



Hôpital
Armand-Trousseau
AP-HP



MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

The poster is divided into two main sections. The left section is light blue and contains the Spilf logo (a circular emblem with 'SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE' and 'DE LANGUE FRANÇAISE' around the word 'Spilf') and the address: 'ESPACE CHAPTAL, 25 Rue Chaptal, 75009 - PARIS'. The right section is teal and contains the event title 'JOURNÉE DU GROUPE VACCINATION PRÉVENTION DE LA SPILF', the date 'VENDREDI 12 MAI 2023', and the word 'PROGRAMME'. Below this, it states 'A l'occasion de la recommandation sur la vaccination coqueluche pendant la grossesse'.

JOURNÉE DU GROUPE VACCINATION
PRÉVENTION DE LA SPILF

VENDREDI 12 MAI 2023
PROGRAMME

A l'occasion de la recommandation sur la vaccination
coqueluche pendant la grossesse

Vaccination coqueluche de la femme
enceinte : intérêt & impact

Emmanuel Grimprel



Hôpital
Armand-Trousseau
AP-HP



MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

Pr. Emmanuel Grimprel
Sorbonne Université, France
CHU Armand-Trousseau,
APHP, Paris, France

- Liens d'intérêt potentiels déclarés : aucun
- Déclaration Publique d'Intérêts (DPI) consultable sur :
<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>
- Membre de la Commission Technique des Vaccinations (HAS)

Quelle stratégie de prévention de la coqueluche ?



- Maladie respiratoire très contagieuse ($R_0 = 15$)
- Touche tous les âges de la vie, gravité extrême chez le jeune nourrisson
- Maladie immunisante, mais durée de protection limitée (5 -10 ans)
- Maladie infectieuse bactérienne, non invasive, toxinique
- Vaccins d'efficacité variable : **protection individuelle, mais limitée en durée (5 ans)**
- **Impact sur la transmission variable et limité en durée**

Quelle stratégie de prévention de la coqueluche ?



- Maladie respiratoire très contagieuse ($R_0 = 15$)
- Touche tous les âges de la vie, gravité extrême chez le jeune nourrisson
- Maladie immunisante, mais durée de protection limitée (5 -10 ans)
- Maladie infectieuse bactérienne, non invasive, toxinique
- Vaccins d'efficacité variable : **protection individuelle, mais limitée en durée (5 ans)**
- **Impact sur la transmission variable et limité en durée**

Elimination illusoire : objectifs et cible de la prévention ?

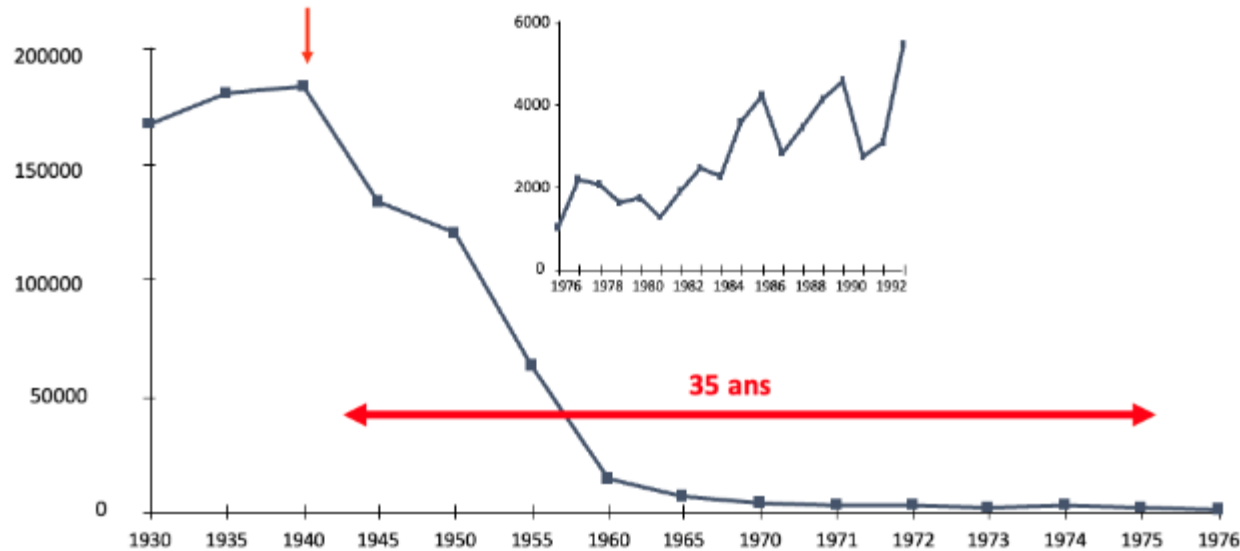
Historique de la vaccination coquelucheuse dans le monde

- Initiée aux USA (1940), vaccin à germes entiers efficaces
- Extension secondaire aux pays développés (**France 1959/1966**)
- **Années 70 : vaccins à germes entiers mis en cause**
 - Tolérance (mort subite nourrisson, complications neurologiques)
 - Efficacité et difficultés de fabrication industrielle
- **Vaccins acellulaires remplacent les vaccins entiers (France 1998 à 2006)**
- Développement des **multi-combinaisons vaccinales**, tétra -> hexavalente (**effet d'interférence immune**)

