



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte

Validé par le Collège le 7 avril 2022

Descriptif de la publication

Titre	Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Evaluer la pertinence de la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez de la femme enceinte
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Andrea LASSERRE (adjoint au chef du SESPEV), Dominic THORRINGTON (Chef de Projet du SESPEV)
Recherche documentaire	Aurélien DANCOISNE (documentaliste), Sylvie LASCOLS (assistante documentaliste), sous la direction de Frédérique PAGES.
Auteurs	Marie LACHATRE (Chargé de projet), Sindy RIOS-YEPES (Chef de Projet), Dominic THORRINGTON (Chef de Projet), sous la direction d'Andrea LASSERRE, adjoint au chef du SESPEV (Chef du Service : Patricia MINAYA FLORES)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Validée par le collège le 7 avril 2022

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – avril 2022 – ISBN :

Sommaire

Synthèse	5
1. Introduction	12
2. Rationnel et objectifs de la recommandation	13
2.1. Saisine	13
2.2. Objectifs de la recommandation	13
3. Contexte	15
3.1. Épidémiologie de la coqueluche en France	15
3.2. Stratégie vaccinale actuelle, en France, contre la coqueluche	19
3.2.1. Stratégie vaccinale chez l'enfant	19
3.2.2. Stratégie vaccinale chez l'adulte	20
3.2.3. Recommandations particulières	21
3.2.3.1. L'impact de la stratégie du <i>cocooning</i> en France	21
3.2.3.2. Recommandation de vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte	22
3.3. Recommandations internationales de vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte	23
3.3.1.1. Argumentaires favorables aux recommandations de vaccination chez la femme enceinte	23
3.3.1.2. Périodes de vaccination pendant la grossesse	24
3.3.1.3. L'impact de la stratégie observée dans plusieurs expériences internationales.	26
3.3.1.4. Aspects médico-économiques	26
3.3.1.5. Comparaison de la vaccination chez les femmes enceintes et la stratégie du <i>cocooning</i>	27
3.4. Vaccins contre la coqueluche disponibles en France	28
3.4.1. Vaccins contre la coqueluche ayant une autorisation de mise sur le marché européenne chez la femme enceinte en France	28
3.4.2. Autres vaccins anticoquelucheux utilisés pour la vaccination de la femme enceinte	28
4. Méthode d'évaluation	30
5. Résultats de l'évaluation	32
5.1. Immunogénicité	32
5.1.1. Immunogénicité chez la femme enceinte et son nourrisson après immunisation par un vaccin combiné trivalent dTca	32
5.1.2. Immunogénicité chez la femme enceinte et son nourrisson après immunisation par un vaccin combiné quadrivalent dTcaP	33

5.1.3. L'influence des anticorps maternels sur la réponse immunitaire vaccinale du nourrisson, ou effet « <i>blunting</i> »	33
5.2. Efficacité en vie réelle chez le nourrisson	35
5.3. Sécurité et tolérance	40
5.3.1. Sécurité et tolérance chez la femme enceinte et le nourrisson né de mère vaccinée contre la coqueluche pendant la grossesse	40
5.3.1.1. Sécurité et tolérance chez la femme enceinte et le nourrisson des vaccins combinés trivalents dTca	40
5.3.1.2. Sécurité et tolérance chez la femme enceinte et le nourrisson de vaccins quadrivalents dTcaP	42
5.3.2. Données de pharmacovigilance	42
5.4. Evaluation de la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination	44
5.4.1. En fonction de l'immunogénicité et l'efficacité	44
5.4.2. En fonction des données de sécurité	48
5.5. Données relatives à la revaccination contre la coqueluche lors d'une grossesse ultérieure	49
5.5.1. Résultats de l'immunogénicité	49
5.5.2. Résultats de sécurité et de tolérance	50
5.6. Acceptabilité de la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche	51
5.6.1. Acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes	51
5.6.2. Acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte par les professionnels de santé	51
5.7. Position du groupe de travail	52
6. Recommandations	54
Table des annexes	54
Références bibliographiques	80
Participants	88
Abréviations et acronymes	89

Synthèse

La coqueluche du nourrisson, maladie grave évitable

La coqueluche est une infection des voies respiratoires hautement contagieuse. Elle est responsable de quintes de toux fréquentes et prolongées. L'infection de la coqueluche chez les nourrissons les plus jeunes est grave, voire mortelle. En France, plus de 90 % des décès par coqueluche surviennent au cours des six premiers mois de vie, et notamment au cours des trois premiers mois. Ainsi, entre 2013 et 2021, le réseau RENACQ¹ a rapporté 993 cas de coqueluche hospitalisés chez les moins de 12 mois dont 604 chez les moins de trois mois (dont 66 % de nourrissons non protégés par la vaccination). Ceci démontre qu'avant trois mois, les nourrissons ne sont que partiellement protégés par la vaccination contre la coqueluche. Par ailleurs, d'après des données communiquées par Santé publique France, un nombre moyen annuel de 2,6 décès attribués à la coqueluche concernait des nourrissons âgés de dix jours à deux mois (entre 2000 et 2017).

La vaccination anti-coqueluche n'étant initiée qu'après l'âge de deux mois révolus (mais n'étant partiellement protectrice qu'à partir de trois mois), il est donc essentiel de proposer une immunisation prénatale pour couvrir cette période à haut risque.

Depuis le 1er janvier 2018, la vaccination contre la coqueluche, auparavant recommandée, est devenue obligatoire et fait désormais partie des 11 vaccinations obligatoires dans la petite enfance. Elle est pratiquée avec le vaccin acellulaire, en combinaison avec d'autres valences. Le schéma chez les nourrissons commence à l'âge de deux mois et ne protège pas avant l'âge de trois mois, laissant une fenêtre de contamination possible d'au moins huit à 12 semaines. À l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel est recommandé à l'âge de 25 ans.

Depuis 2004, une stratégie dite du *cocooning* a été mise en place en France. Elle consiste à vacciner l'entourage proche des nourrissons pour les protéger pendant les premiers mois de leur vie. Cependant, la couverture vaccinale obtenue dans cette stratégie du *cocooning* reste inférieure à celle attendue pour empêcher la transmission de l'infection aux jeunes nourrissons.

La vaccination des femmes enceintes, un moyen de renforcer la protection des nouveau-nés et des nourrissons

La vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse confère aux nouveau-nés et nourrissons une double protection pendant les premières semaines de vie. D'une part, grâce au passage transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux, et d'autre part, en prévenant la contamination directe par la mère qui est la première source d'infection des petits nourrissons.

Cette stratégie vaccinale a été instaurée à Mayotte en 2018, à la suite d'une épidémie de coqueluche sur le territoire². La vaccination de femmes enceintes y est préconisée entre 18 et 39 semaines d'aménorrhée (SA).

L'analyse ici présentée, fait suite à une saisine de la DGS pour évaluer la pertinence d'élargir cette stratégie à l'ensemble du territoire national. Ce travail s'est appuyé sur les bilans des programmes étrangers, et l'évaluation de données d'immunogénicité, d'efficacité vaccinale et de tolérance disponibles dans la littérature.

¹ Réseau national de la coqueluche composé de pédiatres et bactériologistes de 42 établissements hospitaliers,

² Haute Autorité de Santé. Vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2848157/fr/vaccination-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte-dans-un-contexte-epidémique-a-mayotte

Les programmes étrangers de vaccination de femmes enceintes contre la coqueluche

La stratégie de vaccination maternelle est recommandée par l'Organisation mondiale de la santé et la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique. Au moins 30 pays dans le monde ont mis en œuvre cette stratégie depuis au moins dix ans.

Les bilans de ces pays ont montré une réduction des taux d'incidences, des hospitalisations et de mortalité par coqueluche chez les enfants de zéro à trois mois. Par ailleurs, les données de sécurité des vaccins étant rassurantes, aucun programme n'a été interrompu depuis sa mise en œuvre.

Les recommandations concernant le stade de la grossesse auquel la vaccination doit être réalisée varient entre 13 et 38 SA. La majorité des pays recommande cette vaccination entre 20 et 32 SA. La vaccination avant 13 SA n'est recommandée par aucun pays.

Immunogénicité

L'immunogénicité conférée à la femme enceinte et à son nourrisson, suite à la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse, est très largement décrite, quel que soit le vaccin utilisé. Les données publiées sont en faveur d'une réponse immunitaire satisfaisante chez la femme enceinte permettant un transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux ; cela assure la présence d'un taux significatif d'anticorps chez le nourrisson pendant au moins deux mois après la naissance, à un âge où l'enfant est encore trop jeune pour être vacciné.

L'influence des anticorps maternels sur la réponse immunitaire vaccinale du nourrisson, dite effet « *blunting* », est décrite pour les valences coquelucheuse et diphtérique, mais n'est pas décrite pour la valence tétanique. Cet effet « *blunting* », pose essentiellement la question de ses conséquences sur la protection des nourrissons recevant une primovaccination combinant les valences coquelucheuse et diphtérique. **Les conséquences de cet effet « *blunting* » sur la protection à terme des nourrissons primovaccinés est difficile à déterminer pour la coqueluche, en l'absence de corrélat immunologique de protection. Aucune preuve d'un effet « *blunting* » cliniquement significatif n'a été établie à ce jour pour la coqueluche ou la diphtérie.**

Les pays où la recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte est appliquée depuis plusieurs années, ont observé une diminution de la morbi-mortalité par coqueluche du nourrisson, sans rapporter, par ailleurs, d'augmentation significative de l'incidence de la diphtérie chez les enfants nés de mères vaccinées pendant la grossesse par un vaccin combinant les valences coquelucheuse et diphtérique.

