



VACCINATIONS MEDICAMENTS ET GROSSESSE

Olivia Anselem
Maternité Port Royal
Lundi 28 novembre 2022

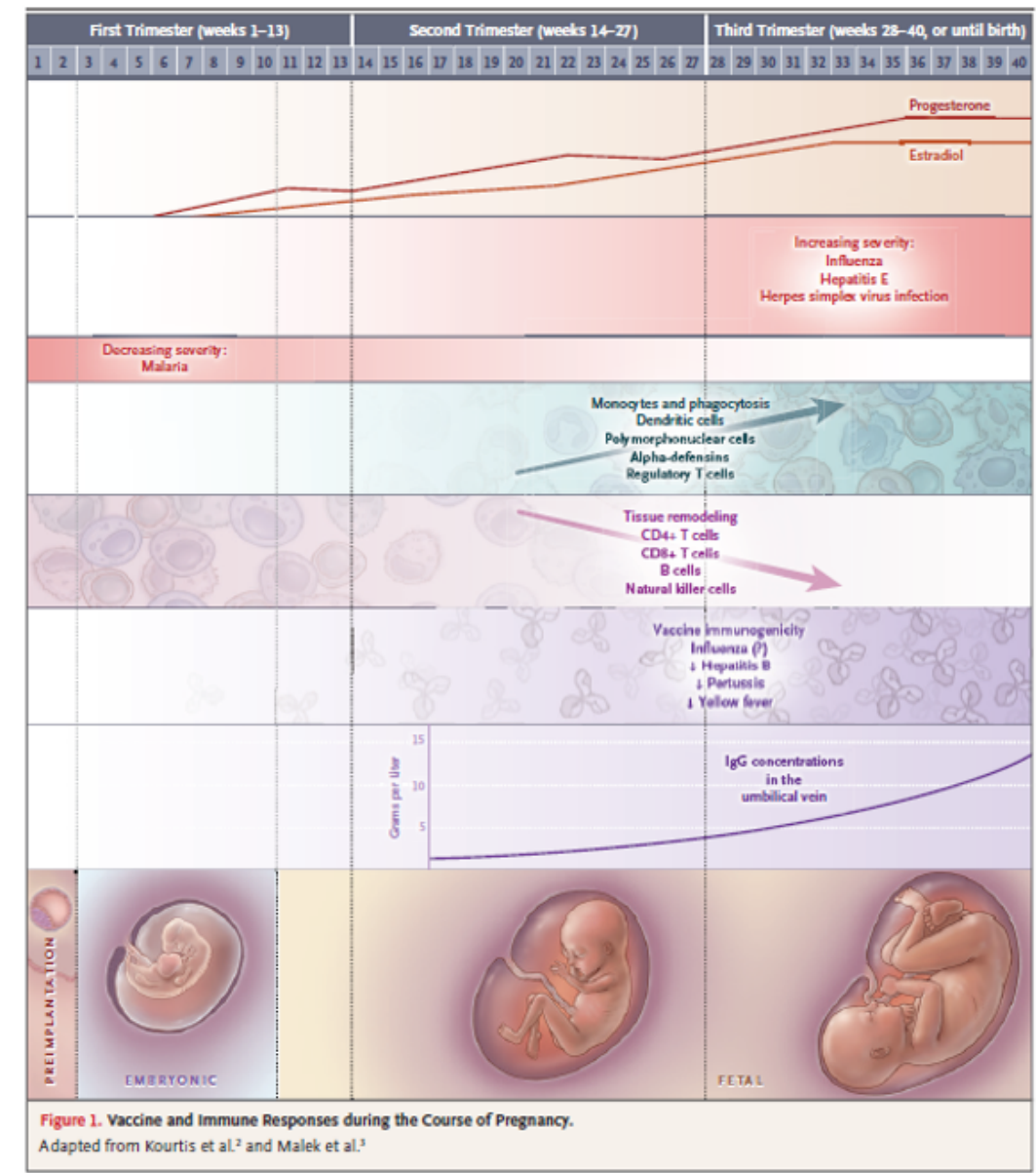
Le rôle des pharmaciens

7 novembre 2022

- **Entretiens courts pour les femmes enceintes:** Lorsque le pharmacien identifie que la femme est enceinte, et quel que soit le stade de la grossesse, il lui propose, quand il l'estime nécessaire, un entretien court pour : faire un **bilan des médicaments prescrits ou pris en automédication**; vérifier qu'elle n'a **pas arrêté seule un médicament prescrit** ; l'informer et évoquer de manière générale les **risques pour elle et le fœtus liés à la prise de médicaments**.
- **Vaccination:** les pharmaciens habilités sont autorisés à administrer, sur prescription médicale les vaccins contre la **diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les papillomavirus humains, les infections invasives à pneumocoque, les virus de l'hépatite A et B, les méningocoques de sérogroupes A, B, C, Y et W et contre la rage**. Dérogation pour **grippe et COVID**: prescription et administration.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES ATTENDUS DE LA VACCINATION EN COURS DE GROSSESSE?

- ✓ protéger la femme enceinte dont l'immunité est modifiée pendant la grossesse
- ✓ protéger le fœtus d'éventuelles foetopathies infectieuses et de complications obstétricales
- ✓ conférer une immunité au nouveau-né: la plupart des vaccins ne sont pas immunogènes dans les 1ers mois de vie



Quels vaccins en pré-conceptionnel ou en post-partum?

- ROR
- VZV



LA ROUGEOLE

- risques maternels:

- ✓ pneumopathie: «poumon rougeoleux»
- ✓ hépatite cytolytique
- ✓ encéphalite aiguë
- ✓ pan-encéphalite sub-aigüe sclérosante

- risques obstétricaux et foetaux

- ✓ non tératogène mais infection placentaire
- ✓ FC, prématurité (20 à 30%)
- ✓ MFIU dans les 14 jours suivants l'éruption

- risque néonatal

- ✓ rougeole congénitale en cas d'infection dans les 10 jours qui précèdent l'accouchement,
- ✓ PESS x16 et 47% de mortalité

Table 2. Severity of Measles in Pregnancy, Los Angeles County, 1988–1991

Complications of measles	Pregnant women (N = 58)	Nonpregnant women (N = 748)	Relative risk (95% CI)
Hospitalization	35 (60.3%)	246 (32.9%)	1.8 (1.5–2.3)
Pneumonia	15 (25.9%)	73 (9.8%)	2.6 (1.6–4.3)
Death	2 (3.4%)	4 (0.5%)	6.4 (1.2–34.5)



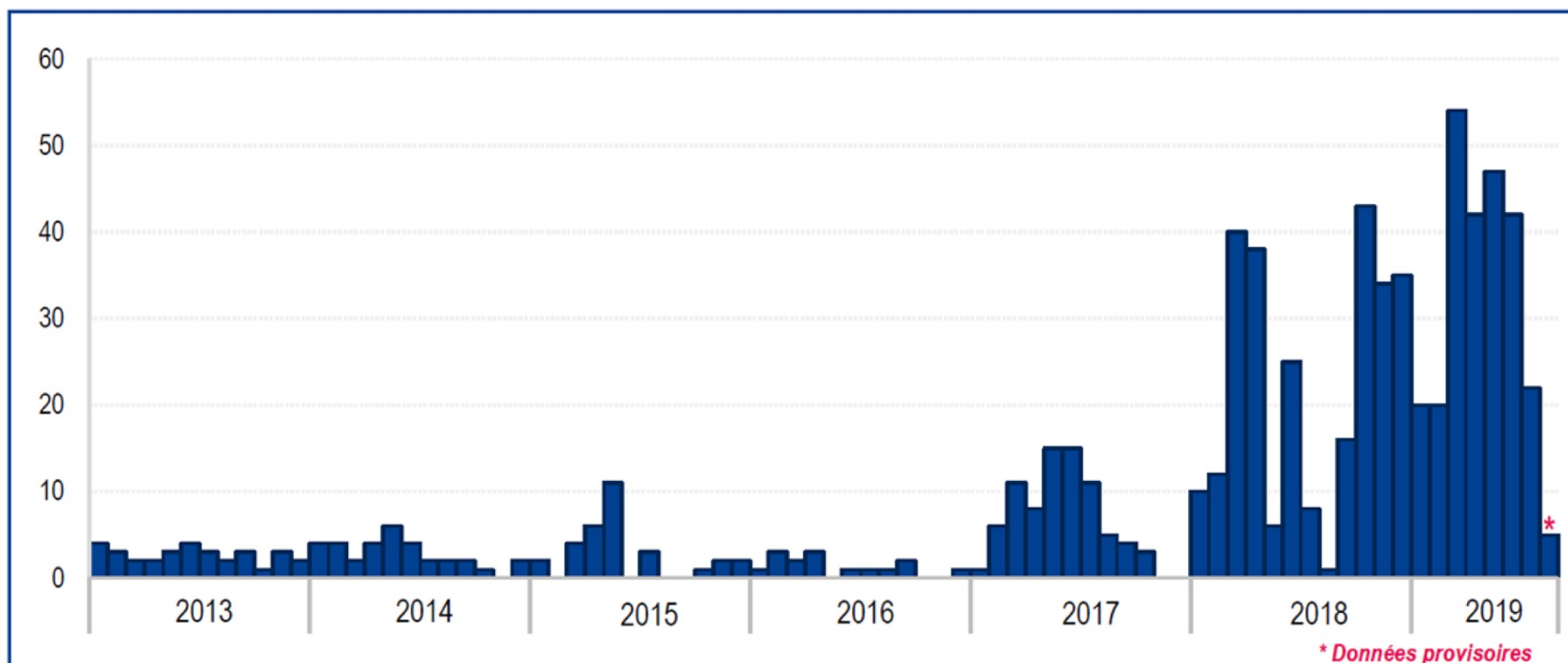
Siegel 1973, Kobayashi 2005
Bar-On, 2010