Historique de la vaccination coquelucheuse dans le monde

- **Résurgence de la coqueluche**

Vaccination coqueluche aux USA : 1940-1976



Phénomène identique observé en France années 1990

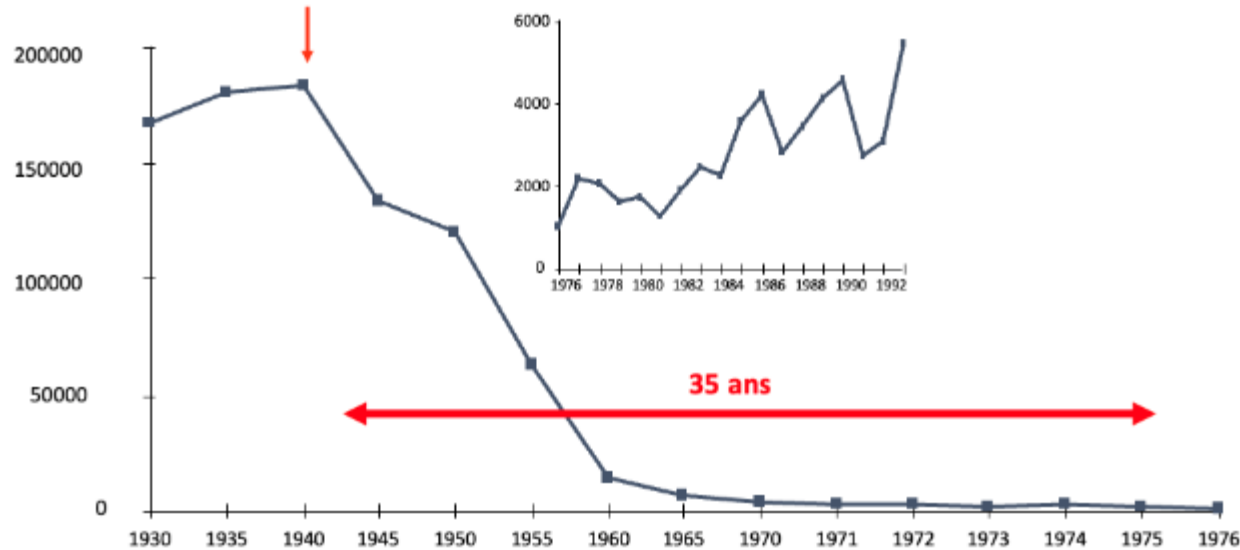
Universel : années 2000)

Explications multiples :
immunité vaccinale de courte durée ++

Historique de la vaccination coquelucheuse dans le monde

- **Résurgence de la coqueluche**

Vaccination coqueluche aux USA : 1940-1976



Phénomène identique observé en France années 1990

Universel : années 2000)

Explications multiples :
immunité vaccinale de courte durée ++

Modifications des stratégies = rappels et cocooning

Évolution des stratégies vaccinales coqueluche en France

- 1959 : début de la vaccination en France, Vaxicoq monovalent entier
- 1966 : combinaison tétravalente à germes entier : Tetracoq (schéma 3,4,5, 16-18 mois)
- 1986 : avancement **première dose à 2 mois** (schéma 2,3,4, 16-18 mois)
- 1998 : **rappel de l'adolescent à 11-13 ans** ;
- 1999 : renforcement de la CV au rappel
- 1998-2006 : passage progressif des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires chez le nourrisson
- 2004 : **cocooning 1** : vaccination de rappel ciblée
 - adultes en contact professionnel
 - adultes susceptibles de devenir parents
 - à l'occasion d'une grossesse : membres du foyer
- 2008 : **cocooning 2** : rattrapage à 26 ans chez l'adulte
- 2013 : simplification du calendrier : universel **dTcaP à 25 ans**
- 2013 : **réduction de la primovaccination à 2 doses** (2,4,11 mois)

Limites de ces stratégies

- **Définition de la cible du rappel : qui contamine le jeune nourrisson ?**
 - Initialement les parents, notamment la maman
 - Puis la fratrie (impact de la CV et des vaccins)
 - Et le reste de l'entourage : grands-parents, nounou, baby-sitteuse, amis...
- **Couverture vaccinale :**
 - Difficile à obtenir dans une cible aussi élargie et notamment adulte
- **Nombre et fréquence de rappels ?**
 - Tous les 5 ans ?
- **Efficacité finale réduite sur le terrain**
 - Maximum 50%
- **Rapport coût-efficacité élevé***
 - NTT : 1 décès = 1 million ; 1 séjour en USI = 100.000 ; 1 hospitalisation = 10.000

*Skowronski et al. CID 2011

Limites de ces stratégies

- **Définition de la cible du rappel : qui contamine le jeune nourrisson ?**
 - Initialement les parents, notamment la maman
 - Puis la fratrie (impact de la CV et des vaccins)
 - Et le reste de l'entourage : grands-parents, nounou, baby-sitteuse, amis...
- **Couverture vaccinale :**
 - Difficile à obtenir dans une cible aussi élargie et notamment adulte
- **Nombre et fréquence de rappels ?**
 - Tous les 5 ans ?
- **Efficacité finale réduite sur le terrain**
 - Maximum 50%
- **Rapport coût-efficacité élevé**

Intérêt de la vaccination per-partum ?

Le concept de vaccination per-partum

- Protéger la future maman et donc protéger indirectement le nouveau-né (cocooning).
- Mais surtout protéger **directement la vraie cible** : le nouveau-né et le jeune nourrisson par les anticorps maternels transmis.
- Et **contre n'importe quel contamineur**, même la fratrie, la baby-sitteuse, les grand-parents...
- En attendant la protection vaccinale directe qui doit demeurer précoce (2 mois)...
- Cible réduite

