

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2020

N° 44

**THÈSE D'EXERCICE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par TERSET Marion, Catherine, Laurence, née le 13/07/1995 à Saint-Benoît-la-Forêt

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE JEUDI 1 OCTOBRE 2020

## **La vaccination de la femme enceinte**

### JURY

Président et directeur de thèse :

Mme Isabelle DIMIER-POISSON, Enseignant-chercheur, Faculté de Pharmacie, Tours (37)

Membres :

Mme Stéphanie GERMON, Enseignant-chercheur, Pharmacien, Faculté de Pharmacie, Tours (37)

Mme Josiane CONSTANTIN, Pharmacien, Vivy (49)

**ANNEE : 2019 - 2020**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **17 PROFESSEURS**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **2 PROFESSEURS EMERITES**

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAZE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

### 2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 08 octobre 2020

L'étudiant

Mme TERSET Marion

Le Doyen de la Faculté  
Mme Véronique Maupoil

## **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES TABLEAUX :</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES :</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS:</b>	<b>11</b>
<b>REMERCIEMENTS :</b>	<b>12</b>
<b>I. PARTIE I : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>13</b>
<b>I INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>II PRINCIPES GENERAUX DE LA VACCINATION</b>	<b>14</b>
1) DEFINITION DE LA VACCINATION	14
2) HISTOIRE DE LA VACCINATION	14
3) DIFFERENTS TYPES DE VACCINS	15
3.1) Les vaccins vivants atténués :	15
3.2) Les vaccins inactivés à germes entiers :	16
3.3) Les vaccins à base d'anatoxine :	16
3.4) Les vaccins sous-unitaires :	16
<b>III LA GRIPPE</b>	<b>17</b>
1) VIRUS DE LA GRIPPE	17
2) MODE DE TRANSMISSION DU VIRUS/ PHYSIOPATHOLOGIE	18
3) CLINIQUE	18
4) DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	19
5) PREVENTION	20
6) LA GRIPPE CHEZ LA FEMME ENCEINTE	21
6.1) Physiopathologie de la grippe chez la femme enceinte	21
6.2) Conséquences obstétricales de la grippe	21
6.3) Conséquences de la grippe chez les nourrissons de moins de 6 mois	22
6.4) Traitement de la grippe chez les femmes enceintes	22
6.5) La vaccination antigrippale chez la femme enceinte	22
<b>IV LA COQUELUCHE</b>	<b>25</b>
1) ÉPIDEMIOLOGIE	25
2) MODE DE TRANSMISSION/ PHYSIOPATHOLOGIE	26
3) CLINIQUE	26
3.1) Chez les sujets non vaccinés :	26
3.2) Chez les sujets anciennement vaccinés :	26
4) DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	27
5) PREVENTION	28
6) COQUELUCHE ET FEMMES ENCEINTES	29
6.1) Physiopathologie de la coqueluche chez la femme enceinte et le nouveau-né	29
6.2) Traitement de la coqueluche chez la femme enceinte	29
6.3) Vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes	30

<b>V</b>	<b>LA DIPHTERIE.....</b>	<b>32</b>
1)	ÉPIDEMIOLOGIE .....	33
2)	MODE DE TRANSMISSION/PHYSIOPATHOLOGIE .....	33
3)	CLINIQUE.....	34
4)	DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT .....	34
5)	PREVENTION .....	35
6)	DIPHTERIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	35
6.1)	Traitement de la diphtérie chez la femme enceinte .....	35
6.2)	Vaccination contre la diphtérie chez la femme enceinte.....	35
<b>VI</b>	<b>LE TETANOS .....</b>	<b>36</b>
1)	ÉPIDEMIOLOGIE .....	36
2)	MODE DE TRANSMISSION/ PHYSIOPATHOLOGIE.....	36
3)	CLINIQUE.....	37
4)	DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT .....	38
5)	PREVENTION .....	38
6)	TETANOS CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NE .....	38
6.1)	Physiopathologie du tétanos chez la femme enceinte et le nouveau-né .....	39
6.2)	Traitement du tétanos néonatal et chez la femme enceinte.....	39
6.3)	Vaccination contre le tétanos chez les femmes enceintes .....	39
<b>VII</b>	<b>LA POLIOMYELITIS .....</b>	<b>40</b>
1)	ÉPIDEMIOLOGIE .....	40
2)	MODE DE TRANSMISSION/ PHYSIOPATHOLOGIE.....	41
3)	CLINIQUE.....	41
4)	DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT .....	42
5)	PREVENTION .....	42
6)	POLIOMYELITIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NE .....	43
<b>VIII</b>	<b>L'HEPATITE B .....</b>	<b>43</b>
1)	ÉPIDEMIOLOGIE .....	43
2)	MODE DE TRANSMISSION .....	44
3)	CLINIQUE.....	44
4)	DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT .....	44
5)	PREVENTION .....	45
6)	L'HEPATITE B CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NE .....	46
6.1)	Physiopathologie de l'hépatite B chez la femme enceinte et le nouveau-né .....	46
6.2)	Dépistage lors de la grossesse .....	46
6.3)	Vaccination contre l'hépatite B chez le nouveau-né.....	47
6.4)	Vaccination contre l'hépatite B chez la femme enceinte.....	48
6.5)	Traitement de l'hépatite B chez la femme enceinte .....	49
6.6)	Allaitement et hépatite B.....	49
<b>IX</b>	<b>VACCINS CONTRE-INDIQUES PENDANT LA GROSSESSE .....</b>	<b>49</b>
1)	LA RUBEOLE .....	50
1.1)	Épidémiologie .....	50
1.2)	Mode de transmission .....	50
1.3)	Clinique.....	51
1.4)	Dépistage et diagnostic .....	52
1.5)	Traitement .....	54

1.6) Prévention .....	55
2) LA ROUGEOLE .....	55
2.1) Épidémiologie .....	55
2.2) Mode de transmission .....	56
2.3) Clinique .....	57
2.4) Diagnostic.....	58
2.5) Traitement .....	59
2.6) Prévention.....	60
3) LA VARICELLE .....	62
3.1) Épidémiologie .....	62
3.2) Mode de transmission .....	63
3.3) Clinique .....	63
3.4) Diagnostic.....	64
3.5) Traitement .....	64
3.6) Prévention.....	64
3.7) Varicelle chez la femme enceinte et le nouveau-né .....	65

## **II. PARTIE II : ENQUETE DANS 2 MATERNITES D'INDRE ET LOIRE AUPRES DE FEMMES ENCEINTES SUR LA VACCINATION PENDANT LA GROSSESSE ..... 70**

<b>I CONTEXTE DU QUESTIONNAIRE.....</b>	<b>70</b>
1) OBJECTIF DE L'ETUDE .....	70
2) DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	70
3) STATISTIQUES .....	73
<b>II RESULTATS.....</b>	<b>73</b>
1) DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON.....	73
2) OPINION VIS-A-VIS DE LA VACCINATION .....	74
3) INFORMATION DES FEMMES ENCEINTES SUR LES VACCINS PAR UN MEDECIN .....	76
4) VACCINATIONS EN RELATION AVEC LA GROSSESSE .....	76
4.1) Avez-vous eu une ou plusieurs vaccination(s) peu de temps avant votre grossesse ou durant votre grossesse ? .....	76
4.2) Vous êtes-vous fait vacciner contre le virus de la grippe pendant votre grossesse ou comptez-vous vous faire vacciner lors de la campagne de vaccination ? .....	77
4.3) Avez-vous prévu, vous et votre conjoint, de vous faire vacciner contre la coqueluche après l'accouchement ? .....	78
5) INFLUENCE DE LA DISCUSSION A PROPOS LA VACCINATION PAR UN MEDECIN .....	79
5.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse.....	79
5.2) Vaccination contre la grippe .....	79
5.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement.....	80
6) INFLUENCE DE LA CONFIANCE ENVERS LES VACCINS.....	80
6.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse.....	81
6.2) Vaccination contre la grippe .....	81
6.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement.....	82
7) INFLUENCE DE L'ESTIMATION DU POUVOIR PROTECTEUR DES VACCINS .....	82
7.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse.....	83
7.2) Vaccination contre la grippe .....	83

7.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement.....	84
8) INFLUENCE DE L'ESTIMATION DE LA DANGEROUSITE DES VACCINS.....	84
8.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse.....	85
8.2) Vaccination contre la grippe .....	85
8.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement.....	85
9) FEMMES PROFESSIONNELS DE SANTE ET VACCINATION .....	86
9.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse.....	86
9.2) Vaccination contre la grippe .....	87
9.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement.....	87
<b>III DISCUSSION .....</b>	<b>88</b>
1) TAUX DE VACCINATION PENDANT LA GROSSESSE .....	88
1.1) Vaccinations générales avant ou pendant la grossesse.....	88
1.2) Vaccination antigrippale pendant la grossesse .....	88
1.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement ..	89
2) DISCUSSION AVEC UN MEDECIN SUR LA VACCINATION .....	89
3) PROFESSIONNEL DE SANTE .....	89
<b>IV LIMITES DE L'ETUDE .....</b>	<b>90</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE : .....</b>	<b>92</b>



## LISTE DES TABLEAUX :

**Tableau I :** Date de développement des différents vaccins

**Tableau II :** Vaccins vivants atténués disponible en France en 2019

**Tableau III :** Nombre de cas annuels de diphtérie par espèces de corynbacterium déclarés en France de 1989 à 2018

**Tableau IV :** Caractéristiques sociodémographiques des participantes

**Tableau V :** Parité des participantes

**Tableau VI :** Résultats analysant une potentielle liaison entre le fait d’avoir discuté de la vaccination avec un médecin pendant la grossesse et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

**Tableau VII :** Résultats analysant une potentielle liaison entre le fait d’avoir discuté de la vaccination avec un médecin pendant la grossesse et le taux de vaccination contre grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

**Tableau VIII :** Résultats analysant une potentielle liaison entre le fait d’avoir discuté de la vaccination avec un médecin pendant la grossesse et la vaccination contre la coqueluche prévue après l’accouchement

**Tableau IX :** Résultats analysant une potentielle liaison entre la confiance envers les vaccins et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

**Tableau X :** Résultats analysant une potentielle liaison entre la confiance envers les vaccins et le taux de vaccination contre grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

**Tableau XI :** Résultats analysant une potentielle liaison entre la confiance envers les vaccins et la vaccination contre la coqueluche prévue après l’accouchement

**Tableau XII :** Résultats analysant une potentielle liaison entre l’estimation du pouvoir protecteur des vaccins et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

**Tableau XIII :** Résultats analysant une potentielle liaison entre l’estimation du pouvoir protecteur des vaccins et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

**Tableau XIV :** Résultats analysant un potentiel lien entre l’estimation du pouvoir protecteur des vaccins et la vaccination contre la coqueluche prévue après l’accouchement

**Tableau XV :** Résultats analysant un potentiel lien entre l’estimation de la dangerosité des vaccins et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

**Tableau XVI :** Résultats analysant un potentiel lien entre l’estimation de la dangerosité des vaccins et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

**Tableau XVII :** Résultats analysant un potentiel lien entre l’estimation de la dangerosité des vaccins et la vaccination contre la coqueluche prévue après l’accouchement

**Tableau XVIII :** Résultats analysant un potentiel lien entre la profession de la femme enceinte : professionnels de santé et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

**Tableau XIX :** Résultats analysant un potentiel lien entre la profession de la femme enceinte : professionnels de santé et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

**Tableau XX :** Résultats analysant un potentiel lien entre la profession de la femme enceinte : professionnels de santé et la vaccination contre la coqueluche prévue après l'accouchement

#### LISTE DES FIGURES :

**Figure 1 :** La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1949 à 2006

**Figure 2 :** Distribution du nombre de cas de rougeole déclarés par mois, France entière, 1<sup>er</sup> janvier 2008-2019

**Figure 3 :** Évolution clinique et biologique de la rougeole

**Figure 4 :** Confiance envers les vaccins (n=149)

**Figure 5 :** Estimation du pouvoir protecteur des vaccins (n=149)

**Figure 6 :** Estimation de la dangerosité des vaccins (n=149)

**Figure 7 :** Raisons pour lesquelles les femmes ne se sont pas fait vacciner (n=132)

**Figure 8 :** Estimation de la vaccination des parents après l'accouchement (n=146)

## LISTE DES ABRÉVIATIONS:

ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices

Ag HBe : antigène HBe

Ag HBs : Antigène HBs

ALD : affection de longue durée

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : agence régionale de santé

BCG : bacille de Calmette et Guérin

CMH : complexe d'histocompatibilité

CNR : Centre national de référence

CPA : cellules présentatrices d'antigène.

CV : couverture vaccinale

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IMEP : Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite

LA : liquide amniotique

LCR : liquide céphalo-rachidien

OMS : organisation mondiale de la santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

ROR : rougeole, oreillons, rubéole

SA : semaines d'aménorrhée

TH1: T helper de type 1

TH2: T helper de type 2

TROD :test rapide d'orientation diagnostic

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPI : vaccin antipoliomyélitique injectable

VPO : vaccin antipoliomyélitique oral

VZV : Varicelle-Zoster Virus

VZVIG : immunoglobulines de type IgG anti-VZV

## REMERCIEMENTS :

Je tiens à remercier mon maître de thèse et présidente du jury, le Professeur Isabelle DIMER-POISSON, pour m'avoir accompagné dans ce travail. Vos précieux conseils m'ont été d'une grande aide.

Mme Stéphanie GERMON, je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

Mme Josiane CONSTANTIN, pharmacienne, merci pour ces 6 mois passé avec vous et toute l'équipe officinale, ce fut un réel plaisir de travailler en votre compagnie. Je suis ravi que vous ayez accepté de juger mon travail.

Mme Émilie VIERRON, je tiens à vous remercier de m'avoir accompagné dans l'analyse statistique de mon questionnaire. Vous n'avez pas hésité à m'apporter votre aide et vos conseils, je vous en suis très reconnaissante.

Je tiens à remercier tout particulièrement, la maternité de Chinon et la maternité Olympe de Gouges à Tours pour m'avoir permis de diffuser mon questionnaire au sein de leurs établissements. Merci aux secrétaires de ces établissements sans qui le questionnaire n'aurait pas pu être distribué, je vous remercie de m'avoir accordé de votre temps.

Aux femmes enceintes ayant accepté de répondre à mon questionnaire et d'avoir partagé leur avis, merci de votre aide précieuse.

A mes parents, vous m'avez toujours accompagné et soutenu dans mes projets, je vous remercie pour l'éducation et l'amour que vous m'avez apporté. Je vous aime.

A mon frère, pour tous ces bons moments passés ensemble et ses parties de fous-rires.

A mes grands-parents, qui m'ont inculqué la rigueur et le respect. Vous me manquez.

A Constance.P, je te remercie d'avoir été présente pour me rassurer lorsque j'en avais besoin. Tes conseils avisés, m'ont permis d'avancer dans ce projet. Je n'oublie pas non plus tous les agréables moments passés en ta compagnie.

A Marylou.R, mon amie de toujours, on a passé beaucoup de grandes étapes ensemble et nous en passerons de nombreuses autres, je l'espère. Je te remercie pour toutes ces longues discussions et ton soutien. Merci d'être présente aujourd'hui pour moi.

A Marine.B, merci pour cette belle amitié, je sais qu'on peut toujours compter l'un sur l'autre.

A mes amies de faculté : Anne-Sophie.R, Anne-Elisabeth.R, Büsra.S, Gwénaëlle.T. Pour tout ce parcours passé en votre bonne compagnie, les épreuves passées ensemble mais surtout les bons moments, merci !

A toutes les personnes que j'ai rencontrées et qui m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui, un grand merci

## I Introduction

La vaccination est un des moyens de prévention des maladies parmi les plus efficaces. Elle protège les individus aussi bien au niveau individuel, comme c'est le cas pour le tétanos qu'au niveau collectif permettant une immunité de groupe protégeant les plus faibles (nouveaux nés, immunodéprimés) ne pouvant se faire vacciner contre certaines infections.

Néanmoins, la vaccination est souvent source de débat par rapport à sa justification ou à sa potentielle dangerosité. L'obligation vaccinale concernant les enfants nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 a été l'occasion de discuter de la vaccination.

Nous avons décidé dans cette thèse de nous intéresser plus particulièrement à la vaccination de la femme enceinte. Plus de 700 000 grossesses ont lieu en France chaque année, ce qui représente un nombre non négligeable de personnes et pourtant ce sujet est peu abordé. Nous avons voulu répondre aux questions suivantes : quelles sont les recommandations et pratiques vaccinales concernant les femmes enceintes ? Sont-elles correctement informées sur la question ?

Après un rappel sur la vaccination et les différents types de vaccins existants, le seul vaccin recommandé en France pendant la grossesse est détaillé : le vaccin contre la grippe. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux particularités de la grippe chez les femmes enceintes et les nourrissons ainsi qu'à l'efficacité du vaccin dans cette population.

Les vaccinations recommandées dans la population générale ayant un intérêt par rapport à la grossesse ont été par la suite évoquées. Il s'agit des vaccins contre la coqueluche, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B.

Une partie a été consacrée aux vaccinations contre indiquées chez la femme enceinte : la rougeole, la rubéole et la varicelle en appuyant sur la nécessité de vérifier le statut vaccinal avant cette période afin de prévenir les complications pouvant survenir suite à ces maladies.

Pour finir, recueillir l'avis des femmes par rapport à la vaccination nous semblait essentiel. Pour cette raison, un questionnaire a été réalisé au sein de deux maternités d'Indre et Loire.

## II Principes généraux de la vaccination

### 1) Définition de la vaccination

La vaccination consiste à introduire chez un individu, une préparation dérivée ou similaire à l'agent infectieux afin que l'organisme produise une réaction immunitaire capable de protéger l'individu contre l'infection naturelle. Cette réaction doit produire une protection durable et efficace vis-à-vis d'un agent pathogène donné responsable d'une maladie infectieuse.(1) Cette protection utilise les réponses naturelles de l'immunité anti-infectieuse afin d'obtenir une mémoire immunitaire. (2)

La vaccination, moyen de prévention le plus efficace contre les maladies infectieuses, a permis de sauver des millions de vies et d'éradiquer la variole grâce à un programme de vaccination mondial.(3)

### 2) Histoire de la vaccination

L'histoire de l'immunisation contre les maladies infectieuses a débuté à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle par un constat fait par le Docteur Edward Jenner. Ce dernier remarqua que les fermiers au contact de vaches infectées par la vaccine, une maladie bovine bénigne, ne développaient pas la variole lors des épidémies. Il décida donc d'inoculer à un enfant, James Philip, du pus provenant d'une pustule de vaccine prélevé sur une fermière et de l'infecter avec le virus de la variole. Il observa ainsi que l'enfant ne développe pas la maladie. Il utilisa donc la vaccine pour « vacciner » contre la variole. Cette pratique se généralisa ensuite en Europe. (2,4)

Le développement de la vaccination s'est poursuivi grâce aux recherches de Louis Pasteur qui découvre le vaccin contre la rage en 1885.

Au fil des années, de nombreux vaccins ont été développés (tableau 1) grâce aux avancées immunologiques et microbiologiques. Les vaccins produits sont aussi bien des vaccins vivants atténués, des vaccins à germes entiers inactivés, que des vaccins à sous-unités ou recombinants.

**Tableau I :** Date de développement des différents vaccins (5)

Année	Vaccin développé
<b>xviii<sup>e</sup> siècle</b>	
1798	Variole
<b>xix<sup>e</sup> siècle</b>	
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
<b>xx<sup>e</sup> siècle</b>	
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	<i>Haemophilus influenzae</i> b conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
<b>xxi<sup>e</sup> siècle</b>	
2005	Zona
2006-2007	Papillomavirus

### 3) Différents types de vaccins

#### 3.1) Les vaccins vivants atténués :

Ces vaccins sont composés de l'agent infectieux vivant dont le pouvoir pathogène est réduit par la mise en culture du pathogène sur un hôte non naturel ou sur un milieu peu favorable. Les souches virales subissent des passages successifs en culture, ce qui a pour effet de rendre la multiplication de la souche moins efficace chez l'homme. En effet, la souche s'adapte au milieu sur lequel elle s'est multipliée et par conséquent son pouvoir pathogène devient moindre pour l'homme. Mais l'agent infectieux reste immunogène pour l'homme.(6) La réponse immunitaire provoquée par les vaccins atténués est très proche de celle induite par l'agent infectieux. L'avantage des vaccins atténués est une très grande immunogénicité et une réponse rapide (entre 10 et 15 jours) et durable.(2) Néanmoins, ils induisent plus d'effets indésirables liés à la réplication locale du virus. De la fièvre et une réaction au point d'injection sont les effets les plus retrouvés. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez l'immunodéprimé en raison de la capacité de multiplication du pathogène qui peut être moins contrôlé chez ce sujet. Ainsi que chez la femme enceinte, pour cette dernière population, le risque est une infection théorique concernant le fœtus.

Ce type de vaccin ne nécessite pas d'adjuvant car la réponse immunitaire est complète. Le nombre de doses est faible, en général une à deux doses.

Les vaccins vivants atténués sont en général injectés par voie systémique : sous-cutanée (ROR, fièvre jaune) ou intradermique (BCG). Plus rarement, la voie muqueuse est utilisée, voie orale pour le vaccin contre le rotavirus ou la poliomyélite et nasale pour un vaccin contre la grippe.

Les vaccins vivants atténués disponibles en France sont présentés dans le tableau II. Parmi les vaccins atténués non disponibles en France, il existe le vaccin contre la dengue et l'encéphalite japonaise (disponible en Chine). Le vaccin contre l'encéphalite japonaise disponible en France est un

vaccin inactivé. Le vaccin contre la variole est également un vaccin atténué mais il n'est plus utilisé du fait de l'éradication de la variole en 1980.(2,3,7,8)

**Tableau II** : Vaccins vivants atténués disponible en France en 2019 (2,9)

Agent pathogène dérivé de pathogène voisin	- Tuberculose (BCG)
Agent pathogène dérivé de pathogène humain	- Fièvre jaune - Vaccin nasal contre la grippe - Rotavirus (réassortiment souche humaine/souche bovine) - Rougeole, oreillons, rubéole - Varicelle - Zona

### 3.2) Les vaccins inactivés à germes entiers :

Ces vaccins sont constitués du pathogène entier, qu'il soit bactérien ou viral. Le pathogène est inactivés par méthode chimique (formol) ou thermique. L'agent infectieux, restant entier, conserve ses caractéristiques antigéniques permettant une réponse immunitaire protégeant l'individu. Contrairement aux vaccins vivants atténués, ils perdent leurs capacités de multiplication. L'avantage de cette inertie est que le risque de développer la maladie n'existe pas. Par conséquent, ces vaccins peuvent être utilisés chez l'immunodéprimé et la femme enceinte. Néanmoins, la réponse immunitaire sera plus faible que pour les vaccins atténués. Ces vaccins n'induisant pas de réponse mémoire prolongés nécessitent des rappels réguliers.

Les vaccins entiers disponibles en France sont ceux contre la leptospirose, la poliomyélite, l'encéphalite à tiques, l'encéphalite japonaise, l'hépatite A et la rage. (2,10,11)

### 3.3) Les vaccins à base d'anatoxine :

Certaines bactéries comme *Clostridium tetani* agent du tétanos ou *Corynebacterium diphtheriae* agent de la diphtérie produisent des toxines responsables de la symptomatologie de ces maladies. Les vaccins anti-tétanique et anti-diphtérique contiennent leurs toxines rendues inactives mais capables d'induire une réponse immunitaire. Comme les vaccins inactivés, ces vaccins nécessitent des rappels en raison de l'absence de multiplication active des antigènes vaccinaux. L'ajout d'adjuvant, substances inertes permettant d'augmenter la réponse immunitaire associée au vaccin par ses capacités immunostimulantes, est nécessaire. Les adjuvants principalement utilisés sont à base d'aluminium (hydroxyde d'aluminium ou hydroxyphosphate d'aluminium).(11,12)

### 3.4) Les vaccins sous-unitaires :

L'avancée des connaissances dans le domaine de la virologie et de la bactériologie a permis d'identifier les parties de la bactérie ou du virus nécessaires afin d'obtenir une réponse immunitaire efficace. Les vaccins sous-unitaires se basent sur ce principe, ils sont composés de parties du pathogène (fragment antigénique) entraînant la reconnaissance par l'organisme. Les protéines et les polysides induisant la réponse immunitaire sont utilisées, il peut s'agir selon le pathogène de fractions composant l'enveloppe ou la capsule des bactéries (pneumocoque, méningocoques) ou de l'antigène de



surface pour l'hépatite B. Ces vaccins comme les vaccins inactivés nécessitent des rappels et l'ajout d'adjuvant est nécessaire. (2)

Les vaccins sous-unitaires disponibles en France sont ceux contre la coqueluche, les méningocoques, les pneumocoques, la typhoïde, l'hépatite B, l'*Haemophilus influenzae* B et l'HPV (human papillomavirus).

### III La grippe

Actuellement en France, la seule vaccination recommandée pendant la grossesse est la vaccination contre la grippe mise à part les vaccins recommandés en cas de voyage. Avant et après la grossesse, les vaccins recommandés sont le vaccin contre la coqueluche, contre la rougeole- les oreillons- la rubéole (si les 2 injections recommandées n'ont pas été réalisées) et contre la varicelle en absence d'antécédent de varicelle ou de vaccination. Ces vaccins seront détaillés par la suite.

Chaque année, entre 2 et 6 millions de cas de grippe en France sont recensés et entre 10 000 à 15 000 décès principalement chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont dénombrés. La grippe peut entraîner des complications potentiellement graves chez les sujets fragiles, comme les femmes enceintes, les nourrissons prématurés, les patients atteints de maladies chroniques, les immunodéprimés, les personnes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> et les personnes âgées.

L'épidémie de grippe survient chaque année en France métropolitaine, elle a généralement lieu entre novembre et avril, avec un début le plus souvent entre fin décembre et début janvier. (13)

#### 1) Virus de la grippe

La grippe est une infection respiratoire due au virus influenza ou virus de la grippe (encore appelé *influenzavirus* ou *Myxovirus influenzae*) appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae* et constituent le genre *Influenzavirus*. Les virus de la grippe sont des virus enveloppés, le génome est composé d'ARN simple brin de polarité négative segmenté.

Il existe 3 types de virus influenza infectant l'homme : A, B et C selon les différences antigéniques de certaines protéines : la nucléoprotéine (NP) et les protéines M. Seuls les virus influenza A et B sont responsables de la grippe. Le virus de type A est classé en sous-types selon la composition de leur enveloppe en hémagglutinine (HA) et en neuraminidase (NA). L'hémagglutinine permet la liaison du virus à la cellule hôte, cette glycoprotéine est également impliquée dans la réaction humorale permettant de protéger l'individu au long terme contre le virus. La neuraminidase permet la libération des virions nouvellement synthétisés.

Les virus influenza de type B sont strictement humains mais les virus de type A peuvent également infecter des animaux. Les oiseaux aquatiques, et plus particulièrement les canards et les oies constituent le réservoir naturel.(14)

Les virus influenza peuvent subir des évolutions génétiques basés sur 2 mécanismes :

- Des mutations ponctuelles induites par l'ARN polymérase du virus qui ne possède pas de mécanismes de corrections. Ces mutations portent principalement sur les gènes de l'hémagglutinine et secondairement sur ceux de la neuraminidase. Cette évolution entraîne un avantage pour le virus qui s'adapte aux différents hôtes et modifie sa virulence. Cette mutation

est responsable d'un glissement ou dérive antigénique expliquant les épidémies saisonnières. Ce phénomène est retrouvé aussi bien dans le virus de la grippe A et B.

- Des réassortiments génétiques ne concernant que le virus influenza de type A. Ces réassortiments se produisent lorsqu'une cellule se retrouve infectée par 2 virus différents en même temps ce qui est fréquent chez le canard. Dans ce cas, les segments d'ARN de ces deux virus se retrouvent échangés lors de la réplication du virus. Il se forme donc une nouvelle combinaison de segment totalement aléatoire dans les nouvelles particules virales. Ce phénomène est brutal induisant des virions dont leur génome est composé de segments provenant de 2 virus grippaux différents.

Les réassortiments induisent des pandémies lorsque la modification du génome entraîne la production d'un virus avec une hémagglutinine et/ou une neuraminidase d'un nouveau sous type. On appelle également ce processus une cassure antigénique. La population dans laquelle ce nouveau virus est introduit n'est pas immunisée vis-à-vis de ce virus qui ne comporte pas les mêmes caractéristiques antigéniques que les précédents. Toute cette population est donc sensible à ce virus pouvant induire une pandémie.

En raison de la diversité génétique du virus de la grippe et des évolutions possibles de son génome, il est recommandé pour les populations à risque de se faire vacciner chaque année. Un nouveau vaccin est élaboré chaque année après que l'organisation mondiale de la santé (OMS) ait émis une recommandation sur les souches virales qui doivent être présentes dans le vaccin. La composition du vaccin prend en compte la surveillance des variants en circulation afin de pouvoir protéger au mieux la population. (14)

## 2) Mode de transmission du virus/ Physiopathologie

Le virus de la grippe pénètre au niveau du rhino-pharynx où il se fixe aux cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire et s'y multiplie. Le virus de la grippe peut par la suite diffuser jusqu'aux voies respiratoires inférieures.

Le virus est transmis par voie aérienne par l'inhalation de microgouttelettes projetées par un sujet infecté lorsqu'il tousse, éternue ou se mouche. Le virus peut également se transmettre de façon manuportée, lorsque la personne touche une surface contaminée. Il peut rester infectieux plusieurs jours sur des surfaces inertes comme des poignées de portes, des tables ou de la monnaie. (14,15)

## 3) Clinique

La durée d'incubation de la grippe est courte : de 1 à 2 jours. Pendant cette période, la personne est contagieuse et peut donc contaminer son entourage. Le début est souvent brutal, l'infection est caractérisée par des signes généraux : une fièvre élevée (40°C), des céphalées, des myalgies, une asthénie intense, des frissons et des signes respiratoires : une toux sèche, une rhinorrhée, une pharyngite. En général, entre le deuxième et le troisième jour, on observe une baisse de la fièvre qui est suivie d'un deuxième pic fébrile vers le quatrième et le cinquième jour, ce que l'on appelle le « V grippal ». L'infection évolue favorablement au bout d'une semaine dans la majorité des cas. Néanmoins après une grippe, la convalescence est longue car l'asthénie peut persister plusieurs semaines.

La grippe est souvent associée au syndrome grippal par le grand public. Le terme syndrome grippal est un ensemble de symptômes : fièvre, courbatures, troubles respiratoires, céphalées qui peut être induit par des virus différents de la grippe (virus respiratoire syncytial responsable de la bronchiolite, rhinovirus, adénovirus ...). Par conséquent, la population générale a tendance à banaliser la grippe et ses complications en la comparant à un syndrome grippal. Il est donc important de faire comprendre l'intérêt de protéger les sujets fragiles contre la grippe. Le seul moyen de s'assurer qu'il s'agit bien de la grippe est de réaliser un prélèvement respiratoire afin de faire le diagnostic par RT-PCR (recherche de l'ARN viral par amplification génique) mais celui-ci est rarement effectué.

En effet les sujets âgés ou ayant une maladie chronique et les femmes enceintes sont à risque de développer une grippe compliquée. Les complications les plus fréquentes sont des surinfections bactériennes essentiellement dues à *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. Les surinfections entraînent des pneumonies qui nécessitent le plus souvent une hospitalisation. Chez les enfants, les complications se manifestent sous la forme d'otite et de convulsions hyperthermiques.

Des pneumonies virales peuvent également se manifester, cette complication survient principalement chez les sujets de plus de 45 ans présentant une pathologie cardiaque et/ou respiratoire chronique, les sujets obèses ou immunodéprimés, les nourrissons et les femmes enceintes. Les pneumonies virales induites par le virus de la grippe entraînent une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une assistance respiratoire.

La grippe peut entraîner des décompensations chez les patients ayant des pathologies respiratoires chroniques, comme l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive ainsi que chez les personnes ayant des pathologies cardiaque (insuffisance cardiaque).(14,15)

#### 4) Diagnostic et traitement

Le diagnostic biologique de la grippe est rarement fait lors des épidémies, le diagnostic est principalement clinique. L'intérêt principal du diagnostic biologique concerne les infections respiratoires sévères ou se manifestant chez les sujets à risques afin d'identifier l'étiologie et par conséquent prescrire un traitement et des mesures d'hygiène adaptés. Pour réaliser le diagnostic, un prélèvement doit être réalisé dans les 3 jours qui suivent l'apparition des symptômes en raison de la courte durée de l'infection. On effectue soit un écouvillonnage du nez soit un prélèvement bronchique (aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire) en cas d'infection des voies aériennes inférieures.

Pour rechercher l'antigène viral, un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) peut être réalisé. Ce test est rapide mais il manque de sensibilité, certains patients infectés par le virus de la grippe ne sont pas diagnostiqués par le test. On peut utiliser la technique d'immunofluorescence mais la RT-PCR reste la technique de référence car elle est plus rapide et sensible. De plus, des PCR dites multiplex permettant de détecter le génome du virus de la grippe ainsi que celui d'autres virus respiratoires peuvent également être réalisés. (15)

Le traitement de la grippe est généralement symptomatique (antipyrétique, hydratation, antitussif et repos). En cas de grippe non compliquée, les personnes guérissent entre une à deux semaines sans traitement.

Il existe des traitements antiviraux spécifiques, qui sont l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relenza®), qui sont des inhibiteurs de la neuraminidase. Ces antiviraux permettent de réduire la durée

de l'infection et la sévérité des symptômes s'ils sont pris dans les 2 jours suivant le début des symptômes. (16)

Selon le rapport du Haut Conseil de la santé publique HCSP, le traitement curatif est réservé aux personnes jugées à risque de complications (celles ciblées par la vaccination), dont les femmes enceintes font partie ainsi qu'aux personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état nécessite une hospitalisation. (17)

## 5) Prévention

Les mesures de prévention individuelles sont le port d'un masque, l'utilisation de mouchoirs jetables, de tousser et éternuer dans son coude, de se laver régulièrement les mains et d'aérer son logement. Ainsi qu'éviter le contact avec les sujets fragiles lorsque l'on est malade.

La prévention de la grippe se base principalement sur la vaccination. Il existe 2 types de vaccin gripal : les vaccins inactivés injectables et le vaccin vivant atténué à administrer par voie nasale. Actuellement en France seul les vaccins injectables sont disponibles. Les vaccins sont composés de 4 souches de virus depuis la saison 2018 : deux souches de type A (H1N1 et H3N2) et deux souches de types B. Les souches sont adaptées chaque année selon les données épidémiologiques. Les souches vaccinales sont déterminées par l'OMS. (16)

La vaccination annuelle antigrippale est recommandée :

- A toutes les personnes de 65 ans et plus.
- Aux femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse.
- A toute personne de plus de 6 mois, si elle présente une des maladies listées dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales.
- A l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois qui présentent des facteurs de grippe grave.
- Aux personnes en situation d'obésité ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ).
- A l'entourage des personnes immunodéprimés.
- Aux personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social d'hébergement.
- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.

Le schéma vaccinal est de deux doses à un mois d'intervalle en primovaccination chez les enfants de 6 mois à 8 ans puis d'une dose en rappel annuel. Chez les personnes de plus de 9 ans, le schéma est d'une seule dose.(18) La vaccination doit être réalisée au moins deux semaines avant le début de l'épidémie en général vers le mois de novembre et doit être renouvelée tous les ans.

Si la vaccination reste le meilleur moyen de protection contre la grippe, les antiviraux peuvent également être prescrits en prophylaxie. Ce traitement prophylactique peut être utilisé après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie de grippe. Il est réservé aux personnes à risque de complications y compris les femmes enceintes et les collectivités de personnes à risques (collectivités de personnes âgées). (17)

## 6) La grippe chez la femme enceinte

La grossesse est une situation particulière, l'infection pouvant avoir des conséquences non seulement pour la femme enceinte mais également pour le fœtus et la poursuite de la grossesse. La pandémie de la grippe H1N1 en 2009 a permis d'avoir une meilleure connaissance de la grippe chez la femme enceinte et le nourrisson.

### 6.1) Physiopathologie de la grippe chez la femme enceinte

Les femmes enceintes ont un risque accru de développer des infections virales graves. (19,20) Cette sensibilité serait due aux modifications immunologiques lors de la grossesse. En effet, l'immunité cellulaire et humorale de la femme enceinte doit « tolérer » la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. De plus, lors de la grossesse, des modifications hémodynamiques et respiratoires (augmentation de la consommation en oxygène, augmentation de la fréquence respiratoire pour oxygéner le fœtus) ont lieu, ce qui peut expliquer l'augmentation du risque de développer une grippe grave.

Les femmes enceintes seraient plus sujettes à l'infection grippale que la population adulte générale, le taux d'attaque de la grippe au cours de la grossesse serait de 5 à 22% selon les années contre 5% chez les adultes. (20) La grossesse est un facteur de grippe grave même en l'absence de comorbidité avec un risque d'hospitalisation augmenté. La fréquence des pneumonies virales suite à la grippe est 10 fois supérieure chez la femme enceinte que dans la population générale.

Les facteurs pouvant être associés à une grippe sévère chez la femme sont :

- la présence de comorbidité : l'asthme et l'obésité sont principalement rapportés dans les cas nécessitant une hospitalisation ;
- la survenue de la grippe au troisième trimestre.

Le délai entre le début de l'infection et le traitement par oseltamivir : un traitement antiviral précoce (moins de 2 jours après les premiers symptômes) est associé à une diminution d'admission en unité de soins intensifs et à moins de décès. (20)(19,21)

### 6.2) Conséquences obstétricales de la grippe

En cas de grippe lors de la grossesse, comme dans toute infection systémique survenant pendant la grossesse, il existe un risque accru de fausse couche spontanée ou de menace d'accouchement prématuré. Lors de la pandémie H1N1 en 2009 chez des femmes enceintes au Royaume-Uni, le risque de perte fœtale était augmenté par 5,7 chez les femmes hospitalisées pour grippe en comparaison avec un groupe témoin de femmes enceintes (IC 95% [2,2-15,1]). Le risque d'accoucher avant 37 semaines de gestation était multiplié par 4 (IC 95% [2,7-5,9]) et avant 32 semaines de gestation était augmenté par 4,9 (IC 95% [2,4 -10,0]).(22) Les données relevées en France lors de la même pandémie sont différentes, elles proviennent de 315 femmes enceintes avec une grippe H1N1 confirmée notifiées dans un registre national de déclarations spontanées par les cliniciens. Dans cette étude aucun excès de mortalité chez la mère et le nourrisson n'a été mis en évidence, mais des accouchements prématurés et des césariennes étaient plus fréquents dans les cas les plus sévères. Cette différence peut être expliquée par le fait que les femmes incluses dans l'étude au Royaume-Uni étaient toutes hospitalisées alors qu'en France, les femmes pouvaient être hospitalisées ou diagnostiquées en consultations externes. (21)

La grippe en cours de grossesse est associée à une majoration du risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré pouvant induire le décès du fœtus.

### 6.3) Conséquences de la grippe chez les nourrissons de moins de 6 mois

Les nourrissons de moins de 6 mois ont le risque d'hospitalisation le plus élevé parmi les enfants. Notamment, il est deux fois plus élevé que pour les enfants entre 6 et 12 mois. Dans une étude réalisée en Californie sur 160 enfants hospitalisés en réanimation pour grippe sévère, 24% avaient moins de 6 mois. La majorité des enfants de cette étude avaient des facteurs de comorbidité (53%) principalement neurologiques ou pulmonaires. Cette notion est à prendre en compte car les nourrissons de moins de 6 mois ne peuvent être vaccinés en raison de l'absence d'études démontrant l'efficacité et la tolérance du vaccin dans cette tranche d'âge. (23) Par conséquent leur protection vis-à-vis de la grippe repose sur leur entourage et la vaccination maternelle durant la grossesse (détaillée par la suite). (24,25)

### 6.4) Traitement de la grippe chez les femmes enceintes

Selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 16 mars 2018, le traitement par inhibiteurs de la neuraminidase est recommandé chez les femmes enceintes quels que soient les antécédents vaccinaux. Le traitement par oseltamivir (Tamiflu®) 75 mg, deux fois par jour pendant 5 jours est préconisé. Le traitement doit être débuté le plus rapidement possible sans attendre le résultat du test diagnostique, s'il a été réalisé. S'il est administré dans les 2 jours suivants le début des symptômes, on peut espérer une réduction de la durée des symptômes de 24 heures.

Un traitement prophylactique en post exposition par les inhibiteurs de la neuraminidase est également recommandé par le HCSP. Le traitement doit être initié le plus rapidement possible en cas de contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe. (17)

Les données chez les femmes enceintes exposées à l'oseltamivir sont nombreuses et rassurantes selon le CRAT qui est le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Les données proviennent majoritairement de l'épidémie H1N1 de 2009-2010. Une étude incluant 5 834 femmes enceintes exposées au Tamiflu® ayant donné naissance entre le 1 janvier 2008 et le 31 décembre 2010 a été menée en Europe, plus précisément au Danemark, en Norvège, en Suède et en France. Le risque de fausses couches, d'accouchement prématuré, de pathologie néonatale, de malformation congénitale et le poids à la naissance ont été évalués. Cette étude a conclu à une absence d'augmentation significative d'effets indésirables néonatal et de malformations congénitales après administration d'oseltamivir pendant la grossesse. Les données de la France sont issues de la base EFEMERIS (Évaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques), elle contient les données relatives à la santé en Haute-Garonne. Le registre contient des informations sur les médicaments remboursés prescrits pendant la grossesse, les certificats de santé réalisés au 8 jours, 9 mois et au 2 ans de l'enfants et l'issue de la grossesse (interruption de grossesse, hospitalisation de la mère). Pour information, pendant cette période 322 femmes enceintes ont pris du Tamiflu® en Haute-Garonne sur 19 448 femmes non exposées soit 1,70% des femmes enceintes durant cette période. Mais cette étude ne tient pas compte des femmes enceintes ayant été vaccinées contre la grippe H1N1 qui était recommandée pour les femmes enceintes. (26)

### 6.5) La vaccination antigrippale chez la femme enceinte

Avant de discuter de la recommandation vaccinale chez la femme enceinte, il faut se renseigner sur son innocuité et son efficacité.

### **Immunogénicité/ efficacité :**

La réponse immunitaire au vaccin antigrippal chez la femme enceinte est similaire à celle observée en dehors de la grossesse. En effet, les taux de séroconversion de 80 à 98% selon les études sont comparables à la population générale.

Il existe un passage transplacentaire d'anticorps maternels de type IgG qui permet la protection des nouveau-nés et nourrissons qui ne peuvent être vaccinés avant 6 mois. Une période de deux semaines entre la vaccination et l'accouchement semble nécessaire afin de permettre la transmission de ces anticorps. Les anticorps transmis persistent jusqu'à 6 mois. (19,20)

En termes d'efficacité, la vaccination antigrippale réalisée pendant la grossesse permet une réduction des épisodes respiratoires fébriles chez les femmes enceintes de 36% (IC 95% [4-57]) par rapport au groupe témoin, essai réalisé au Bangladesh. Dans ce même essai, on retrouve chez les nourrissons de mères vaccinées une diminution de 63% (IC 95% [5,0-85,4]) des gripes confirmées et de 42% (IC 95% [18,2-58,8]) des hospitalisations pour syndromes respiratoires fébriles.(27)

Dans un essai contrôlé randomisé versus placebo réalisé en Afrique du Sud, cet essai a montré une réduction des gripes virologiquement prouvées de 50,4% (IC 95% [14,5-71,2]) chez les femmes vaccinées n'ayant pas le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Cet essai a également montré une diminution de 48,8% (IC 95% [11,6-70,4]) des gripes confirmées chez les nourrissons de mères vaccinées. (28)

La vaccination maternelle réduit le risque de prématurité (ORa = 0,60 ; IC 95% [0,38-0,94]) ainsi que le risque de retard de croissance intra-utérin (ORa = 0,31 ; IC 95% [0,13-0,75]). Ces résultats sont issus d'une étude rétrospective menée aux États-Unis lors d'un accouchement en période épidémique. (29) Ces conclusions sont valables surtout en cas d'épidémie où la différence avec les femmes enceintes non vaccinées est plus importante.

Par conséquent, la vaccination contre la grippe pendant la grossesse ne protège pas uniquement la maman et le bon déroulement de la grossesse mais aussi l'enfant à naître qui est particulièrement à risque de grippe grave pendant ces six premiers mois de vie.

### **Sureté du vaccin :**

Les données concernant l'administration du vaccin durant la grossesse sont rassurantes, aucun risque particulier pour les femmes enceintes et pour leur fœtus n'a été montré. L'analyse de l'ensemble des effets indésirables rapportés chez les femmes enceintes exposés au vaccin contre la pandémie grippale AH1N1 de 2009-2010 lors des campagnes internationales a permis de confirmer la sécurité d'emploi. (24)

Les effets secondaires retrouvés sont les mêmes que dans la population générale : réactions cutanées, céphalées, réactions au site d'injection et vertiges. Concernant le fœtus, plusieurs études ont montré l'absence d'augmentation de risque en termes de fausse couche spontanée, de prématurité ou d'anomalie congénitale chez les femmes vaccinées en comparaison des femmes non vaccinées.(30)

### **Recommandation vaccinale :**

Toutes les conséquences de la grippe chez la femme enceinte et les données de sureté du vaccin rassurantes ont amené l'OMS (organisation mondiale de la santé) à recommander la vaccination de

toutes les femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse. (31) En France, la recommandation vaccinale est mise en place depuis 2012. Ce vaccin est pris en charge par l'assurance maladie. Le bon de prise en charge peut être imprimé sur l'espace professionnel du médecin traitant, les pharmaciens peuvent également imprimer le bon de prise en charge. Malheureusement, le bon de prise en charge n'est pas directement envoyé au domicile des femmes enceintes comme c'est le cas pour les sujets de plus de 65 ans ou les personnes ayant une ALD (affection de longue durée) et pour lesquels la vaccination est recommandée. Cela peut constituer une barrière à la vaccination chez les femmes enceintes n'étant pas renseignées par leurs professionnels de santé. (18)

Le vaccin recommandé pendant la grossesse est actuellement le vaccin tétravalent inactivé. Ce vaccin ne contient aucun adjuvant. Les deux vaccins tétravalents disponibles pendant la campagne de vaccination de 2019-2020 étaient le Vaxigrip tetra® et l'Influvac tetra®. Le vaccin tétravalent vivant atténué administré par voie nasale est quant à lui contre-indiqué chez la femme enceinte, il s'agit du Fluenz tetra®. Ce dernier peut entraîner de la fièvre, un risque de malaise, des myalgies ou encore des céphalées. Par conséquent, les vaccins injectables pour lesquels des données de sécurité chez les femmes enceintes existent sont préférentiellement utilisés. (32)

### **Couverture vaccinale chez les femmes enceintes :**

Il n'existe pas de chiffre exact de la couverture vaccinale chez la femme enceinte en France.

L'enquête nationale périnatale de 2016 montre que seulement 7,4% (IC 95% [7-7,8]) des femmes enceintes ont été vaccinées contre la grippe saisonnière. L'échantillon présent dans l'enquête nationale sont les femmes ayant donné naissance sur une semaine dans l'ensemble des départements français. La même année, l'étude Grippenet trouve un taux ; de 26% (IC 95% [20-34]), cette étude repose sur la déclaration volontaire des femmes enceintes. Le résultat est assez différent que celui retrouvé par l'enquête nationale, cette différence peut s'expliquer par le nombre de personnes interrogées : 153 pour l'étude Grippenet contre 11 752 pour l'enquête nationale. De plus, les femmes présentes dans l'étude Grippenet étaient des volontaires recrutées via des actions de communication, elles étaient par conséquent sensibilisées à la cause. L'estimation du taux de vaccination antigrippale chez les femmes enceintes en France est donc plus proche de celui déterminé par l'enquête nationale. (33)

Une étude observationnelle prospective a été réalisée dans l'hôpital de Lille durant la saison grippale 2014-2015. Les données ont été recueillies par auto-questionnaire et à partir de dossier médical. Dans cette étude 2045 femmes ont été incluses, parmi elle 35,5% ont déclaré avoir été vaccinées contre la grippe. L'intérêt de cette étude était de connaître les facteurs qui influent sur le choix de se faire vacciner contre la grippe.

Plusieurs facteurs pouvant influencer la décision de vaccination des femmes enceintes ont été identifiés. Ces derniers sont significativement associés à taux de vaccination plus élevés :

- La nulliparité, les femmes étant enceintes de leur premier enfant sont plus vaccinées que les autres.
- La vaccination antérieure antigrippale.
- La perception par la mère que la fréquence des complications du vaccin pour leur bébé et elle, est très faible.
- La bonne connaissance de la grippe et son vaccin.



- Les femmes ayant eu des soins prénataux en milieu hospitalier pendant le premier trimestre.
- Les femmes renseignées par un professionnel de santé sur le vaccin.
- Recommandation de la vaccination par un professionnel de santé.
- La réception d'un bon de prise en charge du vaccin.

Parmi les femmes vaccinées, la motivation principale était la protection du bébé pour 83% d'entre elles.

En sachant que parmi les motivations des femmes à ne pas être vaccinées, la première citée (32%) est « je n'avais pas assez d'informations sur les bénéfices et les risques ». (34)

Une autre étude a évalué les déterminants influant sur la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes. Ces données proviennent de l'enquête nationale périnatale de 2016, 11 752 femmes ont été interrogées dans l'ensemble des départements français. Dans cette population, la couverture vaccinale était de 7,4% comme précisé précédemment. Parmi les éléments associés à une couverture vaccinale plus élevée, on retrouve la notion de parité faible (moins de 3 enfants) et notamment chez les nullipares. D'autres éléments ont été mis en évidence comme l'âge, les femmes âgées de plus de 30 ans avaient une couverture vaccinale plus élevée ainsi que les femmes ayant une comorbidité ou un niveau d'éducation élevé. Les professionnels de santé étaient également plus vaccinés. Parmi les femmes non vaccinées, la grande majorité (77%) n'avait reçu aucune proposition de vaccination par un professionnel de santé ou pensait que la vaccination antigrippale n'était pas nécessaire ou non prioritaire. (35)

Tous ces facteurs mettent en évidence l'importance que la femme enceinte soit éduquée par les professionnels de santé sur la grippe et son vaccin et que le vaccin soit disponible facilement et gratuitement. Les femmes attendant leur premier enfant semblent plus sensibles à la prévention pendant la grossesse, il est important de les sensibiliser pour leur première grossesse et les suivantes.

## IV La coqueluche

La coqueluche est une infection respiratoire d'origine bactérienne. La coqueluche est gravissime surtout pour le nouveau-né, par conséquent une prévention auprès des femmes enceintes et de leur entourage est essentielle, car ces derniers sont le plus souvent responsables de la contamination du nouveau-né.

### 1) Épidémiologie

Chaque année dans le monde, 40 millions de cas de coqueluche sont recensés, dont 30 000 personnes en décèdent. En France, un dispositif de surveillance de la coqueluche a été mis en place par Santé Publique France, Renacoq. Renacoq est un réseau de plus de 40 services hospitaliers pédiatriques où les cas de coqueluche sont enregistrés chez les moins de 17 ans. Dans les dernières données publiées par ce dispositif en 2015, 128 cas de coqueluche ont été déclarés par les biologistes. Parmi ces 128 cas, 32% avaient moins de 3 mois et ne pouvaient donc pas être protégés par la vaccination qui est incomplète à cet âge. Le nombre de cas est en baisse depuis 2012, mais la proportion des moins de 3 mois reste équivalente. Depuis l'introduction du vaccin, le nombre de cas a fortement diminué, néanmoins certaines populations sont plus touchées comme les nourrissons qui ne peuvent être vaccinés, et les adolescents et adultes qui ne sont plus protégés par le vaccin. En effet,

celui-ci ne confère qu'une protection limitée dans le temps, d'environ dix ans. Il est donc important de faire des rappels vaccinaux notamment chez les femmes en âge de procréer et les personnes ayant un projet parental ou pouvant être en contact avec un nourrisson durant ces 6 premiers mois de vie. (36)

## 2) Mode de transmission/ Physiopathologie

L'agent de la maladie est la bactérie *Bordetella pertussis* ou Bacille de Bordet-Gengou. La bactérie *Bordetella parapertussis* proche de *B. pertussis* peut provoquer une maladie moins sévère et moins longue que la coqueluche que l'on nomme paracoqueluche. Ces bactéries sont des coccobacilles à Gram négatif capsulés et aérobies strictes. *B. pertussis* infecte l'arbre respiratoire grâce aux protéines qu'elle synthétise. Les facteurs d'attachement de la bactérie (hémagglutinine filamenteuse, pertactine, protéines fimbriales) lui permettent d'adhérer à l'arbre respiratoire. Les toxines (toxine pertussique, cytotoxine trachéale, adénylcyclase-hémolysine) produites par la bactérie inhibent le mouvement des cils et entraînent une réaction inflammatoire locale avec une hypersécrétion de mucus éliminé par la toux. (37)

La coqueluche fait partie des maladies les plus contagieuses, après la rougeole, on estime qu'une personne atteinte en contamine 15 en moyenne. La contamination se fait par voie respiratoire via les gouttelettes produites lors de la toux du sujet malade. La contamination a essentiellement lieu dans le cercle familial ou au sein de collectivité. La contagiosité est maximale la première semaine, puis elle diminue progressivement jusqu'à être considérée comme nulle après 3 semaines d'évolution sans traitement ou après 3 à 5 jours selon l'antibiotique utilisé. (36)

## 3) Clinique

La clinique est différente selon les sujets et leur statut vaccinal.

### 3.1) Chez les sujets non vaccinés :

La durée d'incubation est d'environ de 10 jours sans aucun symptôme. Cette phase est suivie d'une infection des voies supérieures avec rhinorrhée, éternuements, généralement sans fièvre. C'est pendant cette période d'environ 5 à 10 jours où les symptômes ressemblent à une rhinopharyngite banale que le sujet est le plus contagieux. Puis, contrairement à une rhinopharyngite, la toux persiste au-delà de 7 jours. C'est la phase paroxystique qui suit ces symptômes, caractérisée par des quintes qui sont un accès violent de toux, avec excès d'expirations répétitives sans inspiration efficace. La quinte finie par une reprise respiratoire bruyante, que l'on peut comparer au « chant du coq ». Les quintes sont fréquentes, prolongées, émétisantes et à prédominance nocturne. Entre les quintes, le sujet n'a pas de symptômes et peu de fièvre. Ensuite, c'est la phase de convalescence durant laquelle la toux devient non quinteuse mais peut durer parfois plusieurs semaines. (38)

### 3.2) Chez les sujets anciennement vaccinés :

L'immunité protectrice après un vaccin est de courte durée, moins de dix ans après le dernier rappel. De même, la coqueluche n'est pas une infection immunisante, la durée de protection d'un sujet ayant eu la maladie naturelle n'est que de 12 à 15 ans environ.

De part ces caractéristiques, les adultes et les adolescents ayant une immunité résiduelle (par vaccination ou naturelle) peuvent développer la coqueluche. La symptomatologie est souvent plus faible que pour les sujets non vaccinés ou peut ressembler à une simple toux de quelques jours. Le risque

majeur dans cette population est la contamination de sujets à leur contact, il est important de confirmer les malades afin d'arrêter la transmission. (37,39)

#### 4) Diagnostic et traitement

Le diagnostic se fait en trois étapes :

- **Diagnostic clinique** : début de la maladie par des signes discrets d'infection des voies respiratoires pendant les 4-6 premiers jours puis persistance de la toux. Une toux qui dure plus de 7 jours souvent quinteuse. Le chant du coq n'est pas toujours présent.
- **Recherche de contaminateurs** : on recherche dans l'entourage du cas, la notion de personne ayant présenté une toux prolongée, de plus de 7 jours, qui pourrait être à l'origine de la contagion.

L'identité du cas primaire est recherchée dans l'entourage : personne avec une toux prolongée ayant débutée 7 à 21 jours avant les premiers symptômes du cas à investiguer. Ou d'un cas secondaire : début d'une toux, 7 à 21 jours après le début des symptômes du cas à diagnostiquer. L'objectif en plus de permettre de poser un diagnostic au sujet concerné est de limiter la propagation de la maladie.

- **Diagnostic biologique** : une PCR (amplification génique) ou une culture de la bactérie à partir d'une aspiration ou d'un écouvillonnage nasopharyngé est réalisé.

Si la durée de la toux est inférieure à 15 jours, l'examen par culture et PCR est préconisé. Effectivement, la culture n'est possible que dans les 2 premières semaines de la maladie. La sensibilité de la culture est d'environ 50-60% mais reste nécessaire pour l'envoi au Centre National de Référence afin de suivre l'évolution des bactéries circulantes et leur sensibilité aux antibiotiques.

Si la durée de la toux est comprise entre 15 et 21 jours, une PCR est effectuée. La PCR est plus sensible que la culture et peut être réalisée jusqu'à 3 semaines après les premiers symptômes.

Et si la toux est présente depuis plus de 21 jours, le diagnostic est essentiellement clinique et une PCR est effectuée chez les éventuels cas secondaires.

Le traitement est réalisé avec des antibiotiques dans les trois premières semaines d'évolution de la maladie. L'objectif est d'éliminer la bactérie et donc de réduire la contagiosité. Si le traitement est prescrit lors des quintes, ce qui est majoritairement le cas, il n'y a pas d'effet sur l'évolution de la maladie. L'hospitalisation est fortement recommandée pour les enfants de 0 à 3 mois afin d'avoir une surveillance cardio-respiratoire adaptée.

Les antibiotiques utilisés sont essentiellement des macrolides : ceux recommandés aujourd'hui sont la clarithromycine (deux prises journalières pendant 7 jours) ou l'azithromycine (une prise journalière pendant 3 jours). L'érythromycine était le traitement de référence, 3 à 4 prises journalières pendant 14 jours, cette posologie entraînait des problèmes d'observance ainsi qu'une mauvaise tolérance (problèmes digestifs), son utilisation est aujourd'hui limitée. La josamycine de par sa durée de traitement longue n'est plus recommandée. En cas d'intolérance aux macrolides, on peut utiliser le cotrimoxazole en deux prises journalières pendant 14 jours.(36,40)

## 5) Prévention

La prévention de la coqueluche repose essentiellement sur la vaccination. Le vaccin utilisé en France est acellulaire et composé de 2 à 4 antigènes de la bactérie. Les antigènes utilisés sont l'antitoxine pertussique qui est présente dans tous les vaccins, puis selon les vaccins : l'hémagglutinine filamenteuse, la pertactine ou les protéines fimbriales responsables de l'adhésion de la bactérie au niveau respiratoire. La vaccination est maintenant obligatoire pour les enfants nés à partir du premier janvier 2018. La primo-vaccination est réalisée à 2 mois et 4 mois avec un vaccin hexavalent composé d'antigènes de *B.pertussis* à dose entière, dans lequel est associé la vaccination contre la Diphtérie à dose entière, le Tétanos, la Poliomyélite, *Haemophilus influenzae* de type B et l'hépatite B. Le premier rappel a lieu à 11 mois avec ce même vaccin. Les vaccins actuellement disponibles sont le Hexyon®, l'Infanrix Hexa® et le Vaxelis®.

Un second rappel est réalisé à 6 ans avec un vaccin à dose entière d'antigènes coquelucheux, ce vaccin est tétravalent et associe la vaccination contre la Diphtérie à dose entière, le Tétanos et la Poliomyélite. Les vaccins utilisés pour ces rappels sont le Tetravac-acellulaire® et l'Infanrix tetra®.

Puis un troisième rappel a lieu entre 11 et 13 ans avec une dose réduite en antigènes coquelucheux et la Diphtérie à dose réduite, les vaccins utilisés sont le Boostrixtetra® et le Repevax®. Un rappel a lieu à 25 ans avec le même vaccin sauf en cas de vaccination contre la coqueluche datant de moins de 5 ans. Le rattrapage de ce rappel est possible jusqu'à 39 ans révolus.

La vaccination est recommandée pour les adolescents et adultes de l'entourage d'un nourrisson de moins de 6 mois afin de le protéger de la coqueluche. Cette stratégie se nomme le cocooning, un rappel du vaccin contre la coqueluche doit être envisagé pour les personnes non vaccinées au cours des dix dernières années surtout :

- Les adultes ayant un projet parental.
- Les membres de l'entourage familial d'une femme enceinte, avant ou pendant la grossesse ou au plus tard à la naissance du bébé. Ainsi que toutes les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson pendant ses six premiers mois.
- La mère venant d'accoucher si elle n'a pas été vaccinée avant la grossesse, même si elle allaite son enfant.

Les personnes concernées par la stratégie du cocooning ayant reçu un vaccin dTP (diphtérie, tétanos et poliomyélite) doivent respecter un délai d'un mois pour recevoir le vaccin dTcaP (diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche).(41)

Les autres mesures de prévention sont l'éviction des collectivités afin d'éviter des cas secondaires. L'isolement doit avoir lieu pendant 5 jours après le début du traitement antibiotique (3 jours en cas de prise d'azithromycine) ou durant la phase de contagion si le patient n'est pas traité soit 3 semaines après le début des symptômes.

Un traitement prophylactique peut également être utilisé pour les sujets contacts. Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est réalisé précocement, il doit être débuté au maximum 21 jours après le contact avec un cas en période de contagion. Il est donné à l'entourage familial du cas non ou plus protégé par le vaccin, aux sujets fragiles (surtout les nourrissons non vaccinés) et aux personnes en contact de sujets fragiles (femmes enceintes, parents des nourrissons). Les antibiotiques utilisés sont les mêmes que pour le traitement de la coqueluche. Néanmoins, le cotrimoxazole est contre-indiqué chez les prématurés et nouveau-nés. (36)

La mise à jour des vaccinations autour de cas groupés est recommandée. La notion de cas groupés est définie par au moins deux cas de coqueluche confirmés séparés par une période d'incubation (de 7 à 21 jours) compatibles avec une transmission directe et survenant dans une même unité géographique (école, service hospitalier, entreprise). Cette recommandation concerne toutes les personnes en contact avec le cas, soit dans les 3 semaines après le début des symptômes ou dans les 5 jours suivants le début du traitement antibiotique (3 jours en cas de traitement avec l'azithromycine). L'objectif de cette vaccination est de protéger les sujets d'une éventuelle nouvelle contamination, elle n'a aucune efficacité pour prévenir la coqueluche chez un sujet déjà contaminé. (41)

## 6) Coqueluche et femmes enceintes

En France, la vaccination durant la grossesse n'est pas recommandée contrairement aux États-Unis, au Royaume-Uni ou encore en Irlande et en Belgique. La recommandation de vaccination est en cours d'évaluation par l'HAS, l'objectif est de prévenir la survenue de la coqueluche chez le nouveau-né qui n'est pas protégé durant ces premiers mois de vie.

### 6.1) Physiopathologie de la coqueluche chez la femme enceinte et le nouveau-né

Le principal risque de développer une coqueluche pendant la grossesse est celui d'accoucher prématurément en raison des quintes de toux caractéristiques. Mais aucune fœtopathie n'a été décrite mettant en cause la coqueluche. Le plus grand risque de la coqueluche concerne le nouveau-né qui ne peut être vacciné avant l'âge de 2 mois. Par conséquent, la future maman et son entourage ont un rôle essentiel afin de le protéger. (42)

Chez le nourrisson de moins de 6 mois non vaccinés, la coqueluche est plus sévère du fait de son jeune âge. Les vomissements induits par la quinte peuvent entraîner une malnutrition et une déshydratation. Le chant du coq est absent à cet âge mais les quintes sont mal tolérées et peuvent induire des apnées, des excès de cyanose et des bradycardies. D'autres complications peuvent se produire comme les pneumopathies de surinfection, des crises convulsives, une défaillance cardiaque.

Chez les moins de 3 mois, un diagnostic de coqueluche entraîne systématiquement une hospitalisation car la maladie peut entraîner une défaillance respiratoire voire multiviscérale accompagnée d'une hyperleucocytose majeure, c'est la coqueluche maligne. En France, la coqueluche est la première cause de décès par infection bactérienne entre 10 jours et 2 mois de vie. Ces sujets ne pouvant recevoir un schéma vaccinal complet sont les plus à risques. (37,38)

### 6.2) Traitement de la coqueluche chez la femme enceinte

Chez la femme enceinte, les antibiotiques qui peuvent être utilisés sont l'azithromycine ou la clarithromycine quel que soit le terme selon les mêmes conditions que la population adulte. En cas de contre-indication, on peut utiliser le cotrimoxazole mais son utilisation doit être évitée durant les 10 premières semaines d'aménorrhée. Si on est dans l'obligation de l'utiliser avant, il doit être associé à une supplémentation en acide folique car le cotrimoxazole engendre un risque d'anomalie de fermeture du tube neural ainsi que de cardiopathies en cas d'exposition au premier trimestre.

Chez la femme allaitante, l'azithromycine ou la clarithromycine est privilégiée. En cas de traitement simultané du nourrisson, il n'y a pas de restriction car le nourrisson sera exposé directement au traitement plus à une faible dose du traitement de sa maman dans le lait maternel. (40)

### 6.3) Vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes

#### **Recommandation vaccinale :**

En France, la vaccination contre la coqueluche n'est pas recommandée pendant la grossesse mais en post-partum immédiat. Alors que dans de nombreux pays (Grande-Bretagne, USA, Belgique, Australie, Nouvelle-Zélande, Irlande), la vaccination contre la coqueluche est recommandée. Cette vaccination pendant la grossesse permet de protéger le nouveau-né et le nourrisson de la coqueluche grâce au passage transplacentaire d'anticorps maternels palliant l'absence de vaccination du nouveau-né.

En Grande-Bretagne, une explosion des cas de coqueluche s'est produite en 2012. Près de 10 000 cas, ce qui est dix fois supérieur aux années précédentes, ont été recensés. Cette année-là, les décès associés à la coqueluche avaient lieu principalement chez les moins de 3 mois. Par conséquent, la vaccination chez les femmes enceintes a été mise en place. Lors de la première année de vaccination, le risque de coqueluche chez les enfants de moins de 2 mois nés de mères vaccinées lors de la grossesse a été réduit de 90% et le risque a été réduit de 69% durant la première année de vie. Ces chiffres résultent de la protection conférée au nouveau-né ainsi que du fait que la mère n'est plus une source potentielle d'infection. En effet dans 50% des cas, la mère est la source d'infection du nourrisson. Cette vaccination en Grande Bretagne est recommandée entre le 16 et 32 semaines de gestation et à chaque grossesse. Il est possible de vacciner après 32 semaines mais la protection passive transmise au nouveau-né est plus faible. Le vaccin utilisé depuis 2014 est un vaccin combiné, le Boostrix-IPV qui protège également contre la Diphtérie, le Tétanos et la Poliomyélite. Le même type de vaccin est également disponible en France.(43,44)

En 2011, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) qui formule les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins aux États-Unis a recommandé aux femmes enceintes non vaccinées de recevoir une dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, l'anatoxine diphtérique réduite et le vaccin anticoquelucheux. Et en 2012, la recommandation s'est élargie car l'ACIP recommande maintenant de réaliser cette vaccination à chaque grossesse. La vaccination est recommandée lors du troisième trimestre, idéalement entre 27 et 36 semaines de grossesse car le transfert d'anticorps maternel au fœtus est maximum à cette période. La stratégie du cocooning est recommandée jusqu'à un an de l'enfant aux États-Unis en association avec la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse.(45) Une surveillance des effets indésirables a été réalisée entre 2011 et 2015, ces déclarations ont été comparées à celles relevées entre 2005 et 2010, lorsque la vaccination n'était pas recommandée. Une augmentation des naissances prématurées et des morts fœtales après 20 semaines de gestation a été observée (1,5% avant 2010 et 2,8% après 2010) alors que les avortements spontanés ont diminué (16,7% à 1%). Mais aucune augmentation significative des effets indésirables n'a été constatée. Deux autres études de cohorte rétrospectives ont été menées aux États-Unis (Utah et Texas), aucun effet indésirable significatif n'a été trouvé : pas d'accouchement prématuré, ni d'avortement spontané, ni d'effets indésirable lors de la grossesse ou à la naissance du bébé. (46)

Actuellement, la Haute Autorité de Santé (HAS) est en train d'évaluer la pertinence d'une vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte. (47) Cette évaluation fait suite à la recommandation de l'HAS publiée en mars 2018, recommandant la vaccination chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte. Cette vaccination est réalisée avec un vaccin dTcaP (Boostrixtetra<sup>®</sup> ou Repevax<sup>®</sup>) à partir du deuxième trimestre de grossesse et idéalement avant la 39<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Un délai minimal de 1 mois doit être respecté après le dernier vaccin dTP. La vaccination est répétée à chaque grossesse tant que l'épidémie persiste.(48)

L'OMS recommande la vaccination coqueluche chez la femme enceinte. Selon l'OMS, la vaccination maternelle a un impact global et un rapport coût/efficacité plus élevé que le cocooning. En effet, la vaccination maternelle ne nécessite qu'une seule injection alors que la stratégie du cocooning nécessite plusieurs doses pour les parents et l'entourage et il est difficile de s'assurer de la vaccination de l'ensemble de l'entourage. (49)

### **Sûreté/Efficacité du vaccin contre la coquelucheuse**

Les données de sécurité disponibles sont rassurantes, il n'y a pas d'augmentation significative des effets indésirables aussi bien chez la mère que chez le nourrisson comme cité précédemment.

La réponse maximale au vaccin a lieu deux semaines après la vaccination et la réponse immunitaire est la même que ce soit pendant la grossesse ou en dehors. La période de la grossesse optimale pour réaliser la vaccination n'est pas définie mais les données d'efficacité sont meilleures lorsqu'un intervalle d'au moins 4 semaines a lieu entre la vaccination et l'accouchement. (50)

Néanmoins, cette vaccination pendant la grossesse semble affecter la réponse des enfants aux vaccins réalisés ultérieurement. Un essai multicentrique mené en Australie, au Canada, en République Tchèque, en Finlande, en Italie et en Espagne a été menée. Six cent et un nourrissons en bonne santé de 6 à 14 semaines ont été recrutés dont leur mère avait participé à un essai de vaccination maternel randomisé dans lequel soit un placebo soit un vaccin diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche leur a été administré. Les enfants ont ensuite reçu 2 ou 3 doses (selon les recommandations des pays) d'Infanrix Hexa® (DTCaP-HepB-Hib) co-administrés avec Prevenar 13® (vaccin contre le pneumocoque).

Les anticorps contre les pathogènes de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche ont été dosés chez les nourrissons avant leurs premières vaccinations. Ces résultats montrent que plus d'enfants étaient protégés contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans le groupe dont les mères étaient vaccinées pendant la grossesse comparée au groupe témoin.

Les dosages 1 mois après leur primo-vaccination ont montré que le taux de réponse vaccinale pour les antigènes coquelucheux était significativement plus faible chez les nourrissons de mères vaccinés pendant la grossesse comparé au groupe placebo. Concernant la réponse aux autres antigènes vaccinaux, aucune différence n'a été retrouvée.

On peut en conclure que les anticorps anticoquelucheux sont bien transférés pendant la grossesse mais ils peuvent interagir avec la production d'anticorps du nourrisson lors de sa primo-vaccination. Les répercussions cliniques de ce taux d'anticorps plus faible ne sont pas encore connues. Mais à cette période de leur vie, les enfants sont moins sensibles à l'infection et les conséquences sont moins importantes que chez le nouveau-né.(51)

### **Évaluation de la pratique en France :**

La stratégie du cocooning est recommandée en France depuis 2004, les personnes concernées par cette recommandation ont été citées plus haut.

L'étude Vaccinoscopie® vise à déterminer la couverture vaccinale par un questionnaire en ligne en France sur un échantillon de 300 mères et de 200 pères. Entre 2009 et 2014, la couverture vaccinale (CV) des mamans d'enfant de moins de 12 mois est passée de 22% à 61%. Tandis que pour les pères, la CV est passée de 21% à 42% entre 2010 et 2013. En 2013, seulement dans un couple sur quatre, la mère et le père étaient à jour de leur vaccination anti-coqueluche. (52)



Dans une enquête réalisée en Ile de France dans 3 populations différentes :

- Population 1 : Adultes en contact proche d'enfants de moins de 3 ans hospitalisés en pédiatrie générale à l'hôpital André Mignot.
- Population 2 : Adultes vivants sous le même toit que des enfants scolarisés en petite section de maternelle dans le 13<sup>ème</sup> arrondissement de Paris.
- Population 3 : Grands parents d'enfants âgés de moins de 3 ans consultant dans différents cabinets de médecine générale en Ile-de-France pour différents motifs.

La couverture vaccinale contre la coqueluche était respectivement de 59 % (population 1), 33% (population 2) et 31% (population 3).(53)

Plus de dix ans après la mise en place du cocooning, la couverture vaccinale des futurs parents reste faible, elle est en générale inférieure à 50%. Mais les actions de promotions vaccinales sont efficaces que ce soit une information orale ou écrite, la délivrance d'une ordonnance ou la réalisation du vaccin avant la sortie de la maternité. Toutes ces actions ont permis d'améliorer la couverture vaccinale : passage de 5-12% avant promotion à 53-69% après. (54)

De nombreux pays recommandent la vaccination de la femme enceinte. Néanmoins, quelques éléments ne sont pas bien définis, comme la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination, le délai entre chaque vaccination, et un des éléments les plus importants, l'acceptabilité du vaccin par les femmes enceintes.

Une étude française a pu évaluer cette dernière notion : l'étude PREVACOQ 1 et 2 auprès de femmes en post-partum et de professionnels de santé en Loire-Atlantique. Mille cent quatre-vingt dix-neuf questionnaires des femmes en post-partum ont été analysés, 77% d'entre elles ont déclaré qu'elles auraient accepté la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse. Une surestimation de l'acceptation de la vaccination peut avoir lieu dans cette étude, car les femmes interrogées étaient en post-partum et par conséquent elles avaient moins d'inquiétude par rapport à la grossesse car elles étaient avec leur enfant.

Les principales motivations de cette acceptation sont la confiance dans le professionnel de santé et le souhait de protéger leur nouveau-né. Les facteurs associés à l'accord de vaccination pendant la grossesse sont une meilleure connaissance de la coqueluche, avoir reçu des informations sur la coqueluche et avoir reçu le vaccin antigrippal.

Parmi les 694 questionnaires issus des professionnels de santé, 93% étaient favorable à la vaccination lors de la grossesse et 71,5% étaient d'accord avec le fait que cette vaccination est plus efficace que le cocooning. (55)

Si la vaccination contre la coqueluche est recommandée en France, l'information des professionnels de santé et la promotion de cette recommandation semble indispensable afin d'obtenir l'adhérence des femmes enceintes.

## V La diphtérie

La diphtérie est due à la bactérie *Corynebacterium diphtheriae*, la manifestation la plus courante est l'angine diphtérique. Mais la bactérie produit une toxine : la toxine diphtérique, responsable de manifestations cliniques sévères. Cette toxine peut également être produite par *C. ulcerans* qui est



transmise par le lait cru ou les animaux de compagnie et *C. pseudotuberculosis* transmise par les caprins. Cette infection est rare en France.

## 1) Épidémiologie

La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire en France. Cela permet de réaliser la surveillance de la maladie. La déclaration est réalisée lorsque la bactérie est isolée soit : *C. diphtheriae* et depuis 2003, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* et que le gène tox qui produit la toxine a été mis en évidence. Grâce à la bonne couverture vaccinale, la diphtérie due à *Corynebacterium diphtheriae* a disparu en France métropolitaine.

**Tableau III** : Nombre de cas annuels de diphtérie par espèces de corynebacterium déclarés en France de 1989 à 2018 (56)

Année	Nombre de cas de <i>C.diphtheriae</i> Transmission interhumaine	Nombre de cas de <i>C.ulcerans</i> Zoonose
1989	1 cas	
...		
2002	1 cas importé	
2003		3 cas
2004	1 cas importé	4 cas
2005		1 cas
2006	1 cas importé	2 cas
2007		1 cas
2008	1 cas importé	4 cas
2009		1 cas
2010		2 cas
2011	3 cas dont 2 importés	2 cas
2012	2 cas importés + 7 cas à Mayotte	2 cas
2013		6 cas
2014	1 cas à Mayotte	5 cas
2015	4 cas importés + 2 cas à Mayotte	8 cas
2016	6 cas importés	2 cas
2017	1 cas importé + 1 cas à Mayotte	5 cas
2018	4 cas dont 3 importés	5 cas

Depuis 2002, à l'exception d'un cas en 2011 et en 2018, tous les cas déclarés en France métropolitaine étaient des cas importés (de Madagascar, de Russie, d'Afrique de l'Ouest et du Pakistan principalement). Onze cas autochtones ont été déclarés à Mayotte. (56)

## 2) Mode de transmission/Physiopathologie

La diphtérie due à la bactérie *Corynebacterium diphtheriae* est extrêmement contagieuse et se transmet uniquement d'homme à homme par les sécrétions rhinopharyngées ou les plaies cutanées. La transmission par contact indirect, via des objets souillés est très rare. La toxine diphtérique produite par la bactérie est responsable des complications sévères : atteintes cardiaques et neurologiques pouvant entraîner le décès. La bactérie *Corynebacterium ulcerans*, qui produit également cette toxine, se transmet quant à elle par l'ingestion de lait cru contaminé ou par contact avec des

animaux de compagnie (chien ou chat) ou avec des bovins. Aucune transmission interhumaine à *C.ulcerans* n' a été démontré. L'infection à *C.pseudotuberculosis* est transmise par les chèvre. (56)

### 3) Clinique

La période d'incubation est de 2 à 5 jours. L'angine diphtérique est la forme habituelle de l'infection à *Corynebacterium diphtheriae*. Les symptômes sont une dysphagie peu fébrile, plus ou moins intense avec adénopathies sous-maxillaires. Des fausses membranes blanchâtres, crèmes ou grisâtres sont caractéristiques au niveau des amygdales, ces membranes sont plus ou moins extensives dans le pharynx pouvant gêner la respiration ou la déglutition. Des angines graves peuvent se développer avec des fausses membranes extensives saignantes.

La diphtérie peut prendre une forme cutanée avec la présence de fausses membranes sur une plaie ou une ulcération cutanée préexistante. Cette forme entraîne une diffusion importante dans l'environnement d'un cas car le diagnostic est souvent tardif.

La gravité de l'infection est due aux souches productrices de toxine diphtérique. La toxine diffuse dans l'organisme et se fixe principalement au niveau du myocarde et du système nerveux périphérique. Les complications sont donc une myocardite aiguë survenant vers 6-8 jours après le début de l'infection. Les complications peuvent aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque aiguë responsable de décès. Au niveau neurologique, la toxine est responsable de paralysies périphériques.

*C.ulcerans* entraîne les mêmes manifestations cliniques que *C.diphtheriae*. Alors que *C. pseudotuberculosis* entraîne une atteinte des ganglions : adénite nécrosante. (56,57)

### 4) Diagnostic et traitement

Le diagnostic clinique repose sur la présence d'une membrane recouvrant les amygdales.

Le diagnostic bactériologique repose sur un examen direct avec un prélèvement rhinopharyngé, de membrane ou cutané. En cas d'isolement de la bactérie, le prélèvement doit être envoyé d'urgence au Centre national de référence afin de rechercher le gène de la toxine et d'identifier l'espèce. La détection du gène est réalisée par PCR.

Devant toute suspicion de diphtérie, le traitement doit être commencé d'urgence.

En cas d'atteinte ORL, l'isolement respiratoire du patient est nécessaire. L'isolement sera arrêté après l'obtention de 2 prélèvements négatifs à au moins 24 d'intervalle après l'arrêt de l'antibiotique. Si l'atteinte est cutanée, la plaie doit être couverte mais l'isolement respiratoire n'est pas nécessaire.

Une antibiothérapie est débutée après la réalisation des prélèvements, les antibiotiques recommandés sont l'amoxicilline ou les macrolides en cas d'allergie à l'amoxicilline. Le traitement est adapté à l'antibiogramme qui est systématique. La durée du traitement est de 14 jours sauf pour l'azithromycine dont la durée est de 3 jours.

Si la bactérie produit la toxine, une sérothérapie devra être réalisée afin de neutraliser la toxine. Une dose de vaccin doit être administrée pendant la convalescence car la diphtérie est peu immunisante. La déclaration de la diphtérie doit être faite à l'agence régionale de santé (ARS), s'agissant d'une maladie à déclaration obligatoire.

Il faut également identifier d'éventuels cas contact. Toutes les personnes ayant été en contact dans les 7 jours précédents avec un cas de diphtérie sont à risque. Un prélèvement sera réalisé à toutes ces personnes et une antibioprophylaxie sera débuté quel que soit leur statut vaccinal et le résultat de la culture. Une mise à jour vaccinale sera réalisée.(56,57)

## 5) Prévention

La vaccination est le meilleur moyen de prévenir la maladie même si le nombre de cas en France est faible, il est important de maintenir une couverture vaccinale élevée car des cas d'importation peuvent parvenir en France.

Le vaccin utilisé en France est combiné, c'est-à-dire qu'il ne protège pas seulement de la diphtérie. Il est au minimum trivalent, composé du vaccin contre la poliomyélite et le tétanos en plus de la diphtérie. Il peut être tétravalent en associant en plus le vaccin contre la coqueluche à l'association précédente, pentavalent avec l'*Haemophilus influenzae* b en ajout ou hexavalent avec la vaccination contre l'hépatite B. La primo-vaccination est maintenant obligatoire pour les nourrissons nés à partir du premier janvier 2018. La primo-vaccination est réalisée à 2 mois et 4 mois avec un vaccin hexavalent, dans lequel est associé la vaccination contre la Coqueluche, le Tétanos, la Poliomyélite, *Haemophilus influenzae* de type B et l'hépatite B. Le premier rappel a lieu à 11 mois avec ce même vaccin. Les vaccins actuellement disponibles sont le Hexyon®, l'Infanrix Hexa® et le Vaxelis®.

Un second rappel est réalisé à 6 ans avec un vaccin à dose complète d'anatoxine diphtérique, ce vaccin est tétravalent et associe la vaccination contre la Coqueluche à dose entière, le Tétanos et la Poliomyélite. Les vaccins utilisés pour ces rappels sont le Tetravac-acellulaire® et l'Infanrix tetra®. Puis un troisième rappel a lieu entre 11 et 13 ans avec une dose réduite en antigènes coquelucheux et la Diphtérie à dose réduite, les vaccins utilisés sont le Boostrixtetra® et le Repevax®. Un rappel a lieu à 25 ans avec le même vaccin. À 45 ans, 65 ans, 75 ans, 85 ans puis tous les dix ans, un rappel avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique combiné à la vaccination contre la Poliomyélite et le Tétanos est utilisé. Le vaccin disponible en France est le Revaxis®. (58)

## 6) Diphtérie chez la femme enceinte

La diphtérie n'a pas de particularité associée avec la grossesse ou la période néonatale. Les recommandations sont généralement les mêmes que pour les autres adultes.

### 6.1) Traitement de la diphtérie chez la femme enceinte

Les antibiotiques utilisés dans le traitement de la diphtérie peuvent être administrés pendant la grossesse néanmoins concernant les macrolides, on préférera si possible l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine, la roxithromycine ou la spiramycine qui sont mieux connus lors de la grossesse. (59)

Mais la sérothérapie ne doit pas être administrée pendant la grossesse. (57)

### 6.2) Vaccination contre la diphtérie chez la femme enceinte

La vaccination contre la diphtérie n'a pas d'indication pendant la grossesse, exceptée si la patiente a été en contact étroit avec un cas de diphtérie et que le dernier rappel date de moins de 5 ans. Le vaccin est recommandé chez la femme enceinte en cas de voyage imprévu dans une zone d'endémie si les vaccinations ne sont pas à jour (Europe de l'Est, dans le sous-continent indien, en Asie du Sud-

Est et en Afrique). On utilisera dans ces cas un vaccin à valence réduite afin d'éviter les réactions fébriles. (57,60)

Les vaccins protégeant contre la diphtérie sont combinés. Ils sont bien tolérés chez la femme enceinte car les vaccins utilisés pour vacciner contre la coqueluche (recommandés dans certains pays) contiennent une valence contre la diphtérie.

## VI Le tétanos

### 1) Épidémiologie

Le tétanos est induit par la toxine tétanique produit par la bactérie *Clostridium tetani*. Cette toxine est synthétisée lors de l'infection d'une plaie ou d'une blessure par la bactérie.

Dans les pays industrialisés, le tétanos est rare grâce à la généralisation de la vaccination mais il n'a pas complètement disparu. En France, le tétanos généralisé est une maladie à déclaration obligatoire. Entre 2012 et 2017, 35 cas de tétanos ont été déclarés en France. Les cas concernent le plus souvent des personnes âgées mal ou non vaccinées et principalement les femmes qui sont moins protégées que les hommes revaccinés durant leur service militaire. Mais entre 2012 et 2017, 3 des cas étaient des enfants âgés de 3, 4 et 8 ans dont 2 n'étaient pas vaccinés, le troisième avait reçu une vaccination incomplète. Parmi ces cas, un a eu lieu à Tours, les vaccinations obligatoires étaient notées à jour dans son carnet de santé alors que les investigations réalisées ont conclu que l'enfant n'avait pas été vacciné.

La létalité est importante puisque 25 à 30 % des cas décèdent. Dans la majorité des situations, la contamination se fait par une blessure minime souillée par la terre. L'ensemble des cas peuvent être évités par un meilleur suivi du calendrier vaccinal et une prise en charge des plaies adaptée. (61,62)

Dans les pays en voie de développement, où la couverture vaccinale est faible et où les accouchements sont la plupart du temps réalisés dans de mauvaises conditions d'hygiène, le tétanos reste un problème de santé publique. Dans ces pays, la forme de tétanos la plus fréquente est le tétanos néonatal lorsque le cordon ombilical est coupé avec des objets souillés. En 2015, environ 34 000 nouveaux nés sont décédés dans le monde du tétanos néonatal.(63)

### 2) Mode de transmission/ Physiopathologie

Le tétanos est une infection aiguë provoquée par la neurotoxine, la toxine tétanique produite par la bactérie *Clostridium tetani*. Cette bactérie est un bacille anaérobie à Gram positif. La bactérie est ubiquitaire, commensale du tube digestif des animaux et survie dans l'environnement grâce aux spores qui lui confère sa résistance. Par conséquent, l'éradication du tétanos est impossible.

La bactérie pénètre dans l'organisme par une effraction cutanée ou muqueuse. Dans la majorité des cas, la porte d'entrée est une blessure souvent minime : blessures avec du matériel souillé (jardinage), plaie contaminée par de la terre ou des déjections animales. L'infection peut être également associée à une plaie chronique : ulcères variqueux, plaie préexistante souillée. Dans les cas de tétanos déclarés entre 2012 et 2017 en France, la porte d'entrée était répartie entre les blessures 77% des cas et les plaies chroniques 20% des cas, dans le reste des cas la porte d'entrée était inconnue. (61)

Le tétanos ne se développe que si les conditions d'anaérobie (plaie avec nécrose des tissus, ischémie des tissus, corps étranger dans la plaie, infection aérobie locale associée) sont présentes ce qui permet la germination des spores et la production de toxines par la bactérie. La vaccination antitétanique doit être également absente ou incomplète pour entraîner l'infection.

Les patients ayant contracté l'infection ne développent pas d'immunité suite à l'infection. Pour cette raison, il est important d'être vacciné avec des rappels bien réalisés car c'est le seul moyen de produire des anticorps antitoxiques.

La tétanospasme, toxine produite par la bactérie, se fixe sur un récepteur spécifique au niveau des terminaisons nerveuses. Elle bloque préférentiellement la transmission GABAergique et glycinergique entre les interneurons inhibiteurs et les motoneurons. Ce qui supprime l'activité inhibitrice et entraîne des contractures musculaires permanentes et par conséquent des paralysies spastiques localisés ou généralisés selon le lieu de blocage.(62,64)

### 3) Clinique

L'infection peut se présenter sous 3 formes :

- Généralisée : la plus fréquente et la plus grave
- Localisée : région proche de la plaie
- Céphalique : atteinte des nerfs crâniens.

Il existe également le tétanos néonatal qui est un tétanos généralisé survenant chez le nouveau-né, cette forme sera détaillée par la suite.

La durée d'incubation du tétanos varie entre 3 et 21 jours. Cette phase est habituellement silencieuse, elle débute par une plaie souvent bénigne.

La phase d'invasion se manifeste premièrement par le trismus bilatéral et symétrique qui est la difficulté d'ouvrir la bouche. Le trismus est douloureux et des crises paroxystiques ont lieu soit spontanément soit provoquée par des stimulations nociceptives. La contraction prolongée des muscles de la face provoque un « rire sardonique », une expression faciale qui ressemble à un sourire forcé.

Dans le cas du tétanos généralisé, les contractures deviennent généralisées, la raideur concerne tout d'abord les muscles du cou, puis des bras, du tronc et des membres inférieurs. Les spasmes sont provoqués par les stimuli sensoriels comme le bruit, le toucher et la lumière. Les contractures sont de plus en plus fréquentes jusqu'à devenir permanentes. Les contractions provoquent une posture en opisthotonus avec le dos courbé et la tête en arrière. Les spasmes atteignent aussi les muscles du pharynx et du larynx pouvant entraîner une asphyxie aiguë qui peut être mortelle. La mort peut également être due à une défaillance cardiaque soudaine.

Les tétanos localisés sont caractérisés par un point de départ localisé à proximité de la blessure. Dans la majorité des cas, le tétanos localisé évolue vers un tétanos généralisé.

Le tétanos céphalique est une forme du tétanos localisé généralement consécutif à une plaie au niveau de la tête ou du cou. Il est caractérisé par une paralysie faciale puis une contracture des muscles du cou et de la tête.(64–66)

## 4) Diagnostic et traitement

Le diagnostic est réalisé avec les signes cliniques et le contexte : plaie, statut vaccinal incomplet. Il ne nécessite pas de confirmation biologique.

Le tétanos étant une urgence médicale, une hospitalisation en réanimation est indispensable et le traitement est étiologique et symptomatique. L'hospitalisation doit se faire dans un environnement calme, peu éclairé afin de limiter les stimuli.

Un traitement immédiat par immunoglobulines antitoxine tétanique afin de neutraliser les toxines libres non fixées aux tissus nerveux est instauré. La plaie est nettoyée et désinfectée et une antibiothérapie est mise en place afin d'inhiber la croissance de *Clostridium tetani* au niveau de la porte d'entrée. Le traitement antibiotique utilisé est la pénicilline G (100 000 à 200 000 UI/kg pendant 7 à 10 jours) mais à forte dose, il y a un risque d'hyperexcitabilité nerveuse et donc d'aggraver les effets de la toxine tétanique. On préférera le métronidazole (400-500 mg toutes les 5 heures) qui est dépourvu de cet effet indésirable.

Le traitement symptomatique consiste à lutter contre les contractures musculaires, préserver les fonctions vitales (assistance respiratoire, nutrition parentérale), et la prise en charge des troubles cardiaques. Le traitement est poursuivi pendant 3 semaines, qui est la durée habituelle de persistance des symptômes. La vaccination antitétanique fait également partie de la prise en charge. (65)

## 5) Prévention

La prévention repose sur la vaccination antitétanique mais contrairement aux autres maladies à prévention vaccinale, la vaccination n'entraîne pas d'immunité de groupe car le tétanos ne se transmet pas entre humains. C'est donc la vaccination individuelle qui protège de l'infection. Le vaccin utilisé est un vaccin inactivé et multi composé. Le calendrier vaccinal est identique à celui de la diphtérie citée précédemment. Une attention particulière aux rappels vaccinaux chez personnes âgées de 65 ans ou plus doit être portée, car ils ne sont que 44% à être à jour de leur rappel concernant le vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite.(58,67)

La prévention concerne également la prise en charge des plaies à risque de tétanos chez les patients n'étant pas à jour de leur vaccination antitétanique. Ces plaies doivent être désinfectées et débarrassées d'éventuels corps étrangers et une vaccination complète doit être débutée. En cas de plaie à fort risque de tétanos, c'est-à-dire une plaie étendue, pénétrante, avec un corps étranger ou traitée tardivement, il faut administrer des immunoglobulines tétaniques humaines dans un bras et dans l'autre bras, injecter une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Le statut vaccinal devra être complété par la suite. Chez les adultes non vaccinés, la primo-vaccination est composée de deux doses à deux mois d'intervalle, suivi d'un rappel 8 à 12 mois plus tard puis on reprend le calendrier vaccinal selon l'âge. (58,62)

## 6) Tétanos chez la femme enceinte et le nouveau-né

Le tétanos maternel et le tétanos néonatal sont la majorité des cas de tétanos déclarés dans le monde, ils concernent principalement les pays à revenu faible où la couverture vaccinale est faible et où les accouchements sont réalisés dans de mauvaises conditions d'hygiène.

Le nombre de tétanos néonatal a été réduit de 96 % par rapport à 1988 pour atteindre 34 000 décès en 2015. L'objectif de l'OMS est d'éliminer le tétanos néonatal au niveau mondial, objectif fixé depuis 1989. En 2018, 14 pays n'ont pas atteint l'objectif d'élimination du tétanos néonatal (moins d'un cas pour 1 000 naissances vivantes). (63)

### 6.1) Physiopathologie du tétanos chez la femme enceinte et le nouveau-né

Le tétanos néonatal se déclare chez les nouveau-nés lorsque le cordon ombilical est coupé avec des instruments non stériles ou lorsque des substances contaminées sont utilisées pour recouvrir le moignon ombilical. Dans la majorité des cas, les mères n'étaient pas vaccinées contre le tétanos et le suivi médical de la grossesse était faible, voire inexistant.

Les symptômes apparaissent 3 à 28 jours après la naissance. Le premier signe est généralement l'incapacité à sucer ou à allaiter et des pleurs excessifs. Puis, les signes sont les mêmes que dans le tétanos généralisé. La définition de l'OMS du tétanos néonatal est : « maladie survenant chez un nourrisson qui tète et pleure normalement au cours des 2 premiers jours de vie, mais perd cette capacité entre le 3<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour et devient raide ou présente des spasmes ». En l'absence de soins intensifs, la mortalité est près de 100 %. Ce taux peut être réduit à 10-20 % en cas de prise en charge en soins intensifs.

Le tétanos maternel est défini comme le tétanos survenant pendant la grossesse ou dans les 6 semaines suivant la fin de la grossesse (avec naissance, fausse couche ou avortement). Le tétanos maternel a les mêmes facteurs de risque que le tétanos néonatal et par conséquent la même prévention. Ces femmes peuvent développer le tétanos lors de l'accouchement ou d'une interruption de grossesse lorsque les règles d'hygiène ne sont pas respectées. (68,69)

### 6.2) Traitement du tétanos néonatal et chez la femme enceinte

Le traitement du tétanos chez la femme enceinte et le nourrisson est le même que pour les autres sujets : immunoglobulines antitétaniques, contrôle des contractures musculaires (préférentiellement les benzodiazépines), antibiotiques (métronidazole et pénicilline G), surveillance respiratoire et nutrition entérale. La posologie des médicaments sera bien évidemment adaptée au poids du nouveau-né. L'immunoglobuline antitétanique doit être administrée qu'en cas de nécessité chez la femme enceinte en raison de l'absence d'étude de reproduction réalisé chez l'animal. (69)

### 6.3) Vaccination contre le tétanos chez les femmes enceintes

Dans les pays développés, si la femme est à jour de ces vaccinations antitétaniques, aucune action n'est nécessaire pendant la grossesse.

Si la femme enceinte doit recevoir un rappel de tétanos en cas de plaie à risque tétanique, l'administration est possible durant la grossesse. Il est intéressant dans ce cas d'administrer un vaccin avec une valence coquelucheuse afin de protéger également contre la coqueluche selon les recommandations des pays.

Dans les pays en voie de développement, lorsque les femmes n'ont pas de document de vaccination fiable, l'OMS recommande deux doses de vaccin à un mois d'intervalle lors de la première grossesse, la deuxième dose doit être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Une troisième dose doit avoir lieu au moins 6 mois plus tard puis un rappel à chaque grossesse doit être réalisé. Si l'intervalle entre les deux premières doses est augmenté à 2 mois, la réponse immunitaire sera meilleure. Mais, dans les pays en voie de développement, cette pratique n'est pas toujours réalisable en



raison de la première visite tardive des femmes enceintes dans un centre de soin. L'administration de deux doses de vaccins protège le nouveau-né dans 80 à 90 % des cas.

Si les femmes possèdent un document attestant de la réalisation de : soit 6 doses de vaccin contenant une valence tétanique pendant l'enfance ou 5 si la vaccination a débuté dans l'adolescence, la nécessité de la vacciner pendant la grossesse n'a pas lieu.

Afin de prévenir le tétanos néonatal dans l'objectif de l'éliminer, l'OMS fait la promotion de service d'accouchement avec des conditions d'hygiène correcte et de bonne pratique pour le soin du cordon. Des kits de naissance peuvent être distribués afin de réaliser l'accouchement dans de meilleures conditions, ils sont composés de gants, de savon, d'une lame pour couper le cordon, une attache pour le cordon et des gazes. (43,68,69)

### **Sureté/Efficacité du vaccin contre le tétanos**

Il a été montré dans une étude réalisée auprès de femmes enceintes sans antécédent vaccinal anti-tétanique, pour lesquelles 2 doses de vaccins anti-tétanos avaient été administrées, que 78 % de ces femmes avaient des taux d'anticorps antitétaniques supérieurs au seuil de protection 3 ans plus tard. Ce qui prouve l'efficacité du vaccin chez les femmes enceintes mais les 2 doses doivent être espacées de 4 semaines afin d'obtenir une réponse immunitaire suffisante.

Les anticorps maternels produits sont des IgG spécifiques qui sont transmises au fœtus et entraînent une protection transitoire vis-à-vis du tétanos. Ce transfert prévient par conséquent le tétanos néonatal.

La vaccination antitétanique est considérée comme sûre chez la femme enceinte. Aucun risque pour le fœtus ni pour la suite de la grossesse n'a été démontré suite à une vaccination.(68)

## **VII La poliomyélite**

La poliomyélite est une infection induite par des poliovirus. Une des priorités de l'OMS est d'éradiquer la poliomyélite qui peut être responsable de paralysies flasques. (70)

### **1) Épidémiologie**

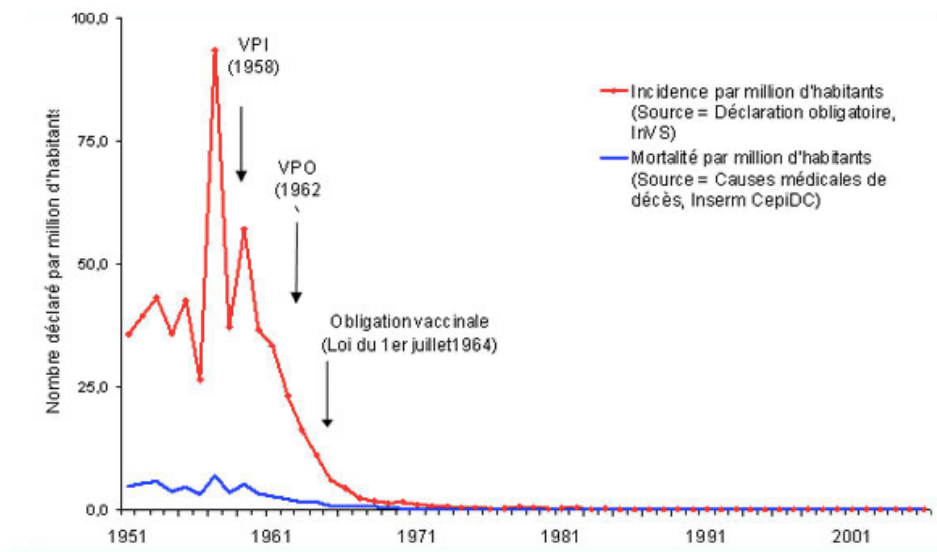
En 1988, l'Assemblée mondiale de la santé a pris un engagement pour l'éradication de la poliomyélite. Ainsi a été créée l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP). Depuis le lancement, le nombre de cas a diminué de plus de 99 %. Fin 2018, il ne restait que 2 pays d'endémie dans le monde : l'Afghanistan et le Pakistan où 33 cas ont été identifiés. Dans ces 2 pays, le programme n'a pas réussi à vacciner tous les enfants en raison de l'isolement géographique de certaines zones ainsi que la mobilité et la migration de masse de la population en raison des conflits. (71)

La poliomyélite affecte principalement les enfants de moins de 5 ans dans les pays où la couverture vaccinale est faible. (72)

L'élimination de la poliomyélite en Europe a été déclarée en 2002, le dernier cas autochtone en France date de 1989 et le dernier cas importé de 1995. L'introduction du vaccin contre la poliomyélite injectable en 1958 et celui oral en 1962, a permis de diminuer l'incidence et la mortalité due aux poliovirus. Et l'obligation vaccinale de 1964 a participé à la disparition de la poliomyélite en France. Il faut néanmoins rester vigilant car une éventuelle réintroduction de poliovirus est possible en France au vu de la persistance de zones endémiques. (70)



**Figure 1** : La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1949 à 2006 (70)



## 2) Mode de transmission/ Physiopathologie

Les poliovirus sont des entérovirus qui se transmettent par voie oro-fécale ou respiratoire directe ou indirecte par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Il existe 3 sérotypes de poliovirus : 1, 2 et 3, strictement humains. Pour cette raison, l'éradication du virus est possible.

Le poliovirus de type 2 a été officiellement éradiqué en 2015 et le type 3 n'a pas été observé depuis 2012. C'est actuellement le poliovirus de type 1 qui se propage, bien que son incidence a été diminuée de plus de 90 % depuis 2014.

Le virus pénètre dans l'organisme par la voie orale, il infecte par la suite la muqueuse pharyngée et l'intestin grêle. Il se multiplie dans les tissus lymphoïdes cervicaux et associés au tube digestif. Et chez un faible nombre de sujet, il peut passer dans le sang et rejoindre le système nerveux central ou la moelle épinière. Lorsque le virus se retrouve au niveau du système nerveux central, il est responsable de la destruction des motoneurones, ce qui induit les paralysies flasques. Le virus est éliminé dans les selles et dans la salive, et il se retrouve dans l'environnement où il peut persister plusieurs semaines. (70,71,73)

## 3) Clinique

La durée d'incubation est de 3 à 21 jours. Dans 90 à 95 % des cas, l'infection est asymptomatique. Lorsqu'elle s'exprime cliniquement (environ 5 % des cas), les symptômes sont ceux d'un syndrome pseudo-grippal fébrile avec des myalgies très intenses. Dans 1 à 2 % des cas, une méningite aseptique peut être associée : céphalées, rigidité de la nuque.

La guérison est totale en une dizaine de jours mais dans moins de 1 % des infections, des paralysies flasques aiguës peuvent survenir. Elles sont le plus souvent asymétriques, de localisation et d'intensité variable selon l'atteinte des motoneurones. L'installation est brutale, en quelques heures et lorsque les paralysies concernent les muscles respiratoires ou de la déglutition, le pronostic vital est engagé. (70) Une paralysie irréversible est rencontrée dans un cas sur 200 infections. (73)

## 4) Diagnostic et traitement

La définition d'un cas possible de poliomyélite est : « tout cas de paralysie flasque aiguë, sans troubles sensitifs objectifs, précédée ou accompagnée d'un syndrome méningé fébrile, avec ou sans douleurs musculaires ».

Le cas probable est défini en plus des critères précédents par un statut vaccinal non à jour et un voyage récent dans un pays d'endémie ou un contact avec un cas confirmé.

Dès qu'un cas possible ou probable est détecté, un signalement à l'ARS doit être réalisé.

Le cas sera confirmé lorsque l'examen biologique sera positif. L'examen est direct, soit par isolement du virus par culture ou une PCR positive. Les prélèvements sont réalisés au niveau des sites de multiplication du virus, c'est-à-dire soit au niveau des selles, de la gorge ou du liquide céphalo-rachidien (LCR). Si le cas est confirmé, un signalement aux agences internationales doit être fait (OMS) et une recherche d'autres cas suspects devra être réalisé. (74)

Aucun traitement antiviral n'existe, la prise en charge est seulement symptomatique (antalgiques, antipyrétiques).

## 5) Prévention

N'existant pas de traitement de la poliomyélite, la prévention est donc essentielle. Elle repose principalement sur la vaccination. Mais le virus se transmettant essentiellement par voie oro-fécale, le développement de l'hygiène est également important pour prévenir la maladie.

Deux types de vaccins existent :

- Un vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) atténué, qui n'est plus utilisé en France depuis 1992.

Les vaccins oraux sont composés de poliovirus atténués vivants. Depuis 2016, le vaccin est soit monovalent soit bivalent dirigé contre les types 1 et 3. L'OMS ayant recommandé l'arrêt de l'utilisation de vaccins oraux dirigés contre le type 2 suite à l'éradication mondiale de ce type de virus. Le vaccin est administré en introduisant 2 gouttes directement dans la bouche ou sur un morceau de sucre. Ce vaccin est contre-indiqué chez les immunodéprimés. Dans les zones endémiques, le vaccin est administré à la naissance, puis à 6, 10 et 14 semaines de vie.

Les avantages de ce vaccin sont la facilité d'administration. Il confère rapidement une bonne immunité générale et locale (au niveau de l'intestin). Mais il a plusieurs inconvénients dont celui de pouvoir être responsable de poliomyélite paralytique associée à la vaccination (2 à 4 cas par million d'individus).

L'utilisation de vaccin oral peut également entraîner le développement de poliovirus dérivés d'une souche vaccinale. En effet, ces virus vaccinaux se retrouvent dans l'environnement et peuvent contaminer l'entourage des vaccinés. Si ces virus circulent de manière prolongée chez un individu immunodéprimé ou dans une population insuffisamment vaccinée, ils peuvent réacquérir des caractéristiques de virulence et de transmissibilité et être à l'origine de cas isolés ou de flambées de poliomyélite. Pour cette raison, dès que l'on peut, on vaccine avec uniquement le type de virus qui circule pour éviter les poliovirus dérivés de souche vaccinale. (74)

- Un vaccin antipoliomyélique injectable (VPI) inactivé.

Le vaccin injectable protège contre les 3 souches de poliovirus. En France, la primovaccination est effectuée avec 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois. Après la primovaccination, la protection est proche de 100% mais les rappels sont nécessaires afin de maintenir le taux d'anticorps protecteur tout au long de la vie. Les rappels pendant l'enfance ont lieu à 11 mois, à 6 ans et entre 11 et 13 ans. Et à l'âge adulte, les rappels doivent être effectués à 25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les 10 ans. Le vaccin est bien toléré et les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au site d'injection et de la fièvre.

Un vaccin simple protégeant uniquement contre les poliovirus existe, l'Imovax Polio®. Mais généralement des vaccins combinés sont utilisés : ils sont détaillés dans la partie sur la diphtérie. (58,74)

## 6) Poliomyélite chez la femme enceinte et le nouveau-né

La poliomyélite n'a pas de spécificité chez la femme enceinte et le nouveau-né. La vaccination contre la poliomyélite peut être nécessaire chez la femme enceinte en cas de voyage dans les zones d'endémie : l'Afghanistan et le Pakistan. Cette vaccination est possible pendant la grossesse quel que soit le terme avec le vaccin injectable. On évitera par mesure de précaution l'utilisation du vaccin oral car c'est un vaccin vivant atténué. (75) Mais la situation où l'on doit vacciner une femme enceinte contre la poliomyélite reste faible.

## VIII L'hépatite B

L'hépatite B est une infection virale à tropisme hépatique. Elle entraîne une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique mais le risque est le passage à la chronicité pouvant évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Le taux de passage à la chronicité dépend de l'âge, il est de 90 % chez les nourrissons qui sont généralement contaminés par leur mère lors de l'accouchement et de moins de 5 % concernant les adultes. Le diagnostic de l'hépatite B est essentiel ainsi que la vaccination.

### 1) Épidémiologie

Deux cent cinquante-sept millions de personnes seraient porteuses chroniques du virus de l'hépatite B dans le monde selon les chiffres de l'OMS obtenus en 2015. Ce même virus ayant entraîné 887 000 décès principalement par cirrhose ou par carcinome hépatocellulaire.

Les zones où le taux d'infection est le plus élevé sont les régions OMS du Pacifique occidental et de l'Afrique. (76)

En France métropolitaine, 280 000 personnes présenteraient une hépatite chronique selon l'enquête nationale de prévalence de l'hépatite B et C en 2004. Parmi elles, 45 % n'avaient pas connaissance de leur infection. (77)

## 2) Mode de transmission

Le virus de l'hépatite B se transmet :

- Par voie sanguine : exposition à du sang infecté, partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues, tatouage ou piercing avec du matériel non à usage unique, utilisation de matériel médical infecté, transfusion...
- Par voie sexuelle : relations sexuelles non protégées.
- De la mère à l'enfant, principalement lors de l'accouchement.

Grace au dépistage obligatoire de l'hépatite B lors de la grossesse mis en place en France et de la sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses chronique du virus, la transmission maternelle du virus a considérablement diminué. En France, actuellement, les relations sexuelles sont la principale source de transmission du virus, les précautions d'hygiène et la sécurité transfusionnelle ayant progressé. (77,78)

Dans les zones de forte endémie, la majorité des infections sont transmises par la mère à la naissance. (77)

## 3) Clinique

La période d'incubation de l'hépatite B est comprise entre 1 et 6 mois avec une moyenne de 2 à 3 mois.

Le virus de l'hépatite B entraîne une hépatite aiguë, asymptomatique dans la majorité de cas tout particulièrement chez les enfants de 1 à 5 ans (90 % des cas). La forme symptomatique se manifeste par un ictère (coloration jaune plus ou moins intense de la peau, des muqueuses et des conjonctives), de l'asthénie, des nausées et vomissements ainsi que des myalgies et arthralgies mais moins fréquentes. Dans moins d'1 % des cas d'hépatite B aiguë, l'hépatite peut être fulminante entraînant une insuffisance hépatite aiguë pouvant être mortelle en absence de transplantation hépatique.

Le risque principal de l'hépatite B est le passage à la chronicité, ce risque dépend de l'âge d'infection par le virus. Il est de 90 % chez les nourrissons de moins de 1 an d'où l'importance du dépistage lors de la grossesse. Pour les enfants de 1 à 5 ans, le passage à la chronicité est compris entre 20 et 30 % et, pour les adultes, ce risque est inférieur à 5 %. Dans les cas où l'hépatite ne devient pas chronique, l'infection guérit spontanément.

L'hépatite chronique, définie par un portage chronique de l'antigène HBs, peut rester asymptomatique ou évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) dans 2 à 10 % des cas.(76,77,79)

## 4) Diagnostic et traitement

Le diagnostic de l'hépatite B est biologique car les signes cliniques peuvent être communs à d'autres hépatites virales.

Le diagnostic est réalisé à partir d'un prélèvement veineux.

Le diagnostic de l'hépatite B aigüe est posé lors d'un contexte clinique d'hépatite aigüe et lorsque 2 marqueurs sont présents :

- L'antigène HBs (Ag HBs) qui est l'antigène de surface du virus,
- L'immunoglobuline M anti-HBc (IgM) qui est un anticorps dirigé contre l'antigène de capsid du virus. Sa présence indique un contact récent avec le virus de l'hépatite B.

Le diagnostic de l'hépatite B chronique est défini par la présence de l'Ag HBs pendant plus de 6 mois associé ou non à la présence de l'antigène HBe (Ag HBe). La présence de l'AgHBe reflète une répllication virale importante et par conséquent les patients sont très contagieux. Néanmoins, l'hépatite B à Ag E négative est la plus fréquente en France. On peut également évaluer la répllication virale par l'ADN VHB qui représente la charge virale. (76,80)

#### Traitement de l'hépatite B aigüe :

La prise en charge repose sur le repos ainsi qu'une éviction de tous les médicaments hépatotoxiques (paracétamol) et de l'alcool.

#### Traitement de l'hépatite B chronique :

Le traitement ne permet pas la guérison, son objectif est d'arrêter la répllication du virus et de rendre l'ADN VHB indétectable. La suppression de la multiplication du virus permet de réduire les risques de développer une cirrhose ou un cancer hépatocellulaire.

L'indication d'un traitement antiviral dépend de la charge virale, de la valeur des transaminases et de l'atteinte hépatique.

Les traitements actuellement disponibles sont :

- L'interféron pégylé 2-alpha possédant une activité antivirale et immunomodulatrice. L'objectif de l'interféron est d'éliminer définitivement le virus par le système immunitaire. Ce traitement est limité à 48 semaines. Son utilisation est néanmoins restreinte (patients avec ADN VHB faible, survenue fréquente d'effets indésirables).
- Des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du virus de l'hépatite B, ces analogues inhibent l'action de la transcriptase inverse empêchant ainsi la transcription de l'ARN pré-génomique en ADN viral et donc la répllication virale. Les molécules les plus utilisées sont le ténofovir et l'entécavir. Le traitement est de longue durée voir à vie. En effet, le génome du virus est intégré dans les hépatocytes et persiste donc malgré l'inhibition de la répllication virale par les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

L'efficacité thérapeutique est évaluée par la mesure de la charge virale (ADN VHB).(79,80)

## 5) Prévention

Le vaccin est le principal moyen pour prévenir l'hépatite B. En France, la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire pour tous les nourrissons nés à partir du premier janvier 2018. Le schéma vaccinal est d'une dose à 2 mois, 4 mois et à 11 mois. Ce vaccin est généralement administré avec un vaccin hexavalent permettant d'immuniser en même temps le nourrisson contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, et les infections à *Haemophilus influenzae b*. Concernant les

prématurés de moins de 32 semaines ou de moins de 2 kg, 4 doses doivent être injectés : à la naissance, à 1 mois, à 2 mois et à 6 mois. Un autre cas concerne les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène Hbs, ce cas sera détaillé par la suite.

La vaccination est recommandée en rattrapage, chez les enfants ou adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans non vaccinés, ainsi que chez les sujets à risques d'exposition au virus de l'hépatite B. Dans ces cas, 3 doses doivent être injectées : il faut au moins un intervalle d'un mois entre la première et la deuxième dose et un intervalle de 6 mois entre la deuxième et la troisième dose. (58)

Les autres moyens de prévention sont :

- Le dépistage obligatoire de l'antigène Hbs au sixième mois de grossesse afin de prendre en charge le nourrisson.
- Le dépistage obligatoire lors des dons de sang.
- Pour les usagers de drogues : ne pas échanger le matériel d'injection.
- Lors de la réalisation de tatouage ou piercing : vérifier les conditions d'hygiène.
- L'utilisation de préservatif lors des rapports sexuels. (76,81)

## 6) L'hépatite B chez la femme enceinte et le nouveau-né

### 6.1) Physiopathologie de l'hépatite B chez la femme enceinte et le nouveau-né

En France, la prévalence de l'hépatite B chronique chez la femme enceinte a été estimée à 0,8 % selon l'enquête périnatale de 2016. (77)

L'hépatite B aiguë chez la femme enceinte peut entraîner un risque d'avortement spontané. Les complications lors de la grossesse associées à une hépatite B chronique sont peu nombreuses, un risque de diabète gestationnel a été mis en évidence sans comprendre le mécanisme. (82)

Mais le principal risque du portage chronique de l'AgHbs lors de la grossesse est la transmission mère-enfant. En effet, cette transmission est une cause majeure du maintien de l'épidémie de l'hépatite B au niveau mondial. La transmission a lieu principalement lors de l'accouchement. De rares cas de transmission in utero ont été décrits principalement chez les femmes ayant une charge virale élevée et/ou la présence de l'Ag Hbe.(83)

En cas de multiplication virale importante lors de la grossesse, le risque de contamination de l'enfant est de 90 % en l'absence de sérovaccination (mesure détaillée par la suite). Lorsque l'antigène Hbe n'est pas retrouvé dans le plasma de la femme enceinte, le taux de transmission est compris entre 10 et 20 %. (84)

Chez le nouveau-né en cas de contamination par la mère, le taux de passage de l'hépatite B à la chronicité est de 80 à 90 % pouvant évoluer vers une cirrhose ou un cancer hépatocellulaire. D'où l'importance de la prévention chez les femmes enceintes. (85)

### 6.2) Dépistage lors de la grossesse

En France, le dépistage de l'AgHbs est obligatoire au sixième mois de grossesse depuis 1992. Tous les enfants nés de mères porteuses de l'antigène recevront une sérovaccination à la naissance.

En cas de positivité du dépistage, il est recommandé de :

- Tester l'ADN VHB et l'AgHBe.
- Doser les transaminases, l'albuminémie, le TP (taux de prothrombine) et réaliser une échographie du foie afin d'évaluer l'atteinte hépatique.
- Réaliser des sérologies VIH (si cela n'a pas été fait en début de grossesse), hépatite C et D afin de rechercher une éventuelle co-infection.
- Informer la femme et son entourage et réaliser un dépistage et vaccination de son entourage.

Si le taux d'ADN VHB est élevé, l'intérêt d'un traitement antiviral devra être discuté afin de limiter la transmission. En pratique supérieur à 7 log UI/mL mais il n'existe aucun consensus sur la mise en place du traitement.

Le dépistage est actuellement réalisé au sixième mois de grossesse mais le délai peut être court entre la positivité de l'AgHbs, la réalisation de l'ADN VHB et éventuellement initier un traitement antiviral. Il pourrait être intéressant de réaliser ce diagnostic également lors du premier examen prénatal en même temps que la sérologie du VIH, de la rubéole et de la toxoplasmose afin d'avoir le temps de commencer un traitement si nécessaire. Mais en cas de négativité de l'antigène Hbs lors de cet éventuel premier dépistage, il serait important d'en réaliser un deuxième à 6 mois de grossesse. Effectivement, en cas de contamination entre ces deux dépistages, il est important de prendre en charge correctement le nouveau-né. (78,85)

En pratique, l'obligation de dépistage n'est pas toujours suivie parfaitement. Une étude menée en 2006 auprès des maternités de Picardie a montré que parmi les 1198 femmes incluses, pour 86 d'entre elles aucune traçabilité du dépistage de l'AgHbs n'a été trouvée. Par conséquent, pour plus de 7 % de ces femmes le statut vis-à-vis de l'hépatite B était inconnu lors de l'accouchement et pour ces femmes aucun dépistage en urgence n'a été mentionné dans leur dossier le jour de l'accouchement, ni une sérovaccination du nouveau-né. (86) Si ces femmes étaient porteuses de l'antigène Hbs, aucune mesure n'aurait été prise pour limiter la transmission, alors qu'en France des moyens sont disponibles.

Concernant l'accouchement des femmes ayant une hépatite B chronique, la césarienne ne semble pas réduire la transmission tant qu'une sérovaccination est réalisée chez l'enfant, l'accouchement par voie basse est privilégié. (87)

### 6.3) Vaccination contre l'hépatite B chez le nouveau-né

#### **Nouveau nés de mères AgHbs + :**

La sérovaccination est recommandée dans les 12 heures qui suivent la naissance chez tous les enfants nés de mères AgHbs +. La sérovaccination consiste à injecter au nouveau-né en intramusculaire, à deux endroits différents des immunoglobulines anti-Hbs (100 UI) et une dose de vaccin. Les vaccins pouvant être utilisés sont l'Engerix® à 10 µg ou le GenHevac® à 20 µg. L'efficacité de la sérovaccination est de plus de 90 %.

La vaccination à la naissance sera complétée par 2 autres doses à 1 et 6 mois. Concernant les prématurés, nés avant 32 semaines d'aménorrhée ou pesant moins de 2 kg, un schéma à quatre doses doit être réalisé : à la naissance, à 1, 2 et 6 mois.

Par la suite, une sérologie hépatite B (AgHbs, anticorps anti-Hbc et anticorps anti-Hbs) sera réalisée à partir du septième mois de vie pour vérifier l'absence de contamination et l'efficacité de la vaccination. (78)

#### **Nouveau-nés de mère de statut inconnu pour l'hépatite B lors de l'accouchement :**

Dans ce cas, un prélèvement doit être réalisé en urgence afin de rechercher la présence éventuelle de l'AgHbs dans les 24 heures. En cas d'absence de réponse dans ce délai, il faudra débiter une vaccination chez le nouveau-né selon le même schéma que cité précédemment mais sans l'administration d'immunoglobulines anti-Hbs. (78)

#### **Raisons de l'échec de la sérovaccination :**

Malgré la mise en place de ses pratiques en France, la transmission mère-enfant peut se faire (moins de 10% des cas), les échecs peuvent être dus à :

- L'absence de suivi des recommandations en termes de dépistage et donc de sérovaccination des enfants.
- La transmission d'un virus de l'hépatite B mutant étant moins sensible aux immunoglobulines ou à la vaccination.
- La transmission du virus in utéro lorsque la charge virale de la maman est élevée. (78)

#### **6.4) Vaccination contre l'hépatite B chez la femme enceinte**

La vaccination n'est pas recommandée au cours de la grossesse. Le vaccin est composé de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHbs), il ne possède donc pas un caractère infectieux. Par conséquent, le vaccin n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse. Aucune complication suite à la vaccination n'a été publiée, ni de sur risque n'a été montrée. (88,89)

La vaccination pourra se faire selon le bénéfice/risque, si la femme est exposée à un risque particulier. Dans tous les cas, cela ne dispense pas la vaccination de l'enfant.

Les risques particuliers précisés dans le calendrier vaccinal sont :

- les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples,
- les usagers de drogues par voie parentérale,
- voyageurs dans les pays de moyenne ou forte endémie,
- les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives ou médicaments dérivés du sang,
- l'entourage d'une personne infectée par le virus (vivant sous le même toit),
- les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus.

Dans les cas où il serait nécessaire d'obtenir une protection rapidement, un schéma accéléré peut être réalisé : 3 doses injectées à J0, J7 et J21. Un rappel 12 mois après la dernière dose est nécessaire pour assurer une protection au long terme. (58)



### 6.5) Traitement de l'hépatite B chez la femme enceinte

Lors de la découverte d'une hépatite B chez la femme enceinte au moment du dépistage au sixième mois de grossesse, l'intérêt du traitement se discute selon la charge virale dans le but de réduire la transmission materno-foetale. Ce traitement devra être associé à la sérovaccination chez l'enfant.

En cas de charge virale supérieure à 7 log UI/mL, un analogue nucléos(t)idique peut être mis en place au troisième trimestre de la grossesse. L'efficacité de ce traitement a été mise en évidence dans une méta-analyse, en effet l'ajout d'un traitement avec la lamivudine à la sérovaccination a permis de diminuer la transmission in utero et la contamination de l'enfant à l'âge de 6 à 12 mois. Malgré cela, l'efficacité n'est démontrée que si le traitement a entraîné une diminution de la charge virale lors de l'accouchement, qui doit être inférieure à 6 log UI/mL. Les trois analogues pouvant être utilisés lors de la grossesse sont la lamivudine, la telbivudine et le ténofovir. On possède plus de recul sur la lamivudine et le ténofovir pouvant être utilisés chez la femme enceinte positive au VIH. Le ténofovir semble la meilleure option, vis-à-vis de la sécurité d'emploi, de l'efficacité virale contre le VHB. De plus, il peut être continué lors de l'allaitement si nécessaire. (78,85)

La mise en place d'un traitement doit être évalué au cas par cas selon le bénéfice risque car il n'existe pas de recommandation française.

Si le traitement est uniquement prescrit pour réduire la transmission et que la mère n'a pas d'atteinte hépatique, le traitement peut être arrêté entre 1 et 3 mois suivant l'accouchement.

Si un traitement est en cours lors de la découverte de la grossesse, il faudra réévaluer le traitement. Si la patiente était traitée par interférons, il faudrait arrêter le traitement car les interférons sont contre-indiqués pendant la grossesse. En cas de nécessité de poursuivre le traitement pendant la grossesse (charge virale importante, atteinte hépatique), on préférera utiliser le ténofovir. (78,85)

### 6.6) Allaitement et hépatite B

L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par l'hépatite B, mais on s'assura avant que la sérovaccination ait bien débuté chez le nourrisson.

En cas de prise de traitement antiviral, l'allaitement n'est pas recommandé. Parmi les antiviraux, le ténofovir est faiblement excrété dans le lait, on pourra éventuellement le prescrire selon la balance bénéfice-risque. (83)

## IX Vaccins contre-indiqués pendant la grossesse

Les vaccins vivants atténués sont par principe contre indiqués lors de la grossesse. En effet, ils représentent un risque, principalement théorique pour le fœtus. Ils pourraient induire une maladie vaccinale chez eux. Le vaccin rougeole, oreillons, rubéole et le vaccin contre la varicelle sont contre-indiqués durant la grossesse et un mois avant la conception. Mais en cas de découverte d'une grossesse après l'une de ses vaccinations, une interruption de grossesse n'est pas indiquée. Effectivement, les cas de vaccinations accidentels lors d'une grossesse sont rassurants, aucun cas d'atteinte foetale ou de risque maternel n'a été recensé. (90)

## 1) La Rubéole

La rubéole est une maladie virale généralement bénigne, entraînant une éruption maculeuse ou maculo-papuleuse. Mais lorsque l'infection est déclarée pendant les premiers mois de la grossesse, elle peut entraîner une mort fœtale ou des malformations. (91)

### 1.1) Épidémiologie

La politique vaccinale a permis une forte diminution du nombre de cas au niveau mondial passant de 670 900 cas en 2000 à 14 621 cas en 2018, soit une diminution de 97 %. En 2015, la Région OMS des Amériques a été déclarée exempte de transmission endémique du virus.

Les régions OMS de l'Afrique et de l'Asie du Sud-Est sont les deux régions les plus touchées par la rubéole congénitale (ce développant lors de la grossesse). Principalement à cause de la couverture vaccinale qui est plus faible dans ces régions.

En 2012, un Plan stratégique mondial contre la rougeole et la rubéole a été créé dans l'objectif d'avoir éliminé la rougeole et la rubéole dans au moins 5 régions de l'OMS d'ici fin 2020.(92)

En France, le nombre d'infections diagnostiquées pendant la grossesse est passé de 39 cas en 2001 à 7 cas en 2006 selon le réseau Rénarub. Entre 2007 et 2011, en moyenne 5 cas ont été déclarés. Une augmentation des cas a été recensée en 2012 et 2013, avec 13 et 12 infections respectivement. Et de 2014 à 2016, le nombre de cas était inférieur à 10.

Depuis 2006, parmi ces cas chaque année :

- Le nombre de grossesses interrompues était inférieur ou égal à 3,
- Le nombre d'infections congénitales recensées était inférieur ou égal à 5,
- Le nombre de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative était inférieur ou égal à 3.

Ces résultats démontrent que le virus circule toujours en France. Malgré les recommandations vaccinales, la couverture vaccinale ROR (rougeole, oreillons, rubéole) était de 80,1 % en 2016. Il faut donc poursuivre la prévention vaccinale afin d'éviter les conséquences dramatiques lors de la grossesse.

Selon une enquête menée en 2013 en France chez les donneurs de sang, 3,1 % des femmes âgées de 18 à 32 ans ne seraient pas immunisées vis-à-vis de ce virus. Par conséquent, ces femmes ont un risque de développer la rubéole lors d'une grossesse. (91)

### 1.2) Mode de transmission

À savoir que l'homme est le seul hôte connu. Le virus de la rubéole se transmet par voie aérienne, via les gouttelettes rhinopharyngées expulsées lorsque les personnes infectées toussent ou éternuent. La transmission se fait généralement par contact direct mais une transmission indirecte via des objets contaminés par les sécrétions est possible. Le virus est également excrété dans les urines du nouveau-né qui peuvent être source de contamination en cas de rubéole congénitale.

Le virus se multiplie dans les voies respiratoires et dans les ganglions cervicaux, puis diffuse dans le corps via la circulation sanguine.

Les personnes malades sont contagieuses une semaine avant l'éruption jusqu'à 14 jours après. La contagiosité est maximale 5 jours avant l'éruption et jusqu'à 6 jours après.

Près de 50 % des personnes infectées par le virus de la rubéole sont asymptomatiques mais elles restent néanmoins contagieuses et peuvent transmettre la maladie.

Chez la femme enceinte, la transmission du virus au fœtus se fait à travers le placenta. (91,93)

### 1.3) Clinique

La période d'incubation est en moyenne de 16 jours mais elle peut s'étendre de 14 à 23 jours.

#### **Population générale :**

Concernant la population générale, l'infection est bénigne dans la majorité des cas. Dans la moitié des cas, l'infection par le virus de la rubéole est asymptomatique. Dans les autres cas, le premier symptôme est une fièvre modérée (37,5°C), puis l'éruption cutanée apparaît. Cette éruption est maculeuse : ce présentant sous forme de petites taches rosées ou rouges sans relief ou maculo-paleuse, c'est-à-dire associé à des papules qui sont des éléments cutanés surélevés. L'éruption débute sur le visage pour ensuite s'étendre au tronc et aux membres supérieurs. L'éruption dure jusqu'à 3 jours pour ensuite disparaître sans séquelle.

Ces symptômes peuvent être associés à des nausées et à une conjonctivite. La présence d'adénopathies derrière les oreilles et dans le cou est le signe le plus caractéristique de la maladie.

Les complications possibles sont une arthrite, des douleurs articulaires, une thrombopénie ou une atteinte neurologique. Mais les complications sont rares et la mortalité associée est très faible. (91,92)

La primo-infection guérit et entraîne une immunité durable. Cependant, des réinfections sont possibles, elles sont en majorité asymptomatiques. Une réinfection est possible pendant la grossesse mais elle doit induire une virémie suffisante pour éventuellement infecter le fœtus. Les cas de malformations congénitales après réinfection sont exceptionnels. (94)

#### **Lors de la grossesse :**

En cas de primo-infection lors de la grossesse, les conséquences peuvent être dramatiques. Une contamination fœtale peut être à l'origine d'une rubéole congénitale malformative entraînant des malformations chez le fœtus voire le décès. Pour ces raisons, il est important de déterminer le statut immunitaire des mères vis-à-vis de la rubéole. L'idéal serait de faire cette détermination avant la grossesse afin de pouvoir immuniser la femme si besoin.

Le risque de malformations congénitales dépend de l'âge gestationnel. Ce risque est :

- De 70 à 100 % lorsque la rubéole maternelle survient avant 11 semaines d'aménorrhée (SA),
- Variable (15 à 80 %) entre la 11<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> SA,
- Quasi nul après la 18<sup>ème</sup> SA. (93)

Le virus de la rubéole lors de l'embryogenèse peut atteindre différents organes, à l'origine des malformations. L'atteinte avant le troisième trimestre est nommée embryopathie ou syndrome malformatif. Ce syndrome peut conduire à une fausse couche spontanée. Les organes principalement concernés sont :

- L'œil : cataracte, rétinopathie, microphthalmie (réduction de la taille du globe oculaire) ;
- Les oreilles : surdité ;
- Le cœur : persistance du canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication intraventriculaire.

La manifestation d'anomalies regroupant ces 3 organes est nommée la triade de Gregg, ces malformations sont retrouvées chez environ 50 % des enfants contaminés.

Le système nerveux central peut également être atteint, une microcéphalie ou un retard mental peuvent se manifester.

L'embryopathie peut se poursuivre par une fœtopathie qui correspond à une infection virale chronique généralisée. Par conséquent, l'infection se poursuit après la naissance. Cette fœtopathie peut également se manifester lors d'une infection après le troisième trimestre de grossesse. Dans ce cas, on observe un retard de croissance intra-utérin qui peut s'accompagner d'une hépatosplénomégalie, d'un purpura thrombopénique, d'une anémie hémolytique, voire dans de rares cas d'une encéphalite ou d'une pneumonie.

Des complications liées à la rubéole congénitale peuvent se manifester tardivement après la naissance, comme la surdité, le glaucome, la rétinopathie. Un diabète a été retrouvé à l'adolescence ou à l'âge adulte chez 20 % des sujets ayant eu une rubéole congénitale ainsi qu'une dysfonction thyroïdienne chez 5 % d'entre eux. (5,95,96)

Une réinfection est possible pendant la grossesse mais elle doit induire une virémie suffisante pour éventuellement infecter le fœtus. Les cas de malformations congénitales après réinfection sont exceptionnels. (94)

#### 1.4) Dépistage et diagnostic

##### **DEPISTAGE :**

L'HAS recommande de déterminer par une sérologie le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole chez les mères dès la première consultation prénatale. Cette sérologie est réalisée en l'absence de preuve écrite de l'immunité sauf si deux vaccinations contre la rubéole sont documentées. Cet examen consiste à rechercher les IgG spécifiques de la rubéole sur un seul prélèvement. Si ces IgG ne sont pas retrouvées, la femme est séronégative vis-à-vis de la rubéole. Par conséquent, elle n'est pas immunisée contre la rubéole et elle peut être infectée pendant la grossesse. Chez ces femmes, une nouvelle sérologie sera réalisée à 20 SA pour vérifier s'il elle n'a pas été au contact du virus entre temps.

- Si la femme est séropositive, elle est immunisée contre la rubéole soit par une infection antérieure soit par la vaccination. Elle ne développera pas l'infection pendant la grossesse, son suivi par rapport à la rubéole s'arrête ici.
- Si la femme est séronégative et ne déclare pas l'infection pendant la grossesse, elle doit être vaccinée avec une dose de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole) et cela avant sa

sortie de maternité même en cas d'allaitement. Dans ce cas, le dépistage permet de prévenir une éventuelle infection au cours d'une prochaine grossesse.

- Si la femme est séronégative mais lors de sa seconde sérologie, des IgG sont présentes cela signifie qu'elle a été exposée au virus et qu'elle risque de le transmettre au fœtus. Pour confirmer une éventuelle rubéole congénitale, un diagnostic anténatal peut être proposé (ce diagnostic est détaillé par la suite). Si l'infection fœtale est confirmée, une interruption médicale de grossesse peut être proposée selon la date présumée de l'infection.

Compte tenu du fait que la rubéole est une infection ayant des conséquences importantes sur le fœtus, idéalement ce dépistage devrait être réalisé lors d'une consultation préconceptionnelle. Cela permettrait de vacciner les femmes avant une grossesse et par conséquent, éviter le développement de la rubéole congénitale. Malheureusement, peu de femmes réalisent une consultation avant de devenir enceinte. (97)

### **DIAGNOSTIC :**

Concernant le diagnostic clinique de la rubéole, il doit être confirmé par des tests biologiques, l'éruption induite par la rubéole n'étant pas spécifique.

Le diagnostic biologique repose sur la sérologie, les anticorps anti-rubéole IgM et IgG seront recherchés. La présence d'IgG rubéoliques permet de déterminer le statut immunitaire ou de faire un diagnostic. En effet, la présence d'IgG sans IgM signifie que soit l'infection par la rubéole est ancienne ou que soit la personne présente une immunité vis-à-vis de la rubéole par la vaccination.

La présence d'IgM n'est pas toujours signe d'une primo-infection récente, les IgM peuvent persister plusieurs mois voire années après une vaccination. Il faudra par conséquent vérifier le statut vaccinal. Les IgM peuvent également apparaître suite à une réinfection ou encore être détectées suite à une stimulation non spécifique du système immunitaire.

En cas de doute, on peut réaliser un test d'avidité des IgG qui mesure la force de liaison entre un antigène et les IgG spécifiques. Une faible avidité oriente vers une primo-infection récente (< 1-3 mois) et une forte avidité permet d'exclure une primo-infection récente (généralement la primo-infection a eu lieu il y a plus de 3 mois). Une avidité modérée est plus difficile à interpréter, elle peut signifier une infection ayant eu lieu il y a environ 2 mois ou une vaccination récente. (94,97)

### **Diagnostic en cas d'infection maternelle :**

En dehors de la recommandation de l'HAS de réaliser une sérologie rubéolique lors de la grossesse, on peut réaliser un diagnostic de primo-infection maternelle. Ce diagnostic se réalise dans les cas suivants : contact avec un cas et/ou signes cliniques évocateurs de la maladie en absence d'immunisation ou si le statut immunitaire est inconnu.

Le diagnostic est réalisé par sérologie, on pourra interpréter les résultats de la façon suivante :

- IgG - ET IgM - : absence d'infection récente
- IgG - ET IgM + : Possible primo-infection, il faudra réaliser un deuxième prélèvement pour vérifier l'apparition des IgG qui doit survenir 5 à 8 jours après l'éruption. Si les IgG n'apparaissent pas, la présence des IgM peut être non spécifique de la rubéole comme précisé précédemment.
- IgG+ ET IgM - : Infection antérieure au contact avec un cas ou aux signes cliniques.

- IgG + et IgM + : Primo-infection possible, à confirmer avec la mesure de l'avidité des IgG afin d'estimer la date de primo-infection. La mesure de l'avidité permet également de déterminer si la présence des IgM n'est pas due à une réinfection, ou si elles sont non spécifiques de la rubéole.

Si le contage date de moins de 15 jours, seulement la réalisation des IgG doit être prescrite. En effet, le temps d'incubation de la maladie étant en moyenne de 16 jours et les anticorps IgG n'apparaissant que 5 à 8 jours après le début de l'infection, si des IgG sont retrouvés, il s'agit forcément d'une infection antérieure. Dans ce cas, on peut rassurer la patiente. Dans le cas contraire où on ne retrouve pas d'IgG, il faudra réaliser une sérologie de contrôle 3 semaines après avec dosage des IgG et IgM afin d'exclure une infection. (94)

Depuis 2018, la rubéole est une maladie à déclaration obligatoire. Par conséquent, toute infection confirmée doit être déclarée à l'ARS.

#### **Diagnostic anténatal de l'infection congénitale :**

Le diagnostic anténatal est réalisé si l'infection maternelle est confirmée. La technique la plus utilisée est la recherche de l'ARN viral dans le liquide amniotique (LA), par RT-PCR. La ponction de LA doit avoir lieu au moins 6 semaines après l'infection maternelle. Le diagnostic peut également être réalisé par la mise en évidence d'IgM anti-rubéole dans le sang fœtal mais la technique par RT-PCR est privilégiée. D'autre part, la réalisation d'échographie morphologique permet de mettre en évidence les éventuelles malformations. (94)

#### **Diagnostic postnatal de l'infection congénitale :**

Le diagnostic postnatal a lieu lorsqu'une infection maternelle a été confirmée même si l'enfant est asymptomatique à la naissance. Il repose sur la recherche d'IgM anti-rubéole. Ce diagnostic permet en cas de positivité de mettre en place un suivi de l'enfant qui peut développer des anomalies plus tard dans l'enfance. Ce diagnostic permet aussi de limiter la transmission du virus, effectivement un enfant infecté va excréter pendant plusieurs mois le virus dans la salive et les urines. (94)

### **1.5) Traitement**

Il n'existe pas de traitement spécifique de la rubéole. La prise en charge générale repose sur un traitement symptomatique : réduction de la fièvre et de la douleur en cas d'arthralgie.

En cas de manifestation lors de la grossesse, la prise en charge dépend de l'évaluation de l'atteinte fœtale selon la date présumée de l'infection.

Si l'infection a eu lieu avant 12 SA, compte tenu du fort pourcentage de malformation, une interruption médicale de grossesse peut être proposée d'emblée. Cependant, si l'examen échographique et la recherche d'ARN viral dans le LA sont négatifs, la poursuite de la grossesse est possible.

Si l'infection a lieu plus tard, l'échographie et la recherche d'ARN viral dans le LA permettent de prendre une décision par rapport à la suite de la grossesse. Mais certaines malformations ne peuvent être décelées à l'échographie ou peuvent survenir après la naissance. Il sera donc nécessaire de discuter d'une interruption médicale de grossesse avec les parents. Si la grossesse est poursuivie, un diagnostic à la naissance devra être réalisé ainsi qu'un suivi médical afin de vérifier l'absence d'anomalies auditives ou oculaires pouvant survenir après la naissance. (94,98)

## 1.6) Prévention

La prévention repose sur la vaccination, ainsi que sur le dépistage prénatal. Si toute la population était correctement vaccinée, la rubéole pourrait être éliminée, le virus n'ayant pas d'autre réservoir que l'homme. L'objectif est que toutes les femmes en âge de procréer soient immunisées contre la rubéole.

Le vaccin contre la rubéole n'existe qu'en forme combiné aux vaccins contre la rougeole et les oreillons. En France, les 2 vaccins trivalents disponibles sont le vaccin MMRVaxPro® et le Priorix®. La vaccination est très efficace, le taux de séroconversion est proche de 100 % après vaccination et les effets indésirables sont bénins. Il s'agit généralement de douleur et rougeur au point d'injection, d'une éruption cutanée ou d'une légère fièvre. (92,99)

Le calendrier vaccinal rend obligatoire l'administration d'un vaccin trivalent : rougeole, oreillons, rubéole (ROR) à l'âge de 12 mois et une deuxième dose entre 16 et 18 mois depuis le premier janvier 2018.

Les personnes nées après 1980 doivent avoir reçu 2 doses de vaccins trivalents, les 2 doses doivent être espacées de 1 mois au minimum. L'administration de ces 2 doses doit être réalisée même en cas d'antécédent d'infection à l'une de ses 3 maladies. En effet, ils ne sont pas protégés vis-à-vis des 2 autres maladies, et le fait d'administrer un vaccin à une personne déjà immunisée ne pose pas de soucis, le virus vaccinal sera inactivé par les anticorps préexistants.

Les femmes nées avant 1980 non vaccinées ayant un projet de grossesse doivent recevoir une dose de vaccin. Cette vaccination peut intervenir lors d'une consultation préconceptionnelle dans l'idéal ou lors d'une consultation concernant la contraception.

Le vaccin trivalent ROR étant un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué durant la grossesse et il faut attendre un mois après la vaccination pour concevoir un enfant. En cas de vaccination réalisée pendant la grossesse, il n'y a pas d'indication à une interruption de grossesse. Effectivement, aucun cas de rubéole congénitale suite à une vaccination accidentelle n'a été déclaré. (58,100) Par mesure de précaution, la vaccination devra être évitée pendant la grossesse.

Si la femme enceinte a été dépistée séronégative pendant la grossesse, elle doit être vaccinée après l'accouchement, avant sa sortie de la maternité. Cette vaccination doit être réalisée même si la femme allaite. Le virus peut être retrouvé dans le lait maternel mais il est rare que l'enfant déclare une rubéole et dans les cas recensés la rubéole est bénigne contrairement au cas où la rubéole se manifeste pendant la grossesse. (58,101)

## 2) La Rougeole

La rougeole est une maladie virale éruptive très contagieuse. Elle se développe plus fréquemment chez les très jeunes enfants, les jeunes adultes et dans les populations non ou mal vaccinées. La rougeole est une cause importante de décès chez le jeune enfant alors qu'il existe un vaccin sûr et efficace. Une recrudescence des cas de rougeole a lieu en France en raison d'une vaccination insuffisante. (102)

### 2.1) Épidémiologie

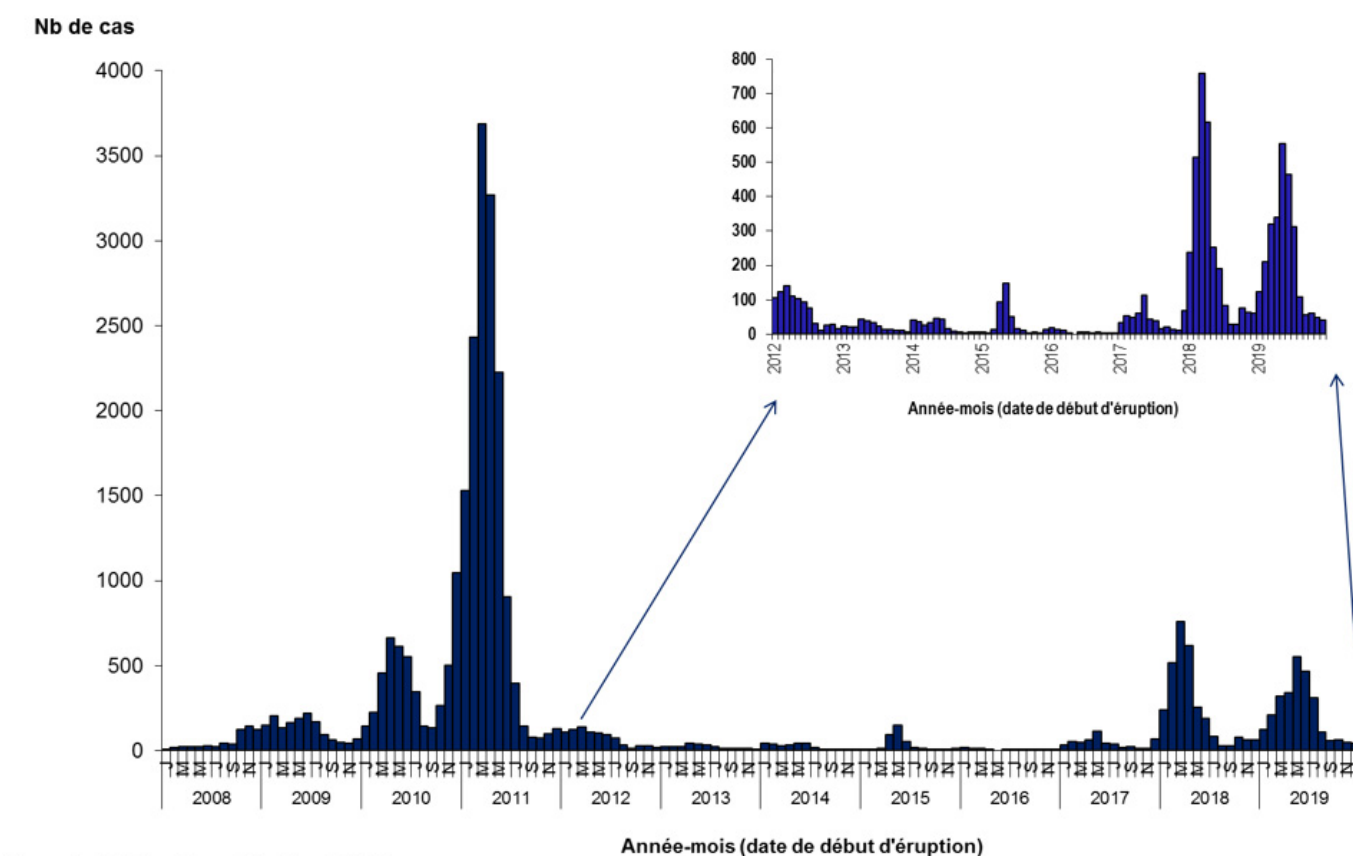
En 2018, dans le monde, la rougeole était encore responsable d'environ 140 000 décès, principalement chez les enfants de moins de 5 ans. Ces chiffres sont conséquents alors que la maladie n'ayant

pas de réservoir animal pourrait être éradiquée grâce à la vaccination. L'objectif pour l'élimination de la maladie est d'obtenir une couverture vaccinale à 95 % pour les deux doses de vaccins. L'OMS a mis en place un plan stratégique mondial contre la rougeole et la rubéole sur la période 2012-2020, l'objectif est d'éliminer la rougeole et la rubéole dans au moins 5 Régions de l'OMS. (103,104)

En France, la déclaration obligatoire de la maladie permet d'avoir un suivi de la circulation du virus et de contrôler les épidémies.

En 2011, une épidémie de rougeole a eu lieu en France avec près de 15 000 cas cette année. Suite à cette épidémie, le nombre de cas de rougeole a chuté mais celui-ci remonte à la hausse depuis 2018. Sur l'année 2019, 2 636 cas de rougeole ont été déclarés, les cas étaient plus importants chez les enfants de moins d'un an. 28,5 % des cas ont nécessité une hospitalisation, 184 cas ont développé une pneumopathie et 2 une encéphalite dont un est décédé. Près de 90 % des personnes atteintes étaient non ou mal vaccinées. Ces chiffres montrent que le virus de la rougeole circule toujours en France et que la couverture vaccinale reste insuffisante, il est nécessaire de mettre à jour les vaccinations contre la rougeole. (105,106)

**Figure 2 :** Distribution du nombre de cas de rougeole déclarés par mois, France entière, 1<sup>er</sup> janvier 2008-2019(106)



## 2.2) Mode de transmission

La rougeole est une des maladies les plus contagieuses. On estime qu'un malade peut contaminer entre 15 à 20 personnes si elles ne sont pas immunisées.



Le virus de la rougeole se transmet par voie aérienne, via les gouttelettes et les micro-aérosols lorsque le malade tousse ou éternue. Le virus peut persister dans l'air pendant quelques heures, par conséquent une personne peut être contaminée sans avoir eu un contact direct avec un sujet malade. Le virus peut également se transmettre via une surface où les sécrétions pharyngées ont été propulsées.

Le sujet malade est contagieux 4-5 jours avant l'éruption cutanée et se poursuit 5 jours après le début de l'éruption. (103,104,107)

### 2.3) Clinique

#### **Population générale :**

L'incubation de la maladie dure entre 10 et 12 jours. Le début de la maladie se manifeste par une fièvre à 38,5°C, de la toux, une rhinite et une conjonctivite.

Le signe de Köplik, points blanchâtres sur la face interne de la joue, sur une muqueuse érythémateuse, peut précéder l'éruption. Ce signe est inconstant dans la rougeole, mais c'est un signe caractéristique de la maladie qui permet un diagnostic précoce lorsqu'il est présent. Ce signe disparaît 2-3 jours après l'éruption.

L'éruption maculo-papuleuse débute 3-4 jours après les premiers symptômes, l'éruption débute sur le visage puis elle s'étend, pouvant toucher toute la surface du corps. L'éruption dure 5-6 jours avant de disparaître. (102–104)

Chez l'adulte, des signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée peuvent être également rencontrés. La rougeole est mal tolérée chez l'adulte, le taux d'hospitalisation peut atteindre 40 % même sans complications. L'hospitalisation pour rougeole est plus élevée pour les moins de 1 an et les adultes. (102)

La rougeole peut entraîner des complications :

- des surinfections ORL : otite moyenne aigue (très fréquent chez les moins de 5 ans), laryngite, pneumopathies. Ces surinfections sont soit dues au virus lui-même ou au *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae*.
- des réactions hépatiques et pancréatiques chez l'adulte : augmentation des transaminases et de la lipase. Mais sans insuffisance hépatocellulaire, ni pancréatite.
- oculaires : kératites et kérato-conjonctivites bactériennes sont possibles. Elles sont favorisées par un déficit en vitamine A. Cette complication est plus fréquente dans les pays en voie de développement.
- l'encéphalomyélite touchant 1 cas sur 1000. Elle se manifeste dans les 3 à 10 jours suivant le début de l'éruption. Elle associe une nouvelle poussée fébrile, confusion, crises convulsives ou troubles de conscience. Le taux de mortalité est élevé, d'environ 25 %.
- la panencéphalite sclérosante subaiguë, complication mortelle mais extrêmement rare (1 pour 100 000). Elle est due à la persistance du virus au sein du système nerveux central. La réplication virale reprend après une période de latence, cette réplication induit une démyélinisation. Les premiers symptômes débutent quatre à dix ans après la rougeole, par des troubles du comportement. Puis une régression motrice et cognitive apparaît associée à des convulsions puis évolue vers la démence. Le décès est inéluctable et a lieu un à quatre ans après l'apparition des troubles.

Les complications sont plus fréquentes chez les moins de 1 an et les plus de 20 ans. (102,104)

### **Lors de la grossesse :**

La rougeole peut entraîner des complications chez la femme enceinte et son enfant. La pneumopathie est la complication la plus fréquente pendant la grossesse. Le risque est jusqu'à 3 fois supérieur par rapport aux femmes du même âge en dehors de la grossesse. Cette pneumopathie peut induire un syndrome de détresse respiratoire aiguë menaçant le pronostic vital de la mère.

Des atteintes hépatites sont également retrouvées en cas de rougeole durant la grossesse, elles se manifestent par une cytolysé hépatique mais sans insuffisance hépatocellulaire.

Lors de la grossesse, une rougeole entraîne un risque d'hospitalisation pouvant être multiplié par deux et un sur risque de décès jusqu'à 6 fois plus important en comparaison avec des femmes du même âge.

Concernant le fœtus, aucune malformation fœtale n'a été mise en évidence. Mais le virus de la rougeole semble infecter le placenta, un excès de fibrine a été retrouvé pouvant être responsable d'un dysfonctionnement du placenta. Cela peut expliquer certains cas de morts fœtales in utero observés. La rougeole peut également entraîner des accouchements prématurés souvent induits par la fièvre et l'infection systémique. Ce risque est majoré pendant les 14 jours suivant l'éruption.

### **Rougeole congénitale :**

Lorsque la rougeole se déclare en fin de grossesse, dans ce cas le virus peut être transmis au fœtus par voie transplacentaire. L'enfant peut dès la naissance et dans les 10 jours qui suivent présenter une éruption. Celle-ci peut s'accompagner de fièvre ou d'une pneumonie. L'enfant peut également être asymptomatique. Néanmoins, le risque de complications sévères est beaucoup plus élevé qu'en cas de rougeole post-natale. Les nouveau-nés prématurés ont un risque majoré de complications pouvant être fatales.

Le principal risque est la survenue d'une panencéphalite subaiguë sclérosante mortelle. Avant l'âge de 2 ans, les enfants ayant eu une rougeole ont un risque multiplié par 16 de développer une panencéphalite comparé aux enfants de plus de 5 ans. (108,109)

## **2.4) Diagnostic**

Une confirmation biologique doit être réalisée pour toute suspicion de rougeole. Elle permet la mise en place de mesures préventives autour des cas.

Un diagnostic indirect avec recherche des IgM spécifiques dans le sérum ou la salive est principalement réalisé. Les IgM apparaissent dans les trois jours suivant l'éruption cutanée et peuvent être détectées pendant 60 jours. Les IgG apparaissent dans le même délai.

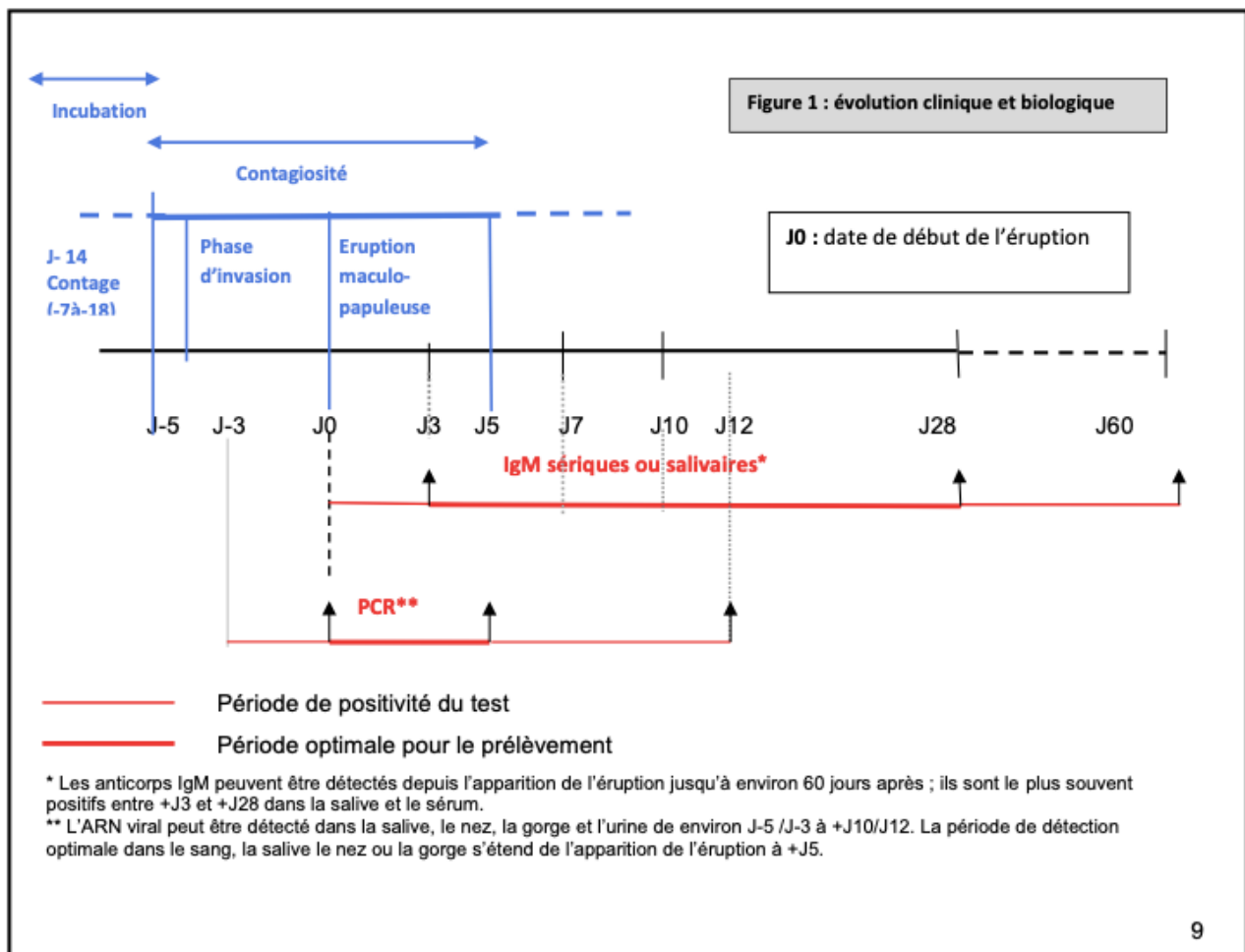
Une sérologie négative : IgM et IgG absentes lors d'un prélèvement effectué dans les trois premiers jours de l'éruption ne permet pas d'éliminer le diagnostic de rougeole. Un second prélèvement doit être effectué 8 jours plus tard pour observer une séroconversion. De plus, le test sérologique n'est interprétable qu'en l'absence de vaccination anti-rougeole dans les 2 mois précédents celui-ci.

La présence des anticorps rougeoleux de type IgM permet d'établir le diagnostic, associés ou non aux IgG. La détection d'IgG seules signifie que le sujet a eu une rougeole antérieure ou signe un antécédent de vaccination.

Une recherche de l'ARN viral par RT-PCR peut être effectuée à partir du liquide buccal, d'un écouvillonnage rhino-pharyngé, de prélèvement respiratoire ou d'un échantillon d'urine. L'ARN viral est détectable quelques jours avant le début de l'éruption jusqu'à environ 10-12 jours après. L'avantage de cette technique permet d'identifier le génome viral, c'est le seul élément qui permet de distinguer une souche vaccinale d'une souche sauvage de la rougeole. Cet élément permet de réaliser le suivi épidémiologique de la rougeole.

Le diagnostic peut également être réalisé à partir de salive, grâce aux kits salivaire. C'est la technique proposée en France dans le cadre du Plan d'élimination de la rougeole. Ce prélèvement est effectué avec un écouvillon, il permet de rechercher l'ARN viral par RT-PCR et de rechercher les anticorps spécifiques (IgM et IgG). À savoir que l'ARN viral peut être détecté jusqu'à 12 jours après le début de l'éruption alors que la recherche des IgM peut être réalisée jusqu'à 60 jours après le début l'éruption. Ces kits sont distribués par les ARS (agences régionales de santé) et sont analysés par le CNR (centre national de référence) de la rougeole. (102,110)

**Figure 3 :** Évolutions clinique et biologique de la rougeole (110)



## 2.5) Traitement

Aucun traitement spécifique contre la rougeole n'existe, pour cette raison la prévention de la maladie est fondamentale.

Seul un traitement symptomatique est possible ainsi que prévenir une éventuelle déshydratation induite par les diarrhées pouvant survenir en cas de rougeole. Des antibiotiques peuvent être prescrits en cas de surinfection bactérienne.

L'OMS recommande l'administration de vitamine A pour tous les enfants ayant un diagnostic de rougeole. En effet, cette complémentation permet de réduire le risque de complication oculaire. Deux doses de vitamine A sont administrées à 24 heures d'intervalle. (103,107)

Concernant la femme enceinte en cas de complication respiratoire, une surveillance en milieu hospitalier est recommandée. Un isolement devra être mis en place en cas d'hospitalisation afin de limiter la contagion, le port du masque chirurgical est nécessaire dès que la patiente sort de sa chambre. Le personnel s'occupant de la femme enceinte devra être immunisé contre la rougeole.

Il n'existe pas de traitement spécifique pendant la grossesse à part une surveillance du fœtus. Un enregistrement cardio-tocographique quotidien sera réalisé pour suivre le rythme cardiaque du fœtus et les contractions utérines afin d'éviter un accouchement prématuré. Ce suivi sera réalisé pendant la période à risque, c'est-à-dire pendant les 14 jours suivant l'éruption. En cas de menace d'accouchement prématuré, un traitement tocolytique pourra être envisagé selon le terme afin de réduire les contractions utérines. (109)

## 2.6) Prévention

La rougeole n'est pas une maladie bénigne, les complications peuvent être gravissimes. Il est donc essentiel de pouvoir prévenir cette maladie. D'autant qu'elle peut être éliminée par une couverture vaccinale supérieure à 95 %.

### **Vaccination :**

Le vaccin contre la rougeole n'existe que combiné au vaccin contre la rubéole et les oreillons. Deux vaccins sont disponibles en France : le Priorix® et le MMRVaxPro®. La vaccination est très efficace, le taux de séroconversion est de plus de 97 % après 2 doses et les effets indésirables sont bénins. Il s'agit généralement de douleur et rougeur au point d'injection, d'une éruption cutanée ou d'une légère fièvre.(107)

Le calendrier vaccinal rend obligatoire l'administration d'un vaccin trivalent : rougeole, oreillons, rubéole (ROR) à l'âge de 12 mois et une deuxième dose entre 16 et 18 mois depuis le premier janvier 2018. Cette vaccination est prise en charge à 100% par l'assurance maladie pour les enfants de 17 ans et moins.

En 2017, moins de 90 % des enfants de 24 mois avaient reçu une dose de vaccin ROR, et 80 % des enfants au même âge avaient reçu deux doses de vaccin. On est encore loin des 95 % fixés par l'OMS afin d'éliminer la rougeole et la rubéole. Néanmoins, l'obligation vaccinale mise en place depuis 2018 devrait permettre d'atteindre cet objectif dans cette tranche d'âge mais il restera quand même des sujets plus âgés non immunisés. Pour cette raison, il est important de vérifier le statut vaccinal des jeunes adultes et adultes afin de réaliser un rattrapage si nécessaire. (111)

Les personnes nées après 1980 doivent avoir reçu 2 doses de vaccins trivalents, les 2 doses doivent être espacées de 1 mois au minimum. L'administration de ces 2 doses doit être réalisée même en cas d'antécédent d'infection à l'une de ses 3 maladies. En effet, ils ne sont pas protégés vis-à-vis des 2 autres maladies, et le fait d'administrer un vaccin à une personne déjà immunisée ne pose pas de soucis, le virus vaccinal sera inactivé par les anticorps préexistants.

Le vaccin étant vivant atténué, il est contre indiqué chez la femme enceinte et les immunodéprimés. En cas de vaccination réalisée pendant la grossesse, il n'y a pas d'indication à une interruption de grossesse. Aucun effet néfaste pour le fœtus n'a été retrouvé après l'administration de ce vaccin. En cas de vaccination chez une femme en âge de procréer, il faudra attendre 1 mois après l'administration du vaccin avant de débiter une grossesse.(18,107)

### **Statut vaccinal des femmes enceintes :**

Une étude a été réalisée en 2019, au CHU la Milétrie à Poitiers. Deux cent onze femmes ont répondu au questionnaire visant à évaluer leurs connaissances sur leur statut vaccinal contre la rougeole.

Les ¾ des femmes interrogées estimaient la rougeole comme une maladie grave mais la majorité d'entre elles (64,9 %) ne connaissaient pas leur statut vaccinal vis-à-vis de cette maladie. Seulement environ ¼ d'entre elles (26,5 %) étaient sûres d'avoir reçu 2 doses du vaccin ROR.

De plus, un manque d'information durant la grossesse ressort de cette étude : 65,4 % d'entre elles déclarent ne pas avoir reçu d'information sur la rougeole et/ou sa vaccination avant ou pendant la grossesse.

Ces résultats ont été obtenus sur un faible effectif et dans une seule maternité. Mais elle permet de constater qu'il y a un manque d'information des femmes enceintes par les professionnels de santé et une absence de vérification de leurs statuts vaccinaux. (112)

### **Cas contact :**

Il est important d'identifier les cas contacts afin de les prendre en charge s'ils ne sont pas immunisés contre la rougeole. Sont considérés comme sujets contacts les personnes ayant été en relation avec un malade 5 jours avant le début de l'éruption et jusqu'à 5 jours après.

La vaccination contre la rougeole doit être réalisée dans les 72 heures suivant le premier contact avec le malade confirmé. Dans ce cas, la vaccination est réalisable dès l'âge de 6 mois. Pour les nourrissons de 6 à 8 mois, la vaccination est effectuée par une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Les vaccinations suivantes contre la rougeole suivent les recommandations générales (une dose à 12 mois et la seconde entre 16 et 18 mois ou deux doses de vaccins si le sujet a plus de 18 mois). Cette mesure permet d'éviter la survenue de la maladie dans 90 % des cas, si elle est réalisée dans les délais.

Dans certains cas la vaccination ne peut pas être réalisée, et des immunoglobulines polyvalentes peuvent être utilisées. Elles doivent être administrées dans les 6 jours suivant le contact. L'utilisation des immunoglobulines doit être discutée au cas par cas.

Les indications des immunoglobulines sont les sujets à risque de rougeole grave :

- Les femmes enceintes non vaccinées et sans antécédent de rougeole ;
- Les personnes immunodéprimées, quels que soient leur statut vaccinal et leurs antécédents de rougeole ;
- Les enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédents de rougeole et n'a pas été vaccinée ;
- Les enfants de 6 à 11 mois qui n'auraient pas reçu de vaccination dans les 72 heures après le contact ;

- Les enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole.

L'administration des immunoglobulines se fait par intraveineuse et nécessite une courte hospitalisation.

Le sujet devra par la suite se faire vacciner contre la rougeole afin d'avoir ses vaccinations à jour. Néanmoins, il faut attendre au moins neuf mois après l'injection d'immunoglobulines avant de faire la première injection de vaccin ROR. (110,113)

#### **Femmes enceintes non immunisées :**

En cas de contact avec un sujet malade, la vaccination contre la rougeole étant contre-indiquée pendant la grossesse, seules les immunoglobulines sont recommandées. Les immunoglobulines confèrent une protection contre la rougeole d'environ 1 mois. Il est donc nécessaire de mettre à jour les vaccinations dès la suite de couche en respectant le délai de 9 mois après l'injection d'immunoglobulines. (108–110)

#### **Nouveau-nés en cas de rougeole maternelle :**

En cas de rougeole maternelle survenant dans les 10 jours avant l'accouchement, des immunoglobulines devront être administrées au nouveau-né dès sa naissance. Les immunoglobulines permettent de prévenir une rougeole congénitale ou d'en diminuer les symptômes.

Il est recommandé de noter dans le carnet de santé la mention « rougeole congénitale ».

Il n'est pas nécessaire de séparer l'enfant de la mère en cas de rougeole maternelle sauf en cas de nécessité de transporter le nouveau-né en néonatalogie. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.

Néanmoins, la mère et l'enfant devront être isolés pendant les 5 jours suivants l'éruption de la mère et/ou de l'enfant. (108–110)

#### **Éviction :**

Le sujet malade devra éviter les collectivités au minimum jusqu'à cinq jours après le début de l'éruption.

Si le cas de rougeole survient en collectivité, le personnel et les familles doivent être informées du risque de contracter la rougeole. Ils doivent vérifier leur immunité vis-à-vis de la rougeole et si nécessaire mettre à jour leurs vaccinations.(113)

### **3) La Varicelle**

La varicelle est une infection virale induite par le Varicelle-Zoster Virus (VZV), virus de la famille des herpès. C'est une maladie éruptive très contagieuse, qui est bénigne dans l'enfance mais peut entraîner des complications chez l'immunodéprimé, l'adulte non immunisé, la femme enceinte et le nouveau-né.

#### **3.1) Épidémiologie**

La varicelle est une maladie très fréquente chez l'enfant, on estime que plus de 90 % de la population développent une varicelle avant l'âge de 10 ans dans les pays industrialisés. Près de 95 % des

personnes seront atteintes par la varicelle au cours de leur vie en absence de programme de vaccination. Il est préférable de contracter l'infection dans l'enfance car en cas de varicelle à l'âge adulte les complications sont plus sévères.

Chaque année, environ 700 000 cas de varicelle sont recensés en France. Parmi ces cas, environ 3 000 personnes sont hospitalisées ce qui représente approximativement 0,4 % des personnes infectées. Vingt personnes décèdent de la varicelle par an (0,003 % des cas), en majorité des sujets de plus de 10 ans. Ces chiffres montrent que la varicelle est une infection fréquente et bénigne. Mais certains sujets sont plus à risque de varicelle sévère : les adultes, les sujets immunodéprimés, les femmes enceintes et les nouveau-nés.

Concernant les sujets immunodéprimés, le risque de varicelle sévère est estimé à 30 % avec un décès dans environ 10 % des cas.

La varicelle évolue par épidémies saisonnières à la fin de l'hiver et au printemps, une augmentation est aussi observée entre juin et juillet. (114,115)

### 3.2) Mode de transmission

Le virus de la varicelle est strictement humain et se propage par voie aérienne. La transmission se fait par les lésions cutanées qui contiennent une quantité importante de virions. Le virus serait inhalé lors de la desquamation des lésions cutanées, en particulier les vésicules. Lorsque toutes les lésions sont à l'état de croûte, elles ne sont plus contagieuses. La contagion par les sécrétions rhinopharyngées en cas d'éternuements ou de toux pourrait être remise en cause.

La contagion débute 2 à 3 jours avant le début des lésions, elle est maximale lorsqu'il y a la présence de nombreuses lésions. Elle se termine au moment où les lésions deviennent des croûtes. La varicelle est très contagieuse, en cas de contact intrafamilial le virus se transmet dans 86,6 % des cas aux sujets non immunisés et dans 10 à 35 % des cas au sein d'une collectivité. (114,115)

### 3.3) Clinique

La varicelle est la primo-infection du virus varicelle-zona (VZV), elle se manifeste après une incubation de 10 à 21 jours, en moyenne de 2 semaines. Une fièvre modérée (jusqu'à 38 °C), des céphalées et des douleurs abdominales précèdent l'éruption cutanée. Les lésions cutanées se présentent par une éruption maculopapulaire qui devient vésiculaire et prurigineuse. Les vésicules sont entourées d'un érythème à contour irrégulier, tout d'abord composée d'un liquide clair, puis qui se trouble pour ensuite se transformer en croûte. L'éruption évolue en plusieurs poussées, elle débute généralement par le cuir chevelu puis elle se propage sur le tronc, les membres, sur le visage et sur les muqueuses (oropharyngée, conjonctivale, génitale). Les lésions évoluent pendant 1 à 7 jours pendant cette période, on peut retrouver des lésions à différents stades. La guérison est spontanée au bout de 10 à 15 jours chez les sujets immunocompétents.

Une forme asymptomatique est retrouvée chez 5 % des sujets.

La varicelle est une maladie bénigne mais des complications peuvent survenir. Ce sont principalement des surinfections bactériennes cutanées, des complications neurologiques ou pulmonaires (bronchopneumopathies). Le risque de contracter une varicelle compliquée augmente avec l'âge et chez les sujets immunodéprimés. (114,115)

### 3.4) Diagnostic

Le diagnostic clinique est suffisant pour la majorité de la population mais une confirmation biologique peut être nécessaire chez l'immunodéprimé ou la femme enceinte. Dans ce cas, on va rechercher le génome du virus par PCR. (115)

### 3.5) Traitement

Chez le sujet sain, le traitement de la varicelle est symptomatique et ne nécessite pas d'antiviral. Il consiste à réaliser des soins locaux à base de chlorhexidine pour éviter les surinfections cutanées et à administrer des traitements antipyrétiques en cas de fièvre. Les AINS et l'aspirine ne doivent pas être utilisés car l'aspirine augmente le risque d'avoir un syndrome de Reye (associe une atteinte cérébrale et hépatite pouvant être grave) et les AINS peuvent favoriser les infections bactériennes. Si les démangeaisons sont trop importantes des anti histaminiques H1 peuvent être prescrits.

En cas de varicelle chez un sujet immunodéprimé, un traitement antiviral doit être prescrit : l'aciclovir ou le valaciclovir.

En cas de surinfection bactérienne, un antibiotique devra être utilisé, généralement l'amoxicilline/acide clavulanique. (114)

### 3.6) Prévention

#### **Vaccination :**

Un des moyens de prévention de la varicelle pourrait être le vaccin mais la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants de plus de 12 mois n'est pas recommandée en France. En effet, il faudrait un taux de vaccination d'au moins 90 % pour éviter le déplacement de la varicelle de l'enfance vers l'âge adulte. En sachant que la maladie est plus sévère chez l'adulte que chez l'enfant et que la varicelle est réputée bénigne chez l'enfant dans l'esprit collectif. Atteindre ce taux de vaccination paraît extrêmement compliqué.

Certains pays comme les États-Unis ont fait le choix de recommander la vaccination contre la varicelle chez tous les nourrissons de 12 mois et plus ainsi que le rattrapage vaccinal des sujets non immunisés depuis 1995. Cette recommandation a permis de réduire le nombre de cas de varicelle de 85 % dans toutes les tranches d'âge. Un schéma vaccinal à 2 doses a été introduit en 2007 suite à une augmentation des cas de varicelle chez les sujets vaccinés depuis plus de 6 ans. Cette vaccination universelle a permis de diminuer le nombre de varicelles, les varicelles graves, les hospitalisations et les décès associés à la varicelle. Mais des incertitudes persistent par rapport à cette vaccination comme la durée de protection du vaccin et l'impact sur l'incidence du zona. (114)

Par conséquent, la vaccination en France n'est recommandée que chez les personnes sans antécédents de varicelle, dans les cas suivants :

- Adolescents de 12 à 18 ans,
- Femmes en âge de procréer, cette vaccination doit être précédée d'un test de grossesse négatif,
- Professionnels de santé et professionnels en contact avec la petite enfance,
- Personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimés,



- Enfants candidats receveurs à une greffe d'organe solide,
- En post exposition pour les personnes de plus de 12 ans dans les 3 jours suivant le contage.

Dans ces cas, un contrôle sérologique peut être réalisé avant la vaccination afin d'éviter une vaccination inutile si le sujet est déjà immunisé contre la varicelle, en cas de varicelle asymptomatique par exemple.

Le vaccin étant vivant atténué, il est contre-indiqué chez la femme enceinte, et en cas de vaccination, il faut attendre 3 mois avant de démarrer une grossesse après chaque dose. Il est également contre-indiqué chez les immunodéprimés.

Il existe 2 vaccins monovalents contre la varicelle qui sont le Varilrix® et le Varivax®. Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de 4 à 8 semaines pour le Varivax® ou de 6 à 10 semaines pour le Varilrix®.

Les effets indésirables reportés après l'injection du vaccin sont généralement une douleur au point d'injection et de la fièvre. (58,116)

#### **Cas contact :**

En cas de contact avec un cas de varicelle, une prophylaxie de l'entourage peut être mise en place. La prophylaxie est soit réalisée avec une vaccination post exposition ou une injection d'immunoglobulines anti VZV.

Une vaccination post exposition est réalisée pour les sujets de plus de 18 ans, immunocompétentes et sans antécédent de varicelle. La vaccination doit être réalisée dans les 3 jours suivant le contact avec un sujet présentant une éruption.

Les immunoglobulines anti VZV sont recommandées pour les enfants et adultes immunodéprimés, les femmes enceintes non immunisées, les nouveau-nés en cas de varicelle périnatale (détaillée par la suite) et les nouveau-nés. Ces immunoglobulines doivent être administrées dans les 96 heures suivant le contact. Elles sont soumises à délivrance hospitalière via une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative. (114,115)

#### **Isolement :**

Le Haut Conseil de la Santé Publique ne recommande pas l'exclusion des enfants atteints de varicelle des collectivités. Néanmoins, il faut informer le personnel de l'établissement ainsi que les parents de la présence d'un cas. Cela permet de limiter le contact de l'enfant malade avec des adultes non immunisés, des femmes enceintes ou des sujets immunodéprimés. (115)

### **3.7) Varicelle chez la femme enceinte et le nouveau-né**

#### **3.7.1) Physiopathologie de la varicelle chez la femme enceinte et le nouveau-né**

Chez les femmes en âge de procréer, plus de 90 % sont immunisées contre le VZV dans les pays tempérés. La séroprévalence est estimée entre 95 et 99 % en France. La proportion de femmes pouvant développer la varicelle pendant la grossesse est donc faible. L'incidence de la varicelle chez la femme enceinte est inférieure à un cas pour 1000 grossesses. En France, durant ces dernières années le nombre de grossesses annuelles est d'environ 760 000 selon l'Insee, ce qui représenterait moins de 760 cas par an.

La varicelle chez la femme enceinte l'expose à un risque de complication plus important par rapport à la primo-infection chez l'enfant. En effet, les adultes sont plus sujets aux varicelles sévères avec en particulier un risque de pneumopathies varicelleuses. L'incidence des pneumopathies chez la femme enceinte n'est pas plus élevée que dans la population adulte (5 à 14 %), mais elles sont plus sévères car la grossesse diminue la tolérance à l'hypoxie (hypervolémie, augmentation du débit cardiaque ...). La survenue de la varicelle au troisième trimestre, un nombre élevé de lésions cutanées, le tabagisme et une immunodéficience sont des facteurs de risque pour développer une pneumopathie varicelleuse.

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut s'effectuer en période anténatale, périnatale ou postnatale. Le moment de transmission induit une forme de varicelle plus ou moins sévère chez l'enfant. Le moment le plus critique est en périnatale, lorsque la varicelle maternelle se manifeste entre 5 jours avant l'accouchement et 2 jours après, un risque de varicelle néonatale grave existe.

En cas de transmission en période anténatale entre 0 et 20 SA, le risque est la survenue d'une embryofetopathie varicelleuse qui se manifeste par un tableau malformatif classique. Ce cas définit la varicelle congénitale. En cas de varicelle maternelle entre 13 et 20 SA, 2 % se compliquent d'une varicelle congénitale. Et entre 8 et 13 SA, ce risque est évalué à 0,4 %. Une varicelle maternelle ne semble pas augmenter le risque de fausse couche. Le tableau malformatif peut se manifester avec : un retard de croissance intra utérin, des lésions cicatricielles hypopigmentées dans 70-100 % des cas, une hypoplasie d'un membre (70 %), des anomalies oculaires (40-50 %) (microphthalmie, cataracte congénitale, atrophie du nerf optique, chorioretinite), des anomalies neurologiques (50-60 %) (microcéphalie, vessie neurologique, retard mental), des pneumopathies (30 %) et des anomalies urogénitales (12 %). Les mécanismes induisant ces malformations ne sont pour l'instant pas expliqués. Une surveillance échographique doit être mise en place pour surveiller le fœtus et en cas de lésions importantes, éventuellement proposer une interruption médicale de grossesse.

En cas de varicelle maternelle entre 21 et 36 SA et 3 semaines avant l'accouchement, le risque pour le fœtus est minimal. Quelques rares cas ont été rapportés. Le risque pour l'enfant est de développer un zona dans sa première année de vie, sans gravité particulière. Ce risque est faible, il est évalué entre 0,8 et 1,7 %. Ce zona est dû à la perte progressive de l'immunité contre le VZV transmise par la mère lors de cette infection.

Une varicelle maternelle 3 semaines avant l'accouchement représente le plus grand risque pour le fœtus. En effet, il l'expose à un risque de varicelle néonatale sévère en cas d'éruption cutanée chez la mère se produisant entre 5 jours avant l'accouchement et 2 jours après. La varicelle est généralisée et entraîne une atteinte pulmonaire et cérébrale dont la mortalité était élevée, elle était estimée à 30 % sans traitement. Avec l'arrivée des immunoglobulines spécifiques, le taux de mortalité est d'environ 10 %. Cette manifestation est due au transfert du virus de la mère à l'enfant dans 50 % des cas à proximité du terme. Puis les anticorps maternels sont transmis à l'enfant par voie transplacentaire en moyenne 3 jours après le début de l'éruption de la mère pour être complète 1 semaine après l'éruption. Dans le cas où la varicelle maternelle se produit plus d'une semaine avant l'accouchement, la mère a le temps de transmettre le virus et les anticorps à l'enfant. Dans ce cas seulement, 23 % des enfants seront symptomatiques. Mais si l'éruption maternelle a lieu 5 jours avant l'accouchement, la mère transmet le virus à l'enfant mais pas les anticorps, le nouveau-né ayant un système immunitaire immature a un risque de développer une varicelle néonatale sévère.

En post partum, le nouveau-né non protégé par les anticorps maternels (si la mère n'est pas immunisée vis-à-vis de la varicelle), peut être contaminé par un sujet infecté qui peut être sa mère, un soignant ou un tiers. (117–119)

### 3.7.2) Diagnostic de la varicelle pendant la grossesse

Le diagnostic de la varicelle est clinique mais une confirmation biologique est recommandée chez la femme enceinte. La technique de référence est la recherche de l'ADN viral par PCR, qui est une technique plus sensible et plus rapide que la culture cellulaire. Cette recherche pourra se faire à partir d'un prélèvement des vésicules en cas d'éruption atypique chez la femme enceinte pour confirmer ou infirmer une varicelle maternelle. En cas de suspicion d'infection fœtale chez une femme ayant développé une varicelle en cours de grossesse, une PCR pourra être réalisée à partir du liquide amniotique. Cet examen ne devra être réalisé que sur décision de spécialistes en médecine fœtale en évaluant le bénéfice/risque de ce geste en fonction du terme auquel a eu lieu la varicelle maternelle.

Pour confirmer une infection chez l'enfant, transmise par la mère, une PCR à partir des lésions cutanées pourra être réalisée et à partir du liquide cébrospinal en cas d'atteinte neurologique suspectée.

La sérologie n'est pas utile au diagnostic de varicelle chez la mère et le nouveau-né. Cette technique n'est utilisée qu'en cas de contact de la femme enceinte avec un cas de varicelle afin de déterminer son statut immunitaire vis-à-vis de la varicelle pour éventuellement administrer des immunoglobulines anti-VZV. La sérologie est également utile avant de réaliser une vaccination anti-varicelle chez les femmes en âge de procréer. (118)

### 3.7.3) Traitement de la varicelle en cours de grossesse

Le traitement de la varicelle chez la femme enceinte n'est pas bien défini. Les éléments actuellement disponibles proposent de traiter toutes les femmes enceintes atteintes quel que soit le terme avec un antiviral : valaciclovir en absence de complication ou aciclovir en intraveineux en cas de complications notamment pulmonaires. Dans ce cas, la femme devra éviter de se rendre à la maternité afin de ne pas contaminer d'autres femmes enceintes non immunisées vis-à-vis de l'agent de la varicelle. Il faudra privilégier une consultation en ville ou une hospitalisation en secteur adulte en cas de complication. En cas d'hospitalisation, la patiente devra être isolée à la fois de type « air » et « contact » si possible dans une chambre individuelle jusqu'à l'assèchement des vésicules. Les soignants s'occupant de la personne doivent être en priorité immunisés contre la varicelle. En cas de doute, un masque respiratoire FFP devra être utilisé ainsi que des gants en cas de contact avec les sécrétions et les lésions. Les visiteurs non immunisés doivent porter un masque respiratoire et des gants.

Si la varicelle maternelle survient :

- Entre 0 et 20 SA, une surveillance échographique devra être mise en place pour surveiller le risque d'embryofoetopathie varicelleuse. En cas de lésions échographiques, un diagnostic anténatal pourra être proposé.
- Entre 21 SA et 36 SA, il n'y a pas de risque d'embryofoetopathie. Un risque pour l'enfant de présenter un zona durant sa première année de vie existe mais ce risque est faible.
- Dans les 3 dernières semaines avant le terme, le risque de varicelle néonatale est important. Dans ce cas, la mère sera hospitalisée en dehors du service de la maternité et traitée avec de l'aciclovir en IV afin de limiter le risque de varicelle grave qui est plus important au troisième trimestre et éventuellement limiter le passage du virus au fœtus. Si possible, la date de l'accouchement devra être retardée afin de permettre la transmission des anticorps maternels. Si l'éruption maternelle débute 5 jours avant l'accouchement à 2 jours après, on

administrera à l'enfant des immunoglobulines anti-VZV accompagné d'injection d'aciclovir en IV avant toute éruption.

En cas de varicelle chez le nouveau-né, le traitement est un antiviral avec de l'aciclovir en IV. (117,118)

### 3.7.4) Prévention contre la varicelle pendant la grossesse

#### Vaccination :

La prévention contre la varicelle repose sur la vaccination. Les indications sont précisées précédemment. Le vaccin est un vaccin vivant atténué, sûr et efficace. Il est contre-indiqué pendant la grossesse mais aucun cas de varicelle congénitale, ni de malformations n'a été déclaré suite à la vaccination accidentelle d'une femme enceinte. Par conséquent, en cas de vaccination réalisée par inadvertance chez la femme enceinte, il n'y a pas d'indication à l'interruption de grossesse.

Les femmes en âge de procréer, surtout celles avec un projet de grossesse sans antécédent clinique de varicelle, doivent être vaccinées. Dans ce cas, un contrôle sérologique préalable pourra être réalisé. Un test de grossesse doit être effectué avant la vaccination afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de grossesse en cours. Et une contraception efficace devra être utilisée pendant les 3 mois suivant chaque dose de vaccin.

Les femmes enceintes séronégatives doivent être vaccinées en post-partum même en cas d'allaitement car elles risquent d'être contaminées par leur premier enfant. Si elles ont reçu des immunoglobulines anti-VZV, elles devront attendre 5 mois avant de réaliser la vaccination. (116–118)

#### Prévention post-exposition chez la femme enceinte :

La définition d'un « contact à risque » diffère mais les notions importantes sont la proximité du contact et le temps d'exposition avec le sujet varicelleux. Un protocole, rédigé par l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, utilise cette définition : « contact familial au sein du même foyer, contact face à face supérieur à 5 minutes, ou contact dans la même pièce supérieur à une heure avec un sujet présentant une varicelle ou un zona en phase contagieuse ».

En cas de contact à risque d'une femme enceinte, il faut connaître son historique par rapport à la varicelle afin de déterminer si elle a un risque de contracter la varicelle. Si aucun antécédent de varicelle, ni de vaccination anti-varicelleuse complète (2 doses) n'ont été retrouvés, elle est considérée comme non immunisée. Par conséquent, il faut déterminer son statut immunitaire par un test sérologique. La sérologie doit être réalisée moins de 10 jours après le contage car un examen après cette date peut mettre en évidence une varicelle débutante et non une immunité antérieure. Si la sérologie IgG anti-VZV est négative, il est recommandé d'administrer des immunoglobulines spécifiques de type IgG anti-VZV (VZVIG) dans les 96 heures à dix jours au plus tard suivant le contage.

Ces immunoglobulines sont disponibles en France sous le nom de Varitect®, ce traitement est mis à disposition dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative à demander auprès de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Les immunoglobulines permettraient de diminuer le risque d'infection fœtale ainsi que de réduire l'incidence de la varicelle et les formes graves de varicelle.

L'utilisation d'aciclovir pour la prévention post-exposition comme alternative aux immunoglobulines est retrouvée dans la littérature mais aucun essai contrôlé n'a été réalisé afin d'évaluer son

efficacité. Cependant, l'hôpital Necker-Enfants Malades recommande l'administration de valaciclovir lorsque la femme enceinte n'a pas reçu d'immunoglobulines et que le contact remonte à plus de 10 jours. Le valaciclovir est prescrit dans ce cas à 1 gramme 3 fois par jour pendant 14 jours. (117,118)

Prévention post-exposition chez le nouveau-né :

En cas d'exposition d'un enfant prématuré (enfant de moins de 28 SA ou de moins de 1 kg) à un cas de varicelle ou de zona pendant l'hospitalisation néonatale, il devra recevoir des immunoglobulines anti-VZV quel que soit le statut de la mère par rapport à la varicelle. Cette mesure concerne également les enfants de plus de 28 SA si la mère est non immunisée contre la varicelle. (117,118)

## I Contexte du questionnaire

### 1) Objectif de l'étude

Pour poursuivre cette thèse, il me semblait essentiel de réaliser un questionnaire afin d'évaluer l'opinion des femmes enceintes sur les vaccins et particulièrement ceux réalisés pendant la grossesse et autour de cette période. Je souhaitais également savoir si ces femmes étaient informées sur la vaccination pendant la grossesse. Cette période est particulière car non seulement la santé de la femme est en jeu mais également celle de l'enfant qu'elle porte.

Mon intérêt particulier pour ce sujet portant sur la vaccination de la femme enceinte est en lien avec mon externat de cinquième année de pharmacie effectué au sein de la maternité Olympe de Gouges, à Tours. Pendant cette période, j'ai pu rencontrer une femme enceinte en menace d'accouchement prématuré suite à une infection grippale. Elle n'était pas informée sur le fait que le vaccin contre la grippe était recommandé lors de la grossesse et pensait même qu'il était contre-indiqué pendant cette période. Dès lors, il m'a semblé essentiel d'informer correctement les femmes enceintes sur les vaccins.

### 2) Déroulement de l'étude

L'étude a été réalisée par la distribution d'auto-questionnaires à des femmes enceintes se rendant à un rendez-vous médical en rapport avec la grossesse. Nous avons choisi de réaliser un auto-questionnaire afin de pouvoir interroger le maximum de personnes. Les questions et les propositions faites à celles-ci ont été adaptées afin que toutes les femmes puissent les comprendre quel que soit leur niveau socio-culturel.

Le questionnaire a été distribué dans 2 maternités : celle de Chinon (37) sur la période de mi-septembre à mi-novembre 2019 et celle de Tours (37), Olympe de Gouges, de début octobre à début décembre 2019. Deux cents questionnaires ont été diffusés à Chinon et 300 à Tours.

Ce questionnaire a été distribué par les secrétaires de l'accueil des maternités à toutes les femmes enceintes car l'objectif de cette étude est de recueillir l'avis des femmes par rapport aux vaccinations réalisables pendant la grossesse ou juste après l'accouchement. De plus étant enceinte, la question de la protection de leur enfant était plus concrète.

Cent cinquante-trois femmes ont répondu au questionnaire. Respectivement, 126 réponses issues de la maternité de Chinon et 27 issues de la maternité de Tours. Nous avons fait le choix de rassembler ces deux populations car l'effectif venant de Tours était trop faible pour être traité séparément.

Voici le questionnaire tel qu'il a été distribué aux femmes enceintes :

## **Enquête : la vaccination chez les femmes enceintes**

Madame,

Je suis étudiante en pharmacie à l'Université de Tours.

Je réalise actuellement une thèse de Docteur en Pharmacie sur le thème de la vaccination chez les femmes enceintes. A cette occasion, je mène une enquête auprès des femmes enceintes ou ayant récemment accouché afin de recueillir leurs avis sur la vaccination autour de la grossesse.

Je me permets donc, de vous adresser ce questionnaire anonyme.

En vous remerciant de votre aide et de votre participation.

Terset Marion

---

### Questionnaire patiente :

**Âge :**

**Nationalité :**

**Profession :**

• **Nombre de grossesse(s) précédente(s) :**

• **Avez-vous discuté de la vaccination avec votre médecin pendant votre grossesse ?**

☐ OUI

☐ NON

• **Avez-vous eu une ou plusieurs vaccination(s) peu de temps avant votre grossesse ou durant votre grossesse ?**

- Si oui, lesquelles et pour quelle(s) raison(s) ?

- Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

☐ Vous êtes à jour dans vos vaccinations.

☐ Aucun professionnel de santé ne vous a parlé de vaccination.

☐ Vous ne voyez pas l'intérêt de vous faire vacciner pendant la grossesse.

☐ Vous redoutez d'éventuels effets néfastes pour vous.

☐ Vous redoutez d'éventuels effets néfastes pour votre bébé.



- **Vous êtes-vous fait vacciner contre le virus de la grippe pendant votre grossesse ou comptez-vous vous faire vacciner lors de la campagne de vaccination ?**

- ☐ OUI
- ☐ NON

- **Avez-vous prévu vous et votre conjoint de vous faire vacciner contre la coqueluche après l'accouchement ?**

- ☐ OUI
- ☐ NON
- ☐ NON car vos vaccinations sont à jour par rapport à la coqueluche (dernier vaccin datant de moins de 10 ans).

- **Avez-vous confiance envers les vaccins ?**

- ☐ OUI
- ☐ NON

- **Considérez-vous que les vaccins aient un pouvoir protecteur vis-à-vis des maladies :**

- ☐ Très élevé
- ☐ Élevé
- ☐ Peu élevé
- ☐ Inexistant
- ☐ Ne sait pas

- **Considérez-vous que les vaccins soient :**

- ☐ Très dangereux
- ☐ Dangereux
- ☐ Peu dangereux
- ☐ Sans risque

**Merci du temps accordé et de votre participation !**



### 3) Statistiques

Les réponses au questionnaire ont été saisies sur un formulaire créé sous GoogleDoc afin de faciliter la saisie des données, puis elles ont été importées dans un tableur EXCEL. Nous avons utilisé le site internet BiostatTGV pour réaliser les statistiques. Le test du  $\chi^2$  a été utilisé pour essayer de mettre en évidence des associations entre les variables qualitatives du questionnaire. Lorsque les conditions d'utilisation du test  $\chi^2$  n'étaient pas réunies, nous avons utilisé le test exact de Fisher.

## II Résultats

### 1) Description de l'échantillon

Quatre questionnaires venant de Chinon n'ont pas été pris en compte car ils étaient remplis de façon incomplète. L'effectif de la population étudiée est donc de 149 personnes.

L'âge des participantes s'étend de 17 ans à 47 ans, l'âge moyen est de 29,94 ans.

La majorité des participantes, plus de 95 %, était de nationalité Française. Les autres nationalités représentées étaient : Allemande, Anglaise, Béninoise, Malgache, Sénégalaise et Vietnamiennne.

Le questionnaire laissait libre expression concernant la profession mais nous avons décidé de classer les professions selon les catégories socio-professionnelles de l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques). La catégorie la plus représentée était celle des employés 44,97 % (n=67). Parmi elles, 25 étaient des professionnels de santé soit 16,78 % de l'effectif.

Soixante-huit femmes (45,64 %) vivaient leur première grossesse ce qui représente la plus grande proportion de cet échantillon.

**Tableau IV** : Caractéristiques sociodémographiques des participantes

Age (ans)		
< 25	27	18,12%
25- 29	34	22,82%
30 – 34	59	39,60%
35 ou plus	29	19,46%
Total	149	100%

Catégories socio-professionnelles		
Employés	67	44,97%
Professions intermédiaires	35	23,49%
Sans activités professionnelles	27	18,12%
Cadres et professions intellectuelles supérieures	14	9,40%
Agriculteurs exploitants	3	2,01%
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	1	0,67%
Ouvriers	1	0,67%

Étudiants	1	0,67%
Total	149	100%

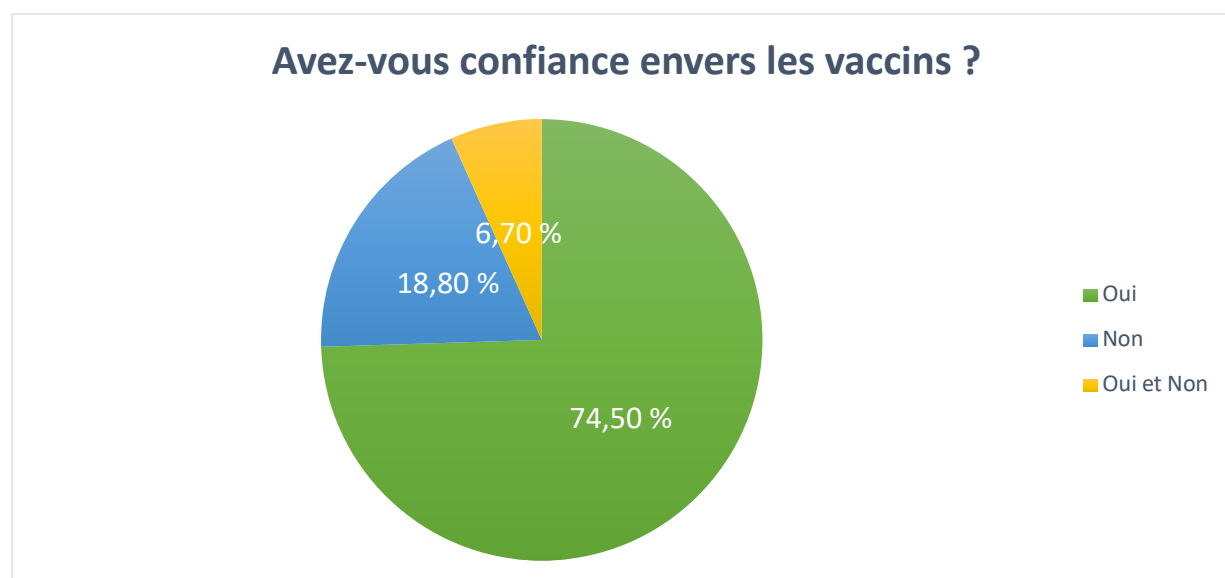
Professionnels de santé : n= 25 (16,78%)

**Tableau V** : Parité des participantes

Nombre de grossesse(s) précédente(s)		
0	68	45,64%
1	48	32,21%
2	17	11,41%
3 ou plus	16	10,74%
Total	149	100%

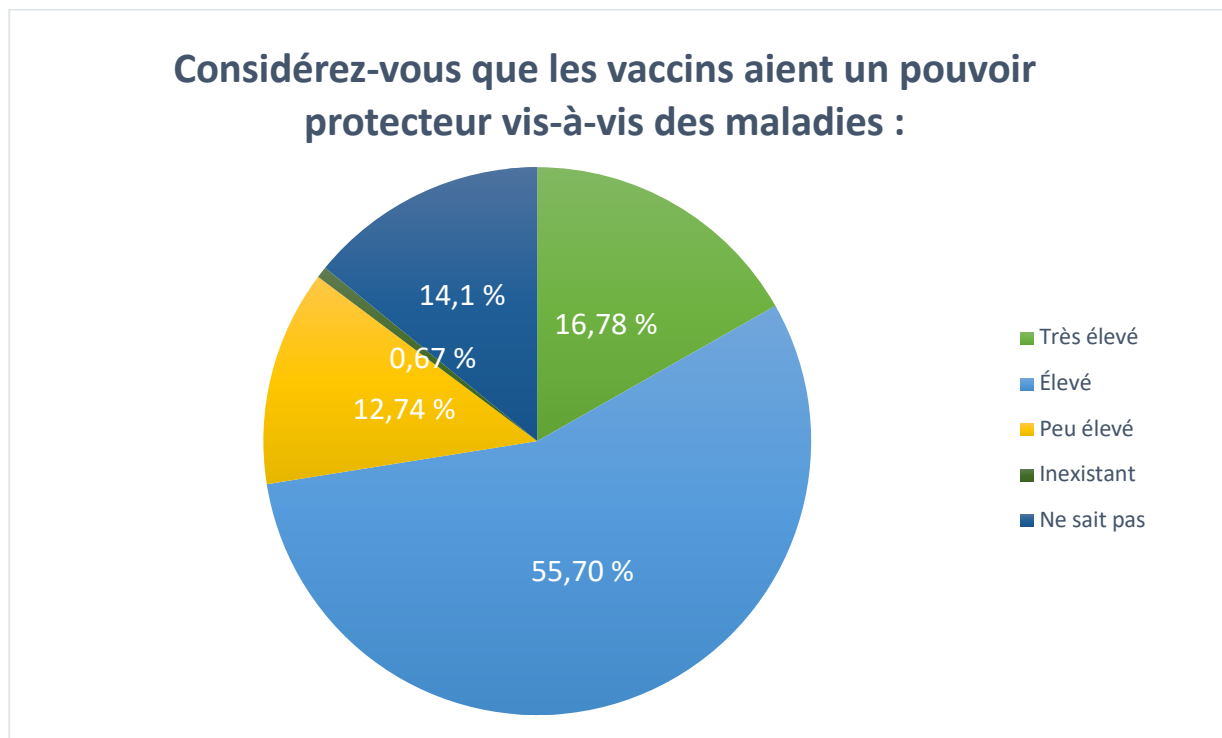
## 2) Opinion vis-à-vis de la vaccination

**Figure 4** : Confiance envers les vaccins (n=149)



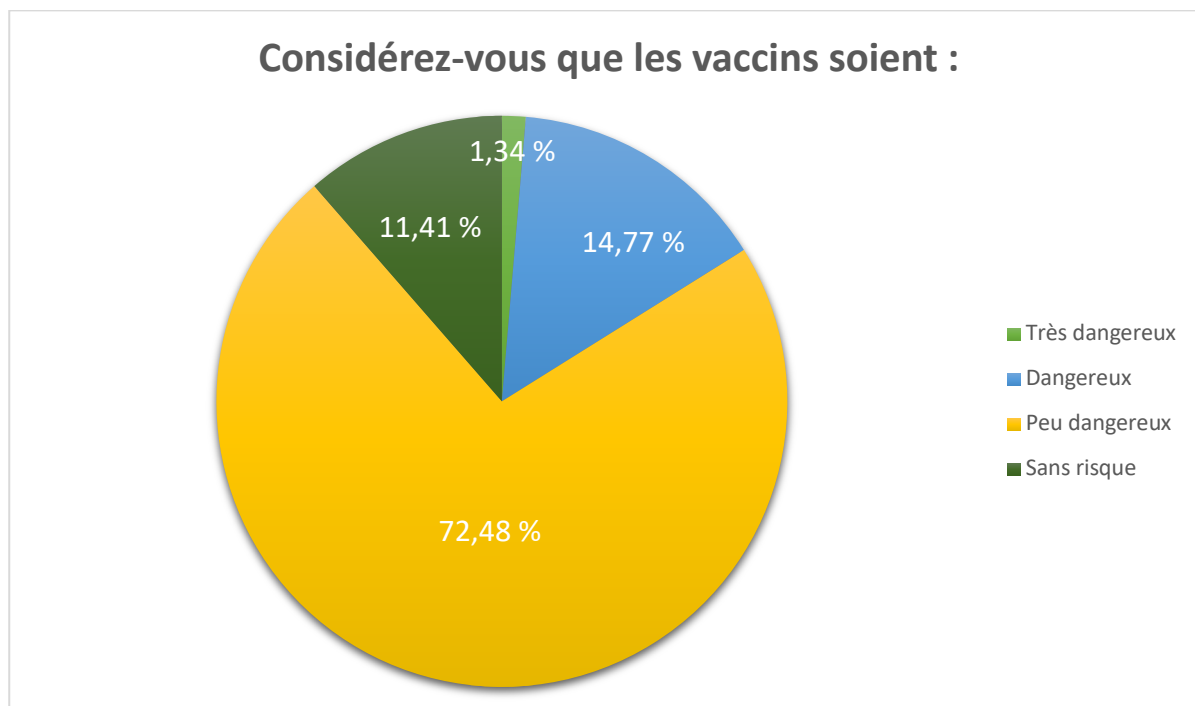
Sur les 149 femmes interrogées, 111 ont confiance dans les vaccins soit les  $\frac{3}{4}$  des femmes de cet échantillon. Néanmoins, 10 femmes ont coché les 2 cases « oui » et « non », pour cette raison, une catégorie « Oui et Non » a été rajoutée. Les personnes ayant coché les 2 cases se sont justifiées en rajoutant une mention manuscrite. Pour 6 d'entre elles, elles n'avaient pas confiance dans le vaccin contre la grippe et pour les 4 autres, elles n'avaient pas confiance dans tous les vaccins.

**Figure 5 :** Estimation du pouvoir protecteur des vaccins (n=149)



On peut observer que la majorité des femmes estiment que les vaccins ont un pouvoir protecteur très élevé ou élevé vis-à-vis des maladies. Cependant, une proportion non négligeable des personnes interrogées (14,1 %) ne peut pas évaluer le pouvoir protecteur des vaccins, peut-être par manque d'information.

**Figure 6 :** Estimation de la dangerosité des vaccins (n=149)



En général, les femmes enceintes estiment les vaccins peu dangereux ou sans risque. Elles sont 125 à penser que les vaccins sont sûrs.

### 3) Information des femmes enceintes sur les vaccins par un médecin

À la question : « Avez-vous discuté de la vaccination avec votre médecin pendant votre grossesse ? », seulement 34,90 % (n=52) des femmes ont répondu « oui ».

On peut estimer avec un risque à 5 % qu'entre 27,25 % et 42,55 % des femmes enceintes suivies dans ces maternités ont été informées sur la vaccination par un médecin.

Par conséquent, la majorité des femmes de ces 2 maternités n'ont pas reçu d'information éclairée sur les vaccins recommandés pendant cette période.

### 4) Vaccinations en relation avec la grossesse

#### 4.1) Avez-vous eu une ou plusieurs vaccination(s) peu de temps avant votre grossesse ou durant votre grossesse ?

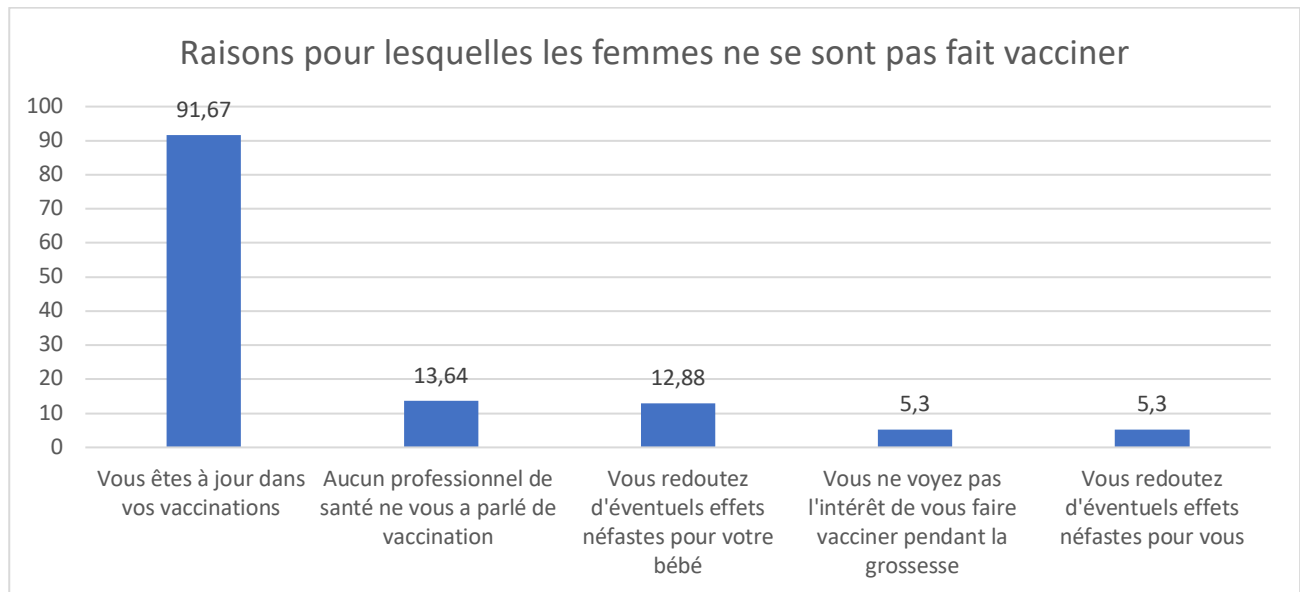
À cette question, 17 femmes ont répondu oui soit 11,41 % de l'effectif.

Les vaccinations qui ont été réalisées durant cette période sont :

- Le vaccin ROR pour 2 d'entre elles, principalement pour la rubéole car elles n'étaient pas immunisées.
- Le vaccin dTPca pour 2 femmes notamment pour être à jour vis-à-vis de la coqueluche avant la grossesse.
- Le vaccin dTPca avant la grossesse et le vaccin antigrippal pendant la grossesse pour une femme.
- Le vaccin antigrippal pour le reste des personnes (n=12) ayant répondu positivement à la question.

Le reste de l'échantillon, 132 femmes (88,59 %), n'a pas été vacciné avant ou pendant leur grossesse.

**Figure 7 :** Raisons pour lesquelles les femmes ne se sont pas fait vacciner (n=132)



Concernant cette question, plusieurs choix étaient possibles. Il en ressort que la majorité des femmes estime qu'elles sont à jour de leurs vaccinations.

La deuxième raison évoquée est l'absence d'information sur la vaccination par un professionnel de santé pour 13,64 % d'entre elles (n=18).

La crainte d'effets néfastes pour leur bébé apparaît en troisième position, cette raison est citée par 12,88 % des femmes interrogées.

#### 4.2) Vous êtes-vous fait vacciner contre le virus de la grippe pendant votre grossesse ou comptez-vous vous faire vacciner lors de la campagne de vaccination ?

Le questionnaire a été distribué pour la maternité de Chinon de mi-septembre à mi-novembre 2019 et pour la maternité de Tours de début octobre à début décembre 2019.

La campagne de vaccination 2019 contre la grippe saisonnière a eu lieu du 15 octobre 2019 au 31 janvier. Par conséquent, la question a été orientée afin de savoir si la femme enceinte envisageait de se faire vacciner pendant la campagne, celle-ci n'ayant pas commencé au début de la distribution des questionnaires.

Douze virgule soixante-quinze pourcent des femmes se sont fait vacciner contre le virus de la grippe pendant leur grossesse ou allaient le faire.

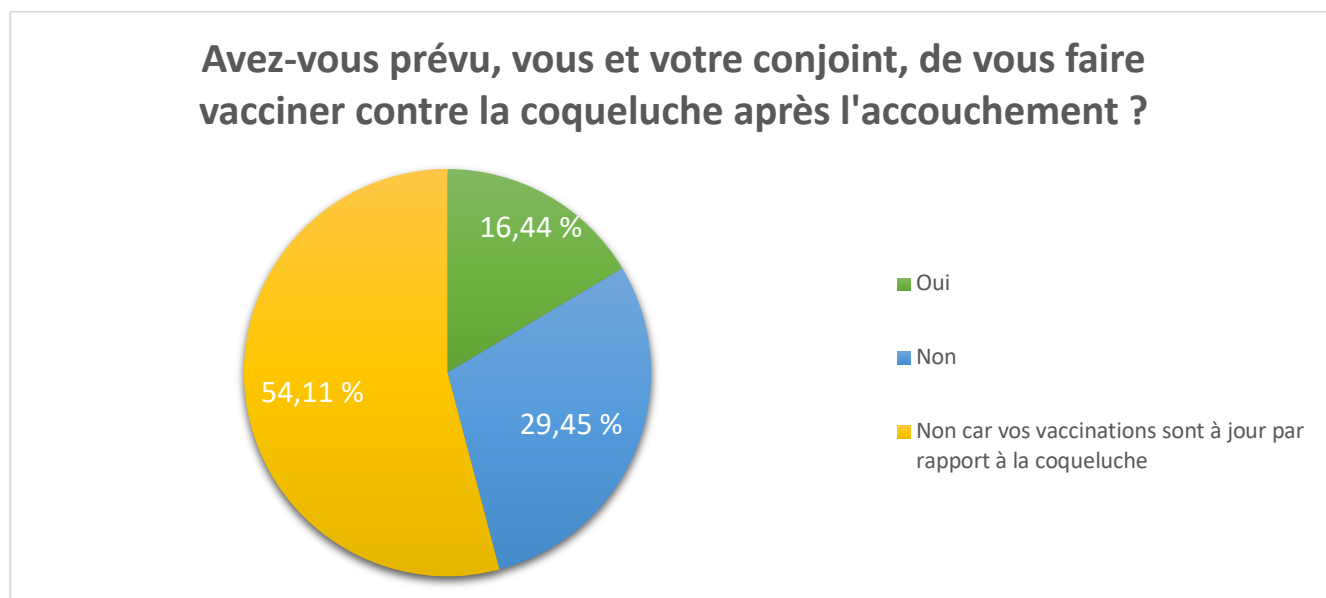
Avec un risque de 5 %, on peut estimer la couverture vaccinale contre la grippe comprise entre 7,39 % et 18,10 % dans cette population.

À titre de comparaison, l'enquête nationale périnatale de 2016 estimait la couverture vaccinale à 7,4 %. (33)

#### 4.3) Avez-vous prévu, vous et votre conjoint, de vous faire vacciner contre la coqueluche après l'accouchement ?

Parmi les réponses à cette question, 3 mentions manuscrites « ne sait pas » ont été rajoutées, mais elles n'ont pas été prises en compte.

**Figure 8 :** Estimation de la vaccination des parents après l'accouchement (n=146)



Cinquante-quatre virgule onze pourcent des personnes estiment que leurs vaccinations sont à jour par rapport à la coqueluche et par conséquent ne se feront pas vacciner contre la coqueluche suite à l'accouchement.

16,44 % des femmes et leurs conjoints ont prévu de se faire vacciner contre la coqueluche après la grossesse. Ce chiffre est plus important que pour la vaccination antigrippale.

## 5) Influence de la discussion à propos la vaccination par un médecin

### 5.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse

**Tableau VI** : Résultats analysant une potentielle liaison entre le fait d’avoir discuté de la vaccination avec un médecin pendant la grossesse et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

Vaccination	Discussion de la vaccination : n (%)		Test	chi <sup>2</sup> calculé	Valeur critique chi <sup>2</sup>	P value	Différence significative
	OUI	NON					
OUI	9 (6,04 %)	8 (5,37 %)	chi <sup>2</sup> d’indépendance	2,749	3,841	0,0973	NON
NON	43 (28,86 %)	89 (59,73 %)					

Nous n’avons pas montré que les taux des vaccinations réalisées avant la grossesse, en prévision de celle-ci ou pendant la grossesse, étaient différents selon que la femme avait, ou pas, discuté de la vaccination avec un médecin pendant sa grossesse.

### 5.2) Vaccination contre la grippe

**Tableau VII** : Résultats analysant une potentielle liaison entre le fait d’avoir discuté de la vaccination avec un médecin pendant la grossesse et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

Vaccination	Discussion de la vaccination : n (%)		Test	chi <sup>2</sup> calculé	Valeur critique chi <sup>2</sup>	P value	Différence significative
	OUI	NON					
OUI	8 (5,37 %)	11 (7,38 %)	chi <sup>2</sup> d’indépendance	0,498	3,841	0,480	NON
NON	44 (29,53 %)	86 (57,72 %)					

Parmi les onze femmes enceintes vaccinées contre la grippe ou envisageant de se faire vacciner pendant la campagne et n’ayant pas reçu d’information sur la vaccination, sept étaient des professionnels de santé. Par conséquent, sans avoir discuté avec un médecin, elles pouvaient être plus informées que les femmes non professionnels de santé.

Le fait que les femmes aient discuté de la vaccination avec un médecin pendant la grossesse n'a pas eu d'effet sur leur taux de vaccination contre la grippe saisonnière.

### 5.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement

Les personnes qui estimaient leur vaccination à jour par rapport à la coqueluche (dernier rappel datant de moins de 10 ans) n'ont pas été prises en compte.

**Tableau VIII :** Résultats analysant une potentielle liaison entre le fait d'avoir discuté de la vaccination avec un médecin pendant la grossesse et la vaccination contre la coqueluche prévue après l'accouchement

Vaccination prévue	Discussion de la vaccination : n (%)		Test	chi <sup>2</sup> calculé	Valeur critique chi <sup>2</sup>	P value	Différence significative
	OUI	NON					
OUI	15 (22,39 %)	9 (13,43 %)	chi <sup>2</sup> d'indépendance	13,164	3,841	<0,001	OUI
NON	8 (11,94 %)	35 (52,24 %)					

Les femmes ayant discuté avec un médecin de la vaccination pendant la grossesse sont plus nombreuses (65 % vs 20 %,  $p < 0,001$ ) à envisager de se faire vacciner elle et leur conjoint contre la coqueluche après la grossesse.

### 6) Influence de la confiance envers les vaccins

Les données des personnes ayant coché les réponses oui et non n'ont pas été prises en compte, car elles étaient non interprétables.



### 6.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse

**Tableau IX :** Résultats analysant une potentielle liaison entre la confiance envers les vaccins et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

Vaccination	Confiance envers les vaccins : n (%)		Test	P value	Différence significative
	OUI	NON			
OUI	16 (11,51 %)	1 (0,72 %)	Test exact de Fisher	0,1940	NON
NON	96 (69,06 %)	26 (18,71 %)			

Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les taux de vaccinations réalisées avant ou pendant la grossesse chez les femmes ayant déclaré avoir confiance dans les vaccins ou non.

### 6.2) Vaccination contre la grippe

**Tableau X :** Résultats analysant une potentielle liaison entre la confiance envers les vaccins et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

Vaccination	Confiance envers les vaccins : n (%)		Test	P value	Différence significative
	OUI	NON			
OUI	19 (13,67 %)	0 (0 %)	Test exact de Fischer	0,0135	OUI
NON	92 (66,19 %)	28 (20,14 %)			

Concernant la vaccination antigrippale pendant la grossesse, le taux de vaccination dépend de la confiance des femmes envers les vaccins. En effet, ce taux est plus élevé chez les femmes ayant confiance dans les vaccins (17 %) que chez les femmes n'ayant pas confiance (aucune femme a été vaccinée).

### 6.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement

Les personnes qui estimaient leur vaccination à jour par rapport à la coqueluche (dernier rappel datant de moins de 10 ans) n'ont pas été prises en compte.

**Tableau XI :** Résultats analysant une potentielle liaison entre la confiance envers les vaccins et la vaccination contre la coqueluche prévue après l'accouchement

Vaccination	Confiance envers les vaccins : n (%)		Test	chi <sup>2</sup> calculé	Valeur critique chi <sup>2</sup>	P value	Différence significative
	OUI	NON					
OUI	18 (10,8 %)	4 (2,4 %)	chi <sup>2</sup> d'indépendance	1,7629	3,841	0,1842	NON
NON	25 (15 %)	13 (7,8 %)					

On n'a pas pu montrer de différence entre le taux de femmes enceintes ayant prévu de se faire vacciner, elle et leur conjoint, contre la coqueluche après l'accouchement selon leur confiance vis-à-vis des vaccins.

### 7) Influence de l'estimation du pouvoir protecteur des vaccins

Les effectifs pour chaque catégorie étant faibles, nous avons décidé de rassembler les estimations du pouvoir protecteur très élevé et élevé dans la notion vaccin protecteur. Et les estimations du pouvoir protecteur peu élevé et inexistant dans la notion de vaccin non protecteur.

### 7.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse

**Tableau XII** : Résultats analysant une potentielle liaison entre l'estimation du pouvoir protecteur des vaccins et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

Pouvoir protecteur des vaccins : n (%)				Test	P value	Différence significative
Vaccination	Protecteur (très élevé/élevé)	Non protecteur (peu élevé/inexistant)	Ne sait pas			
OUI	16 (10,74 %)	0 (0 %)	1 (0,67 %)	Test exact de Fischer	0,1014	NON
NON	92 (61,75 %)	20 (13,42 %)	20 (13,42 %)			

On ne peut pas montrer que l'estimation du pouvoir protecteur des vaccins influe sur le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse.

### 7.2) Vaccination contre la grippe

**Tableau XIII** : Résultats analysant une potentielle liaison entre l'estimation du pouvoir protecteur des vaccins et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

Pouvoir protecteur des vaccins : n (%)				Test	P value	Différence significative
Vaccination	Protecteur (très élevé/élevé)	Non protecteur (peu élevé/inexistant)	Ne sait pas			
OUI	19 (12,75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Test exact de Fischer	<0,01	OUI
NON	88 (59,06 %)	21 (14,09 %)	21 (14,09 %)			

Le taux de vaccination contre la grippe chez les femmes enceintes est lié à la croyance envers le pouvoir protecteur des vaccins. Ce taux est plus élevé chez les femmes estimant que les vaccins ont un pouvoir protecteur élevé ou très élevé.

### 7.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement

Les personnes qui estimaient leur vaccination à jour par rapport à la coqueluche (dernier rappel datant de moins de 10 ans) n'ont pas été prises en compte.

**Tableau XIV** : Résultats analysant un potentiel lien entre l'estimation du pouvoir protecteur des vaccins et la vaccination contre la coqueluche prévue après l'accouchement

Pouvoir protecteur des vaccins : n (%)				Test	P value	Différence significative
Vaccination	Protecteur (très élevé/élevé)	Non protecteur (peu élevé/inexistant)	Ne sait pas			
OUI	18 (26,87 %)	4 (5,97 %)	2 (2,99 %)	Test exact de Fischer	0,2900	NON
NON	24 (35,82 %)	10 (14,92 %)	9 (13,43 %)			

Concernant le taux de femmes enceintes ayant prévu de se faire vacciner, elle et leur conjoint, contre la coqueluche après l'accouchement, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence selon l'estimation du pouvoir protecteur des vaccins.

### 8) Influence de l'estimation de la dangerosité des vaccins

Les effectifs pour chaque catégorie étant faibles, nous avons décidé de rassembler les estimations de la dangerosité : très dangereux et dangereux dans la notion vaccin dangereux. Et les estimations de la dangerosité : peu dangereux et sans risque ont été rassemblés dans la notion vaccin non dangereux.

### 8.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse

**Tableau XV :** Résultats analysant un potentiel lien entre l'estimation de la dangerosité des vaccins et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

Dangerosité des vaccins : n (%)			Test	P value	Différence significative
Vaccination	Dangereux (très dangereux/ dangereux)	Non dangereux (peu dangereux/ sans risque)			
OUI	0 (0 %)	17 (11,41 %)	Test exact de Fischer	0,0755	NON
NON	24 (16,11 %)	108 (72,48 %)			

Aucun lien n'a pu être démontré entre le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse et l'estimation de la dangerosité des vaccins par les femmes enceintes.

### 8.2) Vaccination contre la grippe

**Tableau XVI :** Résultats analysant un potentiel lien entre l'estimation de la dangerosité des vaccins et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

Dangerosité des vaccins : n (%)			Test	P value	Différence significative
Vaccination	Dangereux (très dangereux/ dangereux)	Non dangereux (peu dangereux/ sans risque)			
OUI	0 (0 %)	19 (12,75 %)	Test exact de Fischer	0,0438	OUI
NON	24 (16,11 %)	106 (71,14 %)			

Le taux de vaccination contre la grippe prévu ou effectué pendant la grossesse est lié à l'estimation de la dangerosité des vaccins. Ce taux est plus faible chez les femmes estimant que les vaccins sont dangereux ou très dangereux.

### 8.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement

Les personnes qui estimaient leur vaccination à jour par rapport à la coqueluche (dernier rappel datant de moins de 10 ans) n'ont pas été prises en compte.

**Tableau XVII :** Résultats analysant un potentiel lien entre l'estimation de la dangerosité des vaccins et la vaccination contre la coqueluche prévue après l'accouchement

Dangerosité des vaccins : n (%)			Test	chi <sup>2</sup> calculé	Valeur critique chi <sup>2</sup>	P value	Différence significative
Vaccination	Dangereux (très dangereux/ dangereux)	Non dangereux (peu dangereux/ sans risque)					
OUI	6 (8,95 %)	18 (26,87 %)	chi <sup>2</sup> d'indépendance	0,1468	3,841	0,7016	NON
NON	9 (13,43 %)	34 (50,75 %)					

Nous n'avons pas pu montrer de différence entre les taux de femmes enceintes ayant prévu de se faire vacciner elle et leur conjoint contre la coqueluche après l'accouchement selon leur estimation de la dangerosité des vaccins.

## 9) Femmes professionnels de santé et vaccination

### 9.1) Vaccinations peu de temps avant ou pendant la grossesse

**Tableau XVIII :** Résultats analysant un potentiel lien entre la profession de la femme enceinte : professionnels de santé et le taux de vaccination avant ou pendant la grossesse

Femmes enceintes professionnels de santé: n (%)			Test	P value	Différence significative
Vaccination	OUI	NON			
OUI	9 (6,04 %)	8 (5,37 %)	Test exact de Fisher	< 0,001	OUI
NON	16 (10,74 %)	116 (77,85 %)			

Les femmes enceintes professionnels de santé sont plus nombreuses à se faire vacciner pendant ou peu de temps avant la grossesse que les femmes ayant une autre profession (36 % vs 6,45 %,  $p < 0,001$ ).

## 9.2) Vaccination contre la grippe

**Tableau XIX :** Résultats analysant un potentiel lien entre la profession de la femme enceinte : professionnels de santé et le taux de vaccination contre la grippe prévue ou réalisée pendant la grossesse

Femmes enceintes professionnels de santé: n (%)			Test	P value	Différence significative
Vaccination	OUI	NON			
OUI	12 (8,05 %)	7 (4,70 %)	Test exact de Fischer	< 0,0001	OUI
NON	13 (8,72 %)	117 (78,52 %)			

Les femmes enceintes professionnels de santé sont plus nombreuses à prévoir ou se faire vacciner contre la grippe pendant leur grossesse que les femmes ayant une autre profession (48 % vs 6 %,  $p < 0,0001$ ).

## 9.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement

Les personnes qui estimaient leur vaccination à jour par rapport à la coqueluche (dernier rappel datant de moins de 10 ans) n'ont pas été prises en compte.

**Tableau XX :** Résultats analysant un potentiel lien entre la profession de la femme enceinte : professionnels de santé et la vaccination contre la coqueluche prévue après l'accouchement

Femmes enceintes professionnels de santé: n (%)			Test	P value	Différence significative
Vaccination	OUI	NON			
OUI	0 (0 %)	24 (35,82 %)	Test exact de Fischer	0,1514	NON
NON	5 (7,46 %)	38 (56,72 %)			

Aucune différence n'a été montrée entre les femmes enceintes professionnels de santé ou non par rapport à leur prévision de se faire vacciner elle et leur conjoint contre la coqueluche après l'accouchement.

### **III Discussion**

#### **1) Taux de vaccination pendant la grossesse**

##### **1.1) Vaccinations générales avant ou pendant la grossesse**

Dans cette étude, nous avons pu observer que seulement cinq femmes sur cent quarante-neuf avaient reçu des rappels afin d'être à jour de leurs vaccinations avant leur grossesse. Les vaccinations concernées sont le ROR pour deux femmes afin qu'elles soient immunisées contre la rubéole, en raison des malformations congénitales que ce virus peut entraîner pendant la grossesse. L'autre vaccin réalisé avant la grossesse était le dTPca afin de mettre à jour la vaccination contre la coqueluche.

Le reste des femmes, ayant reçu un vaccin peu de temps avant ou pendant la grossesse, ont reçu le vaccin contre la grippe saisonnière permettant de réduire le risque de développer la grippe chez la mère et l'enfant.

La confiance de ces femmes envers les vaccins n'a pas eu d'effet sur leur taux de vaccination, comme le fait d'estimer les vaccins comme protecteur ou très protecteur. Penser que les vaccins étaient peu dangereux ou sans risque n'a pas influé sur le taux de vaccination.

Les raisons avancées par les femmes enceintes non vaccinées sont tout d'abord qu'elles s'estiment à jour de leur vaccination. Le manque d'information est la deuxième raison évoquée, aucun professionnel de santé n'avait discuté de la vaccination pendant cette période avec elles. Puis, l'inquiétude de potentiels effets néfastes du vaccin sur leur futur enfant est citée. Ces données mettent en évidence que les femmes enceintes ne sont pas informées correctement sur les vaccinations pendant ou avant leur grossesse. Il semble important que les professionnels de santé soient également bien informés sur le sujet afin de transmettre les bonnes informations aux femmes enceintes.

##### **1.2) Vaccination antigrippale pendant la grossesse**

Concernant la vaccination antigrippale qui est recommandée en France, peu importe le stade de la grossesse. Seulement dix-neuf femmes de l'étude se sont fait vacciner contre la grippe pendant leur grossesse ou avaient l'intention de le faire. Ce qui représente 12,75 % de l'effectif. Comparativement, l'enquête nationale périnatale de 2016 retrouvait un taux de vaccination à 7,4 % et l'étude GrippeNet 26 % (33).

Nous avons mis en évidence que les femmes enceintes ayant confiance envers les vaccins étaient plus vaccinées contre la grippe. Dans cette étude, aucune femme n'ayant pas confiance envers les vaccins était vaccinée contre la grippe. De plus, par rapport à la question : « avez-vous confiance envers les vaccins ? », quatre femmes ont indiqué qu'elles n'avaient pas confiance envers tous les vaccins et six avaient confiance envers les vaccins sauf celui de la grippe. Peut-être ont-elles moins confiance envers le vaccin de la grippe que les autres ?

Nous avons également constaté que les femmes estimant que les vaccins avaient un pouvoir protecteur élevé ou très élevé étaient plus nombreuses à se faire vacciner contre la grippe. De même pour les femmes pensant que les vaccins sont peu dangereux ou sans risque.



L'avis concernant la vaccination semble être important dans le choix de se faire vacciner contre la grippe chez les femmes enceintes. Dans cette étude, aucune femme pensant les vaccins dangereux ou non protecteur ne se sont fait vacciner contre la grippe. Une plus grande information sur les vaccins de la part des professionnels de santé pourrait peut-être influencer sur leurs décisions.

### 1.3) Vaccination de la femme enceinte et de son conjoint contre la coqueluche après l'accouchement

Les femmes de cette enquête semblent plus sensibilisées à la vaccination contre la coqueluche. Plus de la moitié de celles-ci pensent que leurs vaccinations contre la coqueluche sont à jour. Parmi les femmes non à jour de leur vaccination, vingt-quatre (35,82 %) d'entre elles prévoient de se vacciner elle et/ou leur conjoint après l'accouchement.

On n'a pas pu mettre en évidence un lien entre la confiance envers les vaccins et le taux de vaccination prévue. Néanmoins, comparativement à la vaccination contre la grippe, quatre femmes n'ayant pas confiance envers les vaccins prévoient de se faire vacciner.

La même remarque peut être réalisée par rapport à l'estimation du pouvoir protecteur. Six femmes estimant les vaccins non protecteurs ou ne savant pas si les vaccins sont protecteurs prévoient de se faire vacciner.

L'estimation des vaccinations comme étant dangereux ou non n'a pas pu être liée à un taux de vaccination plus élevé. Six femmes estimant les vaccins dangereux ou très dangereux prévoient également de se faire vacciner elles et/ou leurs conjoints contre la coqueluche après l'accouchement.

Le fait de prévoir de se faire vacciner contre la coqueluche malgré un avis défavorable sur les vaccins serait-il lié au fait que cette vaccination s'effectue une fois la grossesse terminée et qu'elles estiment que leur enfant ne risque rien ? Ou sont-elles plus informées sur la stratégie du cocooning ayant comme principal objectif la protection de leur enfant ? Il serait intéressant de pouvoir répondre à ces questions afin d'améliorer la couverture vaccinale d'autres vaccins.

## 2) Discussion avec un médecin sur la vaccination

On n'a pas pu mettre en évidence une différence significative entre les femmes ayant discuté ou non de la vaccination pendant leur grossesse et leur taux de vaccination contre la grippe. Aucune différence n'a été retrouvée concernant leurs vaccinations réalisées peu de temps avant la grossesse, en prévision de celle-ci ou pendant la grossesse.

Mais, concernant la coqueluche, les femmes ayant discuté avec un médecin de la vaccination étaient significativement plus nombreuses à envisager de se faire vacciner elle et/ou leur conjoint contre la coqueluche après la grossesse. Les femmes enceintes semblent plus sensibles à l'information et à la vaccination contre la coqueluche que les autres vaccinations en lien avec la maternité.

## 3) Professionnel de santé

L'étude met en évidence que les femmes enceintes professionnels de santé sont plus nombreuses à se faire vacciner pendant ou peu de temps avant la grossesse ainsi que pour la vaccination anti grippale comparativement aux femmes ayant une autre profession. Au cours de leurs études, elles sont sans doute plus sensibilisées aux questions de la vaccination.

Néanmoins, on n'a pas pu montrer de différence concernant la vaccination contre la coqueluche. Ce résultat est peut-être dû au fait que ces femmes ont leur statut vaccinal plus contrôlé de par leur profession. Dans notre échantillon, parmi les vingt-cinq femmes enceintes professionnels de santé, vingt s'estimaient à jour de leurs vaccinations concernant la coqueluche, soit 80% de l'effectif.

#### **IV Limites de l'étude**

L'une des limites de cette enquête est la population interrogée, ce travail ne s'est effectué que dans deux maternités de l'Indre et Loire, toutes deux situées dans des établissements publics. Par conséquent, cette population ne représente pas l'ensemble des femmes enceintes françaises concernées par la vaccination. Il serait donc intéressant de pouvoir évaluer la vaccination chez les femmes enceintes à une plus grande échelle.

En outre, le nombre de participantes issues de la maternité de Tours est moindre que celles provenant de la maternité de Chinon, pouvant induire un déséquilibre dans les résultats.

Par rapport à l'analyse statistique, lorsque les effectifs étaient insuffisants pour remplir les conditions d'utilisation du  $\chi^2$ , nous avons dû utiliser le test exact de Fisher qui présente un manque de puissance. Un panel plus grand aurait permis de réaliser des tests avec plus de puissance et peut être conclure à une différence significative pour certaines questions.

## CONCLUSION

La vaccination, moyen de prévention ayant sauvé des millions de vies, a permis l'éradication de la variole et peut protéger contre de nombreuses maladies infectieuses.

Concernant la vaccination des femmes enceintes, seule la vaccination antigrippale est actuellement recommandée en France. Cette recommandation mise en place depuis 2012 est peu suivie. Effectivement, seulement 7,4 % des femmes enceintes ont été vaccinées selon l'étude périnatale de 2016. La grossesse est un facteur de risque de grippe grave avec une augmentation toute particulière de la fréquence des pneumonies. La vaccination permet de réduire ce risque mais également de protéger le nourrisson durant ses premiers mois de vie.

Concernant la coqueluche, maladie pouvant entraîner des accouchements prématurés pendant la grossesse, le risque concerne surtout les nouveau-nés ne pouvant être protégés, chez qui la coqueluche est particulièrement sévère. En France, la stratégie du cocooning est mise en place, consistant à vacciner l'entourage du nourrisson afin de le protéger. Mais dans de nombreux pays, la vaccination chez la femme enceinte est recommandée induisant une protection des nouveau-nés avec un coût/efficacité plus élevé que le cocooning. La Haute Autorité de Santé évalue actuellement cette proposition, et il est probable que la vaccination contre la coqueluche fasse bientôt partie des recommandations.

Les vaccinations contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite et l'hépatite B sont possibles pendant la grossesse en cas de situation à risque.

Certaines vaccinations sont contre-indiquées pendant la grossesse. Il s'agit des vaccins vivants atténués. La rougeole, la rubéole et la varicelle ont été abordées. Ces trois maladies peuvent induire des malformations chez le fœtus et/ou des complications sévères chez la maman qui pourraient être évitées si le statut immunitaire était vérifié en amont de la grossesse dans l'idéal lors d'une consultation pré-conceptionnelle.

Le questionnaire diffusé dans deux maternités d'Indre et Loire a permis de mettre en évidence le manque d'information des femmes enceintes sur la vaccination. Il a aussi confirmé le faible taux de vaccination contre la grippe, estimé à 12,75 %, IC 95 % [7,39 % -18,10 %]. L'avis des femmes concernant la vaccination a son importance dans leur choix de se faire vacciner ou non contre la grippe. Effectivement, les femmes ayant confiance dans les vaccins, qui estiment que les vaccins ont un pouvoir protecteur élevé ou très élevé ou qu'ils sont sans risque ou peu dangereux sont plus nombreuses à s'être fait vacciner contre la grippe pendant la grossesse.

Concernant la coqueluche, les femmes enceintes semblent plus sensibilisées. Plus de la moitié de l'échantillon s'estime à jour de leur vaccination et parmi les femmes non à jour, un tiers prévoit de se faire vacciner après l'accouchement.

Une plus grande information sur les vaccins de la part des professionnels de santé pourrait influencer les femmes sur leurs décisions. Les pharmaciens d'officine ont un rôle à jouer dans la prévention. Effectivement, ils rencontrent régulièrement les femmes en âge de procréer lors de leur renouvellement de contraception et durant leur grossesse, occasion d'aborder la question de la vaccination liée à la grossesse.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Massip P. Vaccinations : bases immunologiques, indications, efficacité, complications. [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.medicine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/item85/indexI1.htm>
2. Canoui E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2019;36(1):74-81.
3. Ajjan N, Guérin N, Denis F, Rey M. La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins. 2009. p. 10. (Paris : Elsevier Masson).
4. Vaccination Info Service. Vaccins d'hier à aujourd'hui [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>
5. Direction Générale de la Santé C technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Inpes. 2012. 485 p. (Varia).
6. Faure S. Vaccins (1/2). *Actual Pharm*. 1 juin 2013;52(527):57-60.
7. Cook-Moreau J, Mehring M, Buxeraud J, Juvin S. L'essentiel sur les vaccins. *Actual Pharm*. 1 oct 2016;55(559):16-22.
8. Inserm. Vaccins et vaccinations [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
9. Vaccination Info Service. Vaccins vivants atténués [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenues>
10. Vaccination Info Service. Vaccins inactivés ou inertes [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-inactives>
11. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Rev Francoph Lab*. 1 mai 2019;2019(512):42-51.
12. Organisation mondiale de la Santé. MODULE 2 – Vaccins à base d'anatoxine - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/vaccins-a-base-danatoxine.html>
13. La grippe, une épidémie saisonnière [Internet]. Santé publique France. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/la-grippe-une-epidemie-saisonniere](https://maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/la-grippe-une-epidemie-saisonniere)
14. Welti M-A. Virus influenza [Internet]. Société française de microbiologie. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_INFLUENZA.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_INFLUENZA.pdf)
15. Lina B. Clinique et diagnostic de la grippe saisonnière. *Actual Pharm*. 1 oct 2019;58(589):27-30.
16. Grippe [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
17. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière. 2018.
18. DGS\_Anne.M, DICOM\_Jocelyne.M, DGS\_Anne.M, DICOM\_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
19. Gabas T, Leruez-Ville M, Le Mercier D, Lortholary O, Lecuit M, Charlier C. Grippe et grossesse. *Presse Médicale*. juin 2015;44(6):639-46.
20. Anselem O, Floret D, Tsatsaris V, Goffinet F, Launay O. Grippe au cours de la grossesse. *Presse Médicale*. nov 2013;42(11):1453-60.
21. Dubar G, Azria E, Tesnière A, Dupont H, Le Ray C, Baugnon T, et al. French Experience of 2009 A/H1N1v Influenza in Pregnant Women. *PLoS ONE* [Internet]. 5 oct 2010 [cité 3 mai 2020];5(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950136/>

22. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* [Internet]. 14 juin 2011 [cité 10 janv 2020];342. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d3214>
23. Cohen R, Weil Olivier C, Thiebault G, Gaudelus J. Questions les plus fréquentes concernant les vaccins contre la grippe : les réponses IntoVac. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 oct 2019;32(5):266-71.
24. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre la grippe saisonnière. Actualisation des recommandations pour les femmes enceintes et les personnes obèses. 2012.
25. Louie JK, Schechter R, Honarmand S, Guevara HF, Shoemaker TR, Madrigal NY, et al. Severe Pediatric Influenza in California, 2003–2005: Implications for Immunization Recommendations. *Pediatrics*. 1 avr 2006;117(4):e610-8.
26. Graner S, Svensson T, Beau A-B, Damase-Michel C, Engeland A, Furu K, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ* [Internet]. 28 févr 2017 [cité 9 janv 2020];356. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j629>
27. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *N Engl J Med*. 9 oct 2008;359(15):1555-64.
28. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *N Engl J Med*. 4 sept 2014;371(10):918-31.
29. Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, Rochat R, Klugman KP, Stoll BJ, et al. Maternal Influenza Immunization and Reduced Likelihood of Prematurity and Small for Gestational Age Births: A Retrospective Cohort Study. *PLOS Med*. 31 mai 2011;8(5):e1000441.
30. Loubet P, Launay O. Vaccination antigrippale chez la femme enceinte. *J Anti-Infect*. déc 2015;17(4):173-8.
31. Organisation mondiale de la Santé. OMS | L'OMS recommande de donner aux femmes enceintes la plus grande priorité pour la vaccination contre la grippe saisonnière [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/immunization/newsroom/newsstory\\_seasonal\\_influenza\\_vaccination\\_pregnancy/fr/](https://www.who.int/immunization/newsroom/newsstory_seasonal_influenza_vaccination_pregnancy/fr/)
32. Fiche info - FLUENZ TETRA, suspension pour pulvérisation nasale. Vaccin grippal (vivant atténué, nasal) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62818082>
33. Loubet P, Guerrisi C, Turbelin C, Blondel B, Launay O, Bardou M, et al. Influenza during pregnancy: Incidence, vaccination coverage and attitudes toward vaccination in the French web-based cohort G-GrippeNet. *Vaccine*. 29 avr 2016;34(20):2390-6.
34. Bartolo S, Deliege E, Mancel O, Dufour P, Vanderstichele S, Roumilhac M, et al. Determinants of influenza vaccination uptake in pregnancy: a large single-Centre cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 19 déc 2019;19(1):510.
35. Descamps A, Launay O, Bonnet C, Blondel B. Seasonal influenza vaccine uptake and vaccine refusal among pregnant women in France: results from a national survey. *Hum Vaccines Immunother*. 14 nov 2019;0(0):1-8.
36. Santé publique France. Coqueluche [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche)
37. Guiso N, Bassinet L. Coqueluche. *EMC - Mal Infect*. juin 2005;2(2):84-96.
38. Inserm. Coqueluche | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coqueluche>
39. Institut Pasteur. Coqueluche [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
40. Haut Conseil de la santé publique. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. *Rev Mal Respir*. juin 2015;32(6):639-56.
41. Vaccination Info Service. Coqueluche | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>

42. Anselem O, Parat S, Théau A, Floret D, Tsatsaris V, Goffinet F, et al. Vaccinations et grossesse. *Presse Médicale*. juin 2014;43(6):715-21.
43. Hogan J, French S, Mackillop L. Vaccinations in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. juill 2019;29(7):181-8.
44. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet*. oct 2014;384(9953):1521-8.
45. Sawyer M, Liang JL, Messonnier N, Clark TA. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 22 févr 2013;62(7):131-5.
46. Moro PL, Cragan J, Tepper N, Zheteyeva Y, Museru O, Lewis P, et al. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011–2015. *Vaccine*. avr 2016;34(20):2349-53.
47. Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte [Internet]. 2019 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/recommandation\\_vaccinale\\_contre\\_la\\_coqueluche\\_chez\\_la\\_femme\\_enceinte\\_feuille\\_de\\_route.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/recommandation_vaccinale_contre_la_coqueluche_chez_la_femme_enceinte_feuille_de_route.pdf)
48. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2848157/fr/vaccination-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte-dans-un-contexte-epidemie-a-mayotte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2848157/fr/vaccination-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte-dans-un-contexte-epidemie-a-mayotte)
49. World Health Organization. Note de synthèse : Position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux - août 2015 [Internet]. 2015 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>
50. Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. *Vaccine*. août 2017;35(35):4453-6.
51. Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, Carmona Martínez A, Martínón-Torres F, García-Sicilia J, et al. Impact of tetanus-diphtheria-acellular pertussis immunization during pregnancy on subsequent infant immunization seroresponses: follow-up from a large randomized placebo-controlled trial. *Vaccine*. nov 2019;S0264410X19315063.
52. Cohen R, Gaudelus J, Denis F, Stahl J-P, Chevaillier O, Pujol P, et al. Pertussis vaccination coverage among French parents of infants after 10 years of cocoon strategy. *Médecine Mal Infect*. 1 juin 2016;46(4):188-93.
53. Lempereur de Guerny M-C, Scaufaire M, Crabot D, Le Cossec C, Partouche H. Vaccination contre la coqueluche au sein de trois populations d'adultes concernées par le cocooning en Île-de-France. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. nov 2017;65(6):389-95.
54. Beaufile E, Dommergues M-A, Gaillat J, Guiso N, Knezovic-Daniel N, Pinquier D, et al. Coqueluche : où en est-on en France 10 ans après la mise en place de la stratégie vaccinale du cocooning ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. oct 2016;44(10):591-7.
55. Lefebvre M, Grossi O, Chalopin M, Ferré C, Prel E, Couterut J, et al. Acceptance of pregnant women's vaccination against pertussis among French women and health professionals: PREVACOQ-1 and -2 studies. *Médecine Mal Infect*. nov 2019;49(8):593-601.
56. Santé publique France. Diphtérie [Internet]. 2019 [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/diphterie](https://maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/diphterie)
57. Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. 2011 mars p. 0-56.
58. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_mars\\_2019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf)
59. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Macrolides et apparentés - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1022](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1022)
60. Moltenis M, Valnet-Rabier M-B, Leroy J, Kantelip J-P. Point sur les vaccinations à risque pendant la grossesse. *Thérapies*. 1 sept 2012;67(5):457-63.

61. Antona D MC, Lévy-Bruhl D. Le tétanos en France entre 2012 et 2017. Bull Epidemiol Hebd [Internet]. 2018;42(828-833). Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/42/2018\\_42\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/42/2018_42_1.html)
62. Santé publique France. Tétanos [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/tetanos](#)
63. Organisation mondiale de la Santé. Principaux repères sur le tétanos [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>
64. Haut Conseil de la santé publique. Guide pour l'immunisation en post-exposition. Vaccination et immunoglobulines. [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548>
65. Popoff MR, Poulain B. Tétanos : physiopathologie, épidémiologie, formes cliniques, traitements et vaccination. Antibiotiques. 1 févr 2005;7(1):23-41.
66. Blettery B, Doise J-M. Tétanos : prévention et diagnostic. EMC - Médecine. 1 avr 2004;1(2):151-6.
67. Guthmann JP. Enquête nationale de couverture vaccinale, France, janvier 2011. Institut de veille sanitaire; 2011 p. 21p.
68. Organisation mondiale de la Santé. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins antitétaniques - février 2017 [Internet]. 2017 févr [cité 2 févr 2020] p. 53-76. (Weekly epidemiological record). Report No.: 6. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254583/WER9206-53-76.pdf;jsessionid=8AD74065814EB1E0BD2D6B0CC881AF9E?sequence=1>
69. Organisation mondiale de la Santé. Tétanos néonatal. Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. [Internet]. 2018 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_15\\_NeonatalTetanus\\_FRENCH\\_R1.pdf](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_15_NeonatalTetanus_FRENCH_R1.pdf)
70. Santé publique France. Poliomyélite [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/poliomyelite](#)
71. Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. Stratégie finale d'éradication de la poliomyélite 2019-2023 [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/03/French-Polio-Endgame-Strategy-Executive-Summary.pdf>
72. Organisation mondiale de la Santé. Poliomyélite [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>
73. Institut Pasteur. Poliomyélite [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/poliomyelite>
74. Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale autour d'un cas de poliomyélite ou en cas de détection environnementale de poliovirus. 2019;35.
75. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Vaccin poliomyélite [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: [http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=17](http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=17)
76. Organisation mondiale de la Santé. Hépatite B [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
77. Santé publique France. Prévalence des hépatites B [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/prevalence-de-l-hepatite-b](#)
78. France, Ministère des affaires sociales et de la santé (2012- ...), Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le SIDA (France), Association française pour l'étude du foie. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C Rapport de recommandations 2014. Paris: EDP sciences; 2014.
79. Paccoud O, Surgers L, Lacombe K. Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques. Rev Médecine Interne. 1 sept 2019;40(9):590-8.
80. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B,C et D. 2017;99.

81. Assurance Maladie. Prévenir l'hépatite B [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-b/prevention>
82. Fouquet A, Jambon A-C, Canva V, Bocket-Mouton L, Gottrand F, Subtil D. Hépatite B et grossesse. Partie 1. Treize questions pratiques en période anténatale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 juin 2016;45(6):531-9.
83. Fouquet A, Jambon A-C, Canva V, Bocket-Mouton L, Gottrand F, Subtil D. Hépatite B et grossesse. Partie 2. Neuf questions pratiques concernant l'accouchement et la prise en charge néonatale. *Rev Sage-Femme*. 1 déc 2016;15(6):264-9.
84. Salman K, Rashmi, Priti S, Molly M, Kumar VS, Zeenat S. Hepatitis B virus infection in pregnant women and transmission to newborns. *Asian Pac J Trop Dis*. 1 juin 2015;5(6):421-9.
85. Sogni P. Grossesse et hépatites virales B et C. *Presse Médicale*. 1 juin 2015;44(6, Part 1):654-9.
86. Braillon A, Nguyen-Khac E, Merlin J, Dubois G, Gondry J, Capron D. Grossesse et hépatite B en Picardie : traçabilité du dépistage et prévalence. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. janv 2010;38(1):13-7.
87. Bacq Y, Gaudy-Graffin C, Marchand S. Prévention de la transmission materno-infantile du virus de l'hépatite B. *Arch Pédiatrie*. 1 avr 2015;22(4):427-34.
88. Groom HC, Irving SA, Koppolu P, Smith N, Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, et al. Uptake and safety of Hepatitis B vaccination during pregnancy: A Vaccine Safety Datalink study. *Vaccine*. 1 oct 2018;36(41):6111-6.
89. lecrat. Vaccin hépatite B [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: [http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=17](http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=17)
90. Vaccination Info Service. Femmes enceintes et vaccination [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Personnes-exposees-a-des-risques-specifiques/Femmes-enceintes>
91. Santé publique France. Rubéole [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole](http://maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole)
92. Organisation mondiale de la Santé. Principaux repères sur la rubéole [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
93. Ameli. Symptômes, diagnostic et évolution de la rubéole [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rubeole/symptomes-diagnostic-evolution>
94. Vaubourdolle M. Tome 3 : Infectiologie. Wolters Kluwer Collection le Moniteur Internat; 2013.
95. Guillet M. Rubéole congénitale en 2010 et vaccination. *Antibiotiques*. 1 sept 2010;12(3):171-80.
96. Santis MD, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1 mai 2006;21(4):390-8.
97. Haute Autorité de Santé. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse [Internet]. 2009 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages\\_prenatals\\_obligatoires\\_synthese\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenatals_obligatoires_synthese_vf.pdf)
98. Grangeot-Keros L, Bouthry E, Vauloup-Fellous C. La rubéole : une question d'actualité ? *Presse Médicale*. 1 juin 2014;43(6, Part 1):698-705.
99. Vaccination Info Service. Rubéole [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Rubeole>
100. Mangtani P, Evans SJW, Lange B, Oberle D, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, et al. Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine*. 29 janv 2020;38(5):963-78.
101. State of the art: Could nursing mothers be vaccinated with attenuated live virus vaccine? | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/rea->



der/sd/pii/S0264410X12007736?token=FBC346207F06A764DAC-FBEDD227596466C1AA060F4E97CFF031539401C4734BAF57510BDE116103F9A1484EF7EC43F0B

102. Caseris M, Burdet C, Lepeule R, Houhou N, Yeni P, Yazdanpanah Y, et al. Actualité de la rougeole. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2015;36(5):339-45.
103. Organisation mondiale de la Santé. Rougeole [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
104. Santé publique France. Rougeole [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole
105. Santé publique France. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance 2019. [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-2019
106. Santé publique France. Rougeole Epidémiologie [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole
107. Cohen R, Thiebault G, Bakhache P, Haas H. Vaccin contre rougeole, oreillons et rubéole. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 févr 2020;33(1):13-9.
108. Guillet M, Vauloup-Fellous C, Cordier A-G, Grangeot-Keros L, Benoist G, Nedellec S, et al. Rougeole chez la femme enceinte : mise au point. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 mai 2012;41(3):209-18.
109. Anselem O, Tsatsaris V, Lopez E, Krivine A, Le Ray C, Loulergue P, et al. Rougeole et grossesse. *J Eur Urgences Réanimation*. 1 août 2012;24(2):86-92.
110. Ministère des solidarités et de la santé. INSTRUCTION N° DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/10/cir\\_44038.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/10/cir_44038.pdf)
111. Santé publique France. Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age
112. Souchaud-Debouverie O, Elsendoorn C, Brossard A, Pierre F. Évaluation des connaissances des femmes enceintes sur leur statut vaccinal contre la rougeole. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2019;40:A199.
113. Vaccination Info Service. Rougeole [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>
114. Floret D. Varicelle et zona de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture* [Internet]. 20 mars 2020 [cité 31 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0987798320300165>
115. Santé publique France. Varicelle [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/varicelle
116. Vaccination Info Service. Varicelle [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Varicelle>
117. Charlier C, Le Mercier D, Salomon LJ, Ville Y, Kermorvant-Duchemin E, Frange P, et al. Varicelle, zona et grossesse. *Presse Médicale*. 1 juin 2014;43(6, Part 1):665-75.
118. Haute Autorité de Santé. Diagnostic par détection virale et/ou sérologie des infections à virus herpes simplex et varicelle-zona dans le cadre mère-enfant. 2016;66.
119. Macé G, Gallot V, Vauloup-Fellous C, Picone O. Varicelle pendant la grossesse : mise au point. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 mars 2008;37:22-8.
120. Haute Autorité de Santé. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer [Internet]. 2019 [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet\\_de\\_grossesse\\_informations\\_messages\\_de\\_prevention\\_examens\\_a\\_proposer\\_-\\_fiche\\_de\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_fiche_de_synthese.pdf)

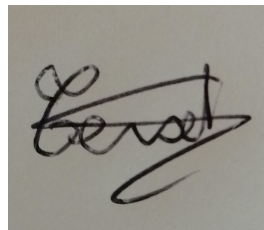
## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Marion, Catherine, Laurence TERSET.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21301209

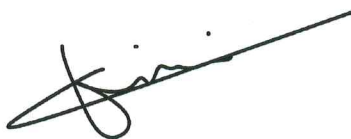
N° Thèse : 44

Nom et Prénom : TERSET Marion

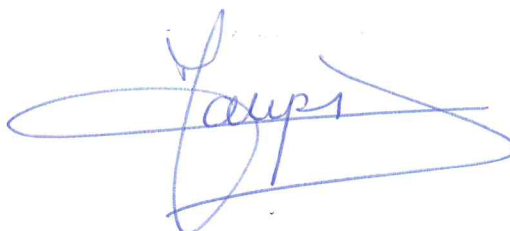
Sujet : La vaccination de la femme enceinte  
.....  
.....

Tours, le : 02/10/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



TERSET Marion, Catherine, Laurence	N°: 44
<p align="center">TTITRE DE LA THÈSE :</p> <p align="center">LA VACCINATION DE LA FEMME ENCEINTE</p>	
<p align="center">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>La vaccination est le moyen de prévention le plus efficace pour lutter contre les maladies infectieuses. Nous avons voulu nous intéresser plus particulièrement à la vaccination chez les femmes enceintes, aux recommandations et spécificités associées à cette population. Lors de cette période, la femme enceinte et son fœtus peuvent être confrontés à différentes maladies ayant des conséquences plus ou moins importantes. Certaines de ces infections peuvent être prévenues grâce à une vaccination bien suivie.</p> <p>Les vaccinations abordées dans ce travail sont tout d’abord le vaccin antigrippal recommandé en France depuis 2012. Suivi de la vaccination anti-coqueluche réalisée durant la grossesse dans plusieurs pays développés, la pertinence de cette vaccination est en cours d’évaluation en France par la Haute Autorité de Santé. La prévention concernant la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l’hépatite B a également été mentionnée.</p> <p>Discuter des vaccins contre-indiqués pendant la grossesse avant cette période est essentiel, l’objectif serait que toutes les femmes en âge de procréer soit à jour vis-à-vis de ces vaccinations avant de débiter une grossesse.</p> <p>Afin d’évaluer le taux de vaccination chez les femmes enceintes, leurs craintes et leurs croyances sur les vaccins, nous avons réalisé un questionnaire, distribué dans 2 maternités de l’Indre et Loire. Il en ressort que plus de la moitié des cent quarante-neuf personnes interrogées n’ont pas été informées au propos de la vaccination des femmes enceintes. Concernant la vaccination antigrippale, recommandée en France à tous les stades de la grossesse, seulement 12,75 % des femmes ont eu recours à cette vaccination. Toutefois, elles semblent plus sensibilisées à la vaccination contre la coqueluche, près de 70 % de cet échantillon se disent à jour de leur vaccination ou envisagent de se faire vacciner après l’accouchement.</p> <p>Il semble donc indispensable d’améliorer l’information donnée par les professionnels de santé aux femmes enceintes et plus largement aux futurs parents dans le but de promouvoir la vaccination.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :</p> <p>Vaccination, femmes enceintes, grippe, coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B, rougeole, rubéole, varicelle</p>	
<p align="center"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Pr Isabelle DIMIER-POISSON  MEMBRES : Dr Stéphanie GERMON  Dr Josiane CONSTANTIN</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 1 Octobre 2020, Tours</p>	