Eberhart-Phillips, Obstet Gynecol, 1993
Ali, Int J Obstet Gynecol, 1997

LA ROUGEOLE

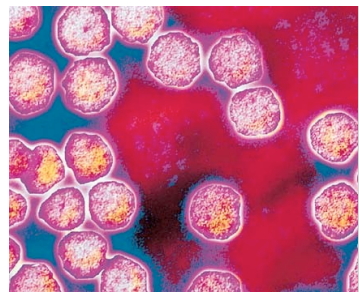
Recrudescence en 2017 en France, fléau dans le monde

Il faut 95% de vaccination pour éradiquer la maladie



2626 cas en 2019
240 cas en 2020
16 cas en 2021
“Effet COVID”

Figure 1 : Nombre de cas déclarés chaque mois en Ile-de-France entre le 1^{er} janvier 2013 et le 2 septembre 2019 (Source : Base de données des maladies à déclaration obligatoire de Santé publique France)

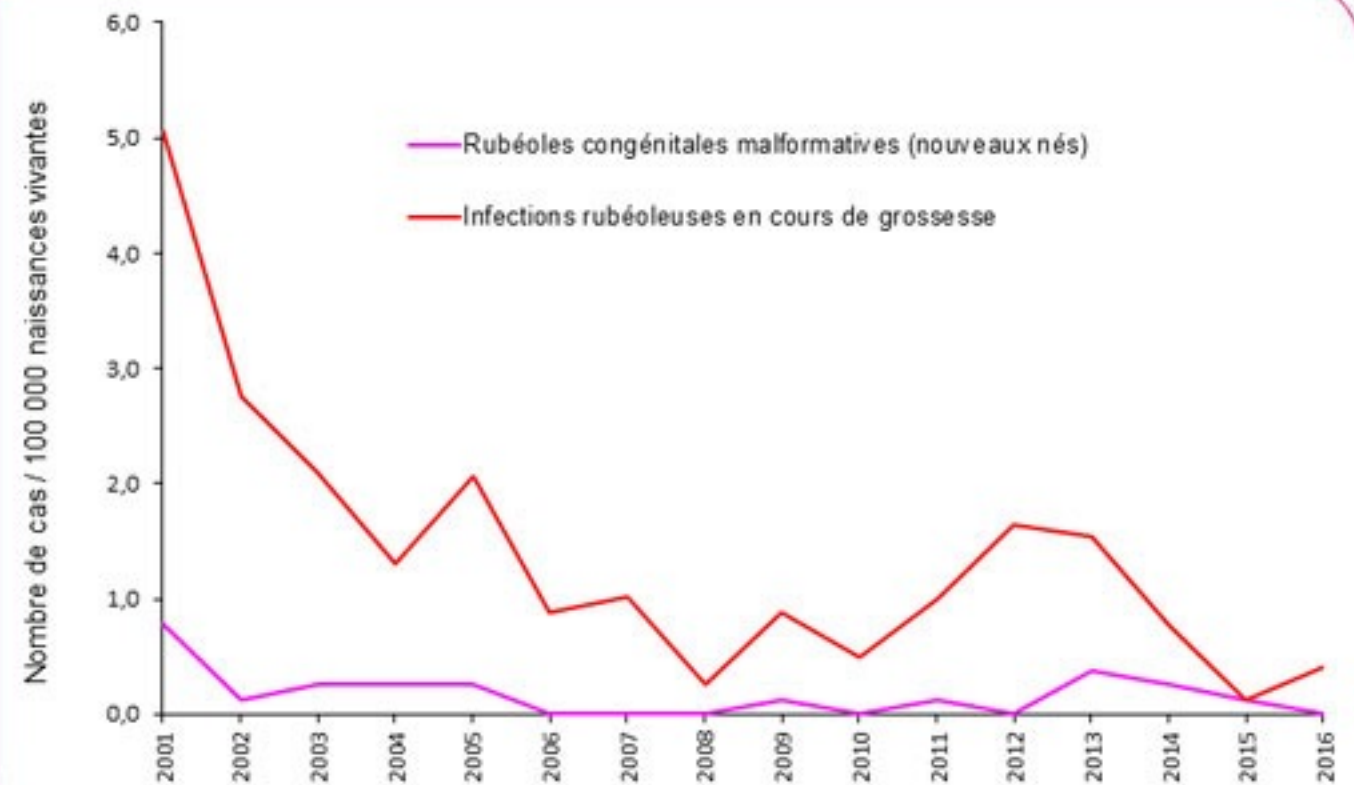
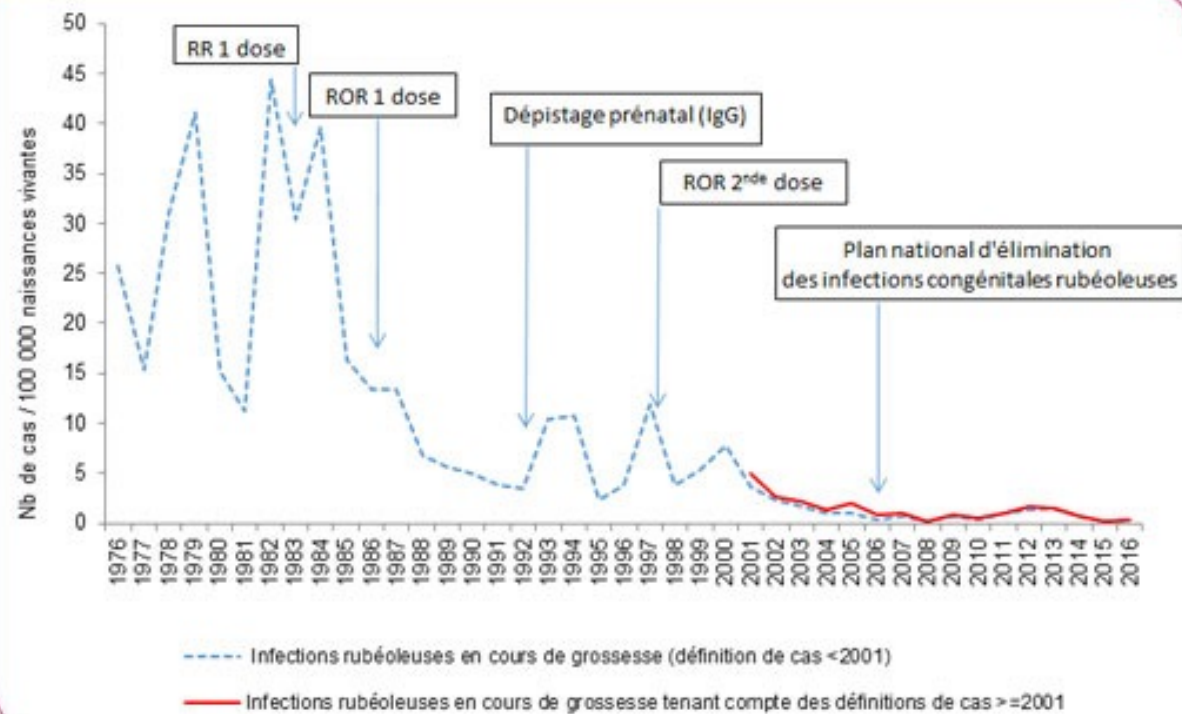


LA RUBÉOLE

- risque de foetopathie avant 18SA: **syndrome de rubéole congénitale**
 - ✓ cataracte, microphthalmie, rétinopathie
 - ✓ surdité
 - ✓ malformation cardiaque
 - ✓ microcéphalie, retard mental
 - ✓ RCIU