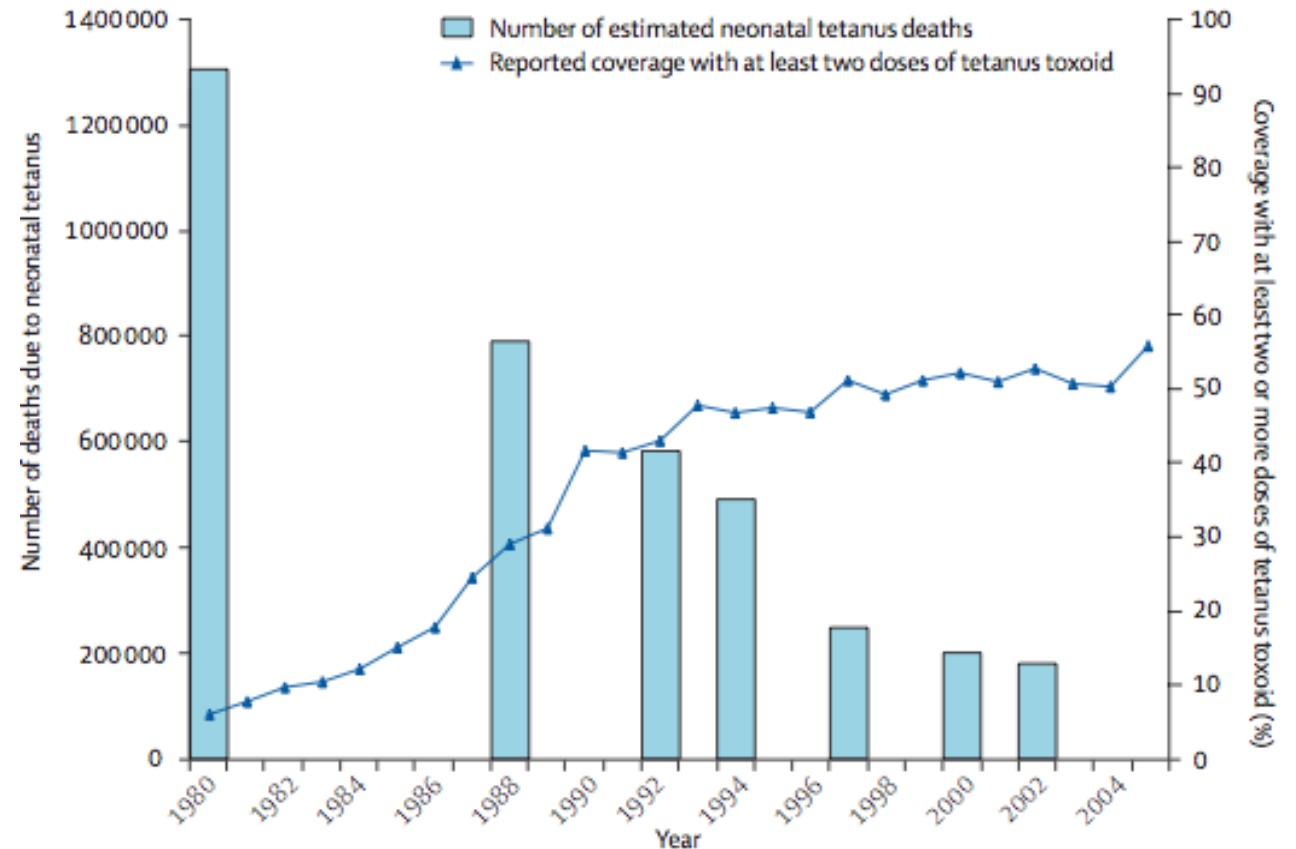
Le concept de vaccination de la femme enceinte et de la protection du nouveau-né est ancien

1879 : Vaccin variole

1938 : Vaccin coquelucheux
entier

1961 : Vaccin tétanos et
prévention du tétanos néonatal

2012 : Vaccin grippe (France)

