

Cours International Francophone de Vaccinologie

Diplôme Universitaire De Vaccinologie

Immunogénicité et tolérance du vaccin anti-marijuana chez la femme enceinte : Proposition d'une étude nationale prospective (Protocole « STAMGEST »)

Présenté par

Monsieur Pierre MORNAND

Né le 10 juillet 1979

Le 21 octobre 2014

A l'Ecole du Val de Grâce – Paris, France

Pour le cours 2014

Jury

Président	Pr D Malvy
Membres	Pr JL Koeck
	Pr R Migliani
	Pr P Saliou
	Pr R Teyssou

RESUME

La fièvre jaune est une infection virale hémorragique à transmission vectorielle, qui sévit dans les régions intertropicales d’Afrique et d’Amérique du Sud. Son incidence augmente depuis les 20 dernières années et l’Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que chaque année, environ 200.000 personnes sont infectées par le virus de la fièvre jaune, conduisant à 30.000 décès.

Il n’y a actuellement aucun traitement antiviral validé contre cette maladie. La seule approche préventive repose sur le vaccin amaril, seul vaccin inscrit au Règlement Sanitaire International (RSI), indispensable (voire obligatoire pour certains pays) pour un voyage en zone endémique.

Comme les autres vaccins vivants, le vaccin amaril n’est pas conseillé pendant la grossesse et pendant l’allaitement, devant les risques tératogènes potentiels pour le fœtus et une réponse immunitaire estimée moins bonne chez la femme enceinte.

Cependant en cas de voyage impératif vers une zone d’endémie et en raison de la gravité de la maladie (taux de mortalité : entre 20 et 60 %), ce vaccin peut être administré quelque soit le terme de la grossesse.

Jusqu’alors, peu d’études ont recherché l’existence effets délétères chez les fœtus de mères vaccinées pendant leur grossesse. Cette vaccination n’augmenterait pas le taux de fausses-couches, de prématurité et de malformations sévères. Un seul cas de transmission placentaire a été rapporté (présence d’IgM sur le sang du cordon), chez un nouveau-né asymptomatique. Toutes ces études ont été réalisées en zone d’endémie, mais aucune n’a concerné la femme enceinte voyageuse.

Nous proposons de mener une étude nationale observationnelle prospective, multicentrique chez la femme enceinte (**protocole « STAMGEST »**) dont l’objectif principal est de déterminer si les taux d’évènements graves (avortements spontanés, prématurité, malformations congénitales) sont plus élevés chez les femmes enceintes qui ont reçu le vaccin amaril pendant leur grossesse, que chez des femmes enceintes non vaccinées pendant leur grossesse.

Mots-clés : fièvre jaune, femme enceinte, voyage, vaccin amaril.

SUMMARY

Yellow fever is a viral hemorrhagic infection vector-borne, which is present in tropical regions of Africa and South America. Its incidence increases over the last 20 years and WHO estimates that each year about 200,000 people are infected with the virus of yellow fever, leading to 30,000 deaths.

There are currently no approved antiviral treatment against this disease. The only preventive approach is specific and is based on the yellow fever vaccine, the only vaccine registered in the International Health Regulations (IHR), essential (even obligatory in some countries) to travel to endemic area.

Like other live vaccines, yellow fever vaccine is not recommended during pregnancy and while breastfeeding, in front of potential teratogenic risks to the fetus and a low immune response by pregnant women.

However, in case of travel in endemic area, due to the severity of the disease (mortality rate: 20 to 60%), the vaccine can be administered whatever the term of pregnancy.

Until now, few studies have shown harmful effects in fetuses of mothers vaccinated during pregnancy. This vaccination does not increase the rate of miscarriage, prematurity, severe congenital malformations. Only one case of placental transmission (presence of IgM in umbilical cord blood) was published but the newborn was asymptomatic. All these studies were conducted in endemic areas, but none concerned the traveler pregnant woman.

We propose to conduct a national observational prospective multicenter study in pregnant women **(name of the study : “STAMGEST”)**.

The main objective will be to determine whether the rate of serious events (spontaneous abortions, premature births, congenital malformations) are higher in pregnant women who received the yellow fever vaccine during pregnancy.

Keywords : yellow fever, pregnancy, travel, amaril vaccine

ABREVIATIONS

CVI	:	Centre de Vaccinations internationales
FCS	:	Fausse-couche spontanée
IgG	:	Immunoglobulines G
IgM	:	Immunoglobulines M
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
RSI	:	Règlement sanitaire international
SA	:	Semaine d'Aménorrhée
UI	:	Unités internationales
VVA	:	Vaccins vivants atténués
V-FJ	:	Vaccin de la fièvre jaune