Efficacité vaccinale

L'analyse exhaustive de la littérature des dix dernières années montre que la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche a une efficacité élevée en vie réelle lorsqu'on considère son impact sur l'infection par la coqueluche.

Une méta-analyse rapporte un *odds ratio* de 0,22 [IC 95 % : 0,14 ; 0,33] pour la réduction de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de trois mois, par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées.

Les estimations directes de l'efficacité vaccinale en vie réelle contre la coqueluche dans d'autres publications non prises en compte dans la méta-analyse varient de 80,1 % [IC 95 % : 37,1 ; 93,8] à 91 % [IC 95 % : 88 ; 94] pour les nourrissons âgés de moins de deux à trois mois.

La vaccination a eu un impact sur la diminution des hospitalisations liées à la coqueluche chez les nourrissons de moins de deux mois (entre 58,3 % [IC 95 % : 14,9 ; 79,6] et 84,3 % [IC 95 % : 26,1 ;

96,7] pour les estimations directes), et sur la diminution de la mortalité attribuable à la coqueluche chez le nourrisson de moins de trois mois (environ 95 % [IC 95 % : 79 ; 100] en Angleterre et au Pays de Galles³, bien qu'une deuxième étude réalisée au Mexique chez les nourrissons de moins de deux mois n'ait pas rapporté de résultat statistiquement significatif⁴).

Sécurité et tolérance

Les données de sécurité et de tolérance de la vaccination maternelle contre la coqueluche sont rassurantes. La vaccination n'est pas associée à un risque accru d'événements indésirables chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né.

Période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination

Les données disponibles ayant évalué les données d'immunogénicité et d'efficacité aux différents stades de la grossesse ne permettent pas de déterminer qu'une période est préférable à une autre pour la vaccination contre la coqueluche.

Les données concernant l'impact du moment de la vaccination sur l'efficacité vaccinale estimée en vie réelle sont mitigées : deux études n'ont pas fait état d'une différence entre la vaccination au cours du deuxième trimestre et celle au cours du troisième trimestre⁵, et une étude a fait état d'une efficacité estimée plus élevée lors de la vaccination au cours du troisième trimestre que lors de la vaccination à n'importe quel moment de la grossesse⁶.

En termes de résultats d'immunogénicité, une étude de cohorte prospective a signalé des concentrations plus élevées d'anticorps lorsque les femmes étaient vaccinées au cours du deuxième trimestre par rapport au troisième trimestre⁷. Parmi les autres résultats en matière d'immunogénicité, plusieurs études ont fait état de concentrations d'anticorps plus élevées lorsque les femmes étaient vaccinées plus tôt au cours du troisième trimestre que plus tard au cours de ce même trimestre. Une autre étude, un essai contrôlé randomisé⁸, a rapporté des IgG anti-FHA plus faibles chez les femmes vaccinées au cours de la période entre 26 et 30 SA par rapport à la vaccination au cours de la période entre 31 et 36 SA, mais avec des ratios plus élevés entre taux d'anticorps du cordon et taux d'anticorps maternels (pour les trois IgG : anti-PT, anti-FHA et anti-PRN), lorsque les femmes étaient vaccinées pendant la grossesse que plus près de l'accouchement.

Revaccination lors d'une grossesse ultérieure

Les anticorps maternels des femmes immunisées avant la grossesse diminuent rapidement, et la concentration des anticorps maternels n'est probablement pas assez élevée pour assurer une protection passive des nourrissons si la mère a été vaccinée avant la grossesse plutôt qu'au cours de celle-ci. La revaccination lors de chaque grossesse contre la coqueluche, fournirait une protection à l'enfant sans

³ Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, *et al.* Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(Suppl 4):S236-S43. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw559>

⁴ Guzman-Holst A, Luna-Casas G, Cervantes-Apolinar MY, Huerta-Garcia GC, Juliao P, Sánchez-González G. Pertussis infant morbidity and mortality trends after universal maternal immunisation in Mexico: an ecological database study with time-series analysis. *Vaccine* 2021;39(16):2311-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.038>

⁵ Godoy P, García-Cenoz M, Rius C, Muñoz-Almagro C, Carmona G, Alsedà M, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn: a matched case-control study. *J Infect* 2021;83(5):554-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.022> ; Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Brown C, Stowe J, *et al.* Impact of extending the timing of maternal pertussis vaccination on hospitalized infant pertussis in England, 2014-2018. *Clin Infect Dis* 2021;73(9):e2502-e8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa836>

⁶ Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):3-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw634>

⁷ Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, *et al.* Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1637-44. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ695>

⁸ Nguyen HS, Vo NP, Chen SY, Tam KW. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(1):52-67.e10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.096>

risque pour la mère. Aucun signal de tolérance n'a été rapporté dans les pays qui vaccinent les femmes enceintes.

Acceptabilité de la vaccination de femmes enceintes

Les enquêtes évaluant l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé sont encourageantes, aussi bien à l'étranger qu'en France, alors même que la recommandation n'est pas encore effective en dehors du territoire de Mayotte.

Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

– Concernant la coqueluche causée par la bactérie *Bordetella pertussis* :

- L'infection de la coqueluche chez les nourrissons les plus jeunes est grave, voire mortelle. En France, la coqueluche continue à circuler et les nourrissons non vaccinés sont encore à risque d'infection pendant leurs trois premiers mois de vie.
- Plus de 90 % des décès par coqueluche surviennent chez les nouveau-nés et les enfants de moins de six mois.
- Les parents (41 à 57 % des cas) et la fratrie (17 à 24 % des cas) sont les principales sources de contamination chez les nouveau-nés/nourrissons. Les mères seraient plus souvent à l'origine de l'infection que les pères.
- La contamination des nouveau-nés et jeunes nourrissons avant qu'ils soient en âge d'être vaccinés (à l'âge de deux mois), peut être évitée par la vaccination de leur entourage. Cependant, selon une étude publiée en 2016⁹, plus de 10 ans après la mise en place de la stratégie du *cocooning*, la couverture vaccinale anti-coquelucheuse de l'entourage du nourrisson reste inférieure à celle attendue, pour empêcher la transmission de la maladie aux nouveau-nés/nourrissons.
- La vaccination des femmes enceintes peut contribuer à la protection du nouveau-né et jeune nourrisson encore trop jeune pour être vacciné.

– Concernant les recommandations de la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte dans un but de protection du jeune nourrisson :

- La vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche est recommandée par l'OMS et la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO).
- La stratégie de vaccination de la femme enceinte a été adoptée par la France à Mayotte en 2018, en raison d'une épidémie de cas de coqueluche.
- La stratégie de vaccination chez la femme enceinte a été mise en place dans plusieurs pays depuis dix ans : en Europe (Espagne, Irlande, Royaume-Uni, République tchèque, Belgique, Suisse), en Amérique (Argentine, Brésil, Canada, Colombie, États-Unis, Mexique) et en Océanie (Australie, Nouvelle Zélande).
- Les arguments ayant conduit à recommander la vaccination maternelle dans ces différents pays sont convergents : **le vaccin est bien toléré et présente une bonne efficacité chez la femme enceinte ; la protection des nouveau-nés et jeunes nourrissons est assurée par le transfert passif transplacentaire d'anticorps maternels grâce à la vaccination en attendant que l'enfant soit éligible à son schéma de primovaccination anticoquelucheux.**

⁹ Cohen R, Gaudelus J, Denis F, Stahl JP, Chevaillier O, Pujol P, *et al.* Pertussis vaccination coverage among French parents of infants after 10 years of cocoon strategy. *Med Mal Infect* 2016;46(4):188-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.03.005>

- Les recommandations concernant le stade de la grossesse auquel la vaccination doit être réalisée varient selon les pays entre 13 et 38 SA. La majorité des pays recommande cette vaccination entre 20 et 32 SA. La Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique recommande de vacciner les femmes entre 27 et 36 SA.
 - Les données médico économiques disponibles montrent que la stratégie visant à vacciner les femmes enceintes est plus coût-efficace que la stratégie du *cocooning* ;
- **Concernant la disponibilité en France de deux vaccins contre la coqueluche indiqués pour la vaccination de la femme enceinte pendant sa grossesse :**
- Les vaccins Repevax ® et Boostrixtetra ® sont tous deux indiqués pour la vaccination de la femme enceinte, conformément à leur autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).
- **Concernant l'immunogénicité, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte :**
- Les données d'immunogénicité publiées sont en faveur d'une **réponse immunitaire satisfaisante chez la femme enceinte conférant une bonne immunogénicité aux nouveau-nés** par le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux.
 - Un effet inhibiteur des anticorps maternels sur la production d'anticorps par le système immunitaire du nourrisson, appelé effet « *blunting* », est décrit pour les valences coquelucheuse et diphtérique, mais n'est pas décrit pour la valence tétanique. A ce jour, **l'impact de cet effet « *blunting* » sur la protection contre la coqueluche et la diphtérie des enfants nés de mères vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse, et ayant bénéficié d'une primovaccination par un vaccin combinant les valences coquelucheuse, diphtérique n'a pas été démontré.**
 - **Les données d'efficacité en vie réelle de la vaccination des femmes enceintes ont montré une réduction du taux d'incidence, du nombre d'hospitalisations et de la mortalité due à la coqueluche chez les enfants de zéro à deux mois.**
 - Les données en vie réelle sur plus de dix ans, montrent que la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse a un **bon profil de sécurité et de tolérance chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né.**
 - Les études publiées ne permettent pas de recommander précisément une période particulière de vaccination pendant la grossesse.
- **Concernant l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé :**
- Les enquêtes évaluant l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé, aussi bien en France qu'à l'étranger sont encourageantes.