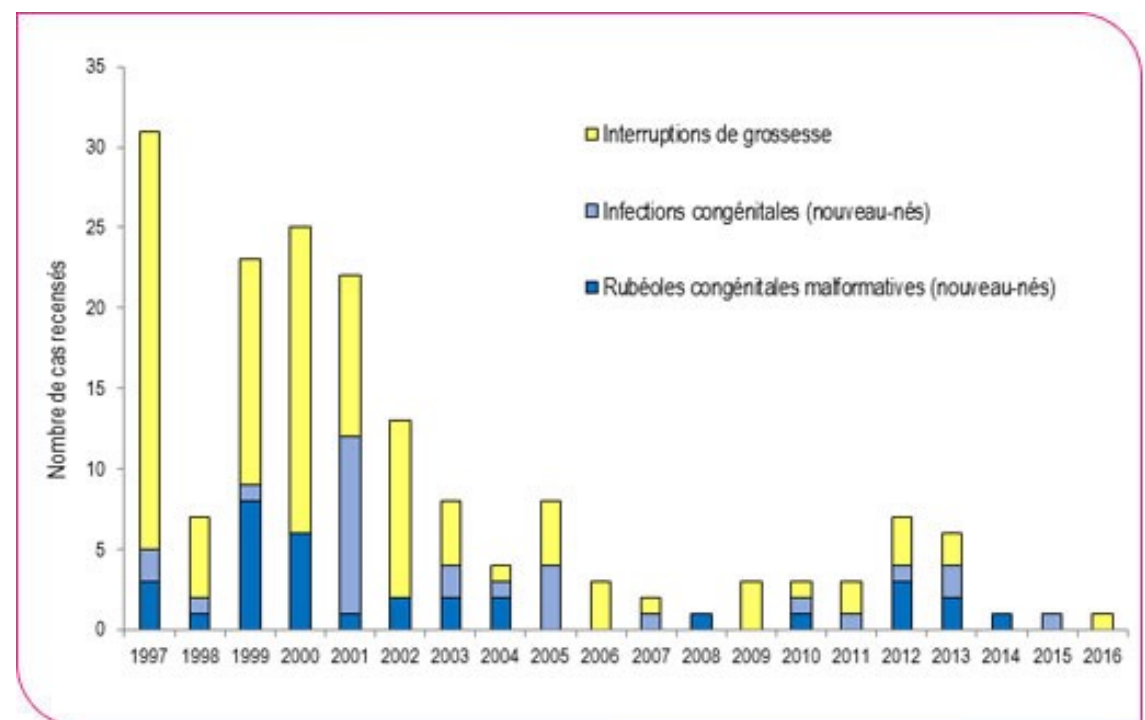
Miller, Lancet 1982
Khartikeyan, Lancet, 2012
Bouthry, Prenatal Diag, 2014



évolue par épidémie tous les 3 à 10 ans
surveillance par le réseau Rénarub
diminution de 80% depuis 2001
objectif d'élimination du virus au niveau européen
en 2015...puis en 2020
(Global Measles and Rubella Strategic Plan
2012-2020 OMS)

Infections maternelles

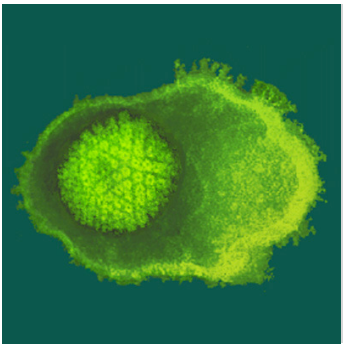
- 2017: 6 cas dont 3 importés
- 2018: 10 cas dont 7 importés
- 2019: aucune



Recommandations vaccination anti-rougeoleuse et anti-rubéolique

- vaccination
 - ✓ Toute personne née après 1980: 2 doses de vaccin trivalent ROR *Priorix*
 - ✓ personnels de santé et petite enfance nés avant 80 avec sérologie douteuse:
1 dose de vaccin trivalent
 - ✓ éviter la grossesse dans le mois suivant, pas d'obligation à prescrire une contraception
- Sérologie rubéole avec IgG négatives ou douteuses et 2 doses de vaccin reçues: pas d'indication à un rappel vaccinal, immunité protectrice
- en cas de vaccination «accidentelle» en cours de grossesse
 - ➔ aucun cas de foetopathie rapporté (registre de 6473 cas): pas d'indication à recourir à une IMG

LA VARICELLE



- risque maternel: 28% de pneumopathies, surtout en cas de tabagisme et/ou au 3ème T
- risque foetal avant 20SA: **varicelle congénitale** (1-2%):
 - ✓ RCIU
 - ✓ cicatrices cutanées
 - ✓ anomalies des extrémités
 - ✓ anomalies neurologiques et oculaires
- risque néonatal
 - ✓ en cas de varicelle entre 20 et 36SA: zona de la 1ère année de vie (1 à 2%),
 - ✓ varicelle néonatale si 3 semaines avant l'accouchement (30% de mortalité)

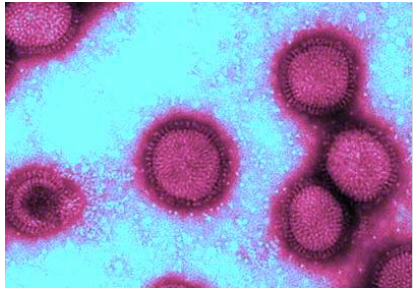


Recommandations vaccination anti-varicelleuse

- en pré-conceptionnel vaccination des femmes non immunes, éviter la grossesse dans le mois suivant, pas d'obligation de contraception, 2 doses séparées de 6 semaines *Varilrix ou Varivax* interchangeables
- vaccination post-exposition contre-indiquée pendant la grossesse mais possible dans le post-partum même en cas d'allaitement
- vaccination accidentelle en cours de grossesse:
 - ➔ aucun cas de foetopathie rapporté (registre de 629 cas): pas d'indication à recourir à une IMG

Quels vaccins pendant la grossesse?

- **Grippe**
- **Coqueluche**
- **COVID**



LA GRIPPE

- risque maternel: morbidité et mortalité augmentés, 4x plus d'hospitalisations, 4 à 13% des décès concernent des femmes enceintes
- risque obstétrical: FC, MAP, AP, RCIU
- risque foetal: non tératogène mais myocardites décrites pouvant expliquer des cas de MFIU, association controversée
- risque néonatal: pas de vaccination possible des nouveau-nés de moins de 6 mois, mortalité et morbidité élevées en cas de grippe chez le nouveau-né

Effacité de la vaccination anti-grippale: immunogénicité

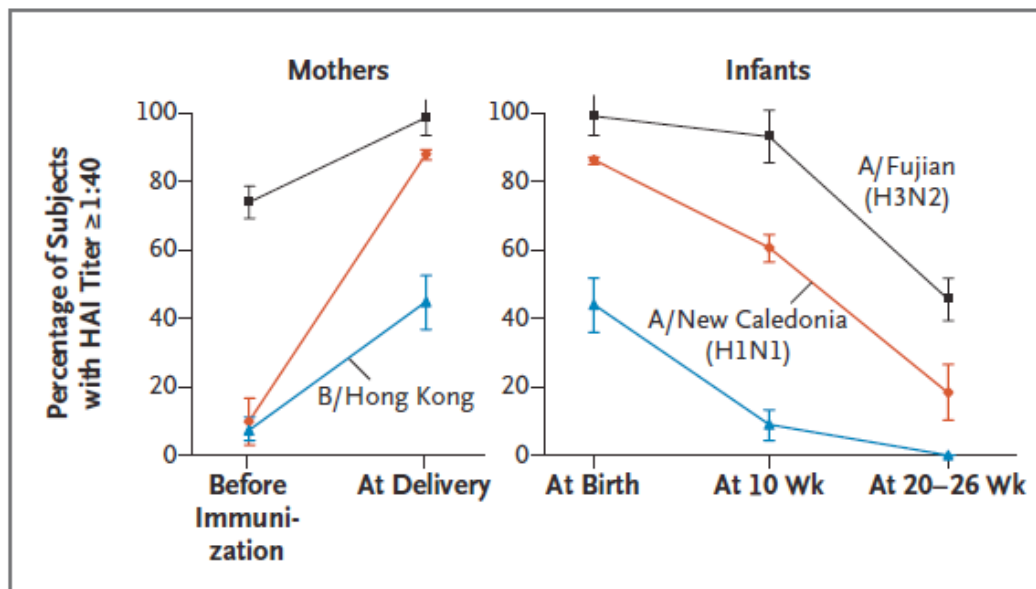


Figure 1. Proportions of Immunized Mothers and Their Infants with Hemagglutination-Inhibition (HAI) Titer of 1:40 or Greater.

Data at birth are from cord-serum samples. Before immunization, the proportions with an HAI titer of 1:40 or greater were significantly ($P < 0.001$) higher for A/Fujian (H3N2) than either of the other two strains, among mothers, and the proportions were significantly higher for A/Fujian (H3N2) than for A/New Caledonia (H1N1) at all other time points. The proportions with seroprotection were significantly lower for B/Hong Kong than for either of the other two strains at all time points after immunization. (Immunization occurred during the third trimester.) I bars indicate 95% confidence intervals.

