

Doit-on vacciner contre la coqueluche les femmes enceintes ?

Emmanuel GRIMPREL

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers :
- Liens durables ou permanents :
- Interventions ponctuelles :
- Intérêts indirects :

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : GRIMPREL Emmanuel

Titre : Doit-on vacciner contre la coqueluche la femme enceinte ?

 L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

☐ OUI ☒ NON

☐ OUI ☒ NON

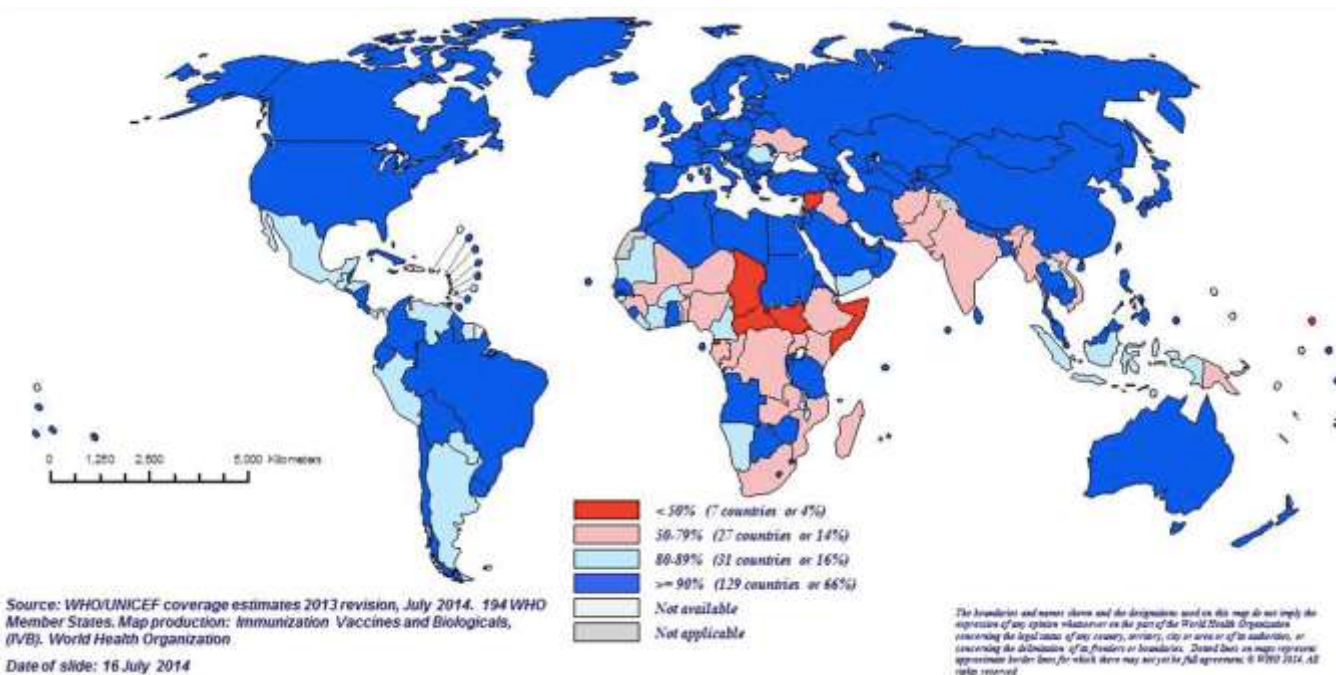
☐ OUI ☒ NON

☐ OUI ☒ NON

La coqueluche dans le monde

- Infection bactérienne endémo-épidémique (cycles 4-5 ans).
- Strictement humaine, à tout âge.
- 16 millions de cas / an, 200.000 décès (jeunes nourrissons et PVD++).
- Vaccination efficace (années 50) mais élimination illusoire ; objectif = « contrôle satisfaisant ».
- Vaccins acellulaires combinés : durée limitée d'efficacité à quelques années (5 ans) => rappels
- Phénomènes de résurgence, nombreux pays, causes multiples
- Stratégies visent la prévention des formes graves des jeunes nourrissons (cible).

