

Vaccination des femmes enceintes contre la grippe: l'impact

Daniel Floret

Université Claude Bernard Lyon1

Conflits d'intérêt

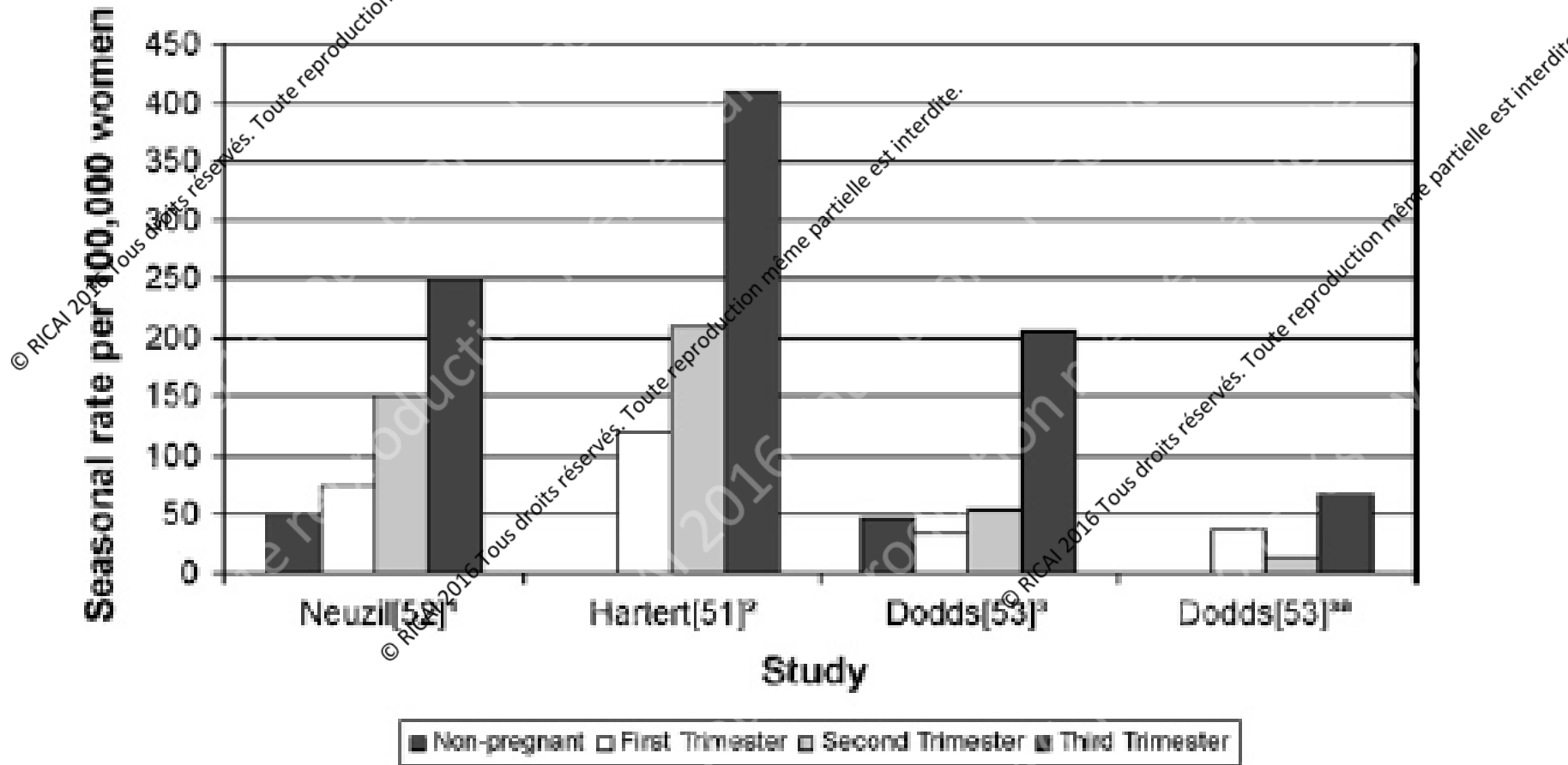
- Ancien président du CTV (2007- 2016)
- DPI consultable sur www.hcsp.fr
- Président (bénévole) du Groupe d'Etude en Préventologie (structure d'expertise de Mesvaccins.net)

Rationnel: protéger les femmes enceintes de la grippe et de ses conséquences

- La grossesse est identifiée comme un facteur de gravité de la grippe, même en l'absence de comorbidités (*Neuzil 2001; Irving 2001; Dodds 2007*), même si une surmortalité des femmes enceintes n'est enregistrée que lors des pandémies

De même, le risque de mort foetale ou de prématurité n'a été documenté que lors des pandémies, mais des études ont montré une augmentation des avortements lors des épidémies de grippe saisonnière (*Anselem O; Presse Med 2013*)