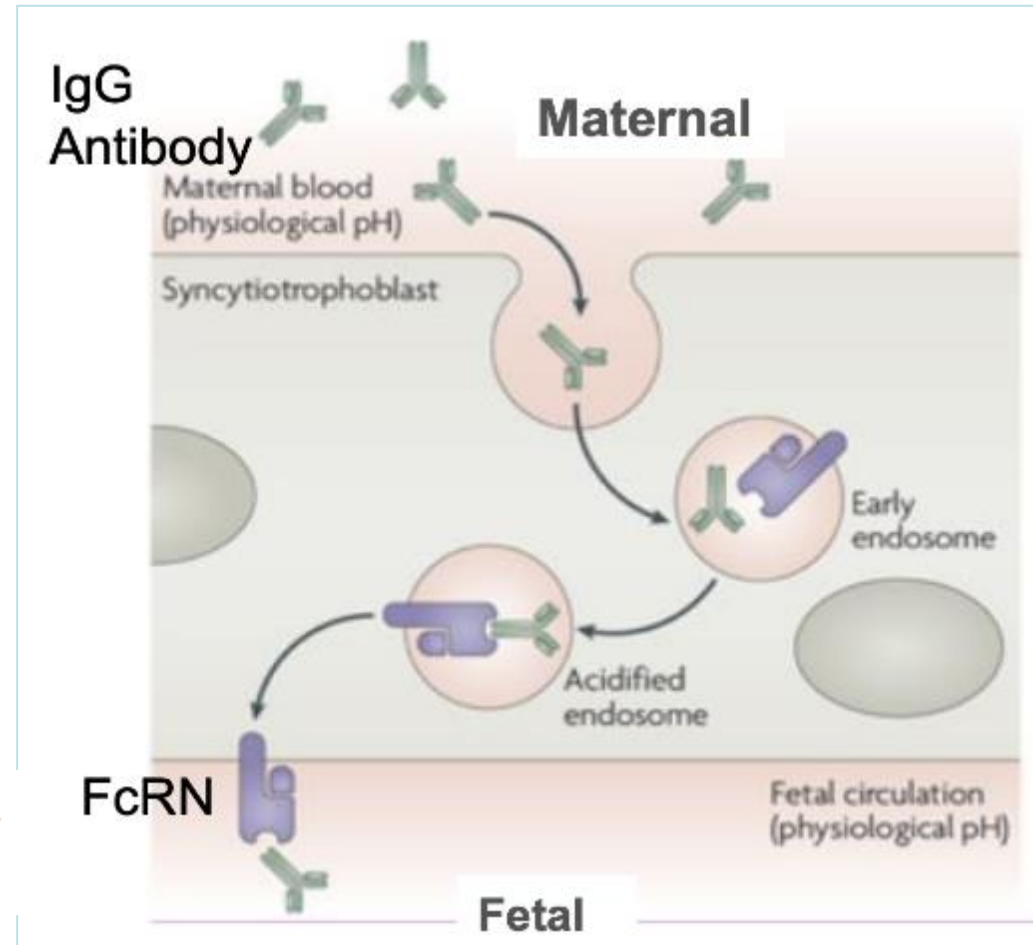


Transfert placentaire des anticorps

Les IgG maternelles sont activement transférée à travers le placenta via les récepteurs (FcRn) des cellules syncytiotrophoblastes dans les villosités chorionales.

<https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43618/title/The-Prescient-Placenta/>

<https://www.quora.com/Why-do-IgG-antibodies-cross-through-the-placenta>



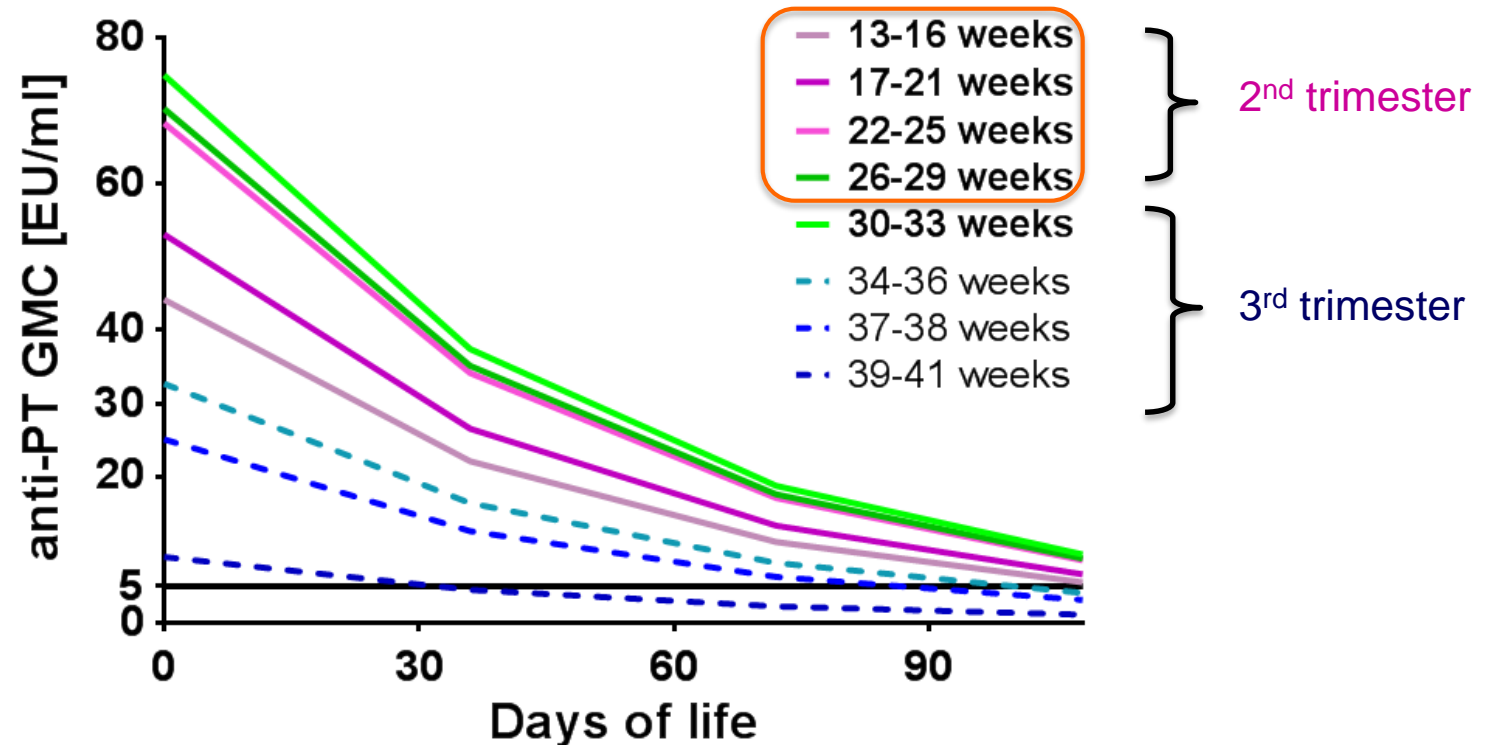
Transfert placentaire des anticorps

- Transport **actif** [1] = IgG ; **augmente pendant la gestation**
 - Les concentrations d'IgG fœtales sont très basses en début de grossesse et dépassent les concentrations maternelles après la 35^{ème} semaine [2] ;
 - Le transfert des IgG commence à la 16^{ème} semaine mais la majeure partie du transfert est effectuée pendant les 4 dernières semaines d'une grossesse conduite au terme ;
 - Les IgG1 sont activement transportées avec un ratio fœtus/mère de 1.8:1 ;
 - Les IgG 2 à 4 ont des taux au cordon comparables aux taux maternels [3-5].
- Pas de transfert des IgA, IgM et IgE.

1. Kohler Peet al. Nature 1966 ; 210 : 1070-1. ; 2. Palfi M, Selbing A. Am J Reprod Immunol 1998 ; 39 : 24-6. ; 3. Saji F, et al. Rev Reprod 1999 ; 4 : 81-9. ; 4. Malek A, et al. Am J Reprod Immunol 1994 ; 32 :8-14. ; 5. Simister NE. Vaccine 2003 ; 21 : 3365-9.