Couverture vaccinale : monde 2018



Mortalité par coqueluche

- **Pays en voie de développement sans CV**
 - Apnées, quintes hypoxémiantes, bradycardies
 - Surinfections
 - Dénutrition

Mortalité par coqueluche

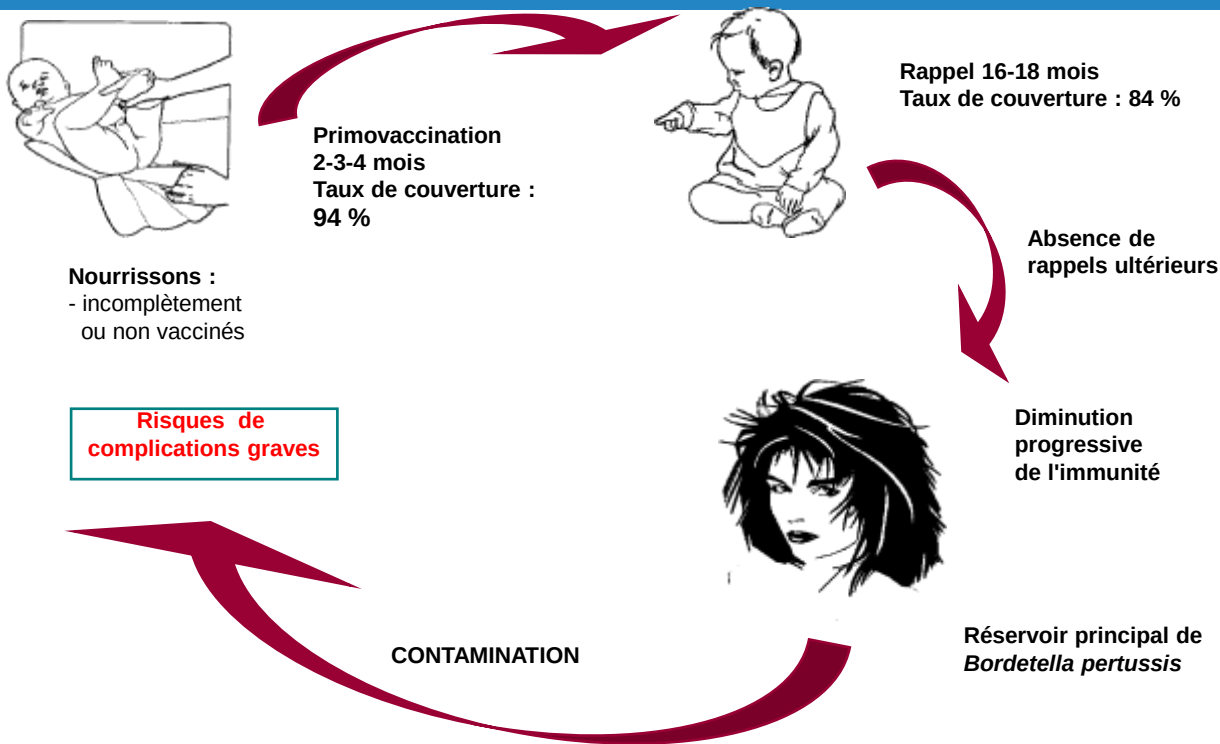
- **Pays en voie de développement sans CV**
 - Apnées, quintes hypoxémiantes, bradycardies
 - Surinfections
 - Dénutrition
- **Pays industrialisés avec CV élevée et nursing**
 - Coqueluche maligne



La problématique...