La HAS recommande la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée (SA) afin d'augmenter le transfert transplacentaire passif des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né. La vaccination pendant la grossesse peut se faire avec un vaccin trivalent (dTca) ou tétravalent (dTcaP) selon disponibilité.

La HAS recommande que la vaccination contre la coqueluche soit effectuée pour chaque grossesse. Une femme ayant reçu un vaccin contre la coqueluche avant sa grossesse doit également être vaccinée pendant la grossesse en cours afin de s'assurer que suffisamment d'anticorps soient transférés par passage transplacentaire pour protéger le nouveau-né à venir. Dans tous les cas, un délai minimal d'un mois devra être respecté par rapport au dernier vaccin dTP.

En l'absence de vaccination de la femme enceinte pendant la grossesse, la vaccination est recommandée :

- **Pour la mère en *post partum* immédiat**, avant la sortie de la maternité, même si elle allaite, conformément à la stratégie actuelle de *cocooning*.
- **pour l'entourage du nouveau-né** (parents, fratrie, grands-parents et autres personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois) au plus tard à la naissance de l'enfant.

La HAS précise que, lorsque la mère a été vaccinée pendant sa grossesse et qu'au moins un mois s'est écoulé entre la vaccination et l'accouchement, il n'est plus nécessaire de vacciner l'entourage proche du nourrisson.

La HAS recommande toutefois que la vaccination contre la coqueluche soit réalisée de préférence pendant la grossesse ; cette stratégie ayant démontré une meilleure efficacité vaccinale en vie réelle pour protéger le nourrisson dans les premiers mois de vie et en attendant sa propre vaccination. La HAS indique que, la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte peut être effectuée en même temps que la vaccination contre la grippe saisonnière et/ou la Covid-19 (toutefois, alors que la vaccination contre la coqueluche doit être réalisée préférentiellement au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, les vaccinations contre la Covid-19 et la grippe doivent être réalisées dès que possible au cours de la grossesse).

La HAS souligne que le calendrier vaccinal des nourrissons doit être suivi conformément aux recommandations en vigueur, que la mère ait été vaccinée ou non pendant la grossesse.

La HAS a récemment recommandé l'extension des compétences vaccinales aux infirmiers, pharmaciens et sages-femmes pour les vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Poliomyélite qui sont inclus dans cette recommandation¹⁰, de même que les vaccins contre la grippe. Cela permettra à un plus grand nombre de professionnels de santé de vacciner la femme enceinte, augmentant ainsi les occasions d'atteindre cette population pendant le suivi de la grossesse. Pour soutenir cette stratégie, **la HAS encourage que ces vaccins soient disponibles dans les maternités et autres centres de soins prenant en charge des femmes enceintes, pour être administrés à la femme enceinte lors de l'un des examens réglementaires de suivi de la grossesse.**

La HAS encourage tous les professionnels de santé qui prennent en charge les femmes enceintes à s'engager dans le programme de vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche. Les professionnels de santé auront en effet un rôle essentiel à jouer dans la promotion de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte.

La HAS encourage l'évaluation de l'impact global de la stratégie de vaccination contre la coqueluche, en menant des enquêtes pour évaluer la couverture vaccinale obtenue chez les femmes enceintes, ainsi que dans l'entourage du nouveau-né.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Elargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312462/fr/elargissement-des-competences-en-matiere-de-vaccination-des-infirmiers-des-pharmaciens-et-des-sages-femmes

La HAS recommande que la proposition de vaccination des femmes enceintes soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur la communication et l'information à apporter aux femmes enceintes, en particulier sur l'importance de la protection du nouveau-né puis du jeune nourrisson.

La HAS recommande qu'une première information sur la vaccination soit donnée aux parents dès le début du suivi de la grossesse, et idéalement lors des visites pré-conceptionnelles.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics y compris les parents et futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le suivi de grossesse/périnatalité (gynécologues, sages-femmes), les médecins généralistes, les infirmiers puériculteurs, les pharmaciens et les pédiatres.

1. Introduction

La coqueluche est une infection des voies respiratoires hautement contagieuse. Elle est responsable de quintes de toux fréquentes et prolongées. C'est une maladie grave lorsqu'elle survient chez les nourrissons et les personnes fragiles. Deux bactéries, *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*, sont responsables des syndromes de coqueluche chez l'homme. La transmission se fait par les voies aériennes au contact d'un sujet malade par les gouttelettes provenant du nez ou de la bouche lors de la toux (1).

La vaccination des nourrissons contre la coqueluche est indiquée à partir de l'âge de deux mois et commence à protéger à partir de l'âge de trois mois, laissant ainsi une fenêtre de contamination possible d'au moins huit à 12 semaines (2). La stratégie dite du *cocooning* en France consiste à vacciner l'entourage proche des nourrissons pour les protéger pendant les premiers mois de leur vie. L'objectif de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse avait pour objectif de prévenir la survenue de la coqueluche chez le nouveau-né et le nourrisson pendant les premières semaines de vie, grâce au passage transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux et en protégeant la mère vaccinée contre la coqueluche.

La DGS a saisi la HAS sur la conduite à tenir concernant la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte, cette vaccination n'étant, jusqu'à présent, pas recommandée en France au cours de la grossesse, sans toutefois être contre-indiquée. Cette saisine fait suite à la recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiée en mars 2018 concernant la « vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte » (3), recommandation basée sur la publication de données rassurantes en termes de sécurité et d'efficacité émanant de pays pratiquant la vaccination contre la coqueluche au cours de la grossesse. La présente recommandation sera également intégrée dans le calendrier vaccinal de 2022.

2. Rationnel et objectifs de la recommandation

2.1. Saisine

La HAS a été saisie par le DGS le 21 février 2018 afin d'évaluer la pertinence d'une vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte.

Lors d'un premier avis, la HAS a recommandé la « vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte » (3).

Le présent travail répond à la demande d'évaluer la place de la vaccination de la femme enceinte sur tout le territoire national.

La présente recommandation respecte la méthodologie établie dans la feuille de route validée le 4 juin 2019 par la Commission technique des vaccinations (CTV) et le 18 juillet 2019 par le Collège de la HAS (4).

2.2. Objectifs de la recommandation

La présente recommandation a pour objectif de déterminer la pertinence et, le cas échéant, la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte en répondant aux questions suivantes :

- Vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte :
 - Quelles sont les données d'immunogénicité chez la femme enceinte selon le terme de la grossesse ?
 - Quelles sont les données d'efficacité et de tolérance chez la femme enceinte, le nouveau-né et le très jeune nourrisson de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse ?
 - Quelle est la réponse immunitaire du nourrisson aux vaccinations ultérieures notamment vis-à-vis des antidiphthériques et anti-toxine pertussique ?
 - Quelle est la durée de protection du nourrisson vis à vis de la coqueluche (conférée par les anticorps maternels) avant le relais par la vaccination du nourrisson selon le calendrier vaccinal en place ?
 - Quels sont les freins à la vaccination des femmes enceintes de la part du personnel en périnatalité et autres professionnels de santé ?
 - Quelle serait l'acceptabilité d'un programme vaccinal chez les femmes enceintes et dans l'entourage du nourrisson (père, proches) ?
 - Quelle est l'acceptabilité du programme chez les personnels de santé, en particulier les sage-femmes, les gynécologues-obstétriciens et les personnels des maternités ?
 - Le contexte actuel de l'hésitation vaccinale en France concerne-t-il la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte ?
- Conditions de réalisation, le cas échéant
 - Quelle est la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination ?
 - Quel est le délai à respecter en fonction d'éventuelles vaccinations antérieures ?
 - Est-il nécessaire de revacciner contre la coqueluche au cours d'une grossesse ultérieure ?

- En cas de nouvelles recommandations, préciser si la vaccination de la femme pendant la grossesse est un outil supplémentaire de protection du nouveau-né et du nourrisson contre la coqueluche ou remplace la stratégie actuelle dite du *cocooning* ;
- Evaluer l'impact d'une nouvelle recommandation vaccinale contre la coqueluche sur le calendrier vaccinal du nourrisson ;
- Mise en place sur le terrain des nouvelles recommandations, le cas échéant
 - Quels circuits de vaccination pour les femmes enceintes ?
 - Quelle formation et outils de communication seraient nécessaires en cas de nouvelles recommandations de vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte ?
 - Quelle prise en charge de la vaccination, en particulier dans les établissements de santé ?
 - Quel lien avec la vaccination contre la grippe et la Covid-19¹¹ ?

¹¹ La vaccination contre la Covid-19 a été recommandée en 2021, après la publication de la feuille de route.

3. Contexte

La coqueluche est une infection respiratoire due à une bactérie (*Bordetella pertussis*) très contagieuse. Elle se transmet de personne à personne, en particulier par les gouttelettes de salive émises lors de la toux. La maladie se manifeste par une toux devenant quinteuse, épuisante et répétée, de jour comme de nuit et durant plusieurs semaines. Ces quintes peuvent entraîner des vomissements.

