



Vaccin amaril au cours de la grossesse ou de l'allaitement : que conseiller ?

Imbert P¹, Moulin F², Mornand P¹, Méchai F¹, Rapp C¹

1. Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé

2. Service d'accueil des urgences pédiatriques, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris

Med Trop 2010; **70** : 321-324

RÉSUMÉ • Le vaccin amaril est fabriqué à partir du virus vivant atténué. A ce titre, il est contre-indiqué en cas d'immunodépression et d'utilisation restreinte chez la femme enceinte ou allaitante. Cet article fait le point sur les informations disponibles sur la vaccination anti-amaril pendant la grossesse et l'allaitement maternel, afin de guider la décision du praticien avant un départ en zone d'endémie amarile. Chez la femme enceinte, aucune étude n'a mis en évidence de risque majeur de complications de la vaccination, tant pour la mère que pour l'enfant. Les données sont donc plutôt rassurantes, sous réserve d'effectifs souvent limités. En revanche, un cas récent d'encéphalite vaccinale chez un nourrisson allaité, survenue 8 jours après la primovaccination de sa mère, confirme le danger de la vaccination chez la femme allaitante. Au total, le conseil vaccinal dépend du caractère impératif ou non du voyage. En cas de voyage ne pouvant pas être reporté, il est possible de vacciner une femme enceinte, de préférence au premier trimestre de grossesse où la réponse immunologique semble meilleure, et en dosant les anticorps anti-amarils après l'accouchement. Une femme allaitante peut être vaccinée, mais à la condition de suspendre l'allaitement pendant la phase de virémie post-vaccinale, pour le reprendre au-delà de 10 jours après l'administration du vaccin.

MOTS-CLÉS • Vaccin amaril. Grossesse. Allaitement maternel. Voyageur. Fièvre jaune.

SHOULD YELLOW FEVER VACCINATION BE RECOMMENDED DURING PREGNANCY OR BREASTFEEDING?

ABSTRACT • Yellow fever vaccine is produced from a live attenuated virus that is contraindicated in case of immunodeficiency and subject to restrictions for pregnant or breastfeeding women. The purpose of this review of available information on yellow fever vaccination during pregnancy and breastfeeding is to assist physicians in making recommendations prior to departure to yellow-fever endemic zones. Regarding pregnancy, there is no evidence to support a major risk of yellow-fever-vaccine-related complications in mothers or children. Although this finding is reassuring, it should be underlined that most reported series have been small. Regarding breastfeeding, the risk was recently confirmed by a report describing vaccine-induced encephalitis occurring in an infant 8 days after primary vaccination of the mother. The final decision to vaccinate depends on whether or not the trip can be postponed. If travel is mandatory, vaccination may be recommended in pregnant women preferably during the first trimester since the immunological response appears to be better at that time. Antibody titer should be checked following delivery. During breastfeeding, vaccination may be performed but breastfeeding must be stopped during the postvaccinal viremia phase. Breastfeeding can be resumed after a 10-day period of formula feeding.

KEY WORDS • Yellow fever vaccine. Pregnancy. Breastfeeding. Travelers.

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale transmise par des moustiques de la famille des *Culicidae*, genre *Aedes* surtout (1). Elle sévit dans les régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique latine. La fièvre jaune est actuellement en expansion (figure 1) (2). Rappelons que l'Asie, pour des raisons indéterminées, en est indemne. Dans les zones à risque, la population exposée représente plus de 900 millions d'habitants, parmi lesquels 200 000 sont infectés chaque année, conduisant à 30 000 décès (3).

La clinique de la fièvre jaune est bien connue (1, 3). La maladie évolue en deux phases : la première réalise un syndrome pseudo grippal non spécifique, comportant toutefois des myalgies intenses, lombaires notamment. La plupart des malades guérissent en quelques jours.