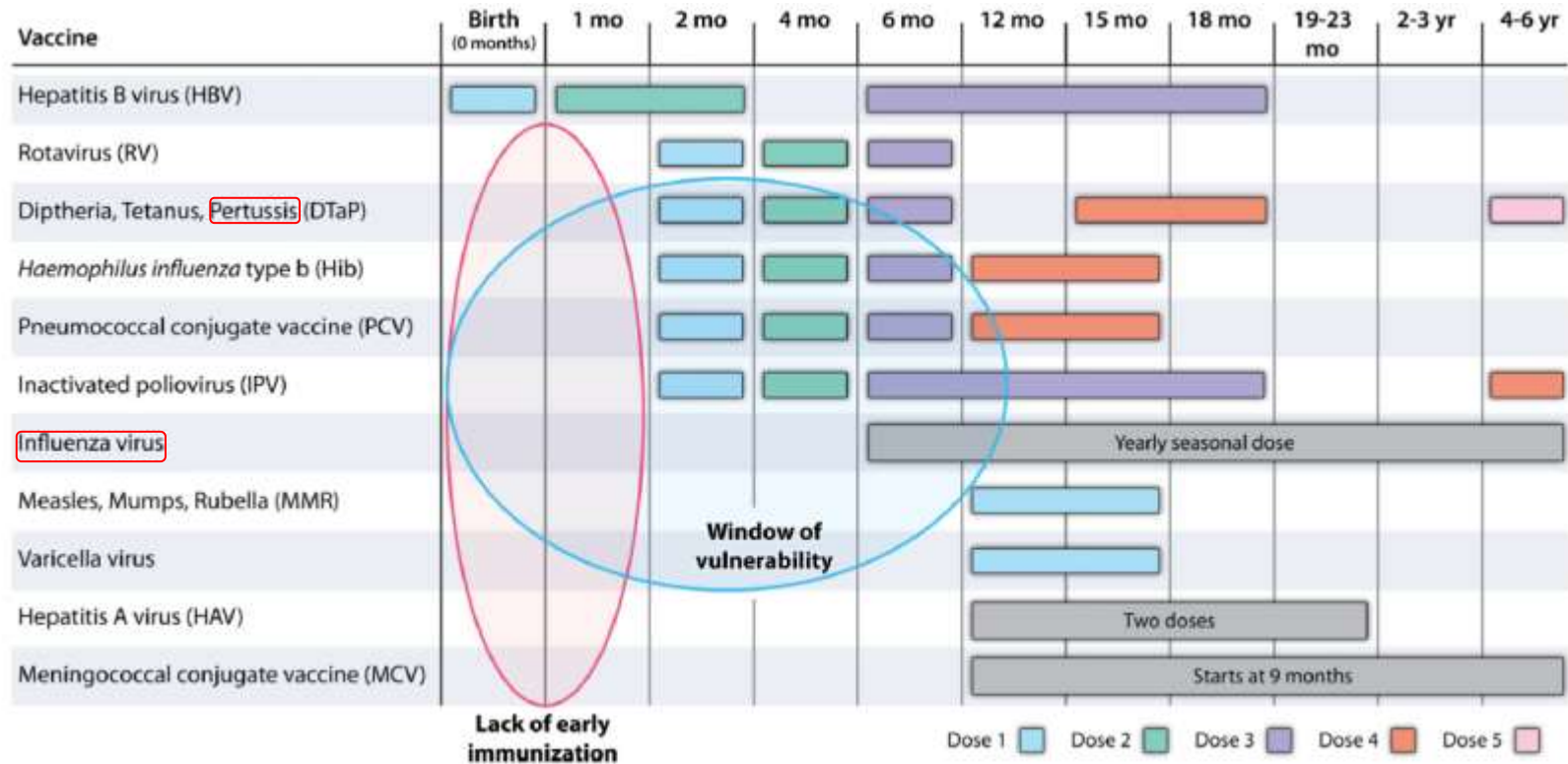
- **Cible = jeune nourrisson (< 3 mois)**
- **Protection directe :**
 - Vaccination précoce à partir de 6 semaines
 - Inefficace plus tôt (combinaisons sous-unitaires)
 - Protection vaccinale :
 - satisfaisante après primovaccination complète (2 à 3 doses : = 5 mois),
 - partielle (« disparition » formes mortelles après 1^{ère} dose = 3 mois)
- **Protection indirecte :**
 - Transmission à partir entourage +/- élargi : parents, fratrie...
 - Vaccination de rappel

Transmission vers le jeune nourrisson



Baron S., Bégue P. Desenclos JC et al. - Evaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-94. BEH ; 1995 ; 19 ; 83-5

Fenêtre de vulnérabilité du jeune nourrisson



Évolution des stratégies en France

- **1986 : avancement de la première dose à 2 mois**
- **1998 : rappel de l'adolescent à 11-13 ans**
- **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 universel à 26 ans chez l'adulte**
- **2013 : simplification du calendrier :**
 - dTcaP universel à 25 ans
 - mais aussi réduction de la primovaccination à 2 doses

Efficacité des stratégies de cocooning ?

- **Expériences positives mais locales, en maternité [1]**
- **Couverture vaccinale coqueluche en population insuffisante [2]**
 - Mères 22% (2009) -> **61%** (2014)
 - Pères 21% (2010) -> **42%** (2013)
- **Contaminateurs : adultes encore majoritaires et **enfants en augmentation** [3] (rôle des vaccins acellulaires ?)**
- **Nombre élevé de sujets adultes à vacciner pour éviter [4]**
 - 1 hospitalisation => 10.000
 - 1 séjour en USI => 100.000
 - 1 décès => 1 million
- **Impact non fermement établi [5-6],**