Chez le nourrisson, les caractéristiques cliniques sont classiquement des toux en quintes, sans fièvre, à prédominance nocturne. Ces quintes peuvent être mal tolérées, asphyxiantes, voire mortelles car accompagnées d'une défaillance respiratoire ou multiviscérale. Il est très important de confirmer le diagnostic par culture et/ou PCR en temps réel afin d'instaurer un traitement antibiotique par un macrolide afin d'arrêter la transmission très rapidement et protéger les personnes en contact avec la personne infectée (2).

La coqueluche ne confère pas une immunité à vie et il est possible de la contracter plusieurs fois, également pendant l'adolescence ou à l'âge adulte. Dans ces cas, les tableaux cliniques sont plus modérés, atypiques et peuvent donc passer inaperçus ; les adultes constituant de ce fait un important réservoir de la maladie.

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment :

- Des revues de synthèse ;
- Des articles observationnels ;
- Des études transversales, séries temporelles ou chronologiques ;
- Des études médico-économiques ;
- Des données issues des institutions partenaires (Santé publique France, ANSM) ;
- Des articles généraux ;
- Des recommandations européennes et internationales.

3.1. Épidémiologie de la coqueluche en France

L'incidence de la coqueluche en France a diminué de manière significative après l'introduction du vaccin anticoquelucheux dans les années 1960. Cependant, une résurgence de la maladie a été observée dans les années 1990 (1, 2), en particulier chez les nourrissons âgés de moins de huit semaines trop jeunes pour être vaccinés.

En 1996, à la suite d'une enquête hospitalière confirmant la circulation de la bactérie chez le nourrisson, et alors que la surveillance de la maladie par la déclaration obligatoire avait été arrêtée dix ans plus tôt, un réseau de surveillance des formes pédiatriques vues à l'hôpital a été mis en place, le Réseau national de la coqueluche (RENACOQ). Ce réseau est composé de pédiatres et bactériologistes de 42 établissements hospitaliers interagissant avec le Centre national de référence (CNR) de la coqueluche, hébergé à l'Institut Pasteur et Santé publique France (SpF). Y sont enregistrés les cas de coqueluche survenant chez les moins de 17 ans, après un diagnostic validé par les méthodes officielles. Le CNR identifie les souches en cause pour suivre leurs éventuelles mutations. Par ailleurs, tous les cas groupés de coqueluche doivent être notifiés aux Agences régionales de santé (ARS) (5).

La coqueluche continue à circuler dans le territoire français malgré la mise en place de la stratégie vaccinale (cf. 3.2 Stratégie vaccinale contre la coqueluche appliquée actuellement en France).

De 1996 à 2013, le réseau RENACOQ a identifié en France, 2 524 cas de coqueluche chez des nourrissons de moins de six mois. Les sources d'infection des nourrissons étaient les adultes environnants,

dont les parents (41 à 57 %) et la fratrie (17 à 24 %). Les mères seraient plus souvent à l'origine de l'infection que les pères (6). Sur un total de 2 227 cas hospitalisés pour coqueluche avec une documentation hospitalière complète, 68 % étaient âgés de moins de trois mois, 18 % ont été admis dans une unité de soins intensifs et 37 sont décédés (dont 33 enfants de moins de trois mois) (6).

Depuis mars 2016, le réseau RENACOQ ne rapporte plus que les cas hospitalisés chez les moins de 12 mois et depuis 2018, le nombre annuel de cas a fortement diminué avec 73 cas en 2019, 34 cas en 2020 et un seul cas en 2021 (Données Santé publique France non publiées). La réduction du taux d'incidence est peut-être impactée par les mesures de prévention contre la Covid-19. Ainsi, en 2022, Tessier *et al.* ont effectué une série temporelle afin d'évaluer l'impact des mesures mises en place pour contrôler la Covid-19 sur l'incidence de la coqueluche (7). Les auteurs ont comparé les taux d'incidence de coqueluche avant (juillet 2014 à juin 2019) et après (juillet 2020 à juin 2021) la mise en place des mesures de prévention contre la Covid-19. Chez les enfants de moins d'un an, le taux d'incidence est passé de 24,49 à 0,50 par 100 000 (IRR : 0,02 [IC 95 % : 0,00 ; 0,06]).

En 2021, Matczak *et al.* ont effectué une analyse de séries chronologiques interrompues quasi expérimentales afin d'étudier l'évolution de la coqueluche en France sur une période de huit ans et son association avec les stratégies de prévention contre la Covid-19 (8). Ils ont analysé le nombre de cas de coqueluche en France entre 2013 et 2020, à l'aide de trois sources de données : (i) les résultats des tests PCR de laboratoires externes à l'échelle nationale ; (ii) les données rapportées par le réseau RENACOQ et (iii) les rapports d'un réseau national pédiatrique. Au total, 19 039 cas de coqueluche ont été recensés. On note une baisse des cas de coqueluche suite à la mise en œuvre des mesures de prévention, avec un taux d'incidence ajusté de 0,102 (IC95 % : 0,040 ; 0,256) et de 0,216 (IC95 % : 0,071 ; 0,656) pour les sources i et ii, respectivement. Enfin, la source iii a confirmé l'association entre la réduction de cas de coqueluche et la mise en place de mesures de prévention contre la Covid-19 : avant le confinement, le nombre médian de cas par mois était de 1 (IQR : 0 - 2) et après le confinement, aucun cas de coqueluche n'a été rapporté (médiane 0, IQR 0-0 ; p : 0,004 8).

Entre 2013 et 2021, le réseau RENACOQ rapportait 993 cas de coqueluche hospitalisés chez les moins de 12 mois dont 604 chez les moins de trois mois, soit 66 % chez des nourrissons non protégés par la vaccination (Figure 1) (Données Santé publique France non publiées).

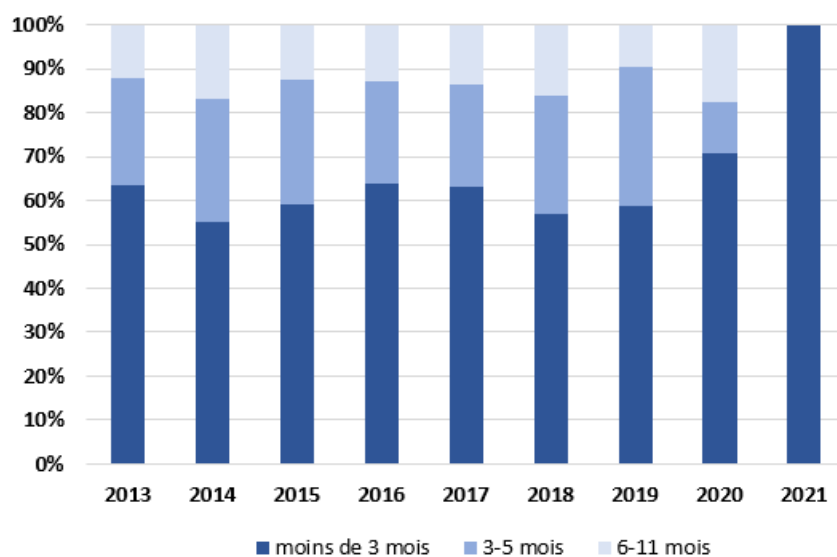


Figure 1 : Proportion de cas de coqueluche hospitalisés rapportée par groupe d'âge pour les enfants de moins d'un an (Données Santé publique France non publiées)

Le réseau Sentinelles est un réseau de recherche et de veille en soins de premier recours (médecine générale et pédiatrie) en France métropolitaine. Ce réseau recueille de façon continue des informations sur dix indicateurs : neuf maladies infectieuses (dont la coqueluche) et un indicateur non infectieux. La confirmation de cas est effectuée à travers les résultats positifs par PCR. En 2017, le réseau sentinelles a rapporté deux cas de coqueluche chez les enfants de zéro à 11 mois (taux d'incidence de 84 pour 100 000 [IC 95 % : 0 ; 204]). De 2018 à 2019, aucun cas n'a été signalé. Par contre, en 2020, un cas de coqueluche a été rapporté (taux d'incidence de 23 pour 100 000 [IC 95 % : 0 ; 71])¹².

En outre, plus de 90 % des décès par coqueluche surviennent chez les enfants de moins de six mois. Pour la période 2000 à 2017 le nombre moyen annuel de décès à cause de la coqueluche chez les nourrissons entre dix jours et deux mois était de 2,6¹³. **Entre mars 2016 et décembre 2019, les centres hospitaliers du réseau RENACQ ont rapporté au total quatre décès chez des nourrissons de moins de six semaines non éligibles à la vaccination.** Tous rapportaient une source probable d'infection chez les parents ou la fratrie, avec des parents non à jour de leur vaccination dans la majorité des cas (Données Santé publique France non publiées). **L'enjeu de santé publique principal est donc d'éviter la contamination de ces nourrissons.**

En effet, les résultats de l'enquête périnatale de 2016 ont montré que les femmes étaient nombreuses à ne pas connaître leur statut vaccinal pour la coqueluche dans les dix ans précédents l'entretien (28 %) ou à ne pas être à jour de leur vaccination (35 %) (9).

Les épidémies de coqueluche ont tendance à se manifester périodiquement (Figure 1, Figure 2 et Figure 3). Les pics épidémiques les plus récents ont eu lieu en 1997, 2000, 2005, 2009, 2012 à 2013 et 2017 à 2018, touchant les nourrissons de moins de trois mois et les adolescents et adultes qui ont perdu la protection offerte par le vaccin ou la maladie (10).