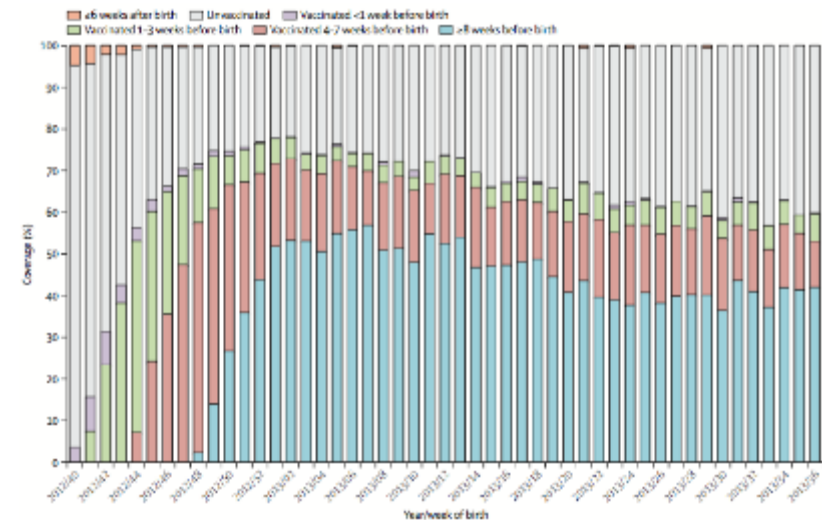
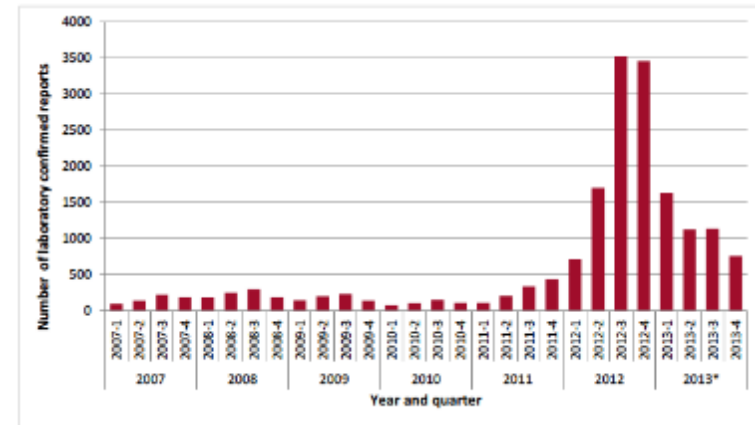
Meilleur transfert d'anticorps lorsque la vaccination a été effectuée plus tôt

- Vacciner au T2 induit des taux d'Ac chez l'enfant > qu'au T3
- Pas de corrélation directe entre le taux d'Ac de la mère et les taux chez l'enfant.
- Ce qui compte, c'est le pic pendant la période de transfert et la durée du transfert (transfert actif => AUC).



Vaccination coqueluche de la femme enceinte : Expérience du Royaume-Uni

- Pic épidémique en 2011 ; augmentation en 2012 des cas chez le jeune nourrisson et des décès (<3 mois).
- Septembre 2012 : programme de vaccination des femmes enceintes mis en place (temporaire) : dTcaP ; 28-33 SA.
- Couverture vaccinale élevée rapidement obtenue



Données d'efficacité

	Percentage of cases vaccinated	Average matched coverage*†	Vaccine effectiveness‡
Infants <3 months of age			
Vaccination at least 7 days before birth	15% (12/82)§	62%	91% (84 to 95)
Vaccination at least 7 days before birth with coverage reduced by a relative 20%	15% (12/82)§	49%	84% (71 to 93)
Infants <3 months of age by timing of maternal immunisation			
Vaccination at least 28 days before birth	14% (10/69)¶	63%	91% (83 to 95)
Vaccination 7–27 days before birth	3% (2/72)	19%	91% (70 to 96)
Vaccination 0–6 days before or 1–13 days after birth	3% (2/68)**	5%	38% (-95 to 80)
Infants <2 months of age			
Vaccination at least 7 days before birth	15% (11/71)	61%	90% (82 to 95)
Vaccination at least 7 days before birth with coverage reduced by a relative 20%	15% (11/71)	49%	82% (67 to 90)

Données plus récentes d'efficacité en vie réelle

- Réduction de l'incidence de la coqueluche chez < 3 mois :
 - 78% (OR = 0,22 [IC 95 %: 0,14-0,33])
- Réduction des hospitalisations pour coqueluche chez < 2 mois :
 - entre 58,3 % [IC 95 %: 14,9 -79,6] et 84,3 % [IC 95 % 26,1-96,7]
- Réduction de la mortalité par coqueluche chez < 3 mois:
 - 95 % [IC 95 % : 79 ; 100]

Nguyen HS. Am J Obstet Gynecol 2022;226:52-67.e10. ; Guzman-Holst A. Vaccine 2021;39:2311-8. ; Amirthalingam G, Lancet 2014;384(9953):1521-8. ; Amirthalingam G Clin Infect Dis 2016;63:S236-S43. ; Rowe SL ;Pediatrics 2021;148:e2021051076. ; Winter K, Clin Infect Dis 2017;64(1):9-14. Sancho Uriarte P, Heliyon 2019;5(2):e01207. ; Romanin V, Clin Infect Dis 2020;70:380-7. ; Godoy P, J Infect 2021;83(5):554-8. Quinn HE; Pediatr Infect Dis J 2022;41(3):180-5.

Premières données de tolérance

Table 1| Results of matched cohort analyses of safety of pertussis vaccination in pregnant women. Overall risk of predefined potential adverse events in vaccinated women and all women eligible for vaccination versus historical unvaccinated controls

Event*	Vaccinated v historical unvaccinated controls			All eligible women v unvaccinated controls		
	No (%) events		Incidence rate ratio (95% CI)	No (%) events		Incidence rate ratio (95% CI)
	Vaccinated women (n=6185)	Matched unvaccinated women (n=18 523)		Potentially vaccinated women (n=9735)	Matched unvaccinated women (n=29 165)	
Stillbirth	12 (0.19)	42 (0.23)	0.85 (0.45 to 1.61)	25 (0.26)	61 (0.21)	1.21 (0.76 to 1.92)
Neonatal death (within 7 days)	2 (0.03)	6 (0.03)	1.00 (0.20 to 4.95)	2 (0.02)	6 (0.02)	1.00 (0.20 to 4.95)
Pre-eclampsia/eclampsia	22 (0.36)	54 (0.29)	1.22 (0.74 to 2.01)	34 (0.34)	196 (0.67)	0.52 (0.36 to 0.79)
Placenta praevia	2 (0.03)	15 (0.08)	0.40 (0.09 to 1.75)	4 (0.04)	23 (0.08)	0.52 (0.18 to 1.51)
Intrauterine growth retardation/low birth weight/weight <2500 g	126 (2.04)	311 (1.68)	1.20 (0.98 to 1.48)	217 (2.23)	563 (1.93)	1.15 (0.98 to 1.40)
Caesarean section	1238 (20.02)	3748 (20.22)	0.99 (0.93 to 1.06)	1879 (19.30)	5797 (19.88)	0.97 (0.92 to 1.02)
Premature labour (without delivery)	5 (0.08)	21 (0.11)	0.71 (0.27 to 1.89)	10 (0.10)	16 (0.05)	1.88 (0.85 to 4.13)
Postpartum haemorrhage	59 (0.95)	181 (0.98)	0.98 (0.73 to 1.31)	83 (0.85)	312 (1.07)	0.80 (0.63 to 1.01)

Données étendues de tolérance

Etude (année)	RR ajusté (IC95%)
Hémorragies du post-partum	
Donegan (2014)	0,98 (IC 95% = 0,73-1,31)
Layton (2017)	1,23 (IC 95% = 1,18-1,28)
Griffin (2018)	1,05 (IC 95% = 0,96-1,15)
Chorioamniotites	
Kharbanda (2014)	1,19 (IC 95% = 1,13-1,26)
Berenson (2016)	1,53 (IC 95% = 0,80-2,90)
Layton (2017)	1,11 (IC 95% = 1,07-1,15)
Griffin (2018)	1,10 (IC 95% = 0,70-1,75)



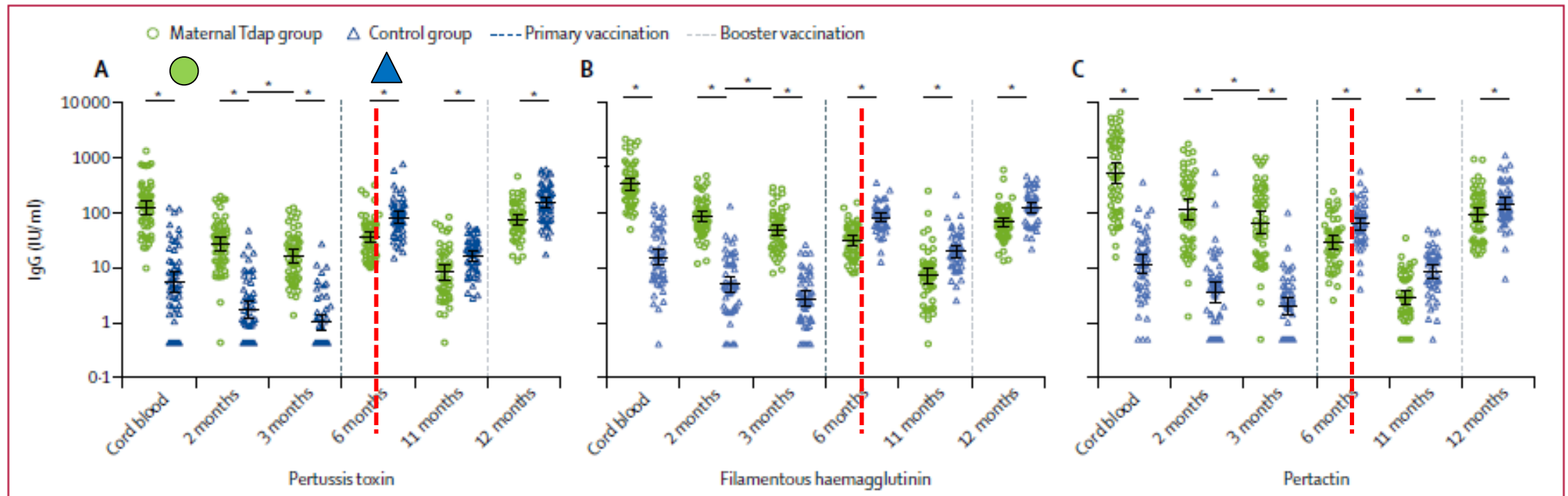
WHO report

Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015—Recommendations

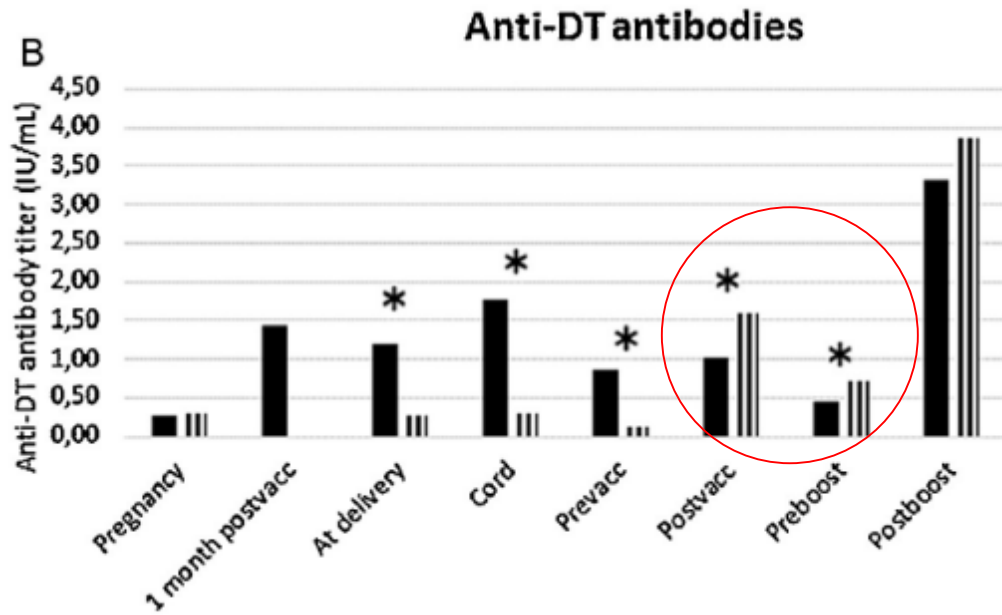
« Vaccination of pregnant women is likely to be the most costeffective additional strategy for preventing disease in infants too young to be vaccinated and appears to be more effective and favourable than cocooning »

Mesure d'impact / AC vaccinaux / nourrisson

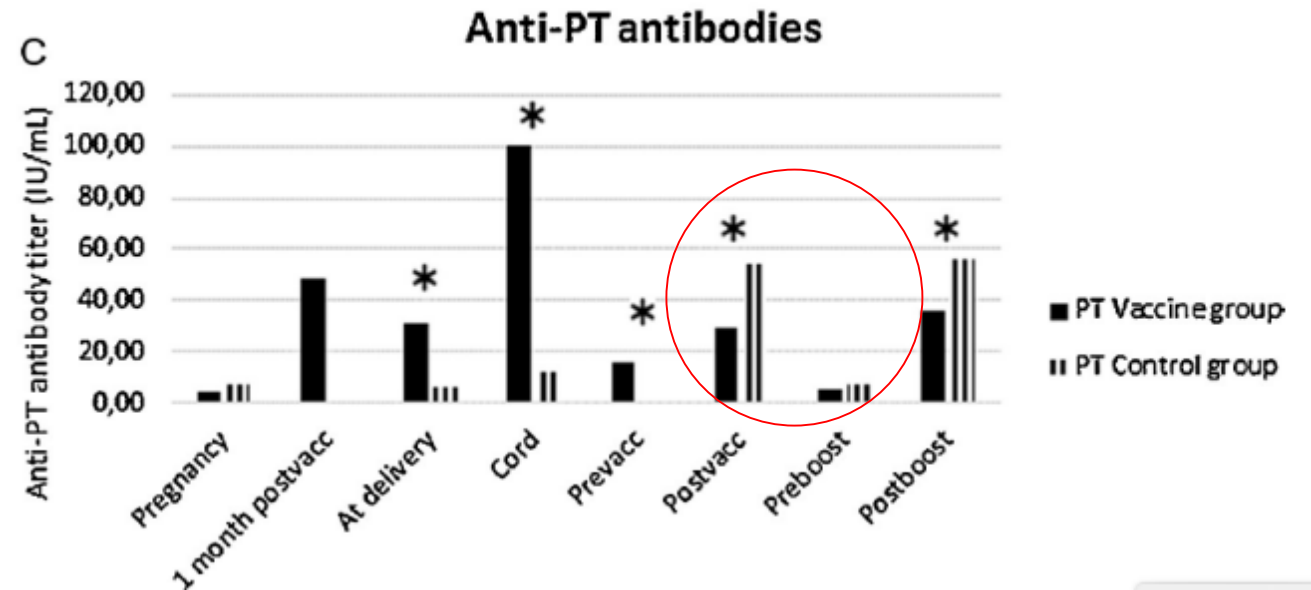
- RCT 118 Femmes enceintes, Pays-Bas
- dTca à 30-32 SA ou après l'accouchement (témoins)
- Enfants vaccinés à 3, 5, 11 mois, prélevés à 0, 2, 3, 6, 11, 12 mois



Interférence immune ou « blunting effect »



Belgique
Schéma PV 2,3,4 mois



Même avec un schéma 2,4,6

Antibodies to primary course of vaccines ending at 6 months of age measured at 13 months of age

Vaccine antigen	Maternal dTpa (n = 146) GMC (95% CI)	No maternal dTpa (n = 165) GMC (95% CI)	Unadjusted GMR (95% CI)	p-value	Adjusted GMR (95% CI)	p-value
Diphtheria ¹	0.06 (0.05, 0.07)	0.11 (0.09, 0.12)	0.54 (0.43, 0.67)	<0.01	0.57 (0.46, 0.70)^{g,h,i,j}	<0.01
Tetanus ¹	0.45 (0.35, 0.58) ³	0.44 (0.34, 0.56) ³	1.03 (0.72, 1.46) ³	0.89 ³	0.98 (0.70, 1.37) ^{3,j}	0.89 ³
PT ¹	12.21 (10.45, 14.26)	24.15 (20.79, 28.06)	0.51 (0.41, 0.63)	<0.01	0.53 (0.43, 0.66)^{g,h,i,j}	<0.01
FHA ¹	14.14 (12.04, 16.62)	25.06 (21.90, 28.68)	0.56 (0.46, 0.70)	<0.01	0.57 (0.47, 0.70)^{d,g,i}	<0.01
PRN ¹	8.94 (7.31, 10.95)	15.85 (13.30, 18.88)	0.56 (0.43, 0.74)	<0.01	0.59 (0.45, 0.76)^{d,i}	<0.01
Hib ²	1.32 (0.78, 2.24) ³	1.03 (0.64, 1.66) ³	1.28 (0.63, 2.60) ³	0.49 ³	1.36 (0.70, 2.64) ^{3,c,h}	0.36 ³
Polio type 1 ¹	9.25 (7.70, 11.10)	13.28 (11.17, 15.78)	0.70 (0.54, 0.89)	<0.01	0.71 (0.56, 0.91)^{g,i,j}	<0.01
Polio type 2 ¹	16.44 (13.48, 20.04)	27.66 (22.75, 33.62)	0.59 (0.45, 0.78)	<0.01	0.61 (0.46, 0.80)^{g,i}	<0.01
Polio type 3 ¹	6.87 (5.50, 8.59)	11.35 (9.41, 13.69)	0.61 (0.45, 0.81)	<0.01	0.61 (0.46, 0.81)^{d,g,i,j}	<0.01
Pn 1 ²	1.03 (0.89, 1.19)	1.31 (1.15, 1.49)	0.79 (0.65, 0.96)	0.02	0.80 (0.67, 0.97)ⁱ	0.02
Pn 3 ²	0.504 (0.44, 0.57)	0.58 (0.51, 0.66)	0.87 (0.72, 1.04)	0.11	0.87 (0.73, 1.03) ⁱ	0.11
Pn 4 ²	0.19 (0.18, 0.22)	0.24 (0.21, 0.27)	0.82 (0.70, 0.95)	<0.01	0.83 (0.72, 0.96)^{b,f,g,i}	0.01
Pn 5 ²	0.80 (0.68, 0.93)	1.05 (0.91, 1.20)	0.76 (0.62, 0.93)	<0.01	0.78 (0.64, 0.95)^{h,i,j}	0.01
Pn 6A ²	0.82 (0.68, 0.97)	1.20 (1.05, 1.38)	0.68 (0.54, 0.85)	<0.01	0.70 (0.57, 0.86)^{h,i}	<0.01
Pn 6B ²	0.42 (0.35, 0.51)	0.62 (0.53, 0.74)	0.68 (0.52, 0.87)	<0.01	0.69 (0.54, 0.88)ⁱ	<0.01
Pn 7F ²	1.69 (1.49, 1.91)	2.06 (1.83, 2.32)	0.82 (0.69, 0.97)	0.02	0.83 (0.70, 0.98)^{a,i,j}	0.03
Pn 9V ²	0.55 (0.48, 0.64)	0.64 (0.56, 0.73)	0.86 (0.71, 1.04)	0.12	0.88 (0.73, 1.06) ^{h,i,j}	0.17
Pn 14 ²	1.02 (0.86, 1.21)	1.08 (0.93, 1.25)	0.94 (0.75, 1.18)	0.62	0.94 (0.75, 1.18) ^{g,h,i,j}	0.59
Pn 18C ²	0.58 (0.51, 0.66)	0.73 (0.64, 0.83)	0.79 (0.66, 0.95)	0.01	0.81 (0.68, 0.97)^{h,i,j}	0.02
Pn 19A ²	0.45 (0.36, 0.57)	0.47 (0.39, 0.56)	0.97 (0.72, 1.29)	0.81	1.00 (0.75, 1.33) ^{i,j}	0.99
Pn 19F ²	2.97 (2.45, 3.61)	3.19 (2.76, 3.70)	0.93 (0.73, 1.18)	0.56	0.96 (0.76, 1.21) ^{h,i,j}	0.73
Pn 23F ²	0.48 (0.39, 0.58)	0.65 (0.54, 0.79)	0.73 (0.56, 0.96)	0.03	0.72 (0.55, 0.94)^{d,e}	0.01

Faut-il craindre un impact de l'effet blunting ?

- Oui, notamment avec nos multi-combinaisons qui ont déjà un effet d'**interférence sur la réponse immune** en primovaccination
- Et dans une dynamique de **réduction des schémas vaccinaux : moins immunogènes**
 - France 2013 : primovaccination précoce à 2 doses hexa et PCV13 (2 & 4 mois)
 - UK : primovaccination à 1 seule dose PCV13 (immunité de groupe)
- Importance de la surveillance épidémiologique (alerte France Hib*)

* <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/rapports-d-activite>

Conclusions

- La vaccination coqueluche per-partum apparaît aujourd'hui comme la meilleure stratégie pour l'objectif fixé et compte tenu des propriétés et des limites des vaccins actuels (multi-combinaisons acellulaires).
- Mais elle est fragile et dépendra principalement de son application en France (couverture vaccinale de la cible, acceptabilité)
- Nécessité de maintenir les autres stratégies dans un premier temps (rappels et cocooning)
- Et d'évaluer son impact

- Une réflexion permanente doit être conduite sur nos schémas vaccinaux et leur adaptation aux évolutions épidémiologiques

Stratégie vaccinale 2023 en France

- **Vaccination précoce du nourrisson**
 - Primovaccination : M2 (8 semaines) -M4-M11 mois
- **Prévention périnatale**
 - **Schéma vaccinal chez la femme enceinte**
 - Une dose de dTcaP à chaque grossesse dès T2 et de préférence entre 20 et 36 SA.
 - A chaque grossesse
 - **Stratégie du cocooning**
 - En l'absence de vaccination de la mère pendant la grossesse
 - **Recommandation professionnelles**
- **Rappels réguliers**
 - chez l'enfant à 6 et 11-13 ans
 - chez les adultes : à l'âge de 25 ans