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

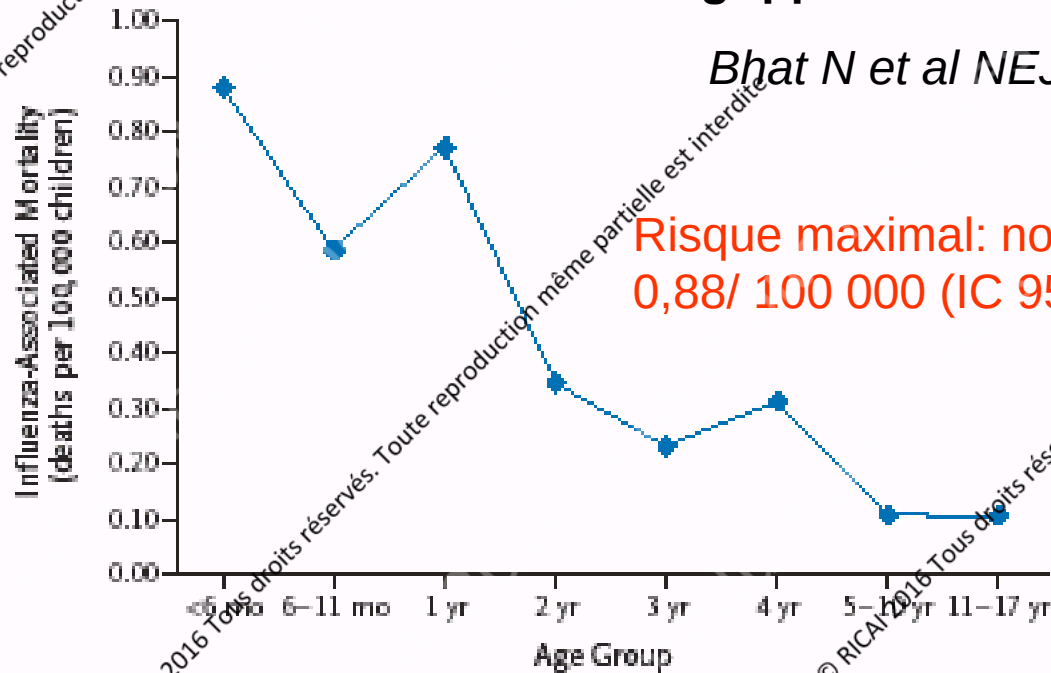


D'après Skowronski DM & al. Vaccine 2009.03.79

Rationnel: protéger de la grippe les nourrissons < 6 mois

Mortalité liée à la grippe en fonction de l'âge

Bhat N et al NEJM 2005



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

Anticorps maternels transmis
Protection indirecte (cocooning)

Rationnel: les femmes enceintes répondent aux vaccins grippaux

IMMUNOGENICITY OF MODERN SEASONAL INACTIVATED INFLUENZA VACCINE (IIV) IN PREGNANT WOMEN

Steinhoff et al. (22), Zaman et al. (21)	Seasonal IIV 2004	340 pregnant Bangladeshi women in the third trimester	HI titers pre- and post-vaccination. Influenza disease endpoints	Seroprotection for H1N1 88%, H3N2 98%, and B 45%. Ratio of maternal to infant titers at delivery ranged from 0.7 to 1.7	High rates of seroconversion and seroprotection following IIV in pregnant women. Reduction in febrile respiratory illness in mothers. Reduction in laboratory-confirmed influenza in infants
Sperling et al. (29)	Seasonal IIV 2006-2010 and H1N1 vaccination 2009-2010	239 pregnant women (73 first, 183 second, 142 third trimester, 73 immediately postpartum, 36 weeks postpartum)	HI Titers pre- and post-vaccination to influenza A strains IgG subtyping pre- and post-vaccination	Seroprotection for H3N2 varied from 65 to 96% and between 75 and 98% for H1N1 strains.	No significant difference in seroprotection or seroconversion by trimester or postpartum. No differences in IgG subtype production in pregnancy vs. postpartum
Christian et al. (35)	Seasonal IIV, 2011-2012	28 pregnant women (average gestational age 28.4 weeks) and 28 non-pregnant women	Serum cytokines (prior to, 1, 2, and 3 days post-vaccination) and HI titers pre- and 1 month post-vaccination	Seroprotection rates in pregnant vs. control for H1N1 (89 vs. 85%), H3N2 (81 vs. 93%), and B (83 vs. 100%) were not statistically different. There were also no significant differences in seroconversion	High rates of seroprotection and seroconversion were observed in both groups. There was not a significant effect observed secondary to vaccination in the prior year. See text for a review of the cytokine responses
Schlaudecker et al. (31)	Seasonal IIV, 2011-2012	29 pregnant women, all trimesters, 22 non-pregnant women Greater than 96% of participants received vaccine in the prior year	HI titers pre- and post-vaccination	Seroprotection for H1N1 93-100%, H3N2 100%, B 58.6-66.5%. Post-vaccination H1N1 GMT 152.53 pregnant vs. 100.46 control, H3N2 GMT 142.0 pregnant vs. 241.0 control	No difference between pregnant and control groups in seroprotection, seroconversion, or fold increase. Significantly increased post-vaccination titers to H1N1 and H3N2 in control women
Madhi et al. (30)	Seasonal IIV, 2011-2012, 2012-2013	2116 pregnant women were enrolled, 1062 received IIV, and 1054 received placebo. All trimesters included. An HIV positive subset was included	HI titers pre-vaccination and 28-35 days post-vaccination. Multiple influenza disease endpoints evaluated	Seroprotection to H1N1 93.3%, H3N2 78.0%, and B 96%. Overall vaccine efficacy of preventing confirmed influenza 54.4%. Seroprotection in HIV-infected was 48.6% H3N2 and 68.6% H1N1, but vaccine efficacy was 70.6% in this subset	High levels of seroprotection for HIV-uninfected women post-vaccination. Decreased seroprotection in HIV-infected women but increased vaccine efficacy. Protection from laboratory-confirmed influenza in pregnant women and their infants
Kay et al. (16)	Seasonal IIV, 2012-2013	20 pregnant women, second and third trimesters, 18 non-pregnant women. Significantly fewer pregnant women had received the vaccination in the prior year	HI titers, VMN titers, and plasmablast identification pre- and post-vaccination	Seroprotection H1N1 100%, H3N2 94.4-100%, B 77.8-90.0%. HI and VMN titers were strongly correlated for each strain. Plasmablasts 1.32% pregnant vs. 0.46% control 7 days post-vaccination ($p = 0.03$)	No difference in post-vaccination titers in pregnant vs. control women. Increased fold-changes and decreased pre-vaccine titers in pregnant women. Possibly increased plasmablast induction in pregnant women

La vaccination grippale induit une réponse immune comparable à celle des femmes de même âge non enceintes, quel que soit le trimestre de grossesse