Comme évoqué précédemment, il est très probable que le contexte exceptionnel et les mesures sanitaires liées à la Covid-19 aient eu un impact sur la coqueluche, puisque le faible nombre de cas rapportés depuis le début de la pandémie n'est pas lié à un taux de participation plus bas des établissements hospitaliers du réseau, ni à un biais de notification (Données Santé publique France non publiées). Le CNR de la coqueluche et autres bordetelloses confirmait de son côté qu'en 2019, peu d'isolats ont été reçus, reflétant une situation de vallée entre deux cycles épidémiques naturels et l'année 2020 a également été marquée par une baisse importante du nombre d'isolats de *Bordetella pertussis* et de *B. parapertussis* reçus au CNR (Données Santé publique France non publiées).

Les nourrissons restent totalement susceptibles de contracter la coqueluche jusqu'à leur première vaccination à partir de l'âge de deux mois, et la protection n'est optimale que lorsqu'ils ont terminé leur primovaccination.

La récente épidémie de coqueluche, survenue entre janvier 2017 et juin 2018 à Mayotte, est à l'origine de 27 cas de coqueluche biologiquement confirmés, dont deux décès chez des nourrissons. Elle est apparue dans un contexte de couverture vaccinale insuffisante, chez des sujets non ou mal vaccinés contre la coqueluche (3, 11).

¹² <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=maladies&mal=20>

¹³ Données Santé publique France non publiées



Figure 2 : Nombre de cas de coqueluche chez l'enfant de moins de 17 ans et chez les nourrissons en France de 1996 à 2015 (Données Santé publique France non publiées)

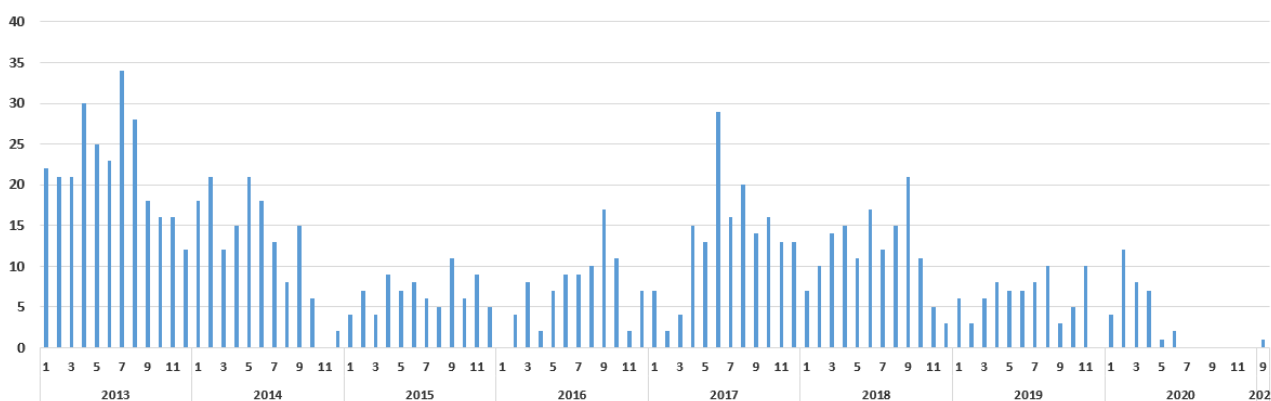


Figure 3 : Nombre de cas hospitalisés de coqueluche chez les moins de 12 mois, par mois et par année en France de 2013 à 2021 (Données Santé publique France non publiées)

Une saisonnalité a aussi été décrite dans l'étude européenne **PERTINENT** (12), en Australie (13) et en Chine (14). L'étude **PERTINENT**, conduite entre décembre 2015 et décembre 2018, suggère une saisonnalité (du printemps à l'été) de l'infection. Cette saisonnalité a également été observée avec les données françaises du réseau **RENACOQ** qui montre des pics au printemps et/ou en été depuis 2015 (Figure 2) (Données Santé publique France non publiées).

Le CNR surveille la production des antigènes vaccinaux par les souches circulantes. Ainsi, une étude rétrospective, sur les 23 dernières années, des isolats de *B. pertussis* collectés au CNR *via* le réseau **RENACOQ** (10) a montré que les isolats ne produisant pas la toxine de pertussis ou l'hémagglutinine filamenteuse, deux composants vaccinaux, sont très peu fréquents et existaient déjà avant l'introduction de la vaccination acellulaire. En revanche, les isolats ne produisant pas la pertactine sont en constante augmentation depuis 2007 et représentent désormais près de 50 % des isolats collectés au CNR les dernières années (49 % en 2019 et 2020).

Résumé

L'infection de la coqueluche chez les nourrissons les plus jeunes est grave, voire mortelle. En France, la coqueluche continue à circuler et les nourrissons non vaccinés (car ils sont trop jeunes pour être immunisés) sont encore à risque d'infection pendant leurs premiers deux mois de vie. En outre, plus de 90% des décès par coqueluche surviennent au cours des 6 premiers mois de vie et notamment au cours des 3 premiers mois.

En France, une proportion importante des femmes enceintes, de l'ordre de 60 %, ne connaît pas son statut vaccinal ou n'est pas à jour de leur vaccination.

La contamination des nourrissons avant qu'ils ne soient vaccinés (à l'âge de deux mois) peut être évitée par la vaccination de leur entourage. La vaccination des femmes enceintes peut, dans ce contexte, contribuer à cette stratégie de protection du nouveau-né.

3.2. Stratégie vaccinale actuelle, en France, contre la coqueluche

3.2.1. Stratégie vaccinale chez l'enfant

Depuis le 1er janvier 2018, la vaccination contre la coqueluche, auparavant recommandée, est devenue **obligatoire** et fait désormais partie des 11 vaccinations obligatoires dans la petite enfance. Elle est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences.

Le schéma comporte une **primovaccination à deux injections à deux mois d'intervalle**, à l'âge de deux mois (huit semaines) et quatre mois, suivies d'**un rappel à l'âge de 11 mois**. Ce schéma ne doit pas être différé (15).

Les dernières données publiées par SPF en mai 2019, rapportent une couverture vaccinale contre la coqueluche de 98,8 % (primo-vaccination) et 96,0 % (dose de rappel) en 2018 chez des enfants âgés de 24 mois (Figure 4) (16).

Un rappel est recommandé à l'âge de 6 ans avec un vaccin à doses entières d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux, pour lesquels les données les plus récentes (2012-13) sur la couverture vaccinale sont de 95,1 % [IC 95 % : 94,8 ; 95,4] (16) (tétravalent DTCaP¹⁴). Puis, un rappel entre 11 et 13 ans est pratiqué avec le troisième rappel diphtérie, tétanos et poliomyélite, avec un vaccin à doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (tétravalent dTcaP¹⁵) et une couverture vaccinale de 83,2 % [IC 95 % : 81,4 ; 85,1] (2014-15) (16). Toutefois, les enfants n'ayant pas reçu de rappel à l'âge de six ans doivent recevoir un vaccin tétravalent DTCaP entre 11 et 13 ans (15).

A noter qu'un nourrisson qui aurait contracté la coqueluche, devrait malgré tout bénéficier de la vaccination contre la coqueluche selon le schéma décrit précédemment, la réponse immune procurée par une infection précoce ne permettant pas d'assurer une protection significative (15).

¹⁴ INFANRIX TETRA ou TETRAVAC ACELLULAIRE

¹⁵ BOOSTRIX TETRA ou REPEVAX

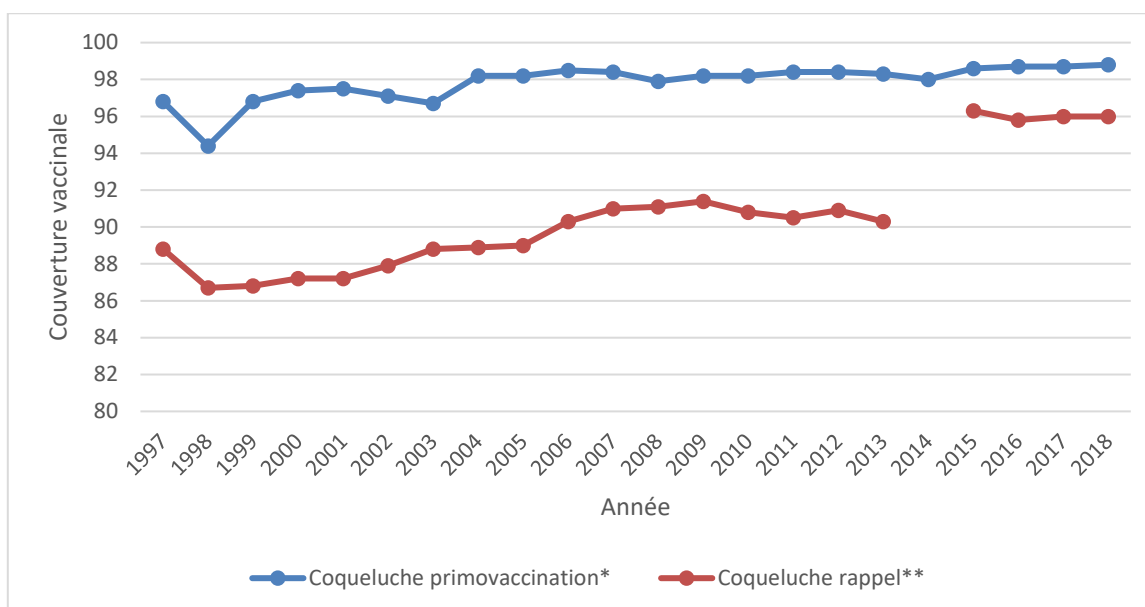


Figure 4 : Couverture vaccinale coqueluche primo-vaccination et dose de rappel, à l'âge de 24 mois, France, 1997 à 2018 d'après les données de Santé publique France, 2019 (16).