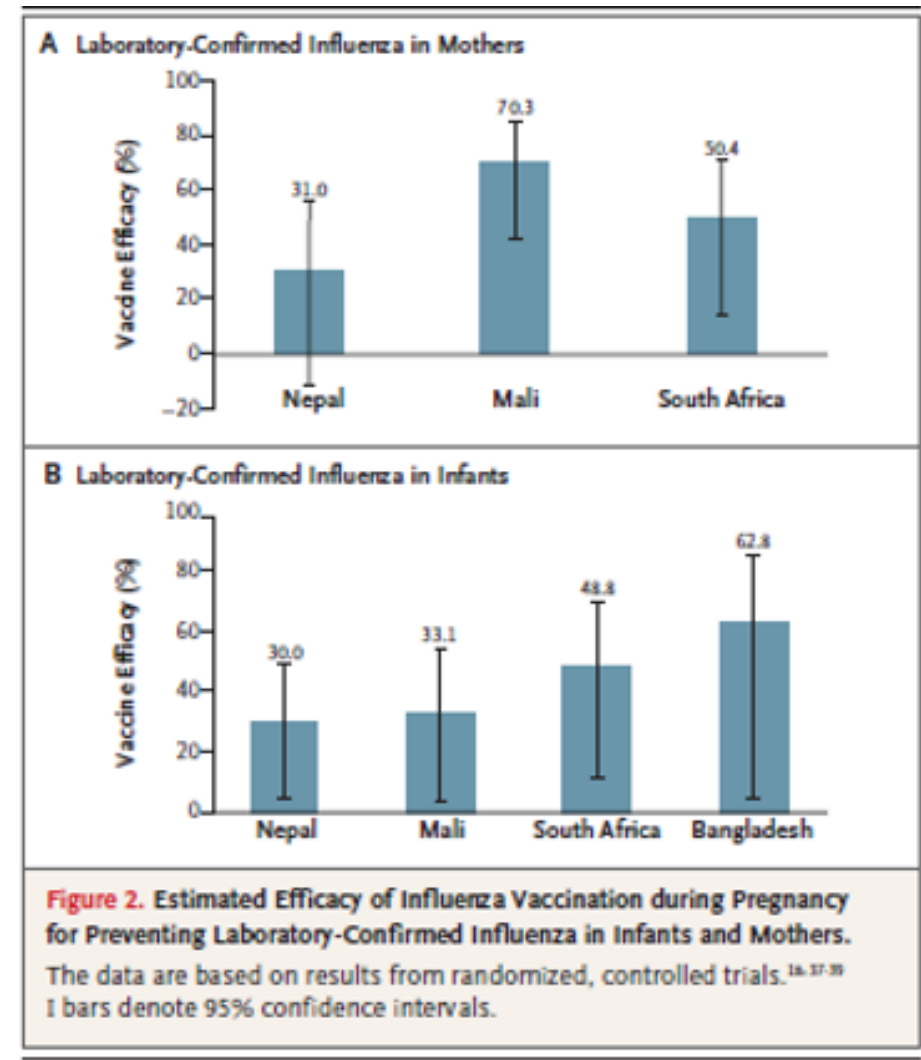
Immunogénicité satisfaisante
Passage transplacentaire
des AC maternels

Efficacité clinique de la vaccination anti-grippale: 4 ECR

Réduction de 40% des **hospitalisations** pour grippe en cours de grossesse

Réduction de 36% des **infections respiratoires** chez les femmes enceintes et de 29% chez les nouveaux-nés

Réduction de 41% des **infections grippales** néonatales virologiquement prouvées



Zama, NEJM,
Mahdi, NEJM,
Omer, NEJM, 2017
Thompson, Clin Inf Dis, 2018

Sécurité et tolérance

Plus de 300 000 femmes enceintes vaccinées pendant la pandémie de 2009 → nombreuses données de pharmacovigilance

Bonne tolérance, pas d'excès de risque de FC, de prématurité, de malformation, de perte foetale tardive

Recommandations vaccination anti-grippale

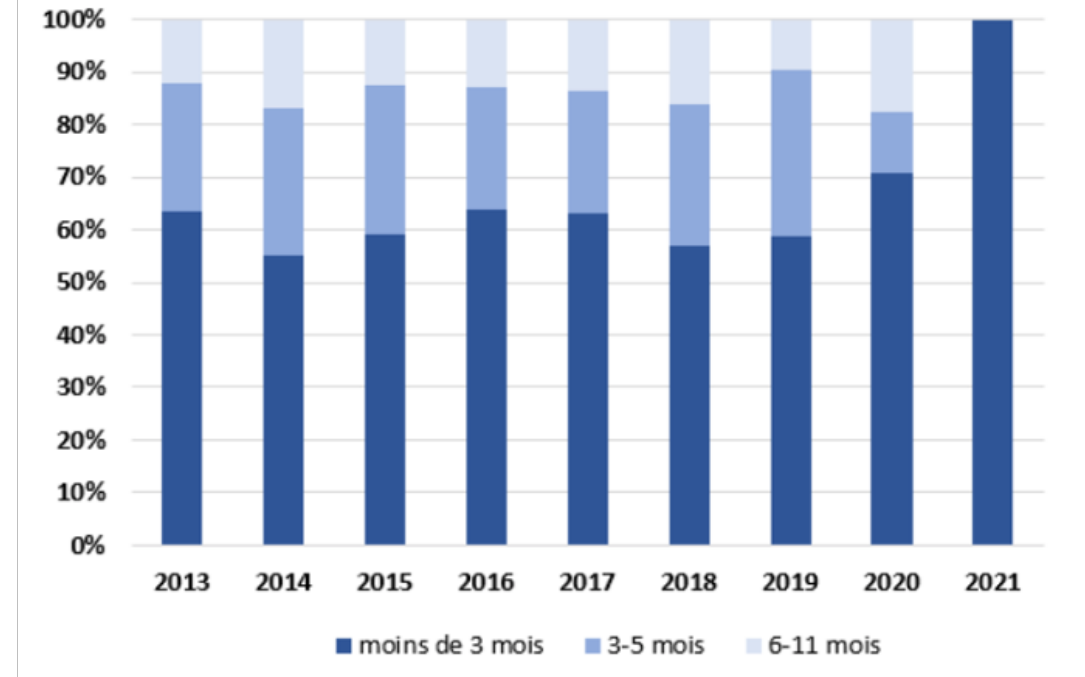
- **Vaccination des femmes enceintes recommandée** depuis la pandémie de 2009 et publication de la recommandation du HCSP de février 2012: vaccin inactivé, non adjuvanté
 - ✓ au moment de la campagne de vaccination
 - ✓ quel que soit le terme de la grossesse
 - ✓ seule la voie intra-musculaire est recommandée
- Vaccination de **l'entourage des nourrissons** de 0 à 6 mois **à risque** de grippe sévère (prématurés notamment si bronchodysplasie, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire congénital, pathologie pulmonaire, neurologique ou neuro-musculaire)

- En France **seules 30% des femmes enceintes sont vaccinées** (ENP 2021), très inférieur à ceux observés dans d'autres pays:
 - UK: CV de 42% en 2015-2016 (*Public Health England, Influenza immunisation programme GP patient groups*)
 - USA: CV de 61% (*MMWR, 2020*)
- **Quelles pistes d'amélioration?**
 - ✓ implication des soignants: seules 59% des femmes ont eu une proposition de vaccination (ENP)
 - ✓ mise à disposition du vaccin en consultation: 66% de vaccinations
 - ✓ pharmaciens et IDE peuvent vacciner les femmes enceintes, y compris celles non vaccinées avant (décret du 25 septembre 2018)

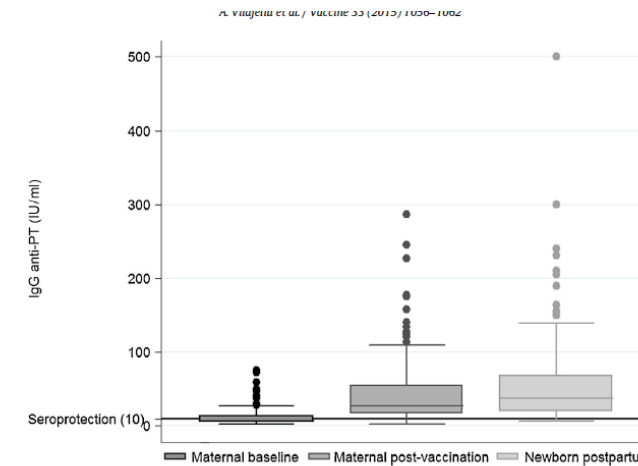


LA COQUELUCHE

- pas de sur-risque maternel
- risque obstétrical: prématurité
- risque foetal: non tératogène
- risque de coqueluche néonatale: = 1/3 des cas de coqueluche concernent les <3mois, formes létales, vaccination à partir de 2 mois, 57% des nouveaux-nés ont été contaminés par leurs parents
- + de 90% des décès par coqueluche surviennent chez des enfants de moins de 6 mois

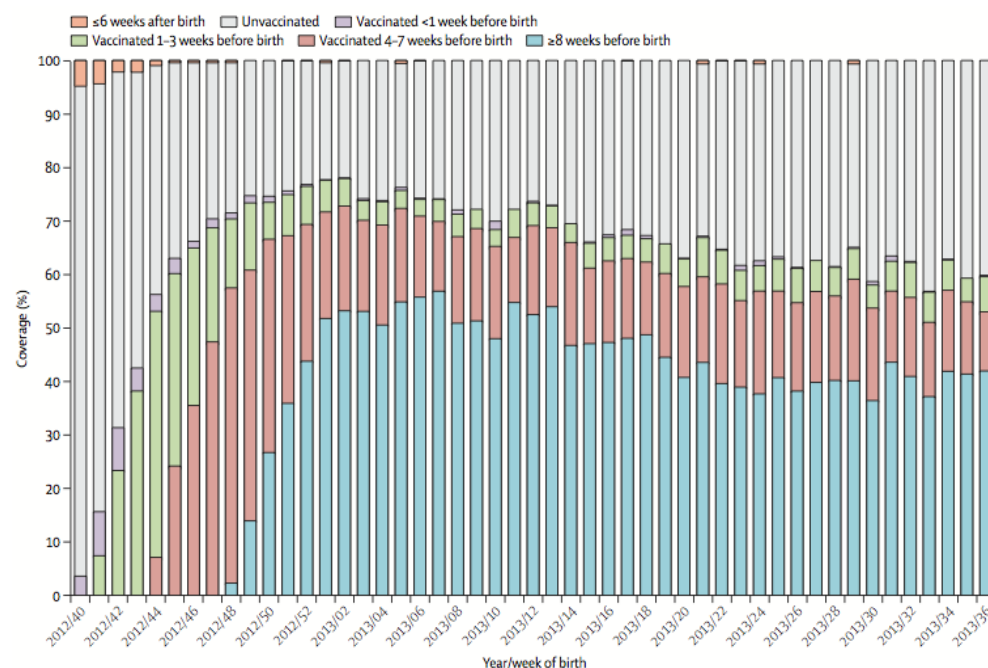


La vaccination en cours de grossesse permet d'obtenir des **taux d'anticorps** satisfaisants chez le nouveau-né

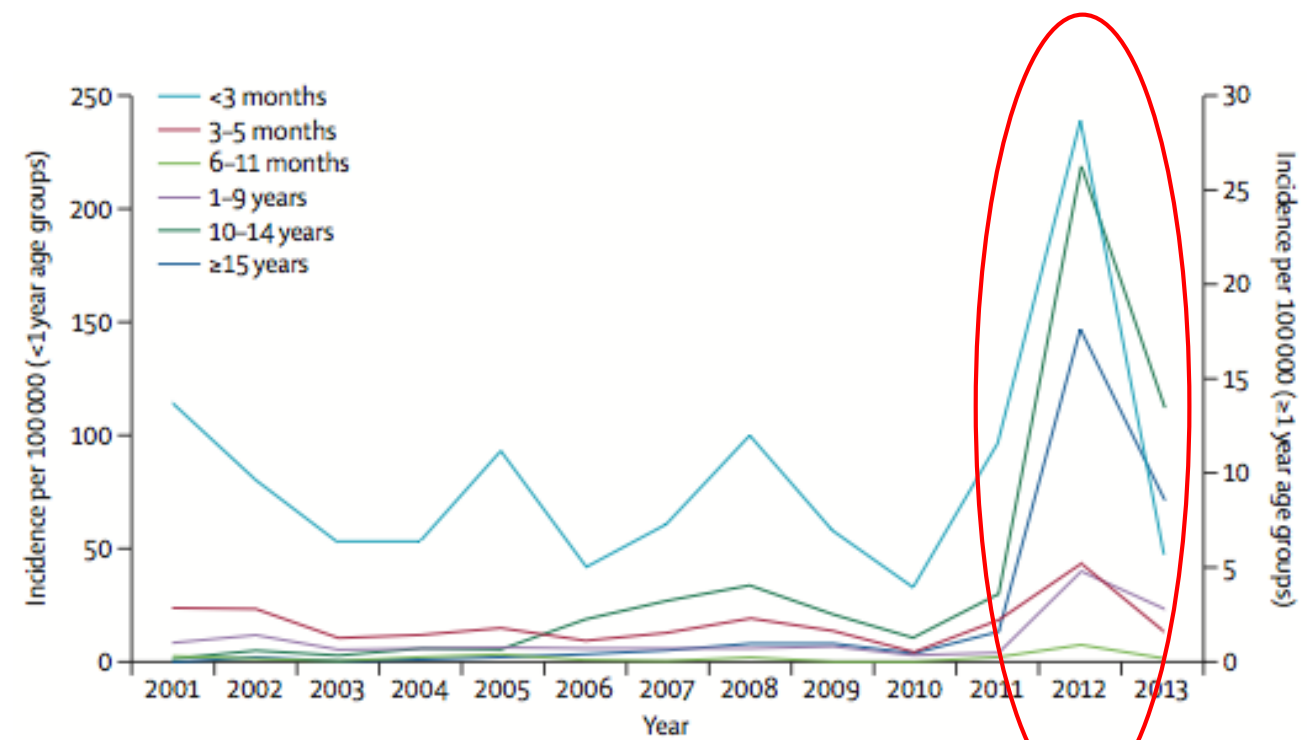


Vilareju, Vaccines, 2015

Et de **réduire l'incidence de la coqueluche**: exemple au UK: recommandation vaccinale septembre 2012



70-80% de taux de vaccination fin 2012

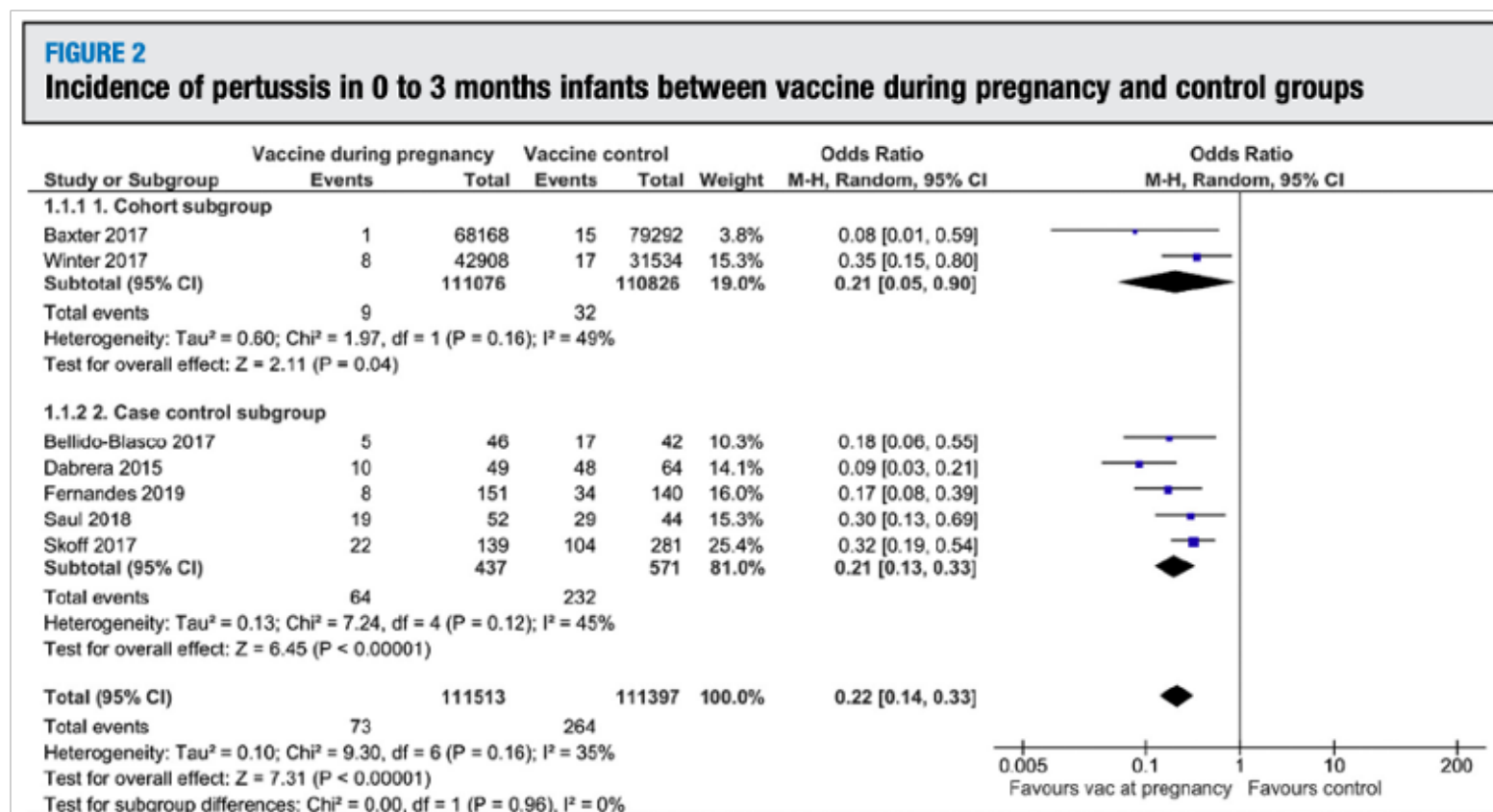


Amirthalingam G. et al. Lancet 2014

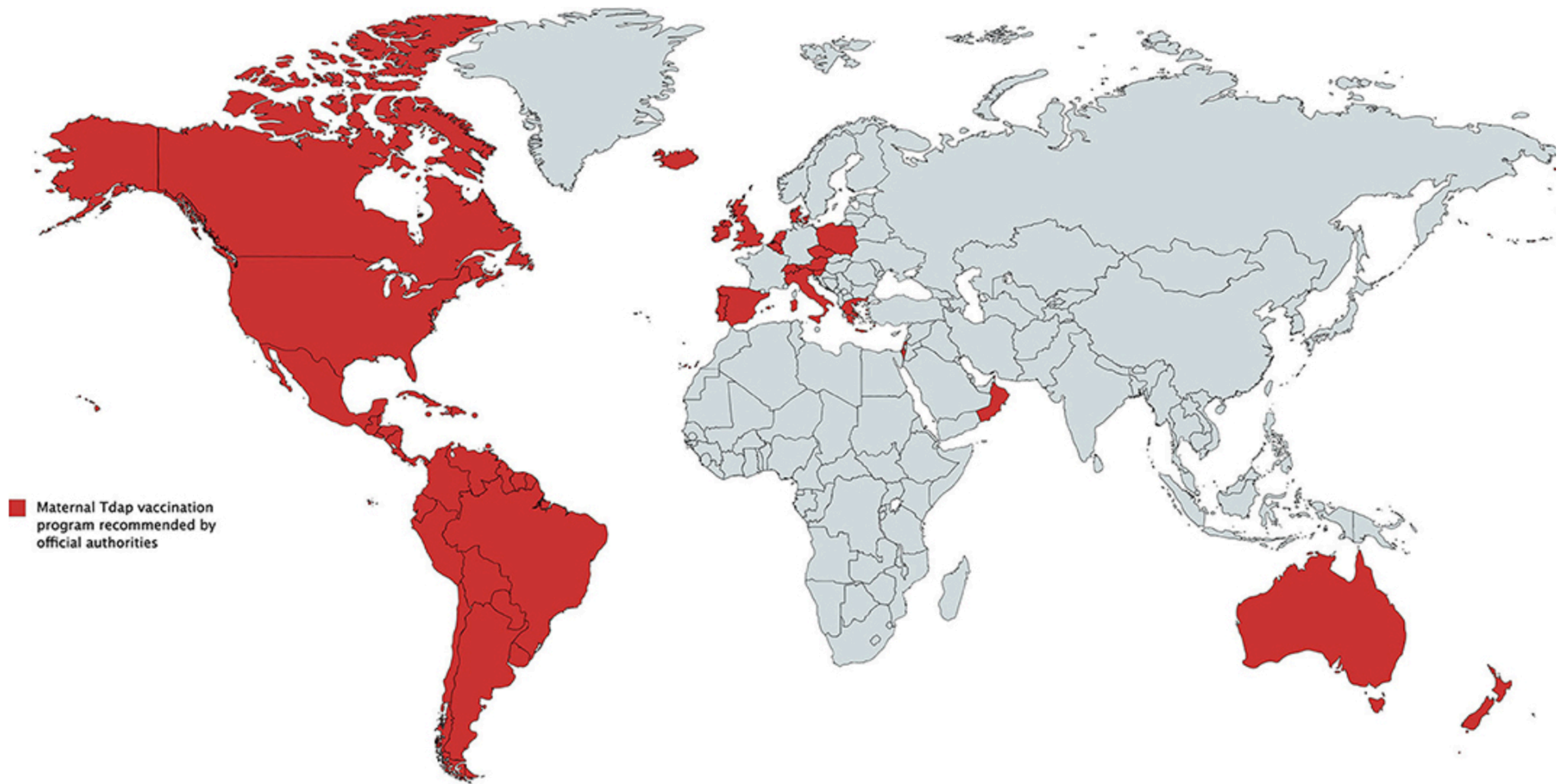
Efficacité clinique en vie réelle

Efficacité en vie réelle sur le risque d'infection entre 0 et 3 mois

- Etudes cas-témoins et cohortes rétrospectives (n=21 études) regroupées dans une méta-analyse (n= 222 910 couples mères-enfants)
- 78% [IC 95 % : 67; 86]



Pays dans lesquels la vaccination coqueluche est recommandée en cours de grossesse (2020)



Plus de 30 pays recommandent la vaccination coqueluche depuis plus de 10 ans

Sécurité et tolérance

Vaccin quadrivalent DTcaP, étude de cohorte observationnelle sur n=20 074 couples mères-enfants, **pas de complication maternelle ou fœtale rapportée**

Données de sécurité rassurantes **y compris en cas de vaccinations à chaque grossesse**

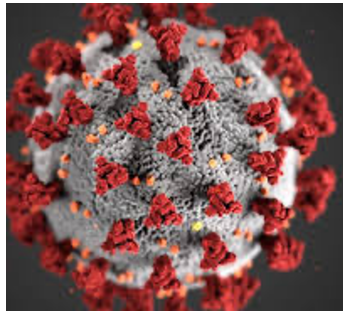
Pharmacovigilance:

- Registres européens: aucune alerte sur les vaccins trivalents ou quadrivalents
- Données ANSM sur les vaccins Boostrix Tétra et Repevax à Mayotte aucun signalement

*D'Heilly, Infect Dis Ther, 2019
Donegan, BMJ, 2014 Regan, Vaccine, 2016*

Recommandations vaccination anti-coquelucheuse

- Recommandée par l'OMS et la FIGO
- Vaccination des femmes enceintes à chaque grossesse en France recommandée par la HAS depuis avril 2022 (depuis 2018 pour Mayotte)
- A partir du 2ème trimestre en privilégiant la période entre 20 et 36SA
- À chaque grossesse (délai minimal 1 mois entre 2 vaccins DTca)
- Vaccin tétravalent (DTcaP) *Boostrix tétra* ou *Repevax*
- En l'absence de vaccination pendant la grossesse, vaccination dans le post-partum et de l'entourage «stratégie du cocooning»: adulte ayant un projet parental, conjoint, fratrie, futurs grands-parents, les personnes en contact étroit avec le nourrisson pendant ses 6 premiers mois



LE COVID

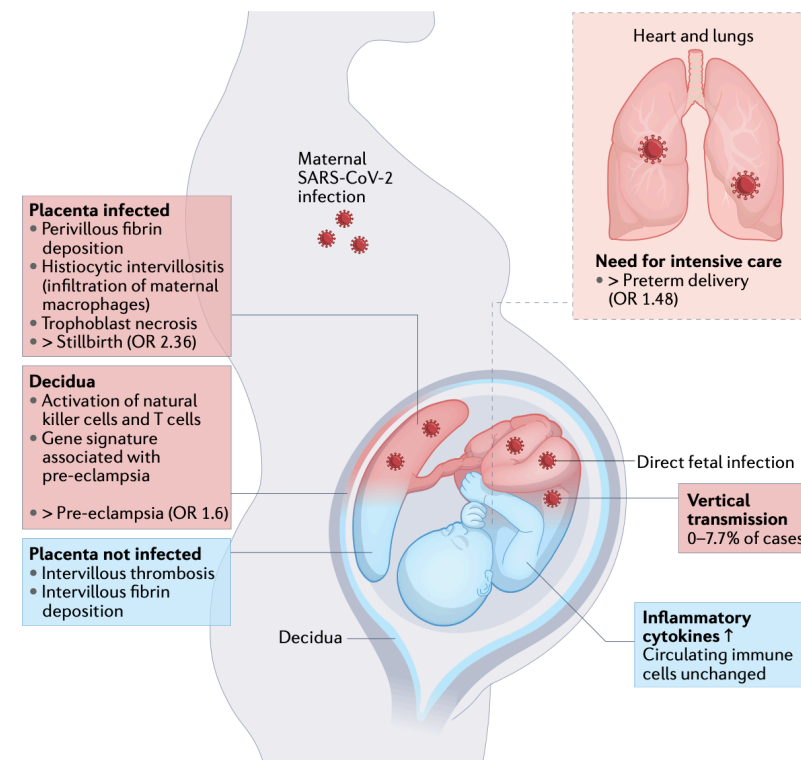
- sur-risque maternel: plus de formes critiques, hospitalisations en USI, ventilation mécanique, de décès

TABLE 2. Intensive care unit (ICU) admissions, receipt of invasive ventilation, receipt of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), and deaths among symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 (N = 409,462), by pregnancy status, age, race/ethnicity, and underlying health conditions — United States, January 22–October 3, 2020

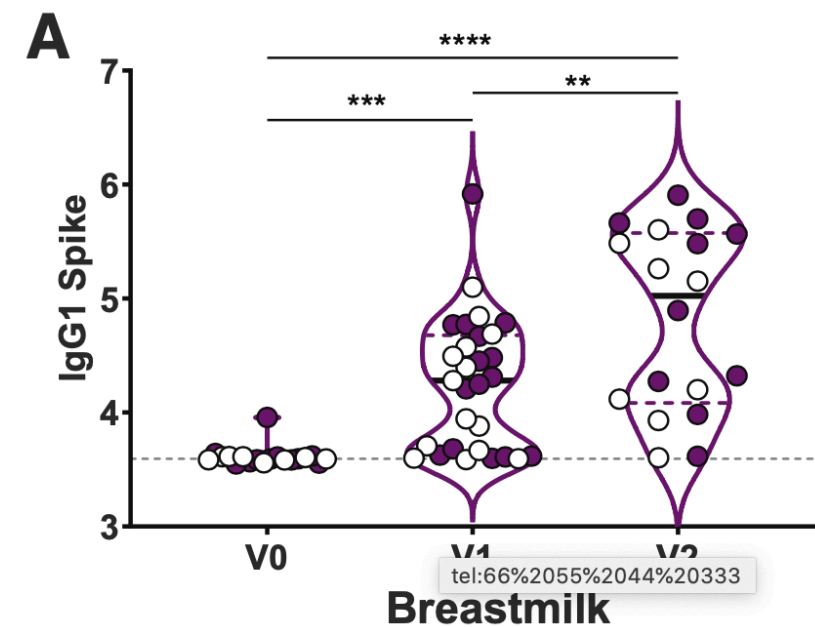
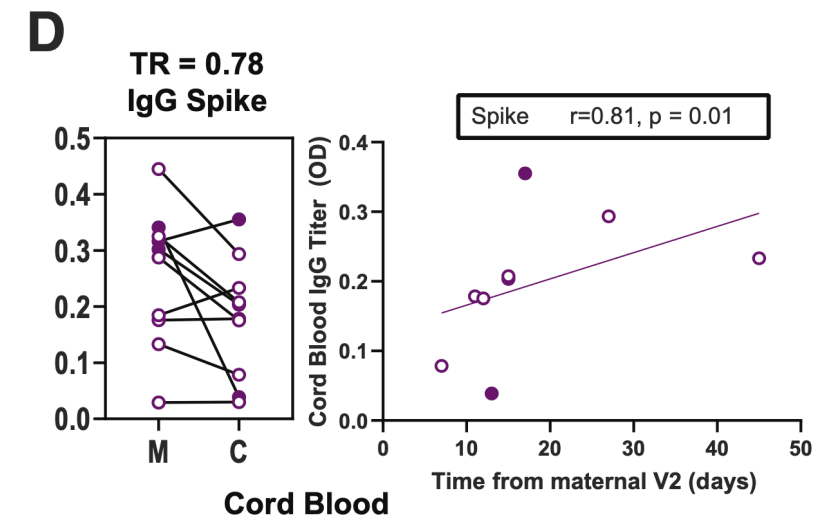
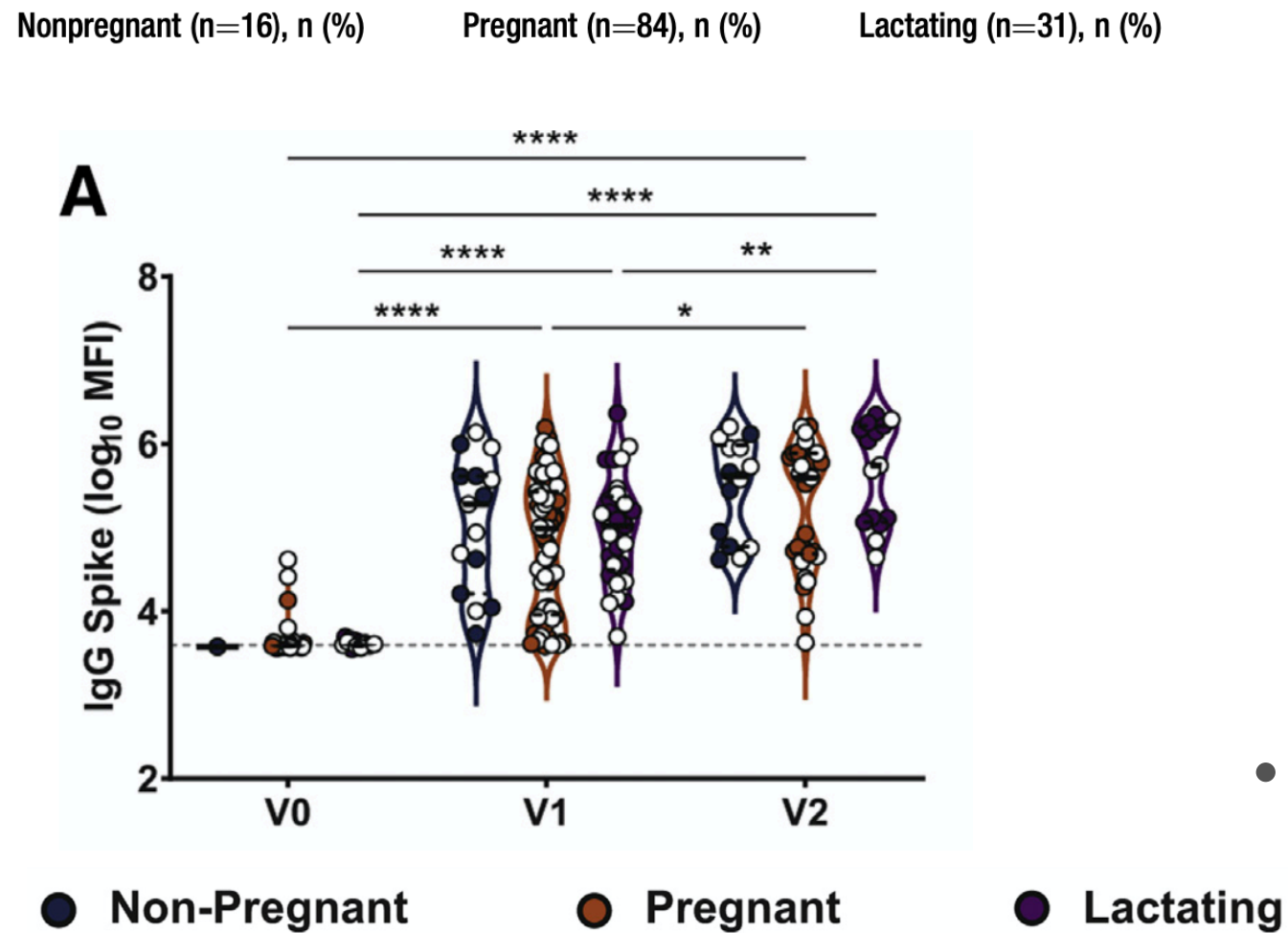
Outcome*/Characteristic	No. (per 1,000 cases) of symptomatic women		Risk ratio (95% CI)	
	Pregnant (n = 23,434)	Nonpregnant (n = 386,028)	Crude [†]	Adjusted ^{†,§}
ICU admission [¶]				
All	245 (10.5)	1,492 (3.9)	2.7 (2.4–3.1)	3.0 (2.6–3.4)
Death ^{§§§}				
All	34 (1.5)	447 (1.2)	1.3 (0.9–1.8)	1.7 (1.2–2.4)

Ellington, MMWR, Jun 2020

- risque obstétrical: prématurité
- risque foetal: non tératogène

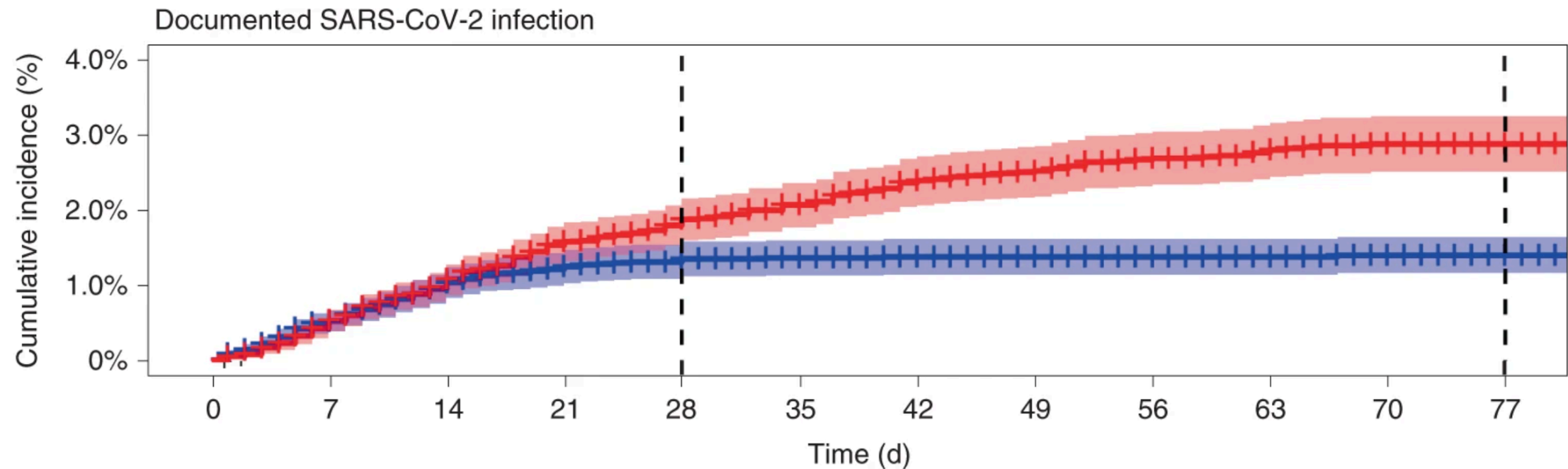


Immunogénicité des vaccins ARNm en cours de grossesse



Taux d'AC élevés dans le sang maternel, le lait et le sang de cordon, immunogénicité identique à celle observée en dehors de la grossesse

Efficacité clinique des vaccins ARNm en cours de grossesse



10 861 femmes enceintes vaccinées vs 10 861 contrôles

Efficacité vaccinale:

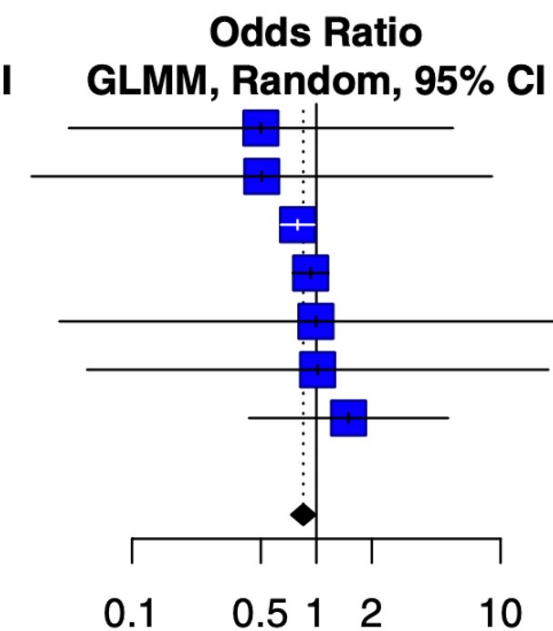
- 96% toutes formes cliniques
- 89% pour les formes hospitalisées

Réduction de 15% du risque de MFIU chez les femmes vaccinées COVID

Study	Vaccinated		Unvaccinated		Odds Ratio GLMM, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total	
Goldshtein, 2021	1	7530	2	7530	0.50 [0.05; 5.51]
Morgan, 2021	0	1332	6	8760	0.51 [0.03; 8.98]
BORN Ontario, 2021	118	31461	364	76852	0.79 [0.64; 0.97]
UKHSA, 2021	83	24759	1185	329158	0.93 [0.74; 1.16]
Blakeway, 2021	0	133	1	399	1.00 [0.04; 24.57]
Theiler, 2021	0	140	6	1862	1.02 [0.06; 18.13]
Rottenstreich, 2021	5	712	5	1063	1.50 [0.43; 5.19]

Total (95% CI) **66067** **425624** **0.85 [0.73; 0.99]**

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 < 0.0001$; $\text{Chi}^2 = 99.05$, $\text{df} = 6$ ($P < 0.01$); $I^2 = 94\%$

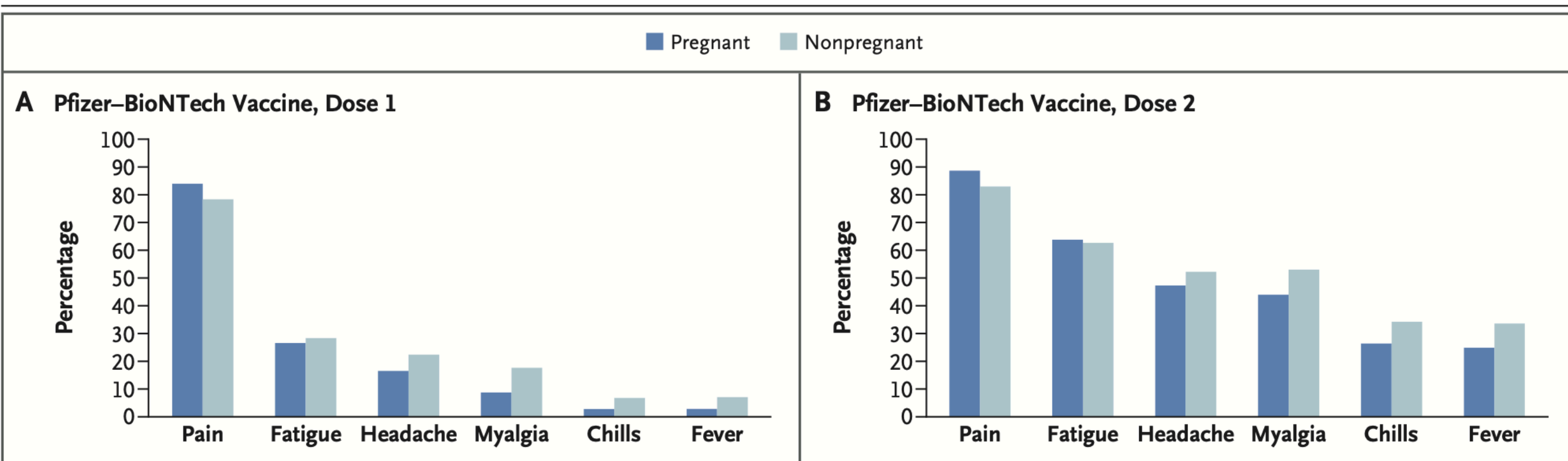


Prasad, Natur Com, 2022

Sécurité des vaccins ARNm en cours de grossesse

35 691 femmes enceintes issues de 3 bases de données différentes de pharmacovigilance aux US

Réactogénicité moindre sauf douleur au point d'injection



Sécurité des vaccins ARNm en cours de grossesse

Plus de 185 000 femmes enceintes issues de plusieurs registres
de pharmacovigilance aux US, Canada, Israël, Ecosse

Pas de différence sur taux de
FCP, FCT, prématurité, MFIU, petit poids de naissance

Table 4. Pregnancy Loss and Neonatal Outcomes in Published Studies and V-safe Pregnancy Registry Participants.

Participant-Reported Outcome	Published Incidence*	V-safe Pregnancy Registry†
	%	no./total no. (%)
Pregnancy loss among participants with a completed pregnancy		
Spontaneous abortion: <20 wk ¹⁵⁻¹⁷	10–26	104/827 (12.6)‡
Stillbirth: ≥ 20 wk ¹⁸⁻²⁰	<1	1/725 (0.1)§
Neonatal outcome among live-born infants		
Preterm birth: <37 wk ^{21,22}	8–15	60/636 (9.4)¶
Small size for gestational age ^{23,24}	3.5	23/724 (3.2)
Congenital anomalies ^{25**}	3	16/724 (2.2)
Neonatal death ^{26††}	<1	0/724

Recommandations vaccination anti-COVID 19

- HAS 27 mars 2021 la vaccination des femmes enceintes « *doit être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. En particulier, les femmes enceintes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité, le diabète ou les maladies cardiovasculaires, ou les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle pourraient se voir proposer la vaccination.* »
- Privilégier un vaccin ARNm pour éviter les fortes fièvres avec AZ
- 31 juillet vaccination « *dès le 1^{er} trimestre de grossesse* »
- **Septembre 2022: rappel automnal avec un vaccin bivalent pour les femmes enceintes** en cas de dernière dose > 6 mois ou dernier COVID > 3 mois

vaccination avant la grossesse
ou dans le post-partum:

- rubéole
- rougeole
- varicelle

vaccination pendant la
grossesse:

- grippe
- DTCoqPolio
- COVID

si indication:

- pneumocoque
- hépatite B

vaccination avant la grossesse
ou dans le post-partum:

- rubéole
- rougeole
- varicelle

Tous les vaccins sont
compatibles avec l'allaitement
sauf la **fièvre jaune**

vaccination pendant la
grossesse:

- grippe
- DTCoq
- COVID

si indication:

- pneumocoque
- hépatite B

Vaccinations et voyages:

Ok pour leptospirose,
encéphalite à tiques, choléra,
hépatite A, typhoïde
sauf la **fièvre jaune**

Les recommandations mises à jour sont facilement accessibles sur ***vaccination-info-service*** et ***mesvaccins.net***

[illegible]

- LES CALENDRIERS VACCINAUX
- LES MALADIES À PRÉVENTION VACCINALE
- LES VACCINS
- LES COMPOSANTS



 **Information sur la
Nomenclature Unifiée des VAccins (NUVA)**

Obtenez des conseils p sur les vaccins et les voyages

Outils d'aide à la décision mis à jour en continu par des experts

 **Prévention des infections**



Informations et vaccins sur
mesure pour votre famille

 **Un projet de voyage ?**



Con

 **Carnet de Vaccination Numérique**



Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRAT

Le CRAT

Le Site

Contact

Liens

VACCINS

ACCUEIL

MEDICAMENTS

VACCINS

DEPENDANCES

PATHOLOGIES

IMAGERIE

EXPOSITION PATERNELLE

Recherchez dans le menu déroulant et cliquez sur OK

Act Hib

OK

Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement

>> Cliquez ici

Voyage et allaitement

Cliquez ici

Zika et Grossesse

Recommandations du Ministère de la Santé

Répulsifs et grossesse

Vaccins grossesse et allaitement

>> Tableau récapitulatif

Voyage et grossesse

>> Généralités

MEDICAMENTS ET GROSSESSE

	XXX + GROSSESSE = DANGER
Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique	

	XXX + GROSSESSE = INTERDIT
Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]	

Médicaments contre-indiqués Disponibles en officine:

AVK

Dérivés acide rétinoïques

Acide valproïque, carbamazépine et topiramate

IEC et sartans

AINS au-delà de 24SA

Cyclines 3ème T (> 15j)

AINS

- Avant 24SA: prise ponctuelle possible
- A partir de 24SA: contre-indiqués, voie générale ou locale, y compris en prise unique et pour l'aspirine > ou = à 500mg/j
- Risques:
 - Néphrotoxicité
 - Fermeture du canal artériel

A différencier de l'aspirine utilisée fréquemment en obstétrique à dose anti-agrégante

ACIDE VALPROÏQUE

- Puissant tératogène: 11% de malformations
- Risque proportionnel à la dose, pas de dose minimale sans effet
- Risques:
 - AFTN , cardiopathies
 - Fentes, crâniosténoses, anomalies des membres, hypospadias, reins
 - Troubles neurodéveloppementaux (QI - 10 points, TDAH, autisme x 6)

Ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer sauf absence d'alternative (sous contraception) arrêt au moins 5 jours avant la grossesse

Médicaments fréquemment utilisés en obstétrique

Aspirine à dose nourrisson

ADO

Corticoïdes

Labétalol

Antidépresseurs (IRS), anxiolytiques

Morphiniques

HBPM

Triptans (sumatriptan)

Lamotrigine

CONCLUSION

- La grossesse est une période favorable à la délivrance de messages de prévention
- La vaccination pendant la grossesse est une stratégie efficace pour protéger l'enfant contre la grippe et la coqueluche et pour réduire le risque de COVID chez la femme enceinte
- Rôle majeur des pharmaciens de ville pour faciliter l'accès à la vaccination
- L'avenir: à court terme VRS, SGB, à plus long terme CMV, Zika, paludisme..?