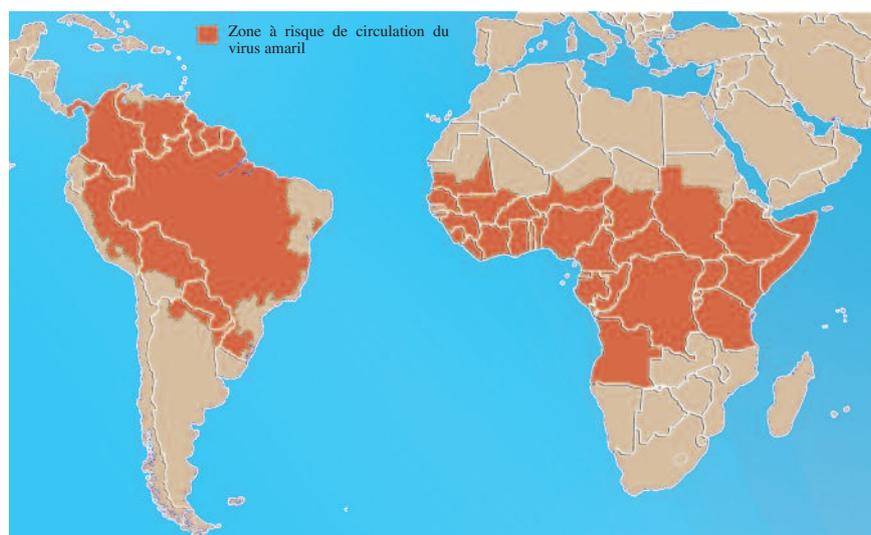


Figure 1. Situation de la fièvre jaune en 2010 (2).

• Correspondance : patrick.imbert@santarm.fr

• Article reçu le 30/06/2010, définitivement accepté le 20/07/2010

Mais environ 15 % des patients présentent après une accalmie une deuxième phase caractérisée par une hépatonéphrite, annonciatrice d'une défaillance multisystémique. A l'ictère fébrile, ayant donné son nom à la maladie, s'ajoutent des signes digestifs, un syndrome hémorragique et une insuffisance rénale, qui aboutissent au décès dans 20 à 60 % des cas. Les survivants guérissent souvent sans séquelle.

Il n'existe aucun traitement curatif. La protection personnelle antivectorielle n'est qu'un appoint au regard de la gravité de la maladie, de sorte que la seule arme préventive est la vaccination (4).

Le vaccin amaril est un vaccin vivant atténué, qui partage avec les autres vaccins viraux vivants des contre-indications chez les immunodéprimés et les nourrissons âgés de moins de 6 mois, et des restrictions d'emploi chez les femmes enceintes ou allaitantes.

La grossesse réalise par elle-même un état d'immunodépression physiologique qui permet une tolérance immunologique du fœtus. Elle expose d'une part à une moins bonne efficacité vaccinale, mais aussi à un risque théorique de complications de ce vaccin vivant chez la mère et chez son enfant.

En cas d'allaitement maternel, le passage du virus vaccinal dans le lait est théoriquement possible, comportant un risque de contamination par voie digestive de l'enfant nourri au sein.

Dans ces deux situations, se pose donc une double interrogation : le vaccin est-il dangereux ? Est-il efficace ? Cet article a pour but de faire le point sur les risques et sur l'efficacité du vaccin amaril chez la femme enceinte ou allaitante, à la lumière notamment de certaines données récentes.

Quel est le risque de fièvre jaune encouru par le voyageur ?

Chaque année, 9 millions de voyageurs originaires de pays indemnes se rendent dans un pays d'endémie, parmi lesquels 3 millions vont dans des régions à risque de transmission de la fièvre jaune (5).

Bien que la proportion de vaccinés parmi les voyageurs soit faible (10-30 % aux Etats-Unis), les cas de fièvre jaune d'importation sont rares. En 40 ans, 11 cas ont été rapportés chez des touristes issus d'un pays non endémique, dont 10 étaient non vaccinés et sont décédés, et 1 était vacciné et a guéri (tableau 1) (1, 6-8). Récemment, trois cas ont

Tableau 1. Cas de fièvre jaune rapportés chez des touristes depuis les années 70 (1, 6-8).

Année	Age	Sexe	Pays de résidence	Pays visité	Évolution
1979	42	M	France	Sénégal	Décès
1979	25	M	France	Sénégal	Décès
1985	27	F	Pays-Bas	Guinée Bissau, Gambie, Sénégal	Décès
1988*	37	F	Espagne	Niger, Mali, Burkina Faso, Mauritanie	Favorable
1996	53	M	Suisse	Brésil	Décès
1996	42	M	Royaume-Uni	Brésil	Décès
1997		M	Etats-Unis	Brésil	Décès
1999	40	M	Allemagne	Côte d'Ivoire	Décès
1999	48	M	Etats-Unis	Venezuela	Décès
2001	47	F	Belgique	Gambie	Décès
2002	47	M	Etats-Unis	Brésil	Décès

* seul voyageur vacciné avant le départ parmi les 11 cas rapportés.

été observés dans une famille brésilienne ayant voyagé dans une zone à risque de leur pays. Aucun n'a eu d'ictère et tous ont survécu (9). Ces trois cas montrent que la fièvre jaune doit être évoquée devant une fièvre survenant chez un voyageur non vacciné, pendant ou au décours immédiat d'un voyage en zone d'endémie. Ils suggèrent que l'incidence de la fièvre jaune chez le voyageur pourrait être sous-estimée.

Le risque de contracter la fièvre jaune dépend du lieu de séjour (risque plus élevé en Afrique, en forêt), de la saison (saison des pluies), de la durée d'exposition et des activités. Pour un séjour de 2 semaines en zone d'endémie, les risques de maladie et de décès pour un voyageur non vacciné sont estimés respectivement à 50 pour 100 000 et 10 pour 100 000 en Afrique, et de 5 pour 100 000 et 1 pour 100 000 en Amérique du Sud (5).

Ainsi la létalité élevée de la fièvre jaune confirme la nécessité de vacciner tout voyageur se rendant en zone d'endémie, même en l'absence d'obligation administrative.

Quels risques comporte l'administration du vaccin amaril à une femme enceinte ?

La sécurité de la vaccination anti-amarile effectuée pendant la grossesse n'a bien sûr jamais été évaluée dans des essais cliniques prospectifs à grande échelle. Néanmoins, plusieurs travaux rétrospectifs et des suivis de cohortes ont permis de mieux cerner les dangers réels du vaccin pour la mère et son fœtus.

Travaux en zone d'endémie

Au Nigéria, lors d'une épidémie de fièvre jaune en 1986-1987, 101 femmes

ayant reçu le vaccin amaril 17 D alors qu'elles étaient enceintes (4 % au 1^{er} trimestre, 7,9 % au 2^e trimestre et 88,1 % au 3^e trimestre), par méconnaissance de la grossesse ou pour être protégées de la maladie, ont été suivies de façon prospective (10). L'inclusion d'une majorité de femmes vaccinées au dernier trimestre ne permet pas d'étudier le risque d'avortement. En revanche, cette étude relève l'absence d'excès de décès maternels ou périnataux chez les vaccinées, et l'absence de syndrome malformatif lié au vaccin. Enfin, aucun nouveau-né n'avait d'IgM sériques contre le virus amaril, témoignant de l'absence de contamination fœtale.

A Trinidad, lors d'une vaccination de masse en 1993, 41 nouveau-nés de mères vaccinées pendant la grossesse ont été testés à la naissance. Seul un enfant, asymptomatique et né au terme d'une grossesse normale, avait des IgM et des anticorps neutralisants contre le virus amaril, indiquant une contamination in utero sans conséquence pathologique (11).

Une étude brésilienne réalisée en 1993 après une campagne de vaccination anti-amarile a comparé les taux d'avortements spontanés chez les femmes vaccinées par inadvertance en début de grossesse (n=39) et chez les non vaccinées (n=74). La prévalence était plus élevée chez les femmes vaccinées que chez les femmes non vaccinées, mais de façon non significative (OR ajusté : 2,29, IC 95 % : 0,65-8,03, p=0,20) (12). Cette différence n'a d'ailleurs pas été confirmée par d'autres études.

Au Brésil, 480 femmes vaccinées par inadvertance en début de grossesse lors d'une campagne de vaccination anti-amarile en 2000 ont été surveillées jusqu'à un an après l'accouchement (13). Les taux d'avortements spontanés, d'accouchement prématuré, d'enfants mort-nés, et de malformations majeures étaient similaires à ceux constatés pour l'ensemble des grossesses de l'Etat de

Sao Paulo. Aucun nouveau-né n'avait d'IgM sériques ou de PCR positive à la naissance. A 1 an, 7% des nourrissons avaient encore une sérologie positive en Ig G, faisant discuter une clairance retardée des anticorps maternels (obtenue habituellement à 6-9 mois) ou une infection d'origine vaccinale sans traduction clinique. Tous avaient un développement neurologique normal.

Chez 304 autres enfants de mères vaccinées au cours de la même campagne de vaccination, des auteurs ont recherché l'incidence des malformations (14). Le taux de malformations majeures (3,3%) était comparable à celui de la population générale. Seules des anomalies cutanées mineures (naevus pigmentaire), non repérées dans les études antérieures, étaient plus fréquentes chez les enfants de mère vaccinée. Ceci suggère l'intérêt d'une surveillance dermatologique attentive dans les évaluations futures.

Par ailleurs, aucun travail n'a signalé, pour la femme enceinte elle-même, d'effet indésirable grave du vaccin contre la fièvre jaune effectuée pendant la grossesse.

Travaux chez la femme enceinte voyageuse

Deux études ont recherché les effets indésirables de la vaccination anti-amaril effectuée chez la femme enceinte avant un voyage, par méconnaissance de la maladie. Une enquête prospective internationale sur les conséquences d'une vaccination au cours du premier trimestre a analysé 74 grossesses. Le taux d'avortements spontanés (12%) et de malformations (3,4%) était comparable aux taux attendus en population générale, respectivement 14-19% et 3-4% (15). Dans un autre travail consacré à l'ensemble des vaccinations chez la femme enceinte voyageuse, aucune conséquence défavorable sur l'issue de la grossesse et sur le développement psychomoteur de l'enfant à long terme n'a été observée. Mais l'effectif limité des femmes vaccinées contre la fièvre jaune (n=6) dans cette étude ne permet pas de conclusion (16).

Quelle est l'efficacité du vaccin amaril chez la femme enceinte ?

Les données de la littérature sont pauvres et discordantes. De l'ensemble des études citées, seules deux ont étudié la réponse immunologique du vaccin amaril chez les mères.

Dans l'étude nigériane, le taux moyen de séroconversion n'était que de 38,6% parmi 101 femmes enceintes vaccinées, mais il faut noter que seules 4% d'entre-elles l'avaient été au premier trimestre de leur grossesse (10).

A l'opposé, dans le travail de Suzano qui concernait des brésiliennes vaccinées par inadvertance en début de grossesse (en moyenne, à 5,7 semaines d'aménorrhée [5,2-6,2]), 98,2% des femmes avaient un taux d'IgG protecteur six semaines après la vaccination. Néanmoins, l'absence de sérologie prévacinale ne permet pas d'affirmer avec certitude la séroconversion (13).

Plusieurs explications ont été avancées pour comprendre les différences de résultats entre ces deux études (17) : (1) des statuts nutritionnels différents entre les deux populations, l'une africaine et l'autre sud-américaine ; (2) des souches vaccinales différentes dans les deux études (au Nigeria, souche 17 D, Institut Pasteur de Paris, France, et au Brésil, souche 17 DD, Oswaldo Cruz Institute, Brésil) ; (3) et surtout, le stade de grossesse où le vaccin a été administré (5). En effet, dans l'étude africaine, les femmes ont été vaccinées essentiellement en fin de grossesse (10), à l'opposé des femmes brésiliennes vaccinées en début de grossesse (13), à une période où les modifications immunitaires induites par la grossesse ne sont pas encore effectives.

Enfin, il faut noter qu'aucune des études citées ne signale de fièvre jaune chez les femmes enceintes vaccinées, ce qui suggère une protection vaccinale efficace contre la maladie.

Quel est le risque du vaccin au cours de l'allaitement ?

Jusqu'en 2010, il n'y avait pas de donnée sur l'éventuelle excrétion du virus amaril vivant atténué par le lait maternel, ni sur la survenue d'effets indésirables ou d'une transmission mère-enfant après l'administration du virus vaccinal au cours de l'allaitement.

Ainsi, les experts autorisaient la vaccination de la femme allaitante devant se rendre en zone d'endémie, considérant que le risque de maladie, bien réel, l'emportait sur le risque théorique de complication vaccinale (4).

Mais dernièrement, au Brésil, une encéphalite vaccinale a été rapportée chez un nouveau-né de 3 semaines nourri au sein, dont la mère avait été primovaccinée 8 jours

auparavant par le vaccin amaril 17 DD (18). Le diagnostic a été confirmé par la détection du virus vaccinal 17 DD dans le LCR par RT-PCR. L'enfant a guéri sans séquelle apparente avec 6 mois de recul. Ce premier cas d'encéphalite due au virus vaccinal transmis par le lait maternel confirme la réalité de cette voie de transmission, et remet en question l'autorisation de vacciner une femme allaitante.

En résumé, quel est le rapport bénéfice/risque dans ces deux situations ?

Synthèse - Propositions

• *Le libellé de l'Autorisation de Mise sur Marché du Stamaril®*, vaccin dérivé de la souche 17 D utilisé en France, stipule que « bien qu'il n'y ait aucun cas de transmission du virus vaccinal des femmes allaitantes aux nourrissons, ce vaccin ne doit pas être administré chez ces dernières, sauf si la vaccination ne peut être évitée ».

• *Selon les recommandations françaises actuelles*, « le vaccin est déconseillé pendant toute la durée de la grossesse. Cependant, en raison de la gravité de la maladie, la vaccination contre la fièvre jaune est justifiée pendant la grossesse, si le voyage dans une zone d'endémie amarile ne peut être différé ». Il n'est pas fait mention d'une restriction d'indication pour la femme allaitante (2).

• *Les dernières recommandations du CDC pour les voyageurs sont les suivantes* (5) :

- pour la femme enceinte : « For pregnant women, if travel is unavoidable and the vaccination risks are felt to outweigh the risks of YF exposure, these women should be excused from immunization and, if applicable, issued a medical waiver to fulfill international health regulations. Pregnant women who must travel to areas where the risk of yellow fever infection is high should be vaccinated, and their infants should be monitored after birth for evidence of congenital infection and other possible adverse effects resulting from yellow fever vaccination » ;

- pour la femme allaitante : « It is recommended that vaccination of nursing mothers should be avoided. However, when travel of nursing mothers to high-risk yellow fever-endemic areas cannot be avoided or postponed, these women should be vaccinated » ;

A l'issue de ce travail, nous faisons les propositions suivantes :

- pour une femme enceinte : en cas de voyage impératif, il est possible de la

vacciner, l'idéal étant d'effectuer la vaccination au premier trimestre de la grossesse. En effet, les données rapportées dans la littérature sont suffisamment rassurantes pour ne pas craindre un risque d'effet indésirable grave pour la mère ou pour l'enfant. Une information de l'équipe obstétricale devra être faite, pour que soient effectuées chez le nouveau né une évaluation clinique attentive, notamment neurologique et dermatologique, et une sérologie à la recherche d'IgM antiamariles. Enfin, à l'issue de la grossesse, il faudra contrôler la séroconversion de la

mère (1, 5). Ultérieurement l'éveil psychomoteur du nourrisson sera surveillé attentivement lors des examens systématiques ;

- pour une femme allaitante, il apparaît désormais prudent de ne pas recommander la vaccination antiamarile. Il faut si possible différer le départ en zone d'endémie jusqu'à l'âge minimum où le nourrisson pourra recevoir lui-même le vaccin (6 mois). Néanmoins, si le voyage est impératif vers une zone à haut risque, la vaccination peut être effectuée après avoir bien évalué et expliqué le rapport bénéfice/risque. Comme

le conseille le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), la mère devra alors suspendre l'allaitement pendant 10 jours, puis pourra le reprendre après la phase de virémie vaccinale (19).

Au total, les données sur la vaccination antiamarile de la femme enceinte ou allaitante sont encore peu nombreuses, d'où la nécessité d'un examen rigoureux des indications au cas par cas. Il serait intéressant de faire un recueil national, voire international, de toutes les vaccinations antiamariles effectuées dans ces deux situations, pour faire progresser les connaissances dans ce domaine. ■

RÉFÉRENCES

1. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS *et al.* Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002 ; 51 (RR-17) : 1-11.
2. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2010. *BEH* 2010 ; n° 21-22 : 225-48. Disponible à http://www.invs.sante.fr/beh/2010/21_22/index.htm (accès le 12/06/10).
3. OMS. Aide-mémoire sur la fièvre jaune (révisé en décembre 2009). *REH* 2010 ; 4 : 33-6.
4. Barnett ED. Yellow fever; epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 850-6.
5. Gershman M, Schroeder B, Staples JE. Yellow fever. In *Traveler's health : Yellow book 2010*. Disponible à <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/yellow-fever.aspx>. (Accès le 12/06/10).
6. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1369-78.
7. Colebunders R, Mariage JL, Coche JC, Pirenne B, Kempinaire S, Hantson P *et al.* A Belgian traveler who acquired yellow fever in The Gambia. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : e113-6.
8. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Fatal yellow fever in a traveler returning from Amazonas, Brazil, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002 ; 51 : 324-5.
9. Chaves TS, Vasconcelos MJ, Fihlo NO, Alves JR. Yellow fever in a Brazilian family returning from vacation in an endemic area : relevant clinical features and epidemiological issues. *J Travel Med* 2009 ; 16 : 433-5.
10. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X *et al.* Yellow fever vaccination and pregnancy : a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 337-9.
11. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 1520-3.
12. Nishioka Sde A, Nunes-Araújo FR, Pires WP, Silva FA, Costa HL. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Trop Med Int Health* 1998 ; 3 : 29-33.
13. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papiordanou PM ; Campinas Group on Yellow Fever Immunization during Pregnancy. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006 ; 24 : 1421-6.
14. Cavalcanti DP, Salomão MA, Lopez-Camelo J ; Campinas Group on Yellow Fever Immunization during Pregnancy. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Trop Med Int Health* 2007 ; 12 : 833-7.
15. Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine* 1999 ; 17 : 283-5.
16. D'Acremont V, Tremblay S, Genton B. Impact of vaccines given during pregnancy on the offspring of women consulting a travel clinic: a longitudinal study. *J Travel Med* 2008 ; 15 : 77-81.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding-Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 ; 59 : 130-2.
18. Bruyand M, Receveur MC, Pistone T, Verdière CH, Thiebaud R, Malvy D. Vaccination contre la fièvre jaune en dehors des sujets immunocompétents. *Med Mal Infect* 2008 ; 38 : 524-32.
19. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (avis du 07 avril 2010). Disponible à http://lecrat.org/articleSearch.php?id_groupe=17 (accès le 12/06/10).



Soir sur Gorée © Michel R