* Jusqu'en 2014, la primovaccination correspond à trois doses de vaccin et le rappel à quatre doses. ** A partir de 2015, la primovaccination correspond à deux doses de vaccins et le rappel à trois doses. En 2014, les données pour le rappel ne sont pas présentées en raison de la transition entre les deux calendriers vaccinaux.

L'impact potentiel du changement du calendrier vaccinal introduit en 2013 concernant la primo-vaccination contre la coqueluche sur l'épidémiologie de cette infection en France a été publié en 2022 (17). En utilisant les données collectées entre 2012 et 2019, le modèle a estimé que trois ans après qu'un enfant a reçu sa dernière dose de vaccin (schéma vaccinal complet), son **risque de contracter la coqueluche est 1,7 [IC 95 % : 1,4 ; 2,0] fois plus élevé** pour ceux vaccinés selon le calendrier vaccinal actuel (schéma 2+1) en comparaison de ceux vaccinés selon le précédent (schéma 3+1). Plusieurs hypothèses ont été testées, mais celle qui correspondait le mieux aux données était celle **d'une baisse de l'immunité attribuable à la réduction du nombre de doses de primo-vaccination**.

Une enquête sérologique auprès d'enfants âgés de deux à trois ans a également été menée pour étayer les résultats du modèle, et cette enquête a révélé que **les concentrations d'IgG de toxine anti-coquelucheuse étaient significativement plus faibles** chez les enfants nés après la modification du calendrier que chez ceux nés avant (17).

Plusieurs pays ont signalé un nombre croissant d'isolats de *B. pertussis* qui n'expriment pas la protéine pertactine, un composant antigénique important de la plupart des vaccins anticoquelucheux acellulaires. Un changement évolutif de *B. pertussis* est une cause potentielle de la résurgence de la coqueluche (18-21).

3.2.2. Stratégie vaccinale chez l'adulte

À l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel avec le vaccin quadrivalent dTcaPolio est recommandé, à l'occasion du rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite fixé à l'âge de 25 ans dans le cadre du *cocooning* (15). Pour les personnes âgées de plus de 25 ans n'ayant pas reçu ce rappel, un rattrapage avec un vaccin dTcaPolio pourra être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolus. **La durée d'immunité coquelucheuse après maladie naturelle est de l'ordre d'une dizaine d'années**. Il n'y a donc pas lieu de revacciner les personnes éligibles à la vaccination moins de 10 ans après une coqueluche documentée. En revanche,

une injection de rappel est recommandée aux personnes éligibles ayant contracté la maladie plus de 10 ans auparavant.

3.2.3. Recommandations particulières

La **stratégie dite du *cocooning*** a été mise en place dès 2004 en France et consiste à vacciner l'entourage proche des nourrissons. Cette stratégie préconise la vaccination anticoquelucheuse de la mère en *post-partum* immédiat, et au cours de la grossesse, du père, de la fratrie et, le cas échéant, de l'adulte chargé de la garde du nourrisson pendant ses six premiers mois de vie (15) (Tableau 1).

Elle doit être envisagée pour les personnes non vaccinées au cours des dix dernières années, et en particulier pour :

- les adultes ayant le projet d'avoir un enfant ;
- les membres de l'entourage familial (frères et sœurs, conjoint, grands-parents, *baby-sitters*...) d'une femme enceinte, avant ou pendant la grossesse, ou au plus tard à la naissance du bébé ;
- la mère venant d'accoucher si elle n'a pas été vaccinée avant la grossesse, même si elle allaite son enfant.

Cette stratégie a été élargie en 2008 aux jeunes adultes avec un rappel à 25 ans et aux personnels de santé, du fait des faibles taux de couverture vaccinale obtenus (22).

Tableau 1 : La stratégie de *cocooning* en France.

Chronologie de la grossesse	Cohorte cible	Stratégie de vaccination
Avant la grossesse	Parents, fratrie et entourage proche* du nourrisson	- Individus non vaccinés : dTcaP - Adolescents et adultes < 25 ans : dose de rappel de dTcaP si un vaccin anticoquelucheux a été administré pour la dernière fois > 5 ans auparavant
Pendant la grossesse	Père, fratrie et entourage proche du nourrisson	- Adultes de plus de 25 ans : une dose de rappel de dTcaP si un vaccin anticoquelucheux a été administré pour la dernière fois > 10 ans auparavant
Après la naissance	Mère en <i>post-partum</i> immédiat Père, fratrie et entourage proche* du nourrisson si vaccination contre la coqueluche non faite avant ou au cours de la grossesse	

*L'entourage proche inclus les frères et sœurs, conjoint, grands-parents, *baby-sitters*

La vaccination contre la coqueluche n'est jusqu'à présent pas recommandée au cours de la grossesse, en dehors de la Mayotte, sans toutefois être contre-indiquée.

3.2.3.1. L'impact de la stratégie du *cocooning* en France

Trois enquêtes successives ont été faites en France, pour évaluer la couverture vaccinale de la coqueluche des femmes en *post-partum* et de l'entourage du nourrisson :

- L'enquête « Vaccinoscopie » a mis en évidence une évolution de la couverture vaccinale entre 2009 et 2014 de 22 % à 61 % chez 300 mères et de 21 % à 42 % chez 200 pères de nourrissons de moins de 12 mois. Ceci, montrant ainsi une **augmentation de l'adhésion des parents à la vaccination contre la coqueluche** (2) ;
- Une deuxième enquête menée en Île-de-France entre août 2014 et mars 2015 parmi des proches d'enfants hospitalisés en pédiatrie, des adultes vivant sous le même toit que des enfants scolarisés en petite section de maternelle et des grands-parents, estimait **la couverture vaccinale** des adultes éligibles au *cocooning*, dans ces trois populations différentes (279

enfants et 250 adultes ayant un statut vaccinal vérifiable) respectivement à **59 %**, **33 %** et **31 %** (23) ;

- Une troisième enquête menée entre janvier et juillet 2016 dans trois maternités de Loire-Atlantique rapportait une **couverture vaccinale contre la coqueluche à 51 % auprès de 210 femmes en post-partum immédiat** (24).

Les données de l'enquête nationale périnatale de 2016 montraient que parmi toutes les mères interrogées à la maternité et pour lesquelles l'information était disponible, seules 21 % avaient reçu des recommandations vaccinales à propos de la coqueluche pendant leur grossesse et que parmi les mères non à jour de leur vaccination, **seules 4 % recevaient une vaccination en suites de couches** (9).

Une étude transversale nationale, menée dans plusieurs établissements hospitaliers français, à partir de données recueillies en 2009, a permis d'évaluer la couverture vaccinale de la coqueluche (rappel à jour) des personnels de santé à 43 % chez les sage-femmes, 25 % chez les médecins, 12 % chez les aides-soignants et 8 % chez les infirmiers (25).

Plus de 10 ans après la mise en place de la stratégie du *cocooning*, la couverture vaccinale coquelucheuse de l'entourage du nourrisson reste inférieure (environ de 30 à 60 %) à celle attendue pour empêcher la transmission de la maladie aux jeunes nourrissons (2), et inférieure aux objectifs fixés par le Haut conseil de la santé publique (90 %) (22).

Les interventions visant à augmenter la couverture vaccinale dans le cadre de cette stratégie ont permis d'augmenter la couverture vaccinale (26-28), sans toutefois parvenir à atteindre une couverture optimale pour protéger les nourrissons avant la primovaccination, c'est-à-dire élevée et ne ciblant pas seulement la mère des nourrissons, mais tous les membres de l'environnement proche de la famille (29, 30).

3.2.3.2. Recommandation de vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte

Entre janvier 2017 et mars 2018, 27 cas de coqueluche ont été confirmés biologiquement sur le territoire de Mayotte par le laboratoire BHM et le laboratoire privé de Mamoudzou, en lien avec le laboratoire Cerba qui a réalisé les analyses (11). La majorité des cas (21 cas) concernaient des nourrissons âgés de moins d'un an et ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier de Mayotte. Parmi les six autres cas, on recense deux enfants de moins de 15 ans et quatre femmes dont une enceinte (10 semaines d'aménorrhée, SA). Plus d'un tiers des cas (10/27) sont survenus entre octobre et novembre 2017 et six sont survenus au cours du premier trimestre de l'année 2018.

Parmi les cas confirmés, deux sont décédés en réanimation : le premier cas décédé était un nourrisson de trois mois, ancien prématuré de 32 SA diagnostiqué en novembre 2017 ; le deuxième cas était un nourrisson de quatre mois, intubé suite à une détresse respiratoire, décédé des suites de cette maladie en janvier 2018. Un cas grave a été évacué à La Réunion, sans toutefois que la coqueluche n'ait été le motif principal de son évacuation.

En mars 2018, la HAS publiait en urgence une recommandation concernant la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte. La HAS préconisait une vaccination contre la coqueluche à partir du deuxième trimestre de grossesse (à partir de 18 SA) et idéalement avant 39 SA.

Il était précisé qu'en l'absence de vaccination réalisée avant cette période, la vaccination pouvait être réalisée jusqu'à la date de l'accouchement et répétée à chaque grossesse tant que la situation épidémique perdurerait (3).