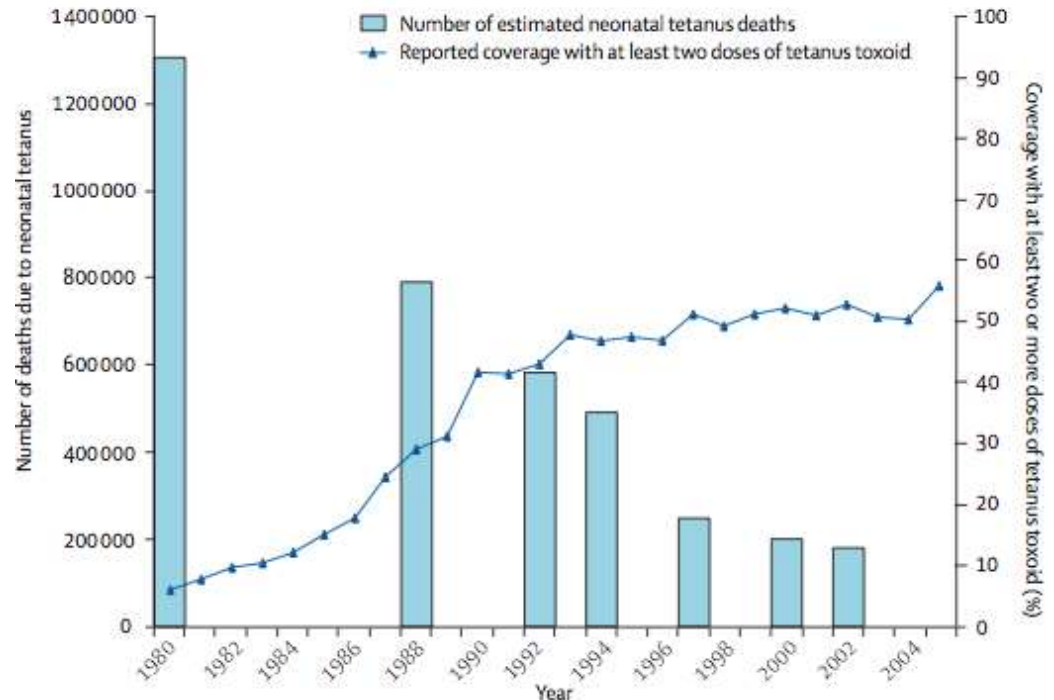
1. Leboucher B et al. Vaccine 2012 ; 30 : 5472–81.
2. Cohen R, et al. Med Mal Inf 2016 ; 46 : 188-93.
3. Tubiana S et al. Pediatr Infect Dis J 2015 ; 34 : 814-20.
4. Skowronski et al. CID 2012.
5. Castagnini LA et al. CID 2012 ;
6. Quinn HE et al. Pediatrics 2014 ; 134 : 713-20.

Vaccination per-partum : un concept ancien

1879 : Vaccin variole

1938 : Vaccin
coquelucheux entier

1961 : Vaccin tétanos et
prévention du tétanos
néonatal



Robert MH et al. Lancet 2007 ; 370 : 1947–59.

Transfert placentaire des anticorps

- Transport actif [1] : concentrations d'IgG fœtales très basses en début de grossesse qui dépassent les concentrations maternelles après la 35^{ème} semaine [2] ;
- Transfert des IgG dès la 16^{ème} semaine ; majeure partie pendant les 4 dernières semaines d'une grossesse conduite au terme ;
- IgG1 activement transportées (ratio fœtus/mère de 1.8:1) ;
- IgG 2 à 4 : taux au cordon comparables aux taux maternels [3-5].