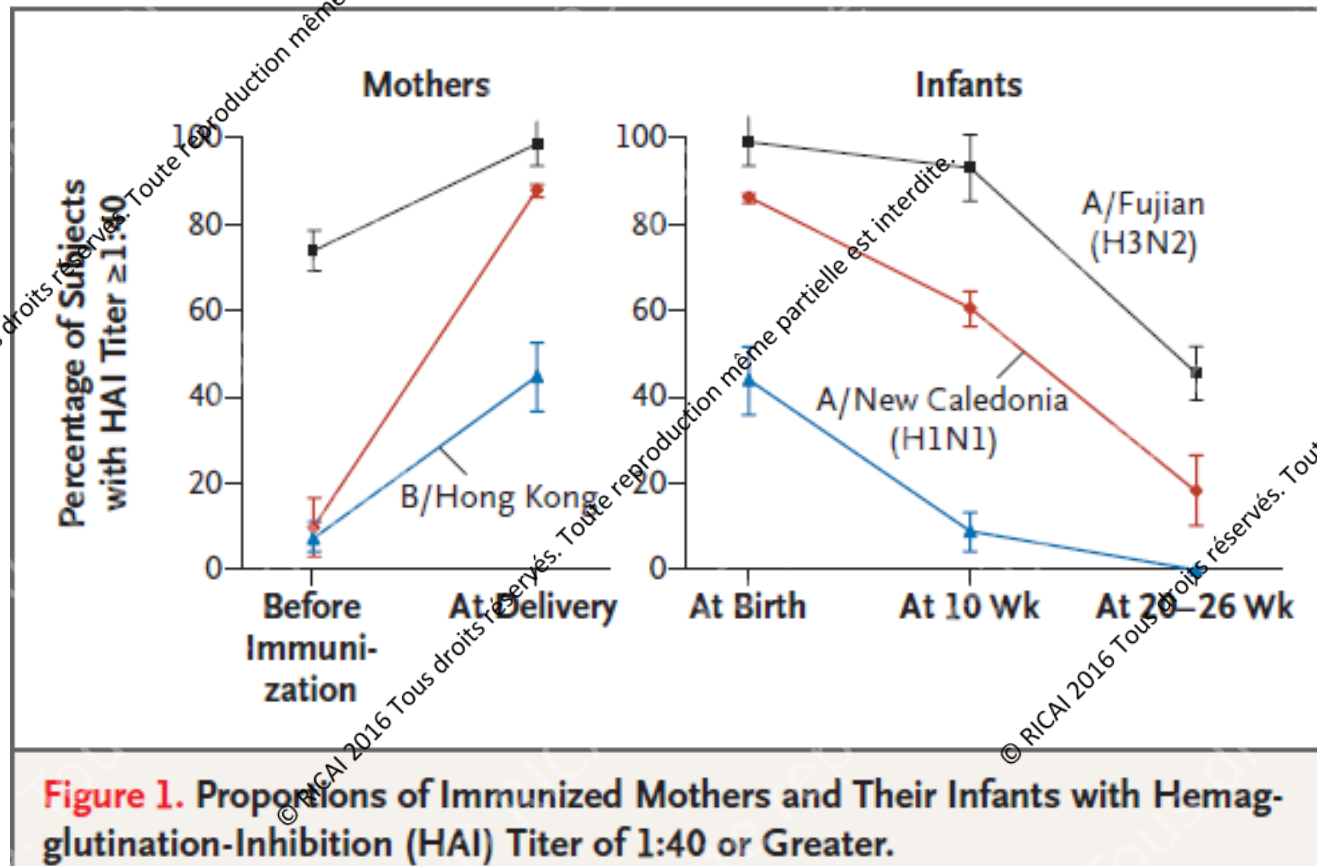
Kay AW and Elish CA (2015)

Immunogenicity and clinical efficacy of influenza vaccination in pregnancy.

Front. Immunol. 6:289.

doi: 10.3389/fimmu.2015.00289

Rationnel: les anticorps vaccinaux sont transmis de la mère à l'enfant



Sérums provenant de 311 mères vaccinées au 3^e trimestre et de 292 nourrissons

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

Qui vaccine contre la grippe les femmes enceintes en Europe?

- Recommended for all*
- Recommended for those with other medical conditions
- Not included or no recommendation

Seasonal influenza vaccination in Europe

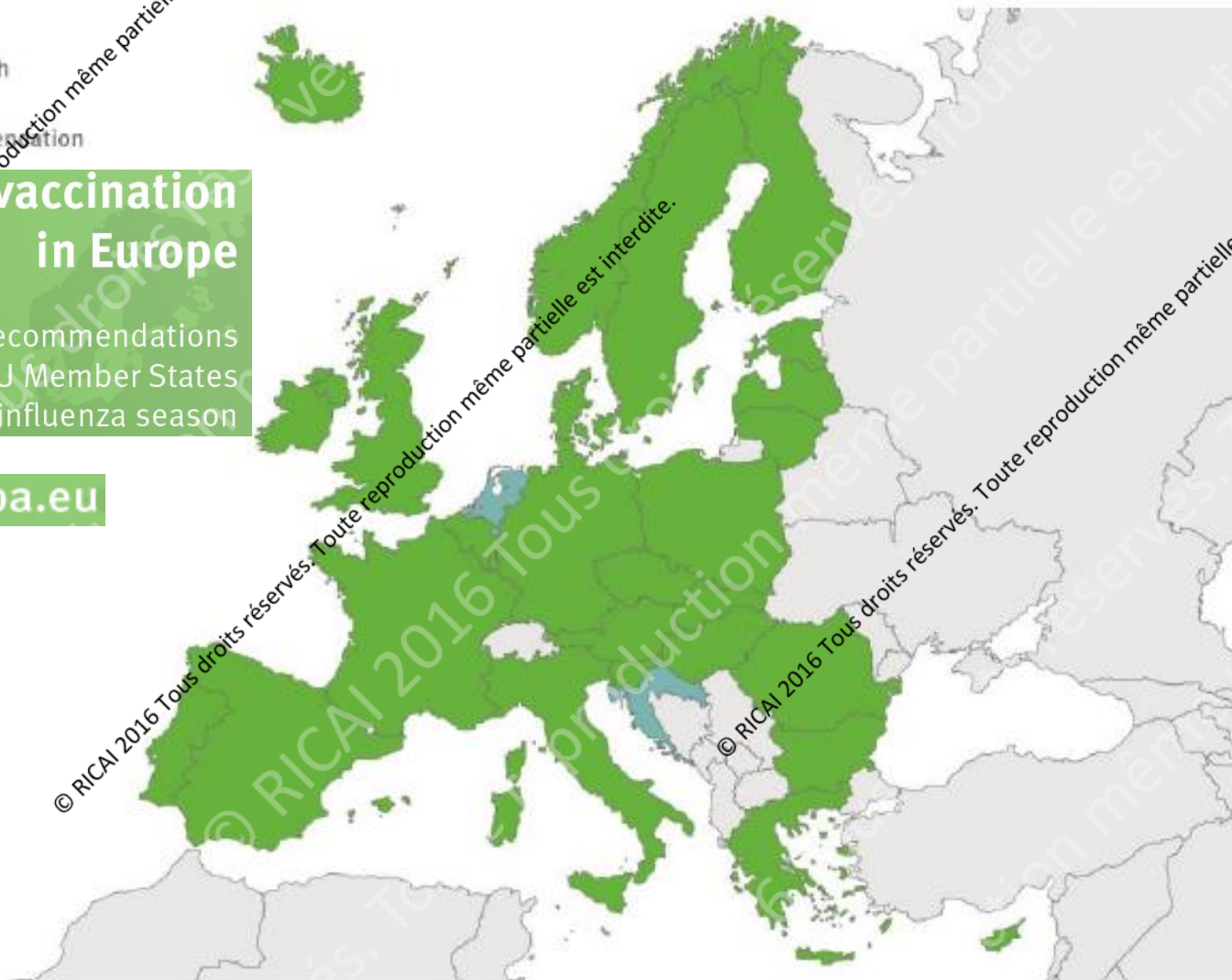
Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012–13 influenza season

© RICA 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.
www.ecdc.europa.eu



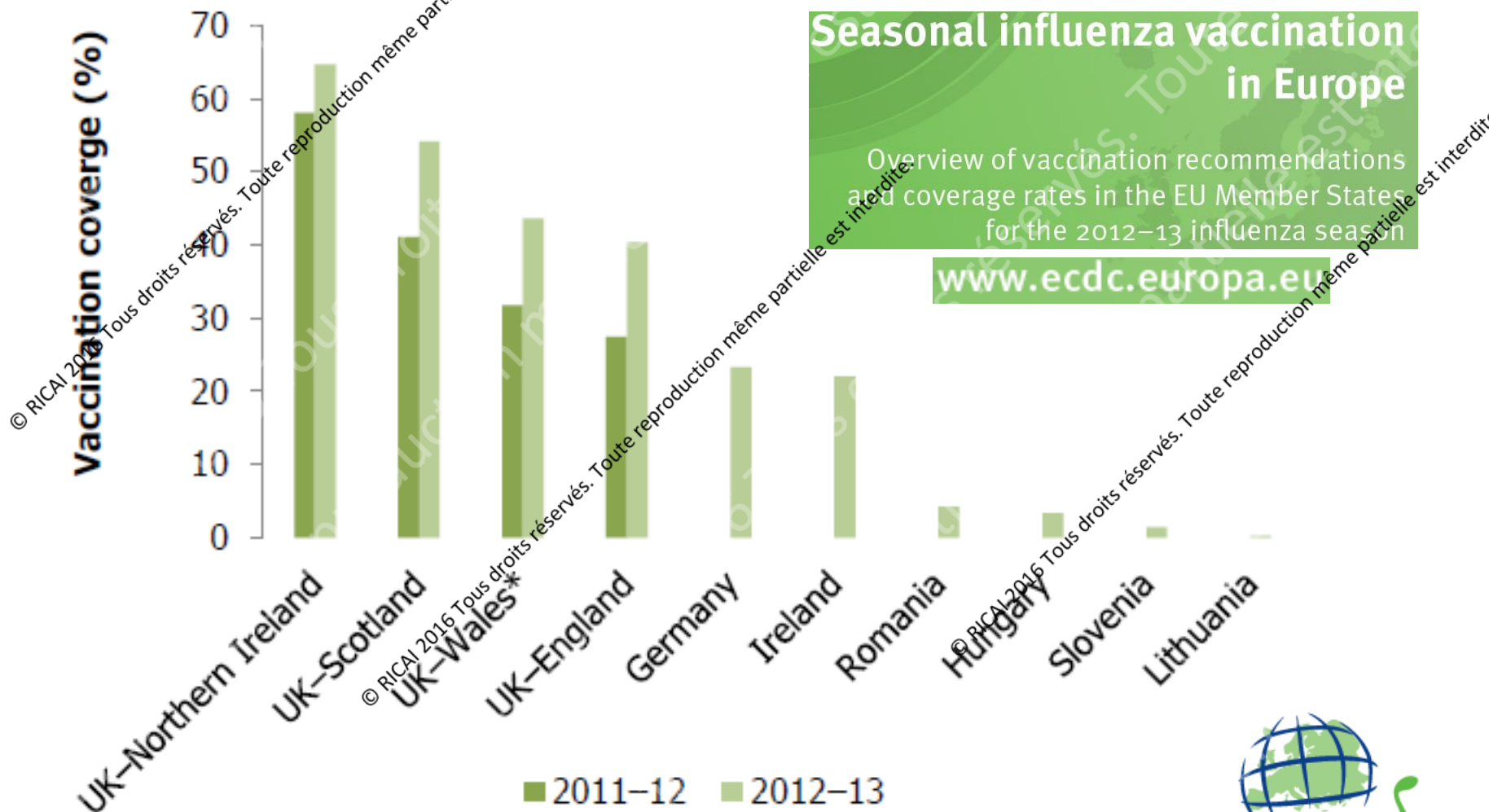
Non-visible countries

- Luxembourg
- Malta



Source: National seasonal influenza vaccination survey, March 2014

Avec quelles couvertures vaccinales?

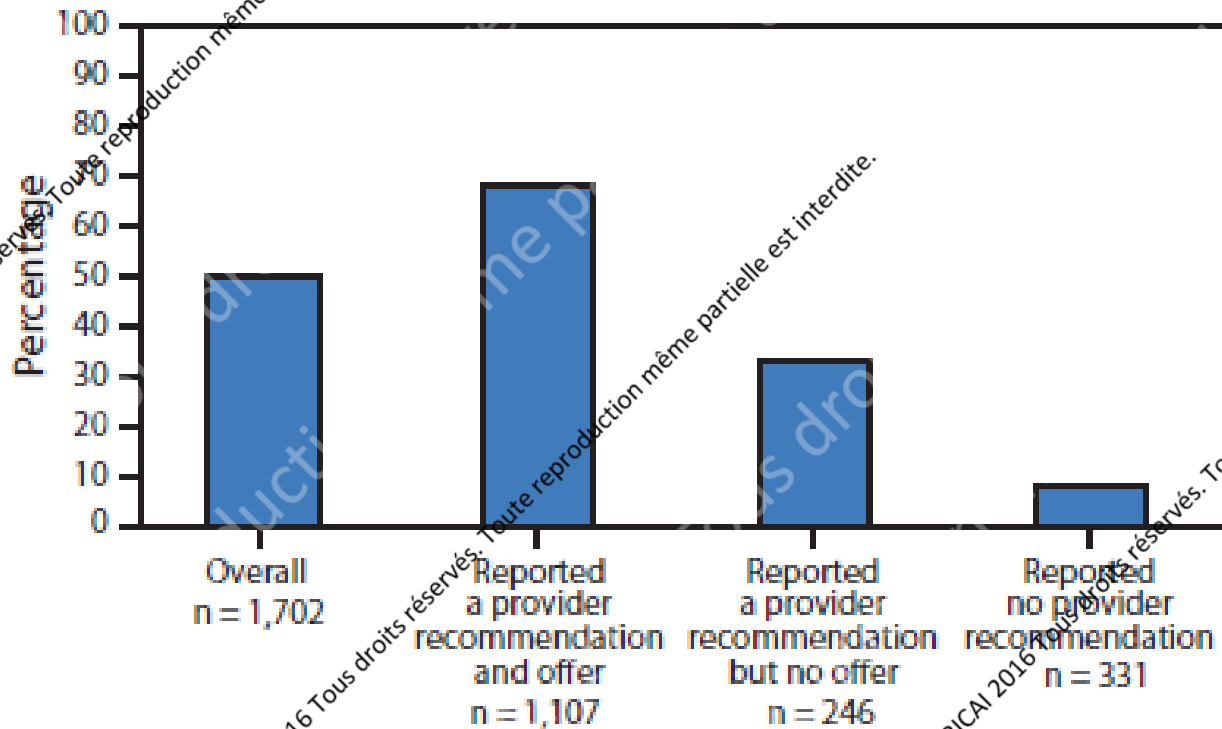


Source: National seasonal influenza vaccination survey, March 2014

Influenza Vaccination Coverage Among Pregnant Women — United States, 2014–15 Influenza Season

Ding H, & al

MMWR / September 18, 2015 / Vol. 64 / No. 36



2014- 2015: **50,3%** des femmes enceintes vaccinées durant ou avant le grossesse
(20% en 2008- 2009)

Les femmes à qui un PS a recommandé et proposé la vaccination sont
vaccinées à 67,9%

Et en France?

- Vaccination des femmes enceintes: pandémie (2009) généralisée en 2012 (*HCSP*. 16 février 2012.
<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=260>)
- CV 2009- 2010 et 2010- 2011 < 10% (*Privileggio L. & al. BMC PublicHealth 2013;13:246*)
- Vaccination pandémique 2009- 2010: CV
 - 23% (*Mereckiene J, & al.. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccination policies and coverage in Europe. Euro Surveill. 2012;17(4):pii=20064. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20064>*)
 - 22,7% (*Bone A, & al. Vaccine 2010, doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.096*)

Grippe saisonnière: 2 études récentes contradictoires

Vaccination of pregnant women in France[☆]

Vaccination de la femme enceinte en France

J. Gaudelus^{a,b}, A. Martinot^c, F. Denis^d, J.-P. Stahl^e, O. Chevaillier^f, T. Lery^g,
P. Pujol^{g,*}, R. Cohen^h

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 424–428

300 mères d'enfant < 12 mois

CV estimée (2014) 7%

**11% sensibilisées par un PS pour
une vaccination contre la grippe** (56% à
la vaccination en général)

**32% seraient prêtes à se faire vacciner
contre la grippe** si conseillé par un PS
(52% contre la coqueluche)

Influenza during pregnancy: Incidence, vaccination coverage and
attitudes toward vaccination in the French web-based cohort
G-GrippeNet **Loubet P, & al**

Vaccine 34 (2016) 2390–2396

153 femmes enceintes:
39% vaccinées avant ou pendant la
grossesse (saison 2014- 2015)

CV ajustée: 26% (20-34%)

Raisons pour ne pas se vacciner
risque pour l'enfant (23%)
pas proposé (16%)
inutile (16%)
risque pour elle (8%)

Raisons pour se faire vacciner
Appartenance groupe à risque (22%)
Protéger son enfant (21%)
Se protéger (11%)
Recommandation d'un PS (8%)

Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review)

Vaccination des femmes enceintes

Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C

- La Cochrane 2014 a exclu l'étude de Zaman (comparateur inadéquat!!!!)
- Effets estimés limités:
 - Vacciner 92 femmes enceintes (63- 201) pour éviter 1 cas d'ILI
 - Vacciner 27 femmes enceintes (18- 85) pour éviter 1 cas de grippe confirmée au laboratoire chez le nourrisson
 - L'administration des vaccins grippaux saisonniers n'entraîne pas de risque d'avortement ou de décès néonatal

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269.
DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub5.

