

# Vaccination contre l'influenza durant la grossesse

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité clinique d'un vaccin contre l'influenza inactivé administré durant le troisième trimestre de la grossesse, versus vaccin anti-pneumococcique, pour la mère comme pour le nouveau-né ?
- **Contexte** Les jeunes enfants et les femmes enceintes courent plus de risques de présenter des complications sévères en cas d'influenza. Les anticorps maternels anti-influenza protègent le nouveau-né durant les premiers mois. Selon le Conseil Supérieur de la Santé<sup>1</sup>, le vaccin inactivé est recommandé chez les femmes enceintes. Ce vaccin inactivé n'est pas efficace avant l'âge de 2 ans<sup>2</sup> et aucune étude n'a été réalisée pour cette vaccination durant les 6 premiers mois de la vie. A ce jour, aucune RCT n'avait évalué le bénéfice d'une vaccination anti-influenza durant la grossesse en termes d'efficacité pour le nouveau-né.

**Analyse**  
B. Michiels

**Référence**  
Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.

## Population étudiée

- 340 femmes durant le dernier trimestre de leur grossesse ; âge moyen de 24,9 ans, 2ème grossesse en moyenne (écarts de 1 à 7)
- critères d'exclusion : maladie systémique, antécédent de complication de grossesse ou d'accouchement prématuré, avortement spontané ou médical, malformation congénitale, hypersensibilité au vaccin anti-pneumococcique ou anti-influenza, vaccination anti-influenza dans les 3 années précédentes.

## Protocole d'étude

- RCT en double aveugle avec **protocole factoriel**
- avant la naissance : soit (n=172) vaccin anti-influenza (Fluarix®) soit (n=168) vaccin anti-pneumococcique (Pneumovax®)
- après la naissance : administration des vaccins habituels à tous les nouveau-nés, y compris soit le vaccin anti-pneumococcique (Prevenar®) soit le vaccin anti-Hemophilus influenzae de type B (Hiberix®) ; publication séparée concernant la sécurité et l'immunogénicité de cette vaccination anti-pneumococcique chez la mère et chez l'enfant
- **analyse en intention de traiter.**

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : chez l'enfant, premier épisode d'influenza documenté (Rapid Influenza test sur frottis de gorge) avant l'âge de 24 semaines
- critère secondaire : chez l'enfant, syndrome clinique grippal confirmé par un clinicien et par antigène anti-influenza sur frottis de gorge
- critère secondaire : chez la mère et chez l'enfant : nombre d'infections respiratoires avec fièvre, épisodes de fièvre > 38°C, consultations pour infections respiratoires, épisodes de diarrhée.

## Résultats

- 92,9% des mères et enfants inclus (n = 2 x 316) suivis jusqu'au terme des 24 semaines postpartum
- 22/316 nouveau-nés avec influenza documenté : 6 dans le groupe intervention et 16 dans le groupe contrôle, soit une incidence de 10% dans ce groupe contrôle ; efficacité : voir *tableau*
- pas de différence pour l'incidence de diarrhée
- pas de différence pour les effets indésirables locaux (sauf douleur) ou systémiques, pour les effets indésirables sévères ; 13,4% des mères ont présenté de la fièvre dans les 72 heures post vaccination.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'administration d'un vaccin anti-influenza inactivé à des femmes enceintes est efficace dans 63% des cas en termes de prévention d'influenza documenté chez l'enfant jusqu'à l'âge de 6 mois. Une efficacité est également observée pour la prévention d'infections respiratoires avec fièvre dans un tiers des cas chez la mère et chez l'enfant. Cette vaccination anti-influenza durant la grossesse est donc une stratégie avec bénéfice substantiel pour la mère et l'enfant.

**Financement :** Bill and Melinda Gates Foundation, sponsorisée par des instances officielles et des firmes pharmaceutiques comme Wyeth et Aventis Pasteur.

**Conflits d'intérêt :** 2 auteurs ont reçu divers financements e.a. d'une ou plusieurs firmes pharmaceutiques.

Tableau. Efficacité clinique de la vaccination anti-influenza dans le troisième trimestre de la grossesse, pour la mère et l'enfant jusqu'à 6 mois après l'accouchement.