1. Kohler PF, et 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.

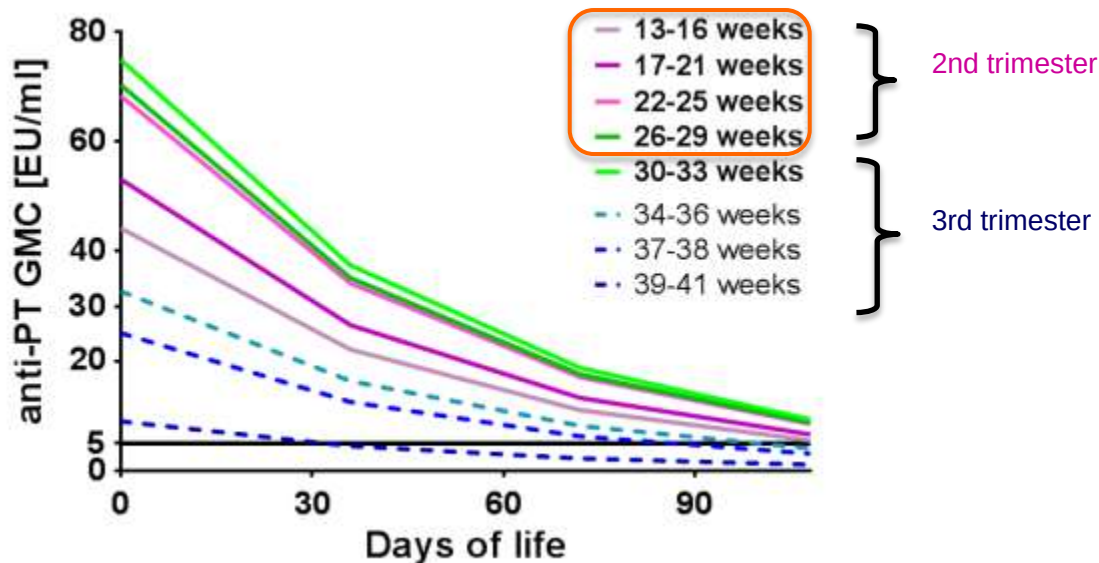
Corrélation AC serum mère-cordon et terme

	Maternal		Cord	
	Anti-PT	Anti-FHA	Anti-PT	Anti-FHA
Preterm	19.39 (1.16–298)	20.26 (3.04–150.6)	13.15 (0.94–165.3)	14.55 (1.06–117)
95% CI	15.47–24.34	16.55–24.8	10.18–17	11.63–18.21
Term	18.15 (2.35–354)	15.95 (1.23–94.7)	19.46 (1.33–356)	19.18 (1.36–119.02)
95% CI	14.98–22.01	13.06–19.5	15.73–24.1	15.58–23.62
P	0.541	0.118	0.037	0.079

	Severely preterm (<32 weeks) (n: 42)	Late preterm (≥32 weeks) (n:58)	Term (≥37 weeks) (n: 100)
Anti-PT GMC (EU/ml)	9.76 ^a	16.32	19.46 ^a
95% CI	6.53–14.61	11.72– 22.73	15.73–24.10
Anti-FHA GMC (EU/ml)	13.54	15.33	19.18
95% CI	9.34–19.63	11.51– 20.41	15.58–23.62
Anti-PT placental TR	0.55 ^{b,c}	0.79 ^{b,d}	1.07 ^{c,d}
Anti-FHA placental TR	0.58 ^{e,f}	0.83 ^{e,g}	1.20 ^{f,g}

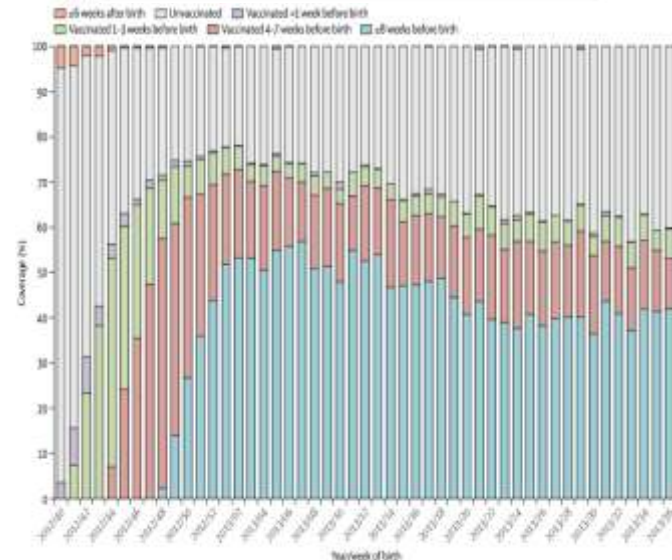
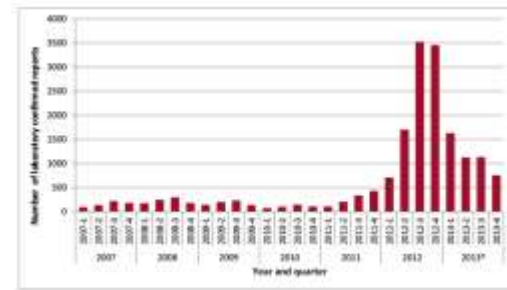
A quel trimestre vacciner ?

- Vacciner au T2 induit des taux d'Ac chez l'enfant > au T3
- Pas de corrélation directe entre les taux d'Ac des mères et les taux chez l'enfant.
- Ce qui compte :
 - c'est le pic pendant la période de transfert (vacciner à chaque grossesse) ;
 - et la durée du transfert (vacciner tôt, dès T2).