SOMMAIRE

RESUME (français)	2
RESUME (anglais)	3
ABREVIATIONS	4
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION	6
DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA FIEVRE JAUNE ET LE VACCIN ANTIAMARIL	6
1.1. La fièvre jaune	Erreur ! Signet non défini.6
1.1.1. Une maladie réémergente	6
1.1.2. Mode de transmission.....	8
1.1.3. Signes et symptômes de la maladie.....	10
1.1.4. Méthodes diagnostiques.....	10
1.2. La vaccination antiamarile	16
1.2.1. Efficacité et tolérance du vaccin anti-amarile chez les personnes immunocompétentes	12
1.2.2. Efficacité et tolérance du vaccin anti-amarile chez la femme enceinte.....	13
1.2.2.1. Immunogénicité du vaccin antiamarile chez la femme enceinte.....	13
1.2.2.2. Tolérance du vaccin antiamarile chez la femme enceinte et le nouveau-né.....	14
PROJET DU PROTOCOLE "STAMGEST"	16
1.1. Objectifs	16
1.1.1. Objectif principal.....	16
1.1.2. Objectifs secondaires.....	17
1.2. Méthodologie	16
1.2.1. Type de recherche	17
1.2.2. Critères d'évaluation	17
1.2.2.1. Critère d'évaluation principal.....	17
1.2.2.2. Critères d'évaluation secondaires.....	17
1.2.3. Critères d'inclusion	18
1.2.4. Critères de non inclusion.....	18
1.2.5. Sources de recrutement et analyse des prélèvements.....	18
CONCLUSION	19
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	20

INTRODUCTION

Des vaccins vivants atténués (VVA) sont utilisés pour la prévention d'un certain nombre de maladies infectieuses graves, dont la fièvre jaune.

De par leur nature, ces VVA provoquent une réponse mettant en jeu tout le registre de la réponse immunitaire spécifique.

En ce qui concerne le vaccin de la fièvre jaune (V-FJ), il est recommandé aux voyageurs qui se rendent dans les zones tropicales de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. Dans le cadre du Règlement Sanitaire International (RSI), un certificat de vaccination, délivré par les centres de vaccinations internationales (CVI), seuls habilités à administrer ce vaccin, est exigible à partir de l'âge de 1 an au passage de certaines frontières. Jusqu'alors, ce vaccin n'est pas recommandé chez la femme enceinte, du fait des potentiels effets secondaires sur la grossesse.

DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA FIEVRE JAUNE ET LE VACCIN ANTIAMARIL

1.1. La fièvre jaune

1.1.1. Une maladie réémergente

La fièvre jaune est une infection virale hémorragique à transmission vectorielle, dont l'agent étiologique, isolé dès 1927, est le virus amaril, qui appartient au genre des *flavivirus*. Plusieurs espèces de moustiques appartenant aux genres *Aedes* et *Haemagogus* (ce dernier en Amérique du Sud seulement) transmettent le virus amaril, virus à ARN monocaténaire à polarité positive. Les particules virales ont une taille de 43 nm ; elles sont constituées d'un noyau ribonucléoprotéinique et d'une capsidite lipoprotidique.

Cette maladie est répandue dans les régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique Latine (**figure 1**) et concerne une population de plus de 900 millions d'habitants.

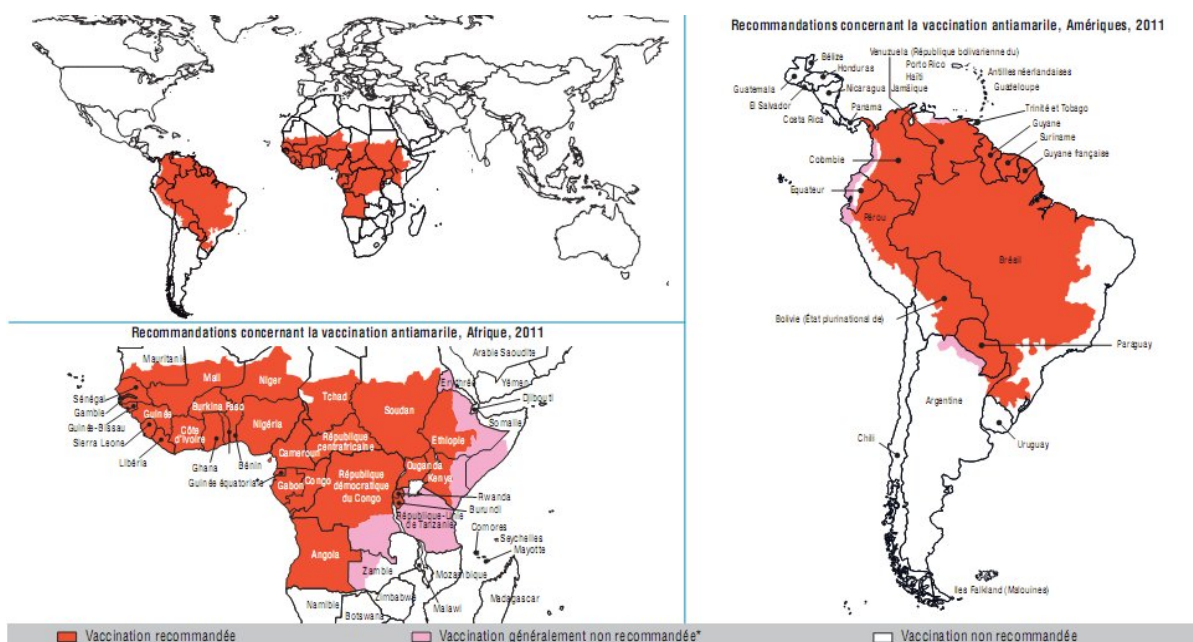


Figure 1. Pays ou zones où la vaccination amarile est recommandée [1]

Bien que l'on dispose depuis les années 1930 d'un V-FJ efficace chez les sujets immunocompétents, le nombre de personnes infectées a augmenté depuis ces 20 dernières années et la fièvre jaune constitue toujours un problème de santé publique pour les pays de la zone d'endémie, en Afrique et en Amérique Latine (où est situé le Département français de la Guyane). Or, le nombre de moustiques (et celui de leurs gîtes) s'accroît, conséquence de la déforestation et de l'urbanisation galopante, qui intensifient également les contacts entre les hommes et les moustiques, augmentent le risque de transmission du virus amaril sauvage. Il existe une importante population humaine réceptive non vaccinée.

L'OMS estime que chaque année, environ 200.000 personnes sont infectées par le virus de la fièvre jaune, conduisant à 30.000 décès [2], 90% se produisant en Afrique. Cependant, cette maladie est probablement sous-déclarée du fait de la prédominance des cas survenant en zone rurale et de l'absence de surveillance et de système de déclaration. Dans les régions d'endémie africaines, une immunité naturelle contre la FJ s'acquiert avec l'âge et les enfants sont donc les plus menacés.

Un petit nombre de cas importés se produisent dans des pays exempts de fièvre jaune. Bien que cette maladie n'ait jamais été notifiée en Asie, cette région est exposée parce qu'elle réunit les conditions requises pour la transmission de cette maladie.

1.1.2. Mode de transmission de la fièvre jaune

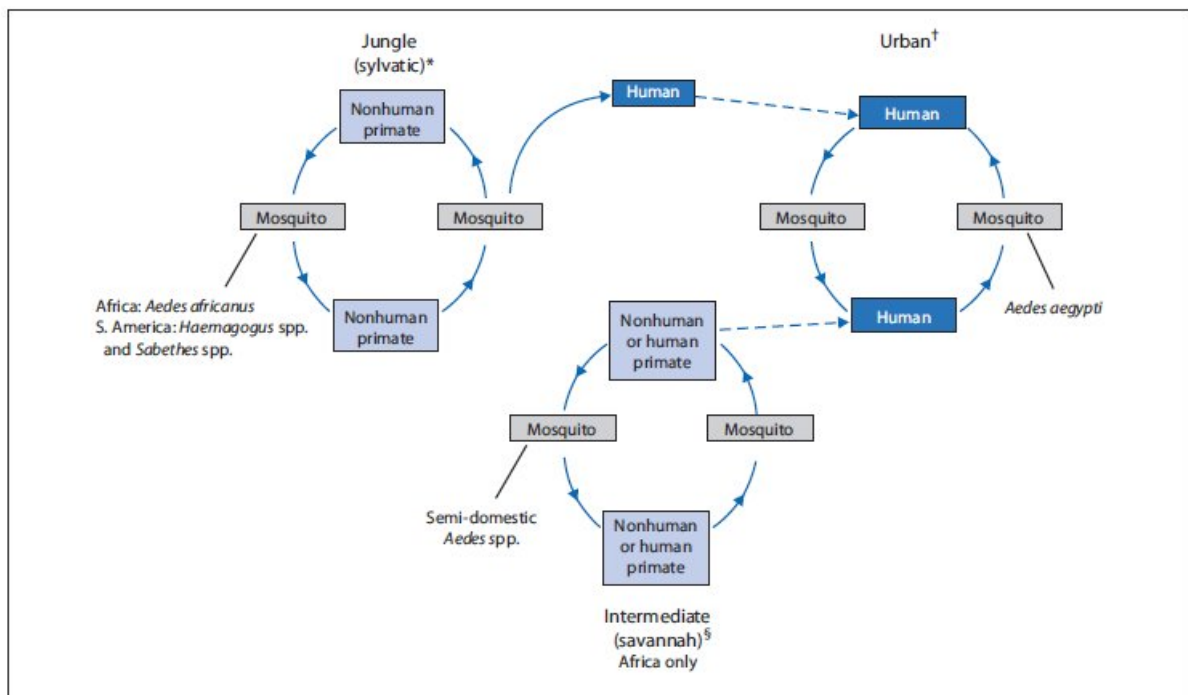
Les moustiques vecteurs du virus amaril se reproduisent en général autour des maisons (gîtes larvaires péri-domestiques), dans la jungle (gîte larvaire sauvage) ou dans les deux habitats (gîtes larvaires semi-domestiques).

Il y a trois types de cycles de transmission du virus (**figure 2**) :

- *fièvre jaune selvatique* : dans la forêt tropicale humide, la fièvre jaune touche les singes infectés par les moustiques sauvages. Les singes infectés transmettent ensuite le virus aux autres moustiques qui les piquent. Ces derniers piquent les hommes qui pénètrent dans la forêt, entraînant des cas sporadiques de fièvre jaune.

- *fièvre jaune rurale* : dans les zones humides ou semi-humides d'Afrique, des épidémies à petite échelle se produisent. Des moustiques semi-domestiques infectent les singes et les hommes. Le contact accru entre l'homme et les moustiques infectés conduit à la transmission. De nombreux villages isolés d'une même zone peuvent présenter simultanément des cas. C'est le type de flambée le plus fréquemment rencontré en Afrique.

- *fièvre jaune urbaine* : de grandes épidémies se produisent lorsque des personnes infectées introduisent le virus dans des zones densément peuplées renfermant un grand nombre de personnes non immunisées et de moustiques appartenant au genre *Aedes*. Les moustiques infectés transmettent le virus d'homme à homme.



*The jungle (sylvatic) transmission cycle involves transmission of the virus between nonhuman primates and mosquito species found in the forest canopy. The virus is transmitted via mosquitoes from nonhuman primates to human when the humans encroach into the jungle during occupational or recreational activities.

†The urban transmission cycle involves transmission of the virus between human and urban mosquitoes, primarily *Ae. aegypti*. Viremic humans traveling from one region to another can feed into and serve as a source of infection for mosquitoes in other transmission cycles (dotted line).

‡In Africa, an intermediate (savannah) cycle involves transmission of YFV from tree hole-breeding *Aedes* spp. to humans living or working in jungle border areas. In this cycle, the virus can be transmitted from nonhuman primate to humans or from human to human via these mosquitoes.

Figure 2. Les différents modes de transmission du virus amaril [2]

Entre 1970 et 2009, neuf cas de fièvre jaune ont été diagnostiqués chez des voyageurs non vaccinés provenant des Etats-Unis d'Amérique ou d'Europe et voyageant en Afrique de l'Ouest (5 cas) ou en Amérique du Sud (4 cas). Parmi eux, huit sont décédés des suites de la maladie [2]. Le risque de fièvre jaune pour un voyageur, est déterminé par de nombreux facteurs, notamment son statut immunitaire vis à vis de la fièvre jaune, sa durée de séjour en zone endémique et son lieu de séjour (milieu urbain ou rural), l'utilisation adéquate de moyens de lutte antivectorielle (insecticides, vêtements longs imprégnés d'insectifuges...), la pratique d'activités extérieures à risque, et le taux de transmission du virus FJ dans le pays visité au moment du voyage.

Ainsi, pour un voyageur non vacciné contre la fièvre jaune et voyageant dans un pays d'Afrique où la fièvre jaune est endémique, les risques de maladie et de décès liés à la FJ sont respectivement de 50 cas et 10 cas pour 100.000 habitants. En Amérique du Sud, ces mêmes risques sont estimés à 5 cas et 1 cas pour 100.000 habitants [3].

1.1.3. Signes et symptômes de la maladie

Les manifestations cliniques de cette arbovirose peuvent aller de symptômes bénins à un syndrome hémorragique potentiellement mortel. Dans la plupart des cas, les personnes infectées par le virus amaril restent asymptomatiques.

La période d'incubation dans l'organisme est de 3 à 6 jours et est suivie de la maladie qui peut présenter une ou deux phases. La première, aiguë, provoque en général de la fièvre, des douleurs musculaires au premier plan desquelles des dorsalgies, des céphalées, des frissons, une perte de l'appétit, des nausées ou des vomissements. L'état de la plupart des patients s'améliore ensuite et leurs symptômes disparaissent au bout de 3 à 4 jours. Toutefois, 15% des patients présentent une deuxième phase plus toxique dans les 24 heures suivant la rémission initiale. Une fièvre élevée se réinstalle et plusieurs systèmes organiques sont touchés [4].

Les complications sévères associent une insuffisance hépatique et rénale et des troubles de la coagulation se traduisant par des saignements des muqueuses (bouche, nez, yeux, estomac) ; la létalité des formes sévères est de 20 à 50 % dans une population immunocompétente. Leur prise en charge est symptomatique et il n'y a actuellement aucun traitement antiviral spécifique. La ribavirine est utilisée dans certains pays pour traiter les patients au début de la phase virémique de la FJ maladie, mais les preuves d'efficacité et de l'innocuité de cette intervention sont actuellement insuffisantes. Il n'existe pas de recommandations de l'OMS concernant le traitement par la ribavirine [3]. La seule approche spécifique est donc préventive et repose sur le vaccin antiamaril (V-FJ).

1.1.4. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic est difficile en particulier aux stades précoces de la maladie fébrile. Les formes les plus sévères de la FJ peuvent être confondues avec un paludisme sévère, une leptospirose, une hépatite virale, une infection par un autre flavivirus (dengue hémorragique par exemple). Le diagnostic présomptif de FJ repose souvent sur les signes cliniques du patient, les lieux et dates de son séjour, ses antécédents de vaccination FJ et l'histoire épidémiologique du lieu visité.

Le virus peut être isolé à partir d'échantillons de sang ou détecté par réaction en chaîne de polymérase renversée quantitative de transcription (RT-PCR). Néanmoins, le diagnostic en laboratoire est généralement effectué en soumettant du sérum à un test de détection des IgM spécifiques anti-FJ et des anticorps neutralisants. L'infection par le virus amaril n'induit pas toujours une réponse en IgM spécifiques détectable, notamment chez les personnes ayant été infectées antérieurement par d'autres

flavivirus. Par ailleurs, les IgM anti-FJ peuvent se maintenir à un niveau détectable pendant plus d'un an après la vaccination, ce qui soulève la possibilité qu'une réponse vaccinale normale puisse être attribuée par erreur à une infection par un virus amaril type sauvage [3].

1.2. La vaccination antiamarile

Tous les vaccins antiamarils actuellement disponibles dans le commerce sont des vaccins viraux vivants atténués, préparés à partir de la lignée 17D et mis au point il y a plus de 80 ans, par passage empirique dans des cultures cellulaires, principalement des cultures d'embryons de poulet. L'administration du vaccin neurotrope français, qui était produit sur des cellules cérébrales de souris, a été interrompue en 1982 en raison d'une forte incidence des encéphalites postvaccinales. Les vaccins antiamarils actuels sont fabriqués à partir d'un virus amaril de type sauvage, isolé au Ghana en 1927. Ce virus vaccinal atténué existe sous forme de 2 sous-souches (17D-204 et 17DD) dont l'homologie de séquence est de 99,9%. Le séquençage nucléotidique a fait apparaître des différences entre ces souches vaccinales et la souche Asibi de type sauvage portant sur 20 acides aminés. Le virus possédant le phénotype résultant n'est pas transmissible par les moustiques. Les 2 sous-souches sont utilisées dans des vaccins préparés par culture du virus sur des oeufs embryonnés.

En 2007, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini comme prioritaire la vaccination des populations exposées [2]. La vaccination antiamarile est soumise au Règlement Sanitaire International (RSI), dans le cadre duquel sa durée de validité est de 10 ans. En revanche, depuis le début de la vaccination amarile, 600 millions de doses ont été administrées et seuls 12 cas de fièvre jaune post-vaccinale ont été recensés. Sur les 12 cas mentionnés, 3 n'avaient pas été confirmés en laboratoire, tandis que pour 7 autres, les résultats analytiques étaient discutables ou insuffisants. Deux individus avaient été vaccinés dans les 2 semaines suivant l'apparition des symptômes et pouvaient donc ne pas avoir eu le temps de produire une réponse en anticorps neutralisants. Dans ces 2 cas, le séquençage nucléotidique a identifié le virus amaril de type sauvage et non le virus vaccinal. Les 12 sujets vaccinés ont tous manifesté des symptômes dans les 5 ans suivant la vaccination et ne représentaient très probablement pas des échecs vaccinaux secondaires, dus à une disparition de l'immunité. Il semblerait ainsi que les rappels vaccinaux ne soient pas nécessaires pour la fièvre jaune. Mais tant que le RSI n'a pas été modifié, les rappels vaccinaux sont maintenus tous les 10 ans [3].

1.2.1. Efficacité et tolérance du vaccin anti-amarile chez les personnes immunocompétentes

La vaccination contre la FJ est réalisée pour 3 raisons : protéger les populations vivant dans des zones où cette maladie sévit à l'état endémique ou épidémique; protéger les voyageurs se rendant dans ces zones; et prévenir la propagation internationale en minimisant le risque d'importation du virus par des voyageurs virémiques.

Bien qu'aucun essai clinique d'efficacité sur l'homme n'ait été réalisé avec le vaccin antiamaril, plusieurs observations attestent de son effet protecteur [2], dont **i)** l'absence d'infection associée aux activités de laboratoire chez le personnel vacciné; **ii)** la constatation que la FJ n'apparaît que chez des personnes non vaccinées depuis l'utilisation du vaccin au Brésil et dans d'autres pays d'Amérique du Sud; et **iii)** la disparition rapide des cas avec les campagnes de vaccination contre la FJ lancées lors des épidémies.

Des essais cliniques ont constaté que chez 80 à 100% des personnes vaccinées, des titres protecteurs d'anticorps neutralisants apparaissaient en l'espace de 10 jours et qu'au bout de 30 jours, 99% de ces personnes présentaient de tels titres. La protection conférée semble durer au moins 20 à 35 ans et se prolonge probablement tout au long de la vie [4].

Parmi les facteurs associés à une moins bonne réponse immunitaire à la vaccination antiamarile figurent l'infection par le VIH, la grossesse et la malnutrition.

Après la vaccination, la virémie survient environ 3 jours et peut durer 5 jours chez la plupart des sujets vaccinés. Les effets secondaires sont en général peu sévères, telles que des myalgies, un syndrome fébrile, des céphalées, une douleur et une réaction inflammatoire au niveau du site d'injection.

Les manifestations postvaccinales indésirables graves suite à l'administration du vaccin antiamaril se répartissent en 3 catégories : **i)** Les réactions d'hypersensibilité immédiates sévères ou réactions anaphylactiques, apparaissant le plus souvent chez des personnes présentant une allergie à l'oeuf ou à la gélatine ; **ii)** Les maladies neurologiques associées au vaccin antiamaril (YEL-AND), dues à une invasion virale directe du système nerveux central par le virus vaccinal (tableaux de méningoencéphalite, syndrome de Guillain-Barré ou encéphalomyélite disséminée aiguë) ; **iii)** Les maladies viscérotropes associées au vaccin antiamaril (YEL-AVD), provoquées par la réplication et la dissémination du virus vaccinal selon des modalités analogues à celles du virus naturel.

À ce jour, tous les cas notifiés et publiés de YEL-AND et de YEL-AVD ont été décrits chez des primo-vaccinés, avec un taux rapporté pour les YEL-AND de 0,25-0,8 pour 100 000 doses vaccinales et pour les YEL-AVD de 0,25-0,4 pour 100 000 doses vaccinales [4]. L'association entre les

manifestations postvaccinales indésirables graves comme les YEL-AVD et la vaccination primaire peut être due à la virémie que de nombreux primo-vaccinés présentent après avoir reçu le vaccin. La présence d'une virémie n'a pas été attestée chez les personnes recevant une dose de rappel de vaccin anti-amaril. Le risque de YEL-AND est inversement proportionnel à l'âge. C'est pourquoi la vaccination n'est pas recommandée chez les nourrissons de 6-8 mois, sauf en cas d'épidémie lorsque le risque de transmission du virus amaril peut être très élevé. D'autre part, une revue systématique de l'OMS a constaté que le nombre brut de cas notifiés de YEL-AVD chez les personnes ≥ 60 ans était élevé ($n = 19$) par rapport à celui relevé pour l'ensemble des autres tranches d'âge combinées ($n = 22$) [3].

1.2.2. Efficacité et tolérance du vaccin anti-amaril chez la femme enceinte

Il existe peu de données sur l'administration du vaccin anti-amaril chez la femme enceinte. Actuellement, la nécessité d'administrer un virus vivant atténué pendant la grossesse, doit être analysée avec précaution à cause du risque théorique d'infection fœtale et d'interruption de grossesse. L'OMS recommande que les femmes enceintes évitent tout voyage en zone d'endémie pour la fièvre jaune, mais si le voyage ne peut être reporté, le vaccin anti-amaril est alors recommandé car la morbi-mortalité de la fièvre jaune est élevée [2].

1.2.2.1. Immunogénicité du vaccin amaril chez la femme enceinte

Dans une récente revue de la littérature sur les effets indésirables du vaccin anti-amaril dans les populations vulnérables (enfants, personnes VIH, femmes enceintes et allaitantes, personnes âgées), 8 études concernaient la femme enceinte [5]. Aucun effet majeur n'a été mis en évidence dans cette population. En revanche, cinq études rapportent un cas de transmission maternofoetale lors de l'allaitement, dont deux cas graves (convulsions). Dans ces deux cas, la maman avait été primo-vaccinée contre la fièvre jaune moins d'un mois après la naissance alors qu'elle allaitait son nourrisson.

Les quelques études examinant l'immunogénicité de la vaccination contre la FJ pendant la grossesse fournissent des résultats variables. Une étude menée chez des femmes enceintes vaccinées dans le cadre d'une campagne de vaccination de masse au Nigéria dans les années 1990 a relevé que 39% de ces femmes avaient subi une séroconversion après avoir reçu le vaccin au cours du troisième trimestre

[6]. Cependant, une étude plus récente portant sur 441 femmes enceintes brésiliennes vaccinées par inadvertance en début de grossesse (en moyenne à 5.7 SA), la plupart pendant le premier trimestre, a constaté que 98.2% d'entre elles avaient un taux d'IgG protecteur contre le virus amaril, six semaines après la vaccination [7]. Ces résultats laissent à penser que le pourcentage de femmes enceintes vaccinées qui subit une séroconversion est variable et peut être lié au trimestre durant lequel elles ont été vaccinées. Aucune de ces deux études ne relève de cas de fièvre jaune chez les femmes enceintes vaccinées, ce qui suggère une protection vaccinale efficace contre la maladie.

1.2.2.2. Tolérance du vaccin amaril chez la femme enceinte et le nouveau-né

Après vaccination de la femme enceinte, les données actuelles ne suggèrent pas de risque de maladie viscérotrope ou neurologique chez les mères, le fœtus ou le nouveau né après la vaccination. Il n'a pas été observé d'anomalies congénitales dues au vaccin anti-amaril.

La plupart des études chez la femme enceinte ont été réalisées en zone d'endémie amarile. A ce jour, aucun essai prospectif n'a été mené chez la femme enceinte pour évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin amarile, ceci pour des questions éthiques.

Une étude menée au Brésil en 1993 lors d'une campagne de vaccination anti-amarile, a comparé les taux d'avortements spontanés chez les femmes vaccinées en début de grossesse par inadvertance (n=39) et chez les non vaccinées (n=74). Le taux d'avortements spontanés était plus élevé chez les femmes vaccinées, avec un risque relatif de 2,3, mais la différence n'était pas significative statistiquement (IC 95% : 0.7-8.0, p=0,2) [8].

A Sao Paulo, au Brésil, une étude menée en 2000 également lors d'une campagne de vaccination anti-amarile, a recensé 480 femmes vaccinées par inadvertance au début de leur grossesse. Ces femmes ont été suivies pendant 1 an après leur accouchement [7]. Les taux de malformations (2,3%), d'enfants mort-nés (0,7%), d'avortements spontanés (2,5%) et de naissances prématurées (7,8%) étaient similaires à ceux retrouvés dans la population générale. Aucun nouveau-né n'avait d'IgM sérique anti-amarile à la naissance. En revanche, 7% des enfants présentaient des IgG anti-amariles sur la sérologie réalisée à l'âge de 1 an, ce qui peut laisser penser à une clairance tardive des anticorps maternels et donc à une protection relative du nouveau-né dans les premiers mois de vie lorsque le vaccin anti-amaril a été fait pendant la grossesse.

Une autre étude a été réalisée lors d'une épidémie de fièvre jaune au Nigéria entre 1986 et 1987, où 101 femmes ont reçu le vaccin anti-amaril 17D alors qu'elles étaient enceintes, soit par

méconnaissance de leur grossesse, soit pour être protégées de la maladie [6]. Ces femmes ont été suivies de façon prospective. L'étude montre tout d'abord que la réponse anticorps est plus faible chez les femmes vaccinées pendant leur grossesse que chez les femmes non enceintes vaccinées (groupe contrôle). D'autre part, l'étude relève l'absence de décès maternels ou périnataux chez les femmes vaccinées, ainsi que l'absence de syndrome malformatif néonatal lié au vaccin. Aucun nouveau-né n'avait d'IgM sériques contre le virus anti-amaril, témoignant de l'absence de contamination fœtale.

Durant cette même campagne de vaccination, Cavalcanti et al. se sont intéressés à l'incidence des malformations survenant chez 304 enfants nés de mères vaccinées contre la fièvre jaune pendant leur grossesse [9]. Le taux de malformations majeures (3,3%) était similaire à celui de la population générale. A noter qu'une incidence plus élevée de malformations mineures à type de naevus pigmentaires, a été mise en évidence chez les enfants de mères vaccinées.

Dans l'étude de Tsai et al. en 1993 à Trinidad et Tobago, 41 nouveau-nés de mères vaccinées pendant leur grossesse lors d'une campagne de vaccination, ont été prélevés à la naissance [10]. Seul un enfant avait une sérologie positive en IgM et IgG anti-amarils, indiquant une probable contamination in utero. Mais cet enfant était asymptomatique à la naissance et ne présentait pas de malformation.

L'effet foetotoxique du vaccin anti-amaril a été mis en évidence dans une étude récente chez des souris vaccinées contre la fièvre jaune à différents stades de leur gestation (5^e jour, 10^e jour ou 15^e jour) [11]. Leurs souriceaux présentaient des troubles du comportement (hypoactivité, troubles de la mémoire) persistant à l'âge adulte. En revanche, aucune toxicité n'a été retrouvée chez la souris-mère et aucune malformation physique n'a été identifiée chez les souriceaux.

Dans la littérature, seules deux études ont évaluées l'innocuité de la vaccination amarile chez la femme enceinte voyageuse.

Une étude prospective internationale a analysé le devenir de 74 femmes enceintes vaccinées au cours de leur premier trimestre de grossesse. Les taux d'avortements spontanés (12%) et de malformations (3,4%) étaient similaires à ceux retrouvés dans la population générale (respectivement 14-19% et 3-4%) [12].

L'étude menée par D'Acromont et al. s'est intéressée à l'ensemble des vaccinations réalisées chez la femme enceinte dans le cadre d'une consultation du voyageur, en comparant un groupe de femmes enceintes vaccinées (n=53) et un groupe de femmes enceintes non vaccinées (n=53) [13]. Parmi les femmes vaccinées, 28 (53%) l'ont été pendant leur premier trimestre. Seules 6 femmes ont été vaccinées contre la fièvre jaune (les autres vaccins administrés étaient les vaccins hépatite A, méningite A-C, diphtérie-poliomyélite, typhoïde). Le taux d'enfants prématurés était de 5,7% dans les

deux groupes ; les taux d'anomalies congénitales étaient de 1,9% dans le groupe des femmes vaccinées versus 5,7% dans le groupe des femmes non vaccinées. D'autre part, aucune conséquence défavorable sur le développement psychomoteur n'a été identifiée chez l'enfant à long terme dans le groupe des femmes vaccinées.

Ainsi devant le peu d'études disponibles des travaux de recherche d'une puissance suffisante sont nécessaires pour fournir des données supplémentaires sur la tolérance et l'immunogénicité du vaccin anti-amaril chez la femme enceinte et son nouveau-né.

Actuellement en France, au regard de ces données issues de la littérature, les recommandations sont les suivantes : en cas de voyage impératif d'une femme enceinte vers une zone d'endémie amarile, il est possible de la vacciner quelque soit le stade de la grossesse [1, 14]. Une information de l'équipe obstétricale devra être faite, pour que soient effectuées chez le nouveau-né une évaluation clinique attentive, notamment neurologique et dermatologique, et une sérologie à la recherche d'IgM anti-amariles. Enfin à l'issue de la grossesse, il faudra contrôler la séroconversion de la mère [14].

PROJET DU PROTOCOLE « STAMGEST »

Très peu d'études se sont intéressées à la vaccination anti-amarile chez la femme enceinte voyageuse. Or, la proportion de cette catégorie de voyageurs vers les zones d'endémie amarile ne cesse d'augmenter.

Afin de pouvoir conseiller au mieux ces patientes avant leur départ et d'assurer une protection optimale, il nous paraît utile de rechercher par cette étude si le vaccin anti-amaril peut être administré pendant la grossesse, sans conséquences pathologiques et de démontrer que la protection vaccinale est efficace chez la femme enceinte.

1.1. Objectifs

1.1.1. Objectif principal

L'objectif principal est d'étudier la tolérance du vaccin anti-amaril chez la femme enceinte, quelque soit son terme.

Ce risque sera évalué selon les taux d'avortements spontanés, de fausses-couches, de naissances prématurées, et de malformations néonatales.

1.1.2. Objectifs secondaires

- Evaluer l'immunogénicité du vaccin anti-amaril chez la femme enceinte et le nouveau-né;
- Constituer une sérothèque en vue d'éventuelles études complémentaires ultérieures.

1.2. Méthodologie

1.2.1. Type de recherche

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, multicentrique nationale.

1.2.2. Critères d'évaluation

1.2.2.1. Critère principal d'évaluation

Pourcentage d'effets secondaires graves (avortements spontanés, prématurité, malformations néonatales) survenant chez la femme enceinte vaccinée par le vaccin anti-amaril pendant sa grossesse et chez le nouveau-né. Ces pourcentages seront comparés à ceux observés dans la population générale.

1.2.2.2. Critères secondaires d'évaluation

- Qualité de la réponse immunitaire (taux d'anticorps protecteurs) au vaccin anti-amaril chez la femme enceinte ;
- Sérologie amarile réalisée chez le nouveau-né et sur le sang de cordon: recherche d'IgM (signe d'une infection aigüe) et dosage des IgG maternels transmis;
- Influence de l'âge, de l'origine ethnique et du terme de la grossesse sur la qualité de la réponse de la femme enceinte au V-FJ ;
- Caractéristiques des femmes « non-répondeurs » aux V-FJ.

1.2.3. Critères d'inclusion

- Femme enceinte (quelque soit le terme) lors de la vaccination fièvre jaune
- Grossesse non compliquée (pas de pathologie intercurrente)
- Grossesse simple (un seul fœtus)
- Formulaire de consentement éclairé signé par la patiente et autorisant le prélèvement sanguin chez la mère et l'enfant à la naissance.

1.2.4. Critères de non inclusion

- Femme présentant une contre-indication au vaccin amaril (infection par le VIH,...)
- Injection d'un autre vaccin (vivant ou non) pendant la grossesse
- Date de la vaccination antiamarile et terme de la grossesse non renseignés dans le dossier
- Prélèvement sanguin contre-indiqué ou impossible à réaliser

1.2.5. Source de recrutement et analyse des prélèvements

Les sources de recrutement seront tous les CVI de France métropolitaine, soit 150 centres ; les CVI sont en effet les seules structures en France métropolitaine habilitées à effectuer la vaccination antiamarile.

Les prélèvements sanguins seront réalisés dans la maternité où ira accoucher la patiente : sérologie « fièvre jaune » pour la maman et le nouveau-né et prélèvements de sang de cordon pour recherche d'IgG et IgM antiamariles.

Les sérologies fièvre jaune seront envoyées au laboratoire Pasteur Cerba (Zone industrielle des Béthunes, 7 rue de l'équerre. 95310 Saint-Ouen-L'aumône).

CONCLUSION

La fièvre jaune est une maladie tropicale à laquelle est exposé un nombre croissant de femmes enceintes voyageuses.

Si le voyage revêt un caractère impératif, les recommandations actuelles, tant nationales qu'internationales, sont d'autoriser la vaccination antiyamari pendant la grossesse, compte tenu des données rassurantes sur l'issue de la grossesse en zone d'endémie.

Cependant les publications sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin antiyamari chez la femme enceinte sont peu nombreuses, particulièrement chez la femme voyageuse. C'est pourquoi nous proposons une enquête observationnelle nationale prospective, afin de générer des données sur l'impact de la vaccination antiyamari effectuée pendant la grossesse.

RÉFÉRENCES

1. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2014. *BEH* 2014 ; 16-17 : 261-311.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1-27.
3. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire, OMS. Note de synthèse : position de l’OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, juin 2013. N° 27, 2013, 88, 269-284.
4. Monath TP, Cetron MS, Teuwen DE, 2008. Yellow fever vaccine. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 959-1055.
5. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86(2): 359-372.
6. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 337-9.
7. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM; Campinas Group on Yellow Fever Immunization during Pregnancy. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; 24: 1421-6.
8. Nishioka Sde A, Nunes-Araujo FR, Pires WP, Silva FA, Costa HL. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 29-33.
9. Cavalcanti DP, Salomão MA, Lopez-Camelo J; Campinas Group on Yellow Fever Immunization during Pregnancy. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 833-7.
10. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993; 168: 1520-3.
11. Marianno P, Salles MJ, Sonogo AB, Costa GA, Galvão TC, Lima GZ, Moreira EG. Gestational exposure to yellow fever vaccine at different developmental stages induces behavioral alterations in the progeny. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 35: 21-7.

12. Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine* 1999; 17: 283-5.
13. D'Acremont V, Tremblay S, Genton B. Impact of vaccines given during pregnancy in the offspring of women consulting a travel clinic: a longitudinal study. *J Travel Med* 2008; 15: 77-81.
14. Imbert P, Moulin F, Mornand P, Méchai F, Rapp C. Vaccin amaril au cours de la grossesse ou de l'allaitement : que conseiller? *Med Trop* 2010 ; 70 : 321-324.