Does influenza vaccination improve pregnancy outcome?

Methodological issues and research needs

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.041>

David A. Savitz^{a,b}, DeShayne B. Fell^c, Justin R. Ortiz^d, Niranjana Bhat^{e,*}

La vaccination contre la grippe

Est efficace pour prévenir la grippe des femmes enceintes
et des nourrissons durant les premiers mois

Ne pose pas de problèmes de sécurité

Mais il n'existe pas actuellement d'évidence solide que cette
vaccination réduit le risque d'issue défavorable de la grossesse
(mort fœtale, prématurité, retard de croissance)

Profil de sécurité du vaccin grippal chez la femme enceinte

- Pas de risque particulier lié à la vaccination des femmes enceintes contre la grippe saisonnière.
- Toutefois:
 - Aucune étude contrôlée (plus vrai aujourd'hui)
 - Le nombre de femmes incluses dans les études de cohorte ne dépasse pas 7500
 - Le nombre de femmes vaccinées durant le premier trimestre est < 750
- Les études réalisées durant la pandémie de 2009 ont confirmé la bonne tolérance des vaccins grippaux chez la femme enceinte, même avec adjuvant (*Tavarez F Vaccine 2011; 29: 58-65*)

Efficacité chez la mère: 3 RCT

- **Bengladesh** Zaman K et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1555-64: 316 couples mère- enfant. Vaccination TIV ou Pneumocoque, 3^o trimestre. EV ILI: 35,8% (3,7- 57,2)
- **Afrique du Sud** Mahdi SA, & al. *N Engl J Med* 2014; 371: 918- 31: 2116 femmes enceintes HIH – et 194 HIV+ TIV ou placebo. EV grippes confirmées:
 - Femmes HIV-: 50,4% (14,5- 71,2)
 - Femmes HIV+: $p = 0,03$
- **Mali** Tapia MD, & al. *Lancet ID* 2016; 16: 1026-35: 4193 femmes. TIV ou MCV. EV grippes confirmées: 70,3% (42,2- 85,8)

Efficacité chez la mère: études observationnelles

- **USA:** Thompson MG, & al. *Clin Infect Dis* 2014; 58:449–57. Etude cas/témoin: 2 saisons- 100 grippes/ 192 ILI grippe – et 200 témoins. EV 44% (5- 72) contre ILI grippe – et 53% (29- 72) contre non ILI
- **Australie:** Reagan AK, & al. *Vaccine* 2016; 34: 3649-56. Cohorte 34 701 femmes. EV passage aux urgences pour ILI: 71% RR 0,19 (0,05- 0,68). Hospitalisation pour ILI: 65% RR 0,35 (0,13- 0,97)

Efficacité chez le NRS: 3 RCT

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

N Engl J Med 2014;371:918-31.
DOI: 10.1056/NEJMoa1401480

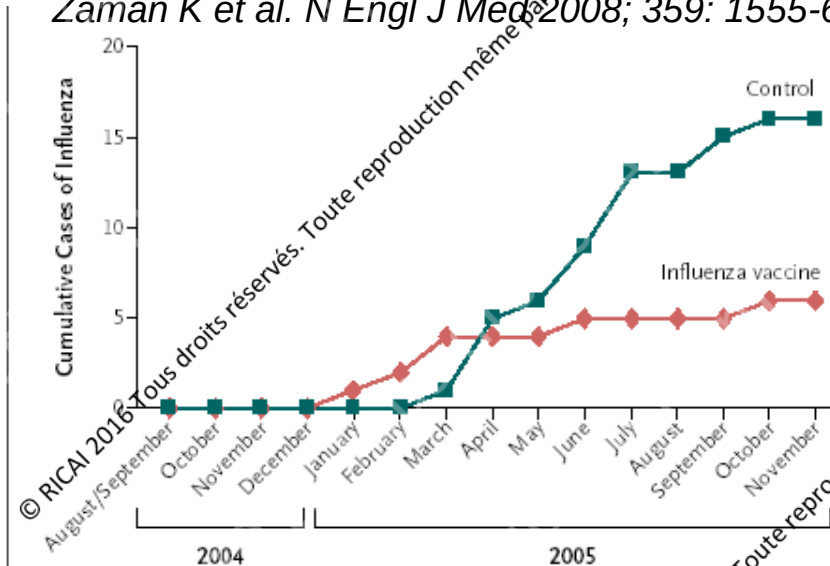
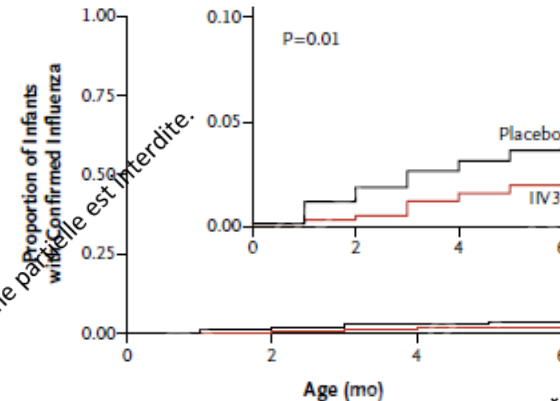


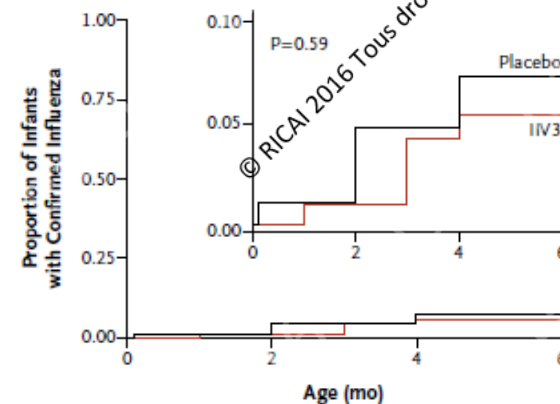
Figure 2. Cumulative Cases of Laboratory-Proven Influenza in Infants Whose Mothers Received Influenza Vaccine, as Compared with Control Subjects. Testing for influenza antigen was performed from December 2004 to November 2005.

B HIV-Uninfected Cohort, Infants



No. at Risk				
IIV3	1026	1004	981	897
Placebo	1023	993	960	873

D HIV-Infected Cohort, Infants



No. at Risk				
IIV3	100	93	86	68
Placebo	88	81	75	66

EV 48,8%
(11,6- 70,4)

VE 26,7%
P= 0,60

316 couples mère enfant, suivi 24 semaines

EV grippe confirmée: 62,8% (5-85,4)

EV infections respiratoires fébriles:

28,9% (6,9- 45,7)

EV consultations médicales:

42% (18,2- 58,8)

Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial

Milagritos D Tapia, Samba O Sow, Soubou Tamboura, Ibrahima Tégoué, Marcela F Pasetti, Mamoudou Kodio, Uma Onwuchekwa,

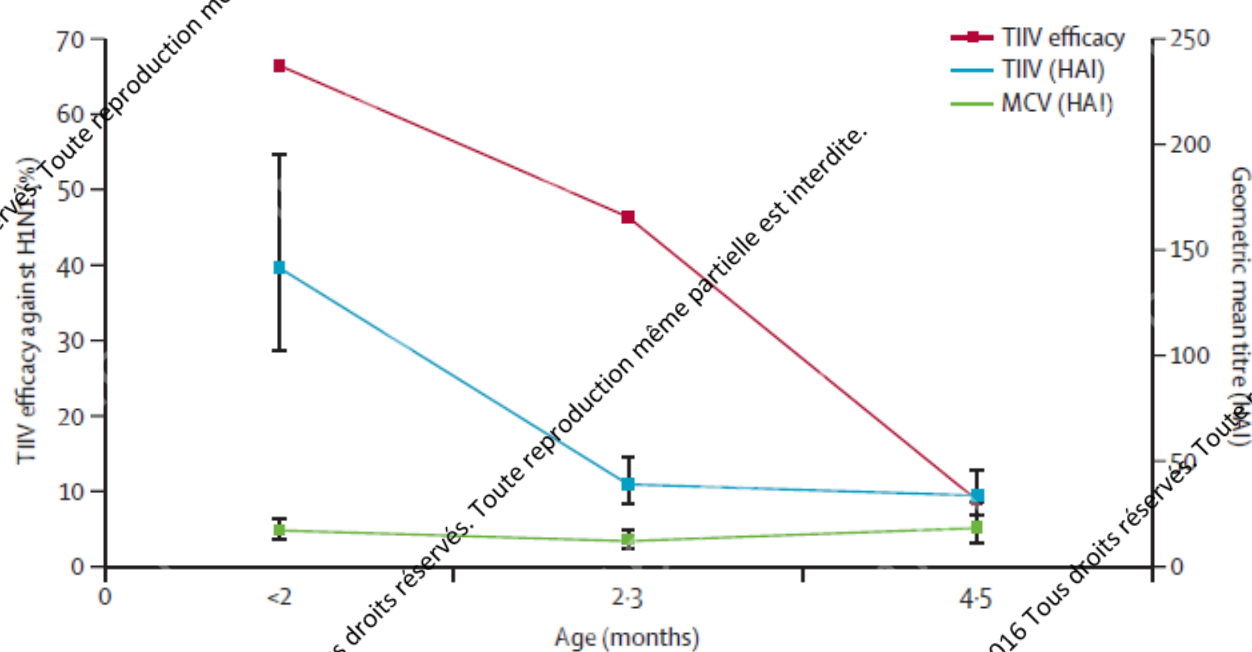
Lancet Infect Dis 2016

Published Online

May 31, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30054-8)

S1473-3099(16)30054-8



4193 femmes qui reçoivent soit un vaccin TIV, soit un vaccin MCV4 EV (grippe confirmée) sur 6 mois 33,1% (3,7- 53,9%) (ITT)
37,6% (7,6- 57,8) (per protocol)

Sur 4 mois: EV 67,9% (35,7- 85,3) ITT
70,2% (35,7- 87,6) per protocol

Etudes observationnelles

- Benowitz I, & al. *CID* 2010; 51: 1355- 61: cas témoin (NRS de mère vaccinée ou non vaccinée. EV à 6 mois (prévention hospitalisation pour grippe) **91,5%** (61,7- 98,1)
- Eick AA & al *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 104-11: cohorte (1169 enfants). EV à 6 mois (risque de survenue de la grippe confirmée) : **41%** RR: 0,59 (IC95 0,37- 0,9). EV (risque d'hospitalisation pour ILI): **39%** RR: 0,61 (IC95 0,45- 0,84)

Etudes observationnelles

- *Dabrera G, & al. Eurosurveillance 2014; 19 (45): 2-7.* UK 2013- 2014. EV à 6 mois: prévention de la grippe **71%** (24- 89%), prévention hospitalisation: **64%** (6- 86%)
- *Shakib JH, & al. Pediatrics. 2016 Jun;137(6). pii: e20152360. doi: 10.1542/peds.2015-2360.* Cohorte 249 387 enfants et 245 386 femmes CV **10%** (2005- 2014). EV à 6 mois
 - **ILI: 64%** RR 0,36 (0,26- 0,52)
 - **Grippe confirmée 70%** RR 0,30 (0,19- 0,46)
 - **Hospitalisation pour grippe: 81%** RR 0,19 (0,06- 0,6)