Résumé

Depuis le 1er janvier 2018, la vaccination contre la coqueluche, auparavant recommandée, est devenue obligatoire avant l'âge de 24 mois et fait désormais partie des 11 vaccinations obligatoires dans la petite enfance. Elle est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences, et le schéma chez les nourrissons commence à l'âge de deux mois. Un rappel est recommandé à l'âge de six ans.

À l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel est recommandé à l'âge de 25 ans.

La stratégie dite du *cocooning* a été mise en place dès 2004 en France et consiste à vacciner l'entourage proche des nourrissons. L'enquête la plus récente sur la couverture vaccinale de cette stratégie a été publiée en 2017 et fait état d'une couverture vaccinale de 51 % auprès de 210 femmes en post-partum immédiat. L'enquête « Vaccinoscopie » de 2014 a rapporté que 42 % des pères de nourrissons étaient vaccinés contre la coqueluche alors que le nourrisson était âgé de moins de 12 mois.

La couverture vaccinale de la stratégie du *cocooning* reste inférieure à celle attendue pour empêcher la transmission de l'infection aux jeunes nourrissons.

Il est à souligner que **la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez les femmes enceintes est déjà instaurée à Mayotte depuis 2018, à la suite d'une épidémie de coqueluche sur le territoire.** La vaccination est préconisée entre 18 et 39 SA.

3.3. Recommandations internationales de vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte

3.3.1.1. Argumentaires favorables aux recommandations de vaccination chez la femme enceinte

La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte est **recommandée** sur le plan international **par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)** afin de réduire le risque de coqueluche chez le nouveau-né et le nourrisson. L'OMS indique que la vaccination de la femme enceinte constitue probablement la stratégie complémentaire la plus coût-efficace pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés et semble être plus efficace et bénéfique que la stratégie dite du *cocooning* (30).

D'autre part, l'OMS indique que les programmes nationaux peuvent envisager la vaccination des femmes enceintes avec une dose de vaccin dTcaP (au cours du 2^e ou du 3^e trimestre et de préférence au moins 15 jours avant la fin de la grossesse).

En 2021, la **Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)** a **recommandé la vaccination dTcaP à chaque grossesse** (peu importe les antécédents de vaccination de la femme enceinte). Le vaccin doit être répété à chaque grossesse, car les niveaux d'anticorps maternels diminuent avec le temps.

La vaccination contre la coqueluche des femmes enceintes est à l'heure actuelle recommandée dans de nombreux pays (31-33) depuis 2012 (cf. Tableau 2).

Les arguments ayant conduit à prendre les recommandations de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte sont convergents (cf. Annexe 3 Recommandations internationales concernant la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes.) :

1. Risque élevé chez les nouveau-nés les plus jeunes de développer des complications graves de la maladie qui ne sont pas protégés avant deux à trois mois de naissance.
2. Concernant l'immunogénicité (cf. 5.1 Immunogénicité) :
 - Réduction de l'immunité conférée par une vaccination ou par une infection naturelle de la femme enceinte si infectée ou vaccinée avant la grossesse.
 - Un minimum de deux semaines est nécessaire pour induire une réponse immunitaire maximale pour les antigènes vaccinaux.
 - Le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux au fœtus permet la protection contre la coqueluche du nourrisson avant la primovaccination. Ce transfert placentaire d'anticorps est optimal au troisième trimestre.
 - Forte corrélation entre les taux d'anticorps chez les nouveau-nés et ceux de la mère vaccinée pendant la grossesse.
 - La vaccination pendant la grossesse augmente les taux d'anticorps spécifiques dans le lait maternel par rapport à la vaccination maternelle après l'accouchement.
 - Absence de preuve d'une conséquence clinique significative de l'effet de « *blunting* » (réduction de la réponse immune du nourrisson à sa propre vaccination)
3. Concernant l'efficacité (cf. 5.2 Efficacité en vie réelle chez le nourrisson) :
 - L'efficacité vaccinale est de ~90% à partir de 20 SA, jusqu'à 28 jours avant l'accouchement chez les nourrissons de moins de deux mois.
 - Réduction de l'infection chez les femmes enceintes et leurs nourrissons.
 - Réduction de la mortalité et des hospitalisations des nourrissons.
4. Concernant la tolérance :
 - Bon profil de tolérance et d'innocuité chez la femme enceinte et son nouveau-né. Les pays ayant instauré la stratégie de vaccination ont rapporté des EI qui sont à très grande majorité des événements locaux et systémiques attendus (rougeur au site d'injection céphalée, fatigue, etc.) (cf. 5.3 Sécurité et tolérance.)
 - Le vaccin peut être administré en même temps que le vaccin contre l'influenza (saisonniers). Les deux vaccins sont des vaccins inactivés et peuvent donc être administrés en même temps ou à n'importe quel intervalle. Aucun intervalle minimal n'est nécessaire entre ces vaccins (cf. 5.5 Délai à respecter en fonction d'éventuelles vaccinations antérieures et la nécessité de revacciner contre la coqueluche lors d'une grossesse ultérieure).
5. Arguments médico-économiques :
 - La vaccination pendant la grossesse est plus coût-efficace que la stratégie du *cocooning*.

3.3.1.2. Périodes de vaccination pendant la grossesse

La FIGO indique que le moment optimal de vaccination se situe entre 27 et 36 SA pour maximiser la réponse anticorps de la mère et le transfert d'anticorps passifs au fœtus. Si le DTaP n'est pas administré pendant la grossesse, il devrait être administré immédiatement après l'accouchement (34).

Les recommandations sur le moment de la vaccination varient entre 13 et 38 SA avec le plus grand nombre de pays qui recommandent la vaccination entre 120 et 32 SA (cf. Tableau 2).

Certains pays ont modifié la période de vaccination, par exemple l'Irlande et le Royaume-Uni qui avaient recommandé en 2012 la vaccination à partir de 27 SA (Irlande) et 28 SA (Royaume-Uni), ont élargi la période à partir de 16 SA (35). Ce changement était principalement basé sur des résultats optimaux d'anticorps pouvant être obtenus plus tôt sans modifier l'impact attendu de la stratégie (36). Au Royaume-Uni, le Comité sur la vaccination et sur l'immunisation (ou JCVI en anglais), recommande que les femmes soient vaccinées idéalement au cours d'une échographie de dépistage d'anomalie fœtale à la 20 SA et jusqu'à la 38 SA (35). La Nouvelle-Zélande a aussi démarré la vaccination des femmes enceintes en 2017 à partir de 27 SA pour l'étendre à partir de 16 SA à partir de 2020 (37).

La revaccination pendant chaque grossesse ultérieure est recommandée par de nombreux pays ayant des programmes de vaccination maternelle contre la coqueluche (35, 38).

Tableau 2 : Période vaccinale au cours de la grossesse recommandée par pays (en semaines d'aménorrhée) et l'année de la recommandation, issue de l'analyse des recommandations internationales

Pays	Vaccin	Période recommandée (SA)																																																									
		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38																																
Suisse	Vaccin quadrivalent*	2017																																																									
Canada	Boostrix® trivalent	2018																																																									
Royaume-Uni	Dtap IPV*					2016												2012																																									
Irlande	Vaccin hexavalent**					2016												2012																																									
Nouvelle-Zélande	Vaccin trivalent (Tdap)					2020												2017																																									
La Mayotte (France)	Boostrix®tetra®Repevax®																																																										
Australie	Vaccin trivalent (Tdap)																																																										
Argentine	Vaccin trivalent (Tdap)																																																										
Mexique	Vaccin trivalent (Tdap)																																																										
Brésil	Vaccin trivalent (Tdap)																																																										
Belgique	Vaccin trivalent (Tdap)																																																										
Etats-Unis	Vaccins trivalents																																																										
Espagne	Boostrix®***																																																										
République tchèque	Vaccin trivalent (Tdap)																																																										
Colombie	Vaccin trivalent (Tdap)																																																										

* Vaccin quadrivalent (diphtérie, tétanos, coqueluche et polio).

** Vaccin hexavalent (tétanos, diphtérie, coqueluche, Hib, polio et hépatites B).

*** Boostrix® trivalent (diphtérie, tétanos et coqueluche) ; Boostrix® tétravalent (diphtérie, tétanos, coqueluche et polio)

L'Espagne (39), la République tchèque (à partir de 28 SA) (40) et la Colombie (à partir de 26 SA) (41, 42) ont également choisi cet intervalle de la grossesse, car ils considèrent que c'est la période qui permet une transmission d'anticorps de la mère au fœtus la plus importante.

Une étude avant/après a évalué l'impact du changement de la période vaccinale au Royaume-Uni. **Il est à noter qu'aucune différence significative des taux d'incidence chez les nourrissons dont les mères étaient vaccinées à partir de 28 SA et les nourrissons des mères vaccinées à partir de 20 SA (ou de 16 SA) n'a été constatée** (cf. 5.4 Période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination). En outre, cette étude n'a montré aucune différence significative du taux d'échec vaccinal et de la durée du séjour à l'hôpital (43).

3.3.1.3. L'impact de la stratégie observée dans plusieurs expériences internationales.

Des pays tels que le Royaume-Uni, l'Argentine et la Colombie ont montré un impact sur le taux d'incidence et d'hospitalisation des nourrissons après la mise en place de la stratégie vaccinale. Par exemple, deux études (de cohortes rétrospectives) effectuées en 2014 et 2018 au Royaume-Uni, ont démontré une baisse d'environ 75 % du taux d'incidence chez les nourrissons de moins de trois mois (44, 45) (cf. 5.2 Efficacité en vie réelle chez le nourrisson). En 2016, une étude ici/ailleurs réalisée en Argentine, a montré une réduction du taux d'incidence de 51 % (67 % ; 35 % $p = 0,001$) de cas dus à la coqueluche chez les nourrissons de zéro à deux mois dans les régions ayant une couverture supérieure à 50 % (46). En 2019, une étude menée en Colombie a également montré une diminution du taux d'incidence chez les nouveau-nés de 54,4 % (35,4 % ; 68 %). La couverture vaccinale était de 60 % au moment de l'étude (47).

Certaines études observationnelles ont aussi montré une réduction du taux d'hospitalisation des nourrissons de zéro à deux mois après la mise en place de la stratégie vaccinale contre la coqueluche au cours de la grossesse (cf. 5.2 Efficacité en vie réelle chez le nourrisson). Au Mexique, le taux d'hospitalisation a diminué de 29 % chez les nourrissons de moins d'un an (48). Une étude observationnelle menée au Brésil, a démontré une réduction du taux d'hospitalisation de 58,2 % (49).

Une diminution du taux de mortalité chez les nouveau-nés a également été rapportée. En Colombie, une réduction de 100 % de mortalité a été observée (47). Au Mexique, le taux de réduction de la mortalité était de 82,4 % ($p=0,003$) chez les nourrissons de zéro à deux mois (48) (cf. 5.2 Efficacité en vie réelle chez le nourrisson). Enfin, en Argentine, le taux de mortalité est passé de 2,6 % (en 2011) à 0,2 % (en 2018) (50) (cf. Annexe 3).

La durée exacte de la protection passive contre la coqueluche est inconnue (cf. 5.5 Délai à respecter en fonction d'éventuelles vaccinations antérieures et la nécessité de revacciner contre la coqueluche lors d'une grossesse ultérieure). Certaines études ont suggéré une protection contre la coqueluche entre deux et six mois (51). Cette réduction est observée avec une baisse significative des titres d'anticorps un an après la vaccination de la mère. Ce constat soutient la recommandation de vacciner les femmes à chaque grossesse (cf. Annexe 3).

La stratégie de vaccination pendant la grossesse a permis de réduire jusqu'à 90 % de la coqueluche durant la petite enfance avec une bonne tolérance chez la femme enceinte et/ou chez le nouveau-né (44, 52, 53) (cf. 5.3 Sécurité et tolérance.).

Il est à noter que tous les pays ayant mis en œuvre la vaccination des femmes enceintes, ont continué avec cette pratique au vu des bons résultats sur la diminution du nombre de nourrissons infectés, du nombre de nourrissons hospitalisés, voire de la diminution de la mortalité (Argentine (50, 54), Australie (55), Brésil (56), Canada (57), Colombie (47), Etats-Unis (58), Espagne (59), Mexique (48), Royaume-Uni (60)).

3.3.1.4. Aspects médico-économiques

Les résultats des études médico-économiques sont hétérogènes et dépendent en grande partie du système de santé (ainsi que du coût du vaccin), du taux d'incidence de la coqueluche et de la perspective d'évaluation de chaque pays (cf. Annexe 3).

En 2016, un modèle économique a été effectué afin d'évaluer le ratio coût-efficacité de la vaccination au Japon (en supposant une EV de 91 % contre les formes graves de la maladie chez les enfants). Cette étude a montré que la stratégie réduit les coûts du traitement de la maladie, notamment chez les nourrissons (79,5 %) et les mères. Le RDCR obtenu était de 83 176 \$ par QALY gagné. En conclusion,

la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes est coût-efficace du point de vue sociétal (61).

Une revue systématique effectuée par Fernandes *et al.* a indiqué l'hétérogénéité des résultats des analyses coût-efficacité. Dans cette revue, sept études ont obtenu des RDCR différents et ne concluent pas si la stratégie vaccinale était coût-efficace (439 708,48 \$/QALY gagné) (62).

3.3.1.5. Comparaison de la vaccination chez les femmes enceintes et la stratégie du *cocooning*

En 2018, une revue systématique a évoqué que l'impact et l'efficacité de la stratégie du *cocooning* divergent d'une étude à l'autre. Cette stratégie peut être inefficace pour réduire le taux d'hospitalisation et de mortalité chez les nourrissons dans les territoires où le taux d'incidence de la coqueluche est faible. Par exemple, au Canada, pour prévenir une hospitalisation, il faudrait vacciner plus de 10 000 individus et pour éviter un décès d'un nouveau-né de moins d'un an (où le taux d'infection de parents au nouveau-né varie entre 35 % et 52 %), il faudrait immuniser au moins un million de personnes. Enfin, aux États-Unis, la vaccination après l'accouchement n'a montré aucun bénéfice (62)

Cette revue systématique a aussi conclu que l'impact du *cocooning* est probablement nettement inférieur à celui de la vaccination chez les femmes enceintes, qui n'ont besoin que d'une dose, tandis que le *cocooning* requiert des doses multiples pour les parents, les grands-parents et pour les autres membres de la famille. La mise en œuvre de la stratégie du *cocooning* avec une couverture élevée, s'est également avérée difficile dans plusieurs pays (62).

En outre, une étude menée en Australie, a démontré qu'il n'existe aucune différence du taux d'incidence entre les nourrissons dont les parents étaient vaccinés et ceux dont les parents n'étaient pas immunisés (1,9 vs 2,2 infections pour 1 000 enfants [HR : 0,91, 0,55 ; 1,53]). En conclusion, la vaccination des parents, quatre semaines après l'accouchement ne réduit pas le taux d'incidence chez les nouveau-nés (63).

Résumé

Différents pays ont recommandé la vaccination au cours de la grossesse afin de réduire le taux d'incidence et de mortalité chez les nouveau-nés.

D'après les pays qui recommandent la vaccination chez la femme enceinte, on peut conclure que les arguments ayant conduit à prendre cette décision sont convergents : **le vaccin est bien toléré, présente une bonne efficacité et la protection des nourrissons est assurée par le transfert passif d'anticorps de la mère grâce à la vaccination à partir de 16 SA.**

Les recommandations sur le moment de la vaccination varient entre **13 et 38 SA**, avec le plus grand nombre de pays qui recommandent la vaccination entre **20 et 32 SA. Il faut souligner qu'aucun pays ne recommande pas une vaccination avant 13 SA.**

Trois pays qui recommandaient auparavant la vaccination maternelle à partir de la 27 ou 28 SA, ont depuis révisé leurs recommandations pour commencer **plus tôt dans la grossesse**, après n'avoir constaté aucune différence dans le niveau de protection du nourrisson. Le Royaume-Uni a révisé sa recommandation de vaccination entre 28 et 32 SA, pour la remplacer par une recommandation entre 16 et 32 SA en 2016 afin d'offrir une protection contre l'infection aux nourrissons nés avant terme. En 2016, l'Irlande a également révisé ses recommandations (en remplaçant de 27 à 36 SA par de 16 à 36 SA), ainsi que la Nouvelle-Zélande (de 28 à 36 SA par de 16 à 36 SA), ce qui devrait

permettre de multiplier les occasions de rencontrer les femmes lors de leur suivi de grossesse, et ainsi augmenter les chances de proposer la vaccination.

Il est à noter que l'OMS recommande de vacciner les femmes enceintes à partir du 2^e trimestre de la grossesse.

Les pays qui ont mis en place la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse ont montré une réduction du taux d'incidence et de mortalité chez les enfants de zéro à trois mois. Aucun de ces programmes n'a été interrompu depuis sa mise en œuvre. Dans ce pays, très peu d'EI ont été rapportés et sont en très grande majorité des événements locaux et systémiques attendus (rougeur au site d'injection, céphalée, fatigue...).

Par ailleurs, la stratégie vaccinale chez la femme enceinte est considérée **plus coût-efficace que la stratégie du *cocooning***.

Enfin, les pays ayant introduit la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte ont estimé qu'il n'existe pas de preuve sur l'interférence de la vaccination chez la mère et la protection de la primovaccination chez le nourrisson (ou effet *blunting*).

3.4. Vaccins contre la coqueluche disponibles en France

Les vaccins contre la coqueluche actuellement disponibles en France sont des vaccins non-vivants. Ils n'existent que sous forme combinée avec les vaccins :

- contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite : on le dit tétravalent ;
- contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et les méningites à *Haemophilus influenzae b* : on le dit pentavalent ;
- contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les méningites à *Haemophilus influenzae B* et l'hépatite B : on le dit hexavalent.

3.4.1. Vaccins contre la coqueluche ayant une autorisation de mise sur le marché européenne chez la femme enceinte en France

Parmi les vaccins anticoquelucheux disponibles en France, seuls deux vaccins ont une AMM pour administration chez la femme enceinte :

Repevax (Sanofi Pasteur) et Boostrixtetra (GlaxoSmithKline Vaccines). Il s'agit de vaccins combinés tétravalents acellulaires.

Pour ces deux vaccins, les caractéristiques publiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sont présentées en Annexe 2.

3.4.2. Autres vaccins anticoquelucheux utilisés pour la vaccination de la femme enceinte

Trois autres vaccins, non disponibles en France, ont été ou sont utilisés dans les programmes de vaccination maternelle d'autres pays pour protéger l'enfant contre l'infection coquelucheuse¹⁶.

¹⁶ Ces vaccins ont été utilisés dans certaines études retