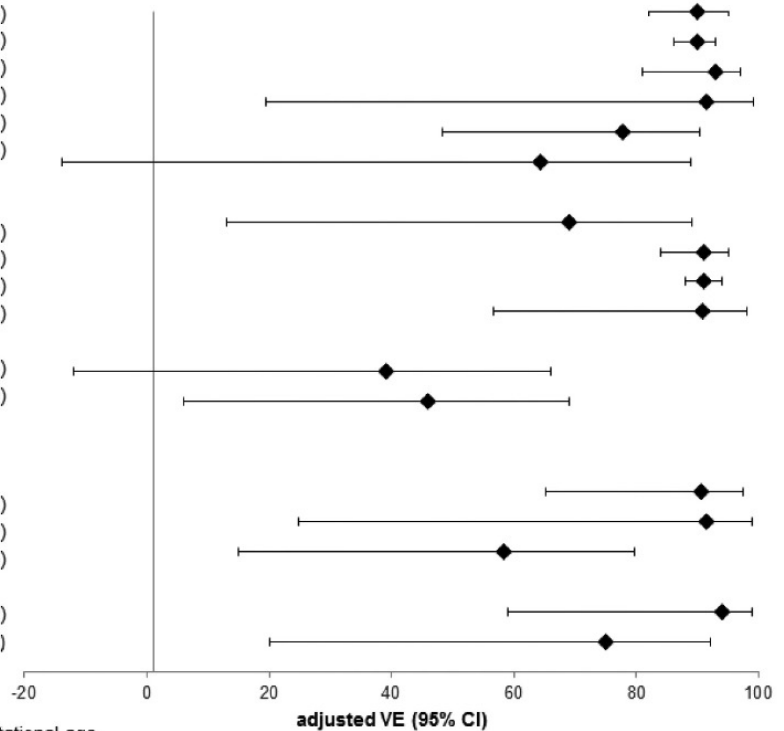
Pertussis-related hospitalizations

VE until <2 months of age

US, Skoff 2017 3rd trimester	90.5 (65.2-97.4)
US, Skoff 2017 1st or 2nd trimester	91.4 (27.8-99.0)
US, Winter 2017	58.3 (14.9-79.6)

VE until <6 months of age

Australia, Saul 2018	94 (59-99)
US, Becker-Dreps 2018	75 (20-92)

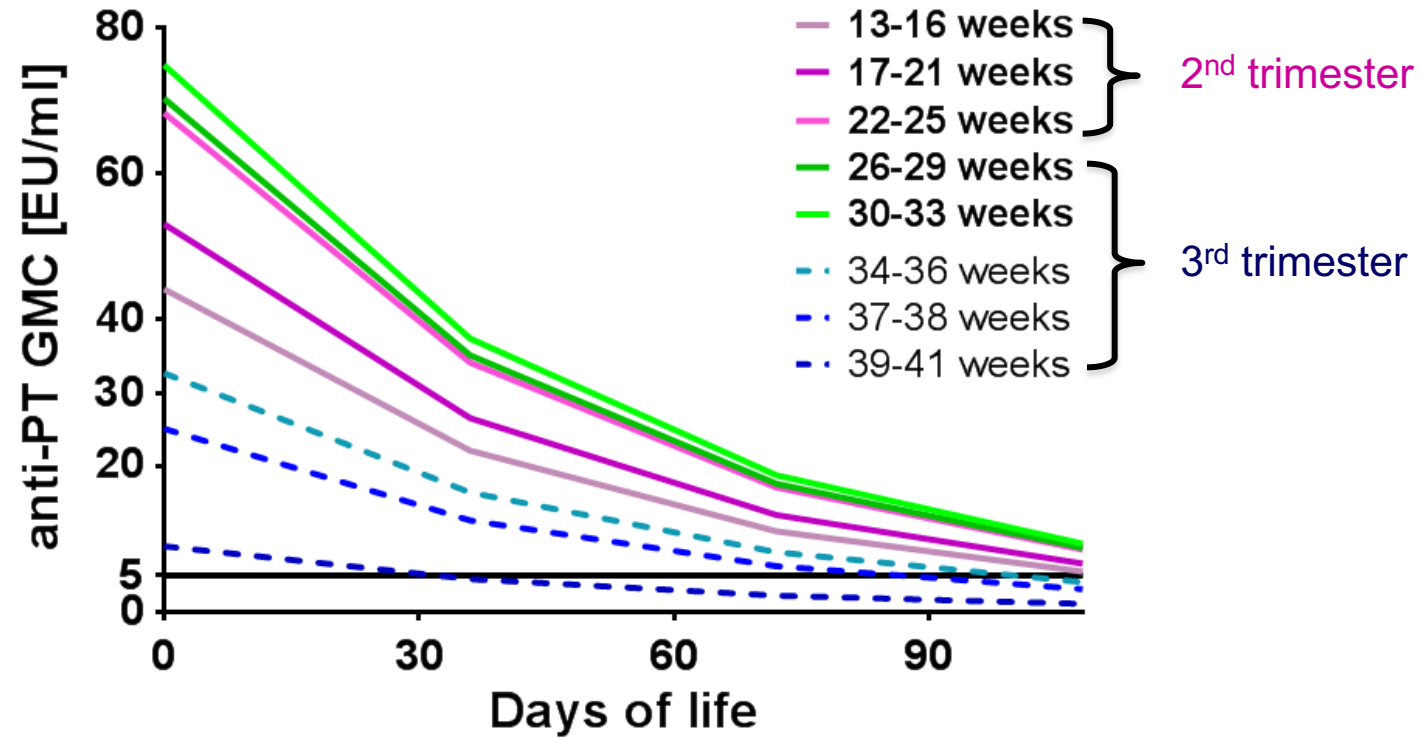


Adjusted variables included sex, geographical area, gestational age, birth period, number of DTaP doses, delivery hospital, race, breastfeeding, household size



<https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1791092>

Influence of gestational age at vaccination



-> Optimal neonatal antibody GMCs /seropositivity rates are elicited between GW17 and 33

COVID et grossesse

- Hospitalisation + fréquente si Covid à T2 ou T3
- ✓ Risque de USI 3% (RR 3,8)
- ✓ Risque d'intubation (RR 15,2)
- ✓ Risque de pneumonie (RR 23,5) = 1 sur 5 FE
- ✓ Risque thromboembolique (RR 5.5)
- ✓ Risque de mort maternelle (RR 7,7)

+ de césariennes parfois dès 24 SA pour pouvoir ventiler la mère
+ de pré-éclampsie
+ de prématurité (RR 1,7)
+ d'hospitalisations en USIN (RR 1,8)

Risque augmenté
si FDR de Covid
grave:
diabète, obésité,
HTA, âge > 35 ans

La vaccination de la femme enceinte : la question de la tolérance

- Surveillance très attentive (signaux)
 - Femme (grossesse et accouchement) ; fœtus et nouveau-né (prématurité, malformations...)
 - Répétitions des doses, combinaisons, associations...
- Études et recul
 - Plus de 10 années pour certains vaccins (grippe, coqueluche)
 - Plusieurs millions de grossesses et accouchements
 - Centaines d'études analysées, dizaines exploitables (revues et méta-analyses^{1,2})
 - Global : aucun d'EI sévère
 - Rares signaux (études isolées, données non confirmées, biais statistiques...)
- Perspectives
 - Critères et définitions de cas ; projet GAIA³
 - Études prospectives en population