Cost-effectiveness of seasonal inactivated influenza vaccination among pregnant women

Jing Xu^{a,*}, Fangjun Zhou^a, Carrie Reed^b, Sandra S. Chaves^b, Mark Messonnier^a, Inkvu K. Kim^{b,c}

Vaccine 34 (2016) 3149–3155

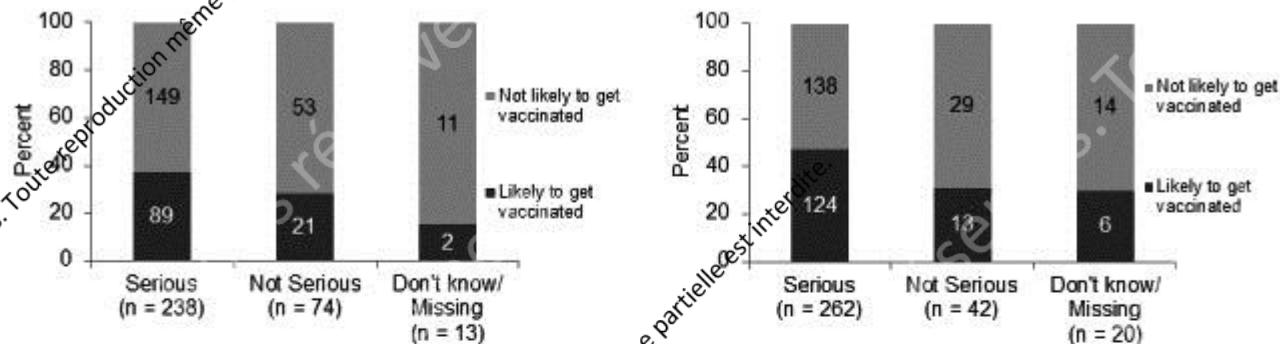
Base case results for vaccination strategy among pregnant women in the United States.

	Moderate (2010–2011)	Mild (2011–2012)	Moderately severe (2012–2013)
Mother			
Averted hospitalization	3100	1181	3626
Averted outpatient visits	46,668	20,528	114,211
Infants			
Averted hospitalization	1925	704	1609
Averted outpatient visits	33,972	12,929	41,769
Total			
Direct medical cost saved (US\$)	116,018,240	45,002,614	162,206,155
Indirect cost saved (US\$)	4,622,804	1,724,501	5,205,207
Societal cost saved (US\$)	120,641,044	46,727,115	167,411,362
Program cost (US\$)	77,600,368	77,600,368	77,600,368
Net savings/costs (US\$)	43,040,676	(30,873,253)	89,810,994
QALY saved	30,650	123	610
Cost per QALY saved	Cost-saving	250,689	Cost-saving

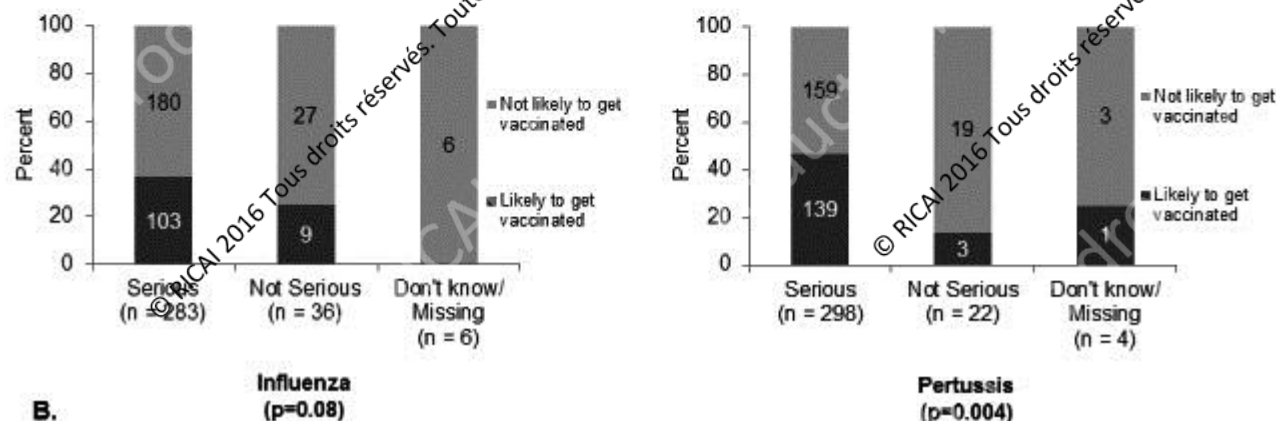
Hypothèses: CV 52,2%- EV femmes 73%, NRS< 6 mois: 63%

La vaccination est « cost saving » lors des épidémies modérément sévères (2012- 13) ou modérée (2010- 11) Elle n'est pas coût efficace lors des épidémies légères (2011-12)

Perception de la gravité de la grippe et de la coqueluche pendant la grossesse et intention de se faire vacciner



Perception de la gravité de la grippe et de la coqueluche dans les 6 premiers mois et intention de se faire vacciner



Un pourcentage significatif de femmes restent réticentes à se faire vacciner pendant la grossesse en dépit de la connaissance des risques liés à la maladie pour leur enfant et pour elles mêmes

En conclusion

- Il existe désormais des données robustes prouvant que la vaccination des femmes enceintes contre la grippe saisonnière
 - Les protège contre la grippe
 - Protège le nourrisson durant les 4-6 premiers mois de la vie
- Le problème est
 - De la motivation des PS à proposer cette vaccination
 - De l'acceptabilité de cette vaccination par les femmes, y compris après recommandation