Critère	Efficacité clinique	IC à 95%
Influenza documenté chez l'enfant	63%	5 à 85
Infection respiratoire + fièvre chez l'enfant	29%	7 à 46
Infection respiratoire + fièvre chez la mère	36%	4 à 57

## Considérations sur la méthodologie

Cette RCT qui est, en fait, une composante d'une recherche plus vaste avec un protocole factoriel, est bien élaborée. Le double insu est complet, le suivi des mères et des enfants est bon, avec peu de sorties d'étude (24/340 = 7%), l'analyse est en intention de traiter et la période de suivi est suffisamment longue. Le seul problème est la livraison tardive des tests de diagnostic rapide pour l'influenza, ce qui n'a pas permis de confirmer les cas d'influenza lors des 3 premiers mois de suivi. En tenant compte d'une moindre sensibilité du test effectué (versus test PCR), le nombre de cas d'influenza confirmé est sous-estimé. Cette sous-estimation étant similaire dans les deux groupes, elle n'a aucun effet sur l'estimation chiffrée de l'efficacité du vaccin, mais influence cependant la puissance de l'étude. Celle-ci a été calculée pour la première étude, concernant le vaccin anti-pneumococcique et non pour cette recherche-ci. Les auteurs n'ont effectué aucune correction pour les tests multiples et ne donnent aucune valeur p précise. La puissance de cette étude est, par exemple, insuffisante pour tirer des conclusions pour les hospitalisations et les complications sévères. En étant rigoureux, il faut conclure que les résultats de cette étude ont valeur d'hypothèse et doivent être confirmés par une RCT spécifique.

## Mise en perspective des résultats

Cette étude confirme une hypothèse jusqu'alors non évaluée d'un intérêt d'une vaccination anti-influenza chez la femme enceinte pour prévenir cette infection chez le nouveau-né qui, avant l'âge de 6 mois ne possède et ne peut élaborer aucune immunité propre. Cette étude ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de cette vaccination maternelle pour les défenses immunitaires de l'enfant après l'âge de 6 mois, ni pour les complications sévères ni pour les hospitalisations, ni pour la mortalité. Une étude de cohorte américaine<sup>3</sup> rétrospective couvrant 5 épisodes épidémiques d'influenza ne montre aucune différence entre les femmes enceintes vaccinées ou non vaccinées en termes d'hospitalisations, de complications sévères ou de consultations ambulatoires pour des infections respiratoires chez

la mère ou chez l'enfant. L'étude analysée ici s'est déroulée au Bangladesh, région bénéficiant d'un climat subtropical dans lequel l'influenza sévit durant toute l'année. D'autres éléments ont pu influencer les données. L'alimentation typique des mamans, par exemple, avec son influence sur les capacités de résistance aux infections. L'allaitement maternel, lié à des caractéristiques culturelles, influençant aussi l'immunité des nouveau-nés. Ces éléments au rôle favorable pour l'étude posent cependant problème pour l'extrapolabilité de ses résultats, entre autres dans des régions à climat plus tempéré dans lesquelles se pose la question du moment le plus adéquat pour l'administration du vaccin à la mère. Dans cette étude, le vaccin est administré au troisième trimestre de grossesse. Dans notre zone climatique, les futures mères dont l'accouchement est prévu en mai, juin ou juillet tireront probablement peu de bénéfice pour elles-mêmes et pour leurs bébés d'une vaccination au troisième trimestre de grossesse.

## Pour la pratique

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande de vacciner les femmes enceintes qui seront au deuxième ou troisième trimestre de grossesse au moment de la vaccination anti-influenza saisonnière<sup>1</sup>. Les bases scientifiques sur lesquelles reposent cette recommandation ne sont pas clairement identifiées. Elle est cependant similaire à celle du guide de pratique de l'Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention aux E.-U.<sup>4</sup>. Aux Pays-Bas, le Conseil de Santé est par contre beaucoup plus réservé, en raison de l'absence de preuves solides de l'utilité d'une vaccination pour la mère et pour l'enfant : seules les femmes enceintes qui présentent une pathologie chronique sont invitées à se faire vacciner, quel que soit le trimestre de la grossesse en cours<sup>5</sup>. L'avis du Conseil Supérieur de la Santé belge semble conforté par les résultats de la présente étude ; le problème d'extrapolabilité invite à la réalisation d'autres RCTs de bonne qualité chez des femmes enceintes vivant dans des régions à climat tempéré et pouvant mieux nous guider.

## Conclusion de Minerva

Cette étude montre que l'administration d'un vaccin anti-influenza inactivé durant le troisième trimestre de la grossesse est efficace en termes de prévention de l'influenza chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 6 mois, dans une région au climat subtropical avec influenza non saisonnier mais continu. Les résultats doivent donc être confirmés et adaptés à une région au climat tempéré comme le nôtre.

1. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la grippe saisonnière. Saison hivernale 2007 - 2008. Publication du Conseil Supérieur de la Santé nr. 8354, 3 octobre 2007.  
2. Michiels B. Efficacité de la vaccination anti-grippale chez les enfants. *MinervaF* 2005;4(9):142-4.  
3. Black SB, Shinefield HR, France EK, et al; Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004;21:333-9.

4. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-6):1-54.  
5. Gezondheidsraad. Criepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/09.