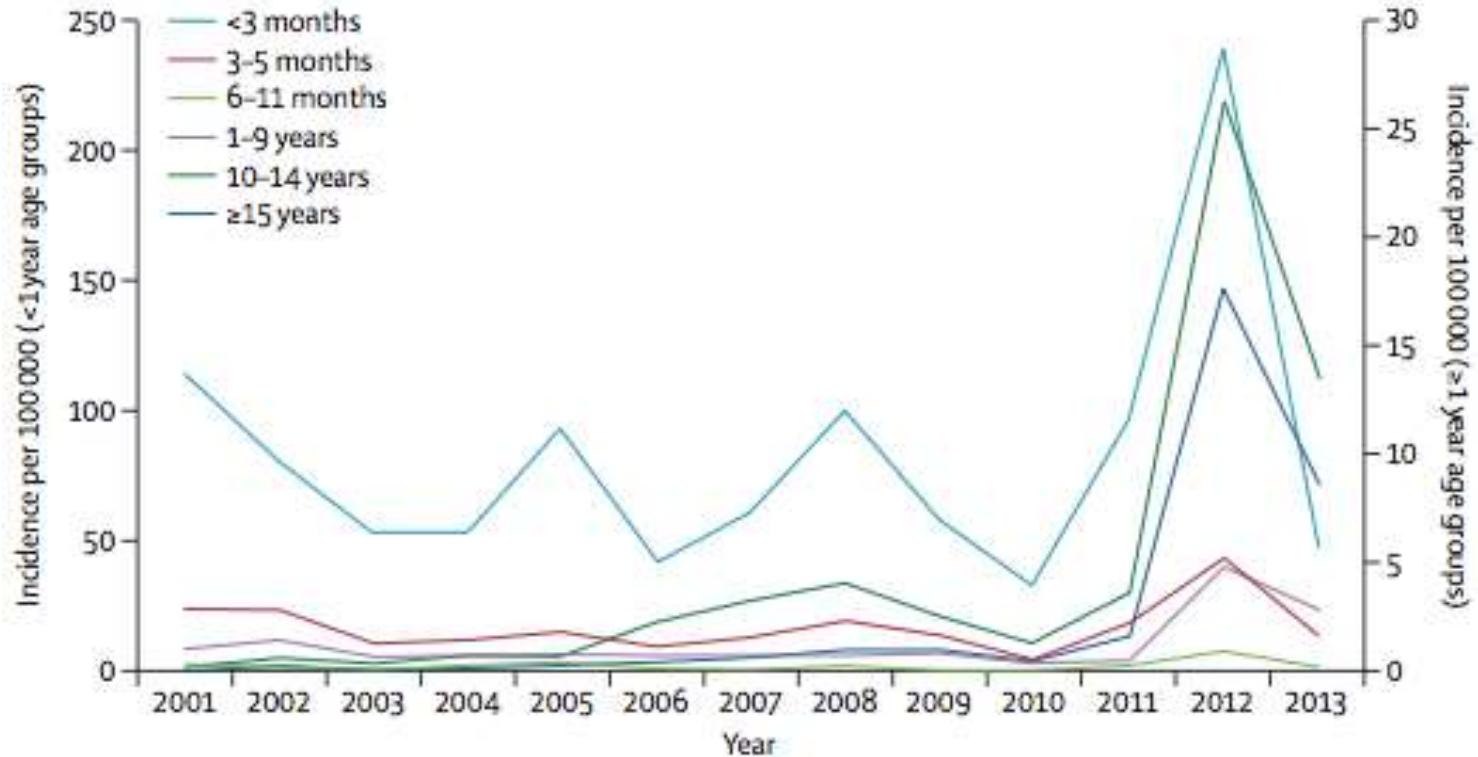


Vaccination coqueluche dTcaP de la femme enceinte : Royaume-Uni 2012

- 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 (>70%)



Résultats 1ère année



Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet 2014 ; 384 : 1521–28.

Premières 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)

Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet 2014 ; 384 : 1521–28.

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

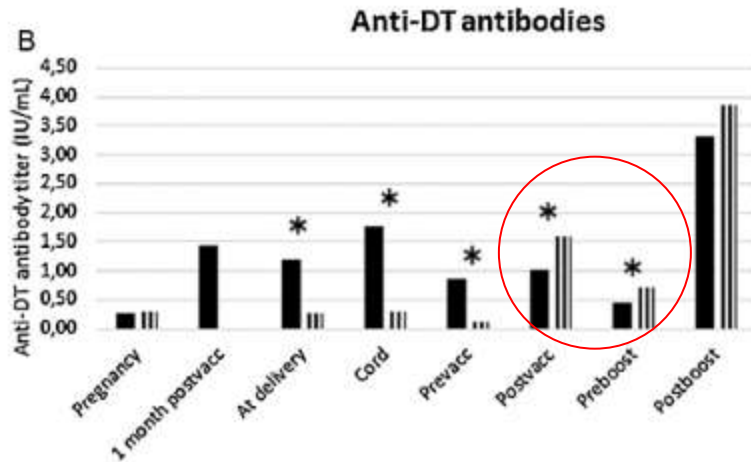
Event*	Vaccinated v historical unvaccinated controls			All eligible women v unvaccinated controls		
	No (%) events			No (%) events		
	Vaccinated women (n=6185)	Matched unvaccinated women (n=18 523)	Incidence rate ratio (95% CI)	Potentially vaccinated women (n=9735)	Matched unvaccinated women (n=29 165)	Incidence rate ratio (95% CI)
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)

Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. BMJ 2014 ; 349 : g4219.

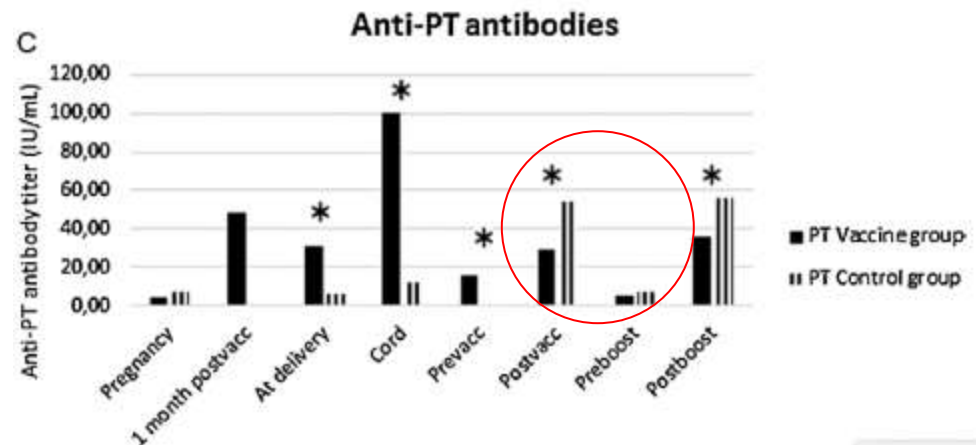
Données étendues de tolérance

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)

Interférence immune ou « blunting effect »



Identifié également avec la vaccination acellulaire du nouveau-né (Halasa 2008) et la combinaison vaccinale (Schmitt 1998).

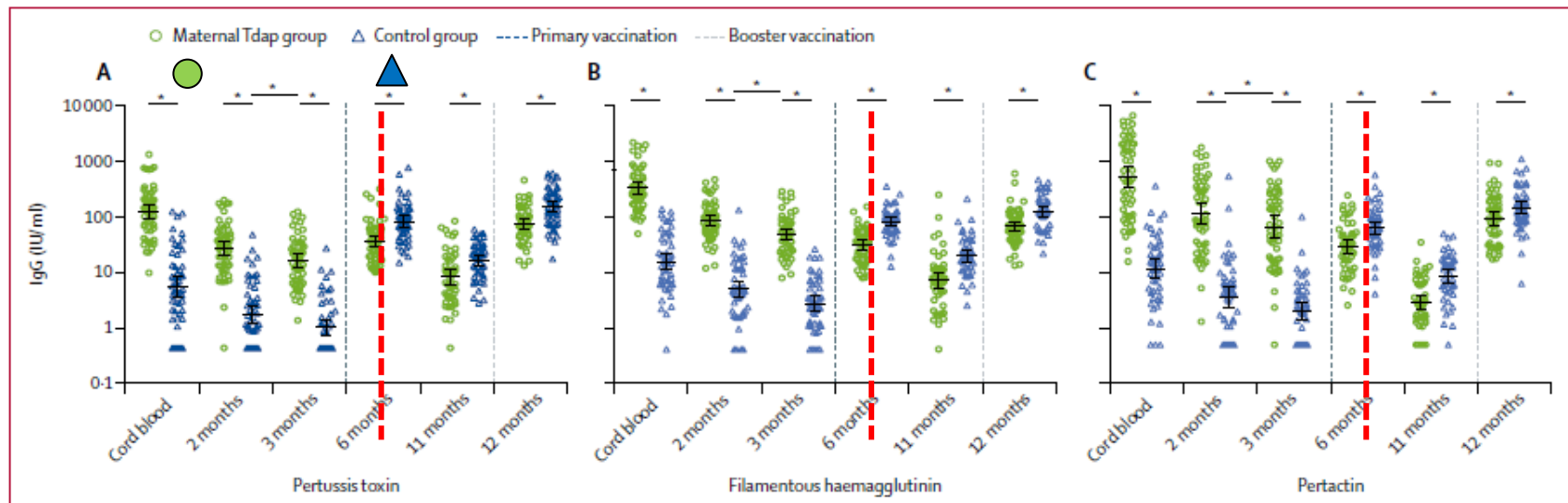


Hypothèses explicatives du « blunting effect »

- **Réduction de la charge virale vaccinale** (vaccins vivants viraux, ex. ROR)
 - *Inhibition de la réponse vaccinale, même à taux bas*
- **Réduction de l'exposition de l'Ag vaccinal aux cellules B, cellules dendritiques, etc...**
- **Détournement des cellules B vers la fixation d'épitopes sous-dominants**
 - *Inhibition épitope-spécifique ?*
- **Anergie des cellules B du nourrisson**
 - *Montré chez la souris ↔ inhibition de l'activation des cellules B*
- **Formation de complexes immuns Ag-AC Mat, éliminés par les cellules dendritiques**
 - *Preservation de la réponse CD4 T ; influence sur les vaccins conjugués*

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



Recommandations actuelles en Europe

Recommendations as from second trimester

Country	Year	Week of Pregnancy (current reco)
Ireland	2012	16+
UK	2012	16+
Austria	2013	13+
Liechtenstein	2013	13+
Switzerland	2013	13+
Belgium	2014	24-32
Portugal	2017	20+
San Marino	2017	21+
Slovenia	2017	24+
Luxembourg	2019	13+
Netherlands	2019	22+

Recommendations as from third trimester

Country	Year	Week of Pregnancy (current reco)
Spain	2015	27-32
Czech Republic	2016	28+
Greece	2017	27+
Italy	2017	28+
Poland	2017	28+
Denmark	2019 (outbreak measure)	32+
Iceland	2019	32+

No recommendation

Bulgaria	Lithuania
Croatia	Malta
Cyprus	Norway
Estonia	Romania
Finland	Slovakia
France	Sweden
Germany	
Hungary	
Latvia	

AMM

Source : O. Launay

Recommandations françaises 2020

- Schéma nourrisson 2, 4, 11 mois, rappels à 6 ans et 11-13 ans
- Adultes dans l'entourage proche des jeunes nourrissons
 - Projet de grossesse
 - Au rappel de 25 ans (sauf si vaccin dans les 5 ans précédents)
 - **A l'occasion d'une grossesse:**
 - pendant la grossesse : père et autres membres de l'entourage (enfant non à jour, adulte n'ayant pas reçu de vaccination coqueluche au cours des 10 dernières années): fratrie, adulte en charge du nourrisson dans les 6 premiers mois (grands-parents, ..)
 - la mère le plus tôt possible après l'accouchement même si elle allaite
- Etudiants des écoles de santé, professionnels de santé et de la petite enfance
- Professionnels de santé à l'occasion du rappel **dTPolio tous les 20 ans**

Perspectives en France

- HAS mars 2018 : recommandation circonstancielle à Mayotte
- Saisine DGS juin 2019
- Prioritaire pour la CTV/HAS
- Calendrier CTV/HAS : *publication janvier 2020 ?*
- Retard, puis Covid19...

Conclusions

- Méthode de prévention efficace, bien tolérée et d'avenir
- Répond directement et précisément aux objectifs de prévention précoce chez le jeune nourrisson (gap de 0 à 3 mois)
- Phénomène d'interférence immune à évaluer
- Intérêt actuel dans le contexte de mise en cause de l'intérêt collectif vs. individuel ?
- A développer également pour la grippe
- Application à d'autres objectifs ?
 - Infection néonatale tardive à streptocoque B
 - Bronchiolite à VRS

Edwards MS, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 ; 34 : 538–539.

Levy C, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34 : 1039.

Saso A, et al. *Lancet Infect Dis*. 2016 Aug;16(8):e153-63.