1. Gilles ML et al. Hum Vaccin Immunother 2019

2. d'Heilly C et al. Infect Dis Ther 2019

3. Jones CE et al. Vaccine 2016

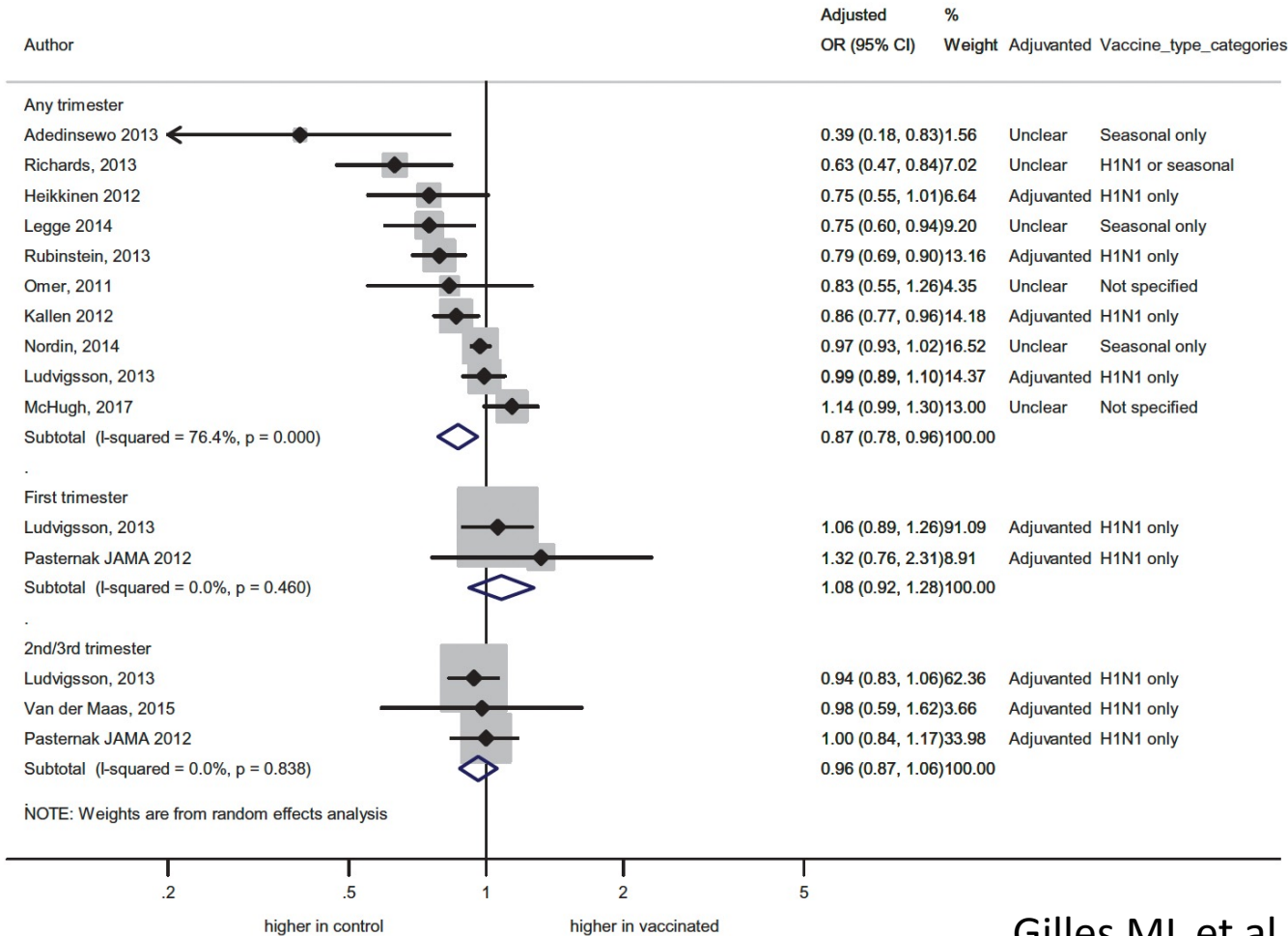
Bonne tolérance de la vaccination grippe chez la femme enceinte

Preterm birth

26 études

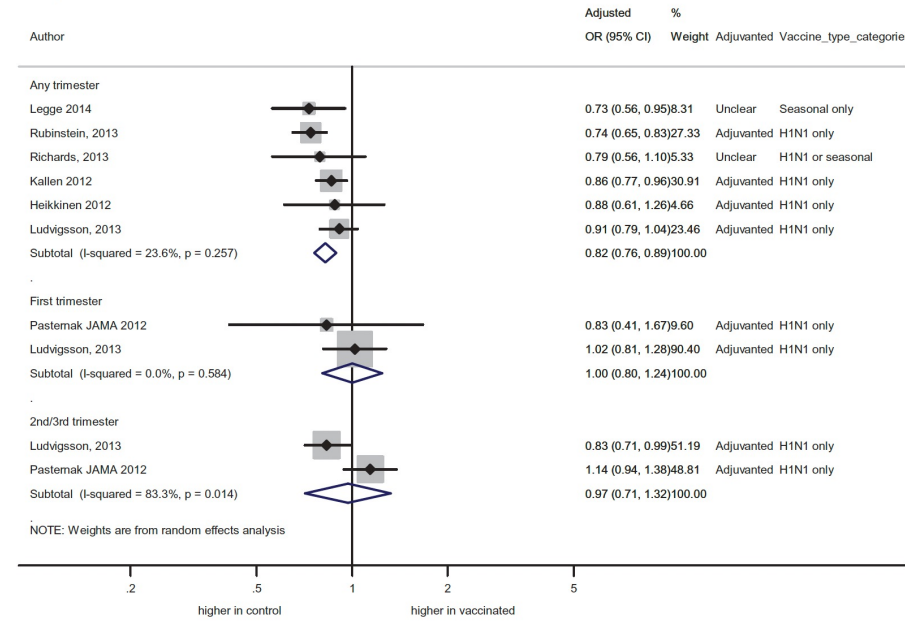
Adjusted OR of outcome

184.305 grossesses



Low birth weight
Adjusted OR of outcome

12 études
84.314 grossesses

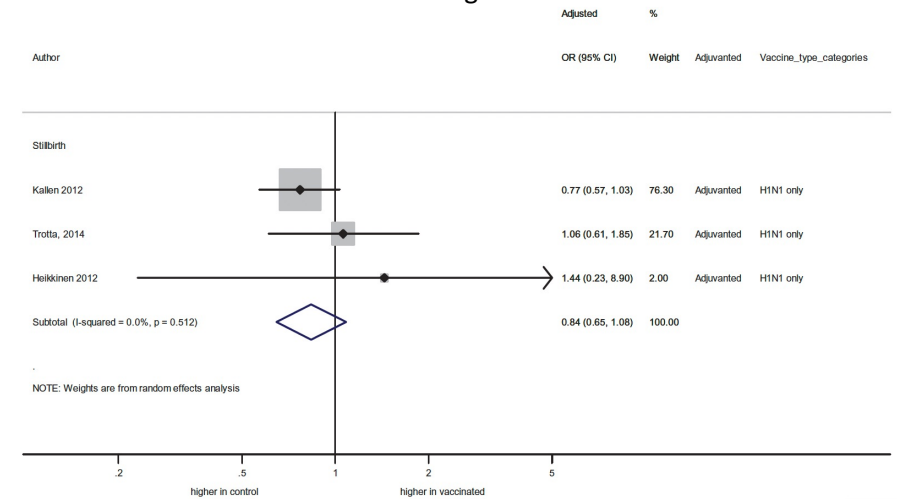


Fetal death

Adjusted OR of outcome

20 études

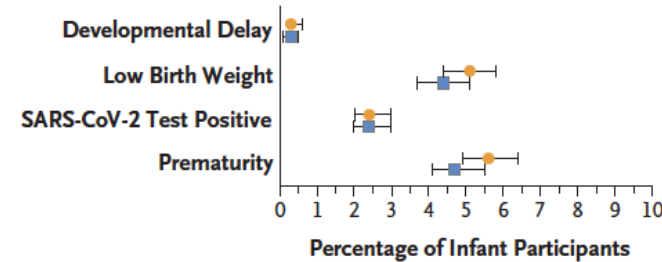
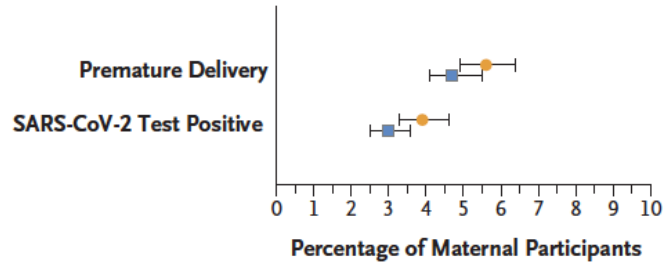
152.713 grossesses



Tolérance de la vaccination VRS de la femme enceinte (Abrysvo®)

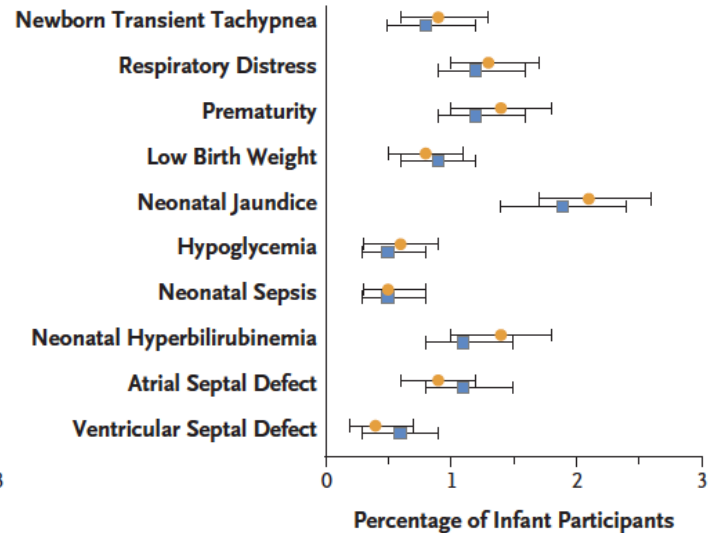
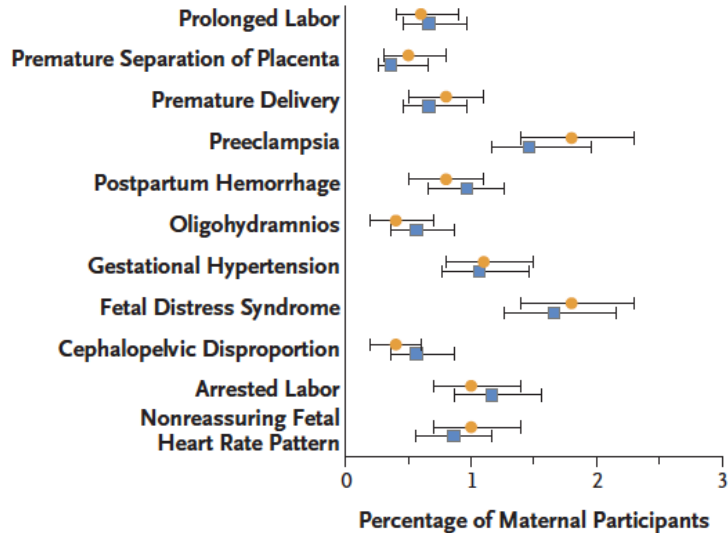
B Adverse Events of Special Interest

● RSVpreF vaccine (maternal participants, N=3682; infant participants, N=3568) ■ Placebo (maternal participants, N=3675; infant participants, N=3558)



C Serious Adverse Events

● RSVpreF vaccine (maternal participants, N=3682; infant participants, N=3568) ■ Placebo (maternal participants, N=3675; infant participants, N=3558)



La vaccination de la femme enceinte: la question de l'acceptabilité. Le comportement vaccinal est le résultat d'une décision complexe

- Facteurs psycho-sociaux
 - Âge: 18-24 ans < 31-35 ans
 - Niveau d'éducation
 - Région de naissance
- Attitude d'attente et de réflexion
 - Importance de la vaccination, maladies potentiellement sévères pour l'enfant
 - Soignant convaincu et convaincant
 - Avis de la famille, des amis
 - Protection de l'enfant pendant ses premières semaines de vie (85%)
 - « Norme morale » : « c'est de ma responsabilité d'accepter ces vaccins »
- Barrières pratiques d'organisation
 - Produits disponibles à la maternité

Vaccination des femmes enceintes

Grippe

COUVERTURE VACCINALE CONTRE LA GRIPPE DES FEMMES ENCEINTES, PROPOSITIONS DE VACCINATION ET ÉTUDE DES DÉTERMINANTS, FRANCE MÉTROPOLITAINE, 2019-2021

// INFLUENZA VACCINATION COVERAGE IN PREGNANT WOMEN, VACCINATION PROPOSALS AND STUDY OF DETERMINANTS, METROPOLITAN FRANCE 2019-2021

5 septembre 2023 | BEH 17

Objectif : Couverture vaccinale 75%

Couverture déclarée (n=731 femmes avec au moins un enfant) : 21,1% [17,9-24,8]

Information sur la recommandation : 92% [85,8-95,7]

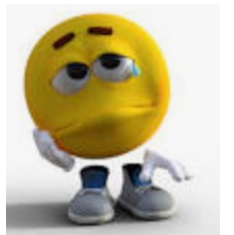
Proposition de vaccination : 36,7% [32,8-41]

Enquête Nationale Périnatale

Résultats de l'édition 2021

En 2016 : Couverture vaccinale femme enceinte 7,4%

Saison 2020-21 : 30,4 % des femmes ont été vaccinées, soit une très forte augmentation comparativement à 2016



Couvertures vaccinales Coqueluche Femme enceinte

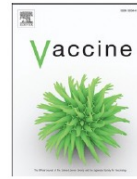
- Ventes GERS
- Données d'IQVIA : poids des sage-femmes et des gynécologues
≠ ventes du Q2 2023 vs le Q1 2022
- Division par le nombre de naissances sur la période
- Limites : à qui est destinée la prescription
 - papa (stratégie cocooning) ?
 - future maman ?

Q2 2023



Estimation : 16,1% de couverture vaccinale





Maternal vaccination provision in NHS maternity trusts across England

Emma C. Anderson^{a,b,*}, Peter S. Blair^a, Adam Finn^a, Jenny Ingram^a, Gayatri Amirthalingam^c,
Christie Cabral^b

^a Centre for Academic Child Health, Bristol Medical School: Population Sciences, University of Bristol, Canynge Hall, Third Floor, 39 Whatley Road, Bristol BS8 2PS, United Kingdom

^b NIHR Health Protection Research Unit in Behavioural Science and Evaluation, University of Bristol, Oakfield House, Oakfield Grove, Bristol BS8 2BN, United Kingdom

^c UK Health Security Agency, Nobel House, 17 Smith Square, London SW1P 3JR, United Kingdom

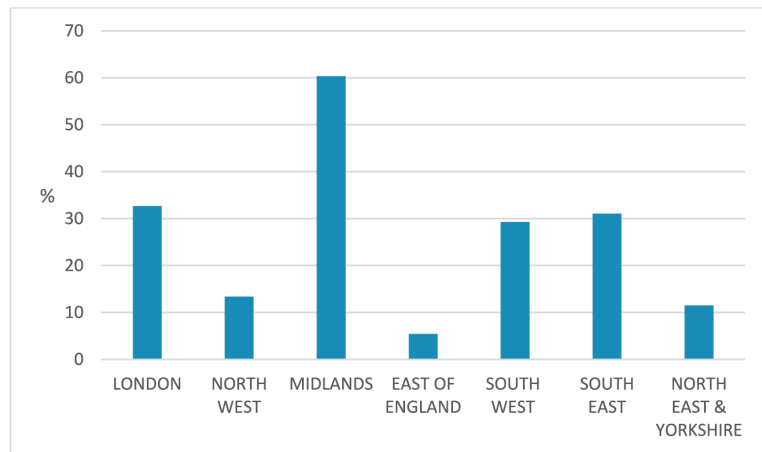
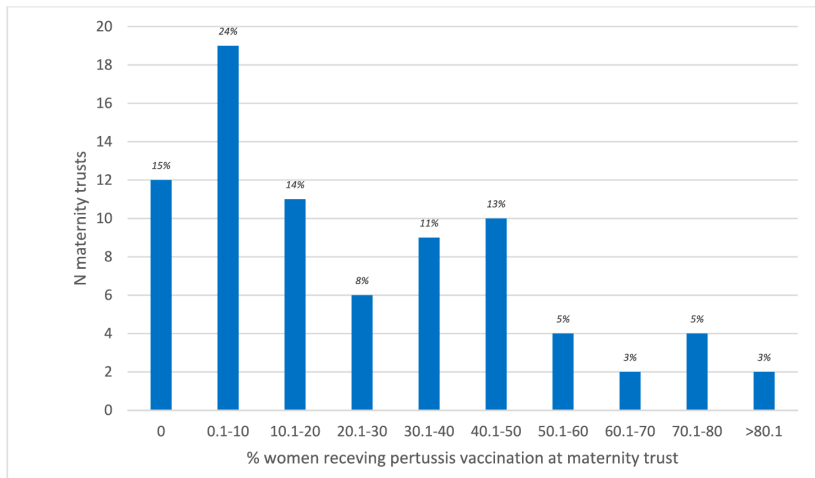
- 2010: Recommandation du vaccin grippe pour les femmes enceintes
- 2012: Recommandation du vaccin coqueluche pour les femmes enceintes
- 2016: *Maternity trusts* offrent la vaccination coqueluche dans les soins primaires
- 2021: Recommandation du vaccin Covid-19 pour les femmes enceintes

trimester of all pregnancies. It has been available via primary care since 2012, and in 2016 the UK additionally began to roll out national commissioning of National Health Service (NHS) maternity services (in the UK these are secondary care services based from a trust of one or more hospitals providing women's maternity care) to deliver the

Maternal vaccination provision in NHS maternity trusts across England

Emma C. Anderson^{a,b,c}, Peter S. Blair^a, Adam Finn^a, Jenny Ingram^a, Gayatri Amirthalingam^c, Christie Cabral^b

^a Centre for Academic Child Health, Bristol Medical School: Population Sciences, University of Bristol, Caryage Hall, Third Floor, 39 Whatley Road, Bristol BS0 2PS, United Kingdom
^b NIHR Health Protection Research Unit in Behavioural Science and Evaluation, University of Bristol, Oakfield House, Oakfield Grove, Bristol BS0 2BN, United Kingdom
^c UK Health Security Agency, Nobel House, 17 Smith Square, London SW1P 3JR, United Kingdom



Results: Twelve NHS commissioners participated (from 13/06/22 to 31/03/23) providing data for 120 (of a total 124) maternity trusts across England. All 120 (100%) trusts were commissioned to deliver influenza, and 107 (89%) to deliver pertussis vaccinations, though not all actually administered the vaccines; 29% offered Covid-19

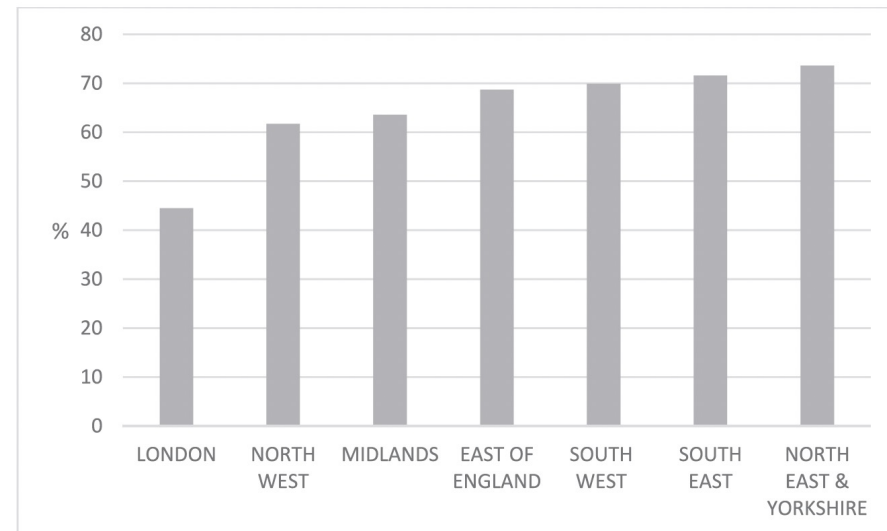
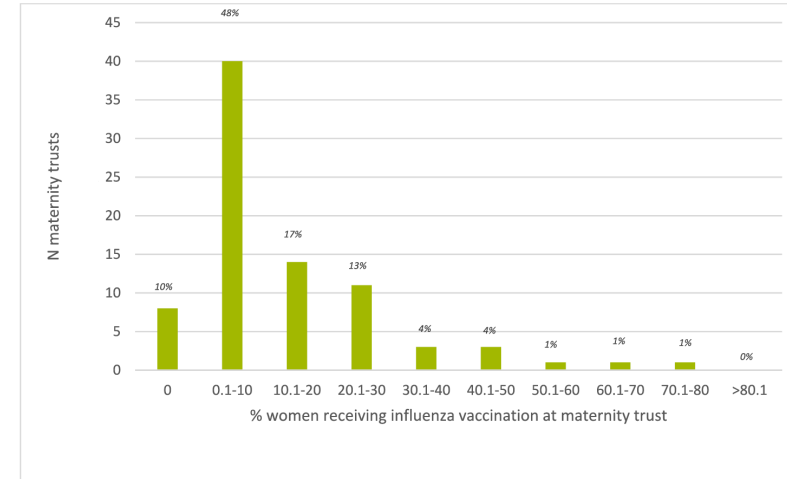


Fig. 3. Maternal pertussis vaccination by maternity trusts 2021–2022, by broad NHS commissioning region: % numerator = number of pertussis vaccines administered by maternity trusts; denominator = annual births (NHS digital) per trust, both aggregated by region. Trusts with missing data excluded.

Fig. 4. Overall maternal pertussis vaccination rates 2021–22, by broad NHS commissioning region (UKHSA) % numerator = total pertussis vaccinations given in primary care, maternity trust or elsewhere, recorded in primary care records; denominator = all live births in region. Data published by UKHSA [18].

Vaccination des femmes enceintes: Covid-19 Couverture vaccinale

- Plus de risque de développer une forme grave de la maladie
- Et plus d'accouchement prématuré
- 35 ans et +
- Co-morbidité

Toujours vrai ?



Les taux de vaccination COVID 19 des femmes enceintes avec au moins 1 dose étaient en mars 2022 de 70% (Saison 2022-23 ?)



DATE : 15/09/2023

RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2023-17

TITRE : CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE LE COVID-19 A L'AUTOMNE 2023



Saison 2023-24?

Vaccination des femmes enceintes : couverture vaccinale

Certains font mieux que d'autres



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Vaccine 40 (2022) 3455–3460

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Couverture vaccinale chez les femmes enceintes contre la grippe et la coqueluche
Vaccination Grippe 2010
Vaccination Coqueluche 2013

Vaccination	Grippe	Coqueluche
Anténatal	49,8 %	86,2 %
Réalisée au 2eT		36,2 %
Réalisée au 3eT		63,8 %
Non proposée	8,9 %	1,7 %
Refusée	26,6 %	8 %

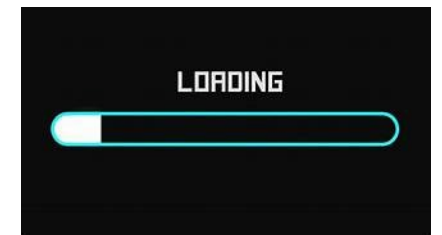


Un vaccin est nécessaire d'urgence pour prévenir les infections mortelles à streptocoques du groupe B

Bactérie quasi sans danger pour la plupart des femmes enceintes qui en sont porteuses
- 20 millions de femmes enceintes/an

Au cours de la grossesse et chez le très jeune nourrisson

- un demi million de naissances prématurés par an
- 100 000 décès
- impact de l'antibioprophylaxie
 - Diminution des INBP
 - INB tardive ?
 - Effet collatéraux
 - Antibiorésistance ?
 - Impact sur le microbiote du nouveau-né
- Plusieurs vaccins candidats contre les SGB sont en cours de développement, mais aucun n'est encore disponible.



« *Every Country, Every Family : Group B Streptococcal Disease Worldwide.* »

Conclusion : *Qui mieux que la mère pour protéger son enfant?*



"Dieu ne pouvait être partout alors il a créé la mère"

Proverbe yiddish



Rôle de la sage-femme, de l'obstétricien, du MG, du pédiatre:
Femme enceinte en consultation:
Proposer/ Prescrire / Vacciner

La vaccination de la femme enceinte : nouveau pivot du calendrier vaccinal ?

- Oui
 - Solution qui manquait pour répondre à la problématique de la protection précoce et du gap de vulnérabilité,
 - Efficacité démontrée et tolérance rassurante.
- Mais
 - Le véritable enjeu est l'acceptabilité,
 - Concurrence désormais avec les anticorps monoclonaux (VRS),
 - Ou complémentarité ?
- Les stratégies choisies seront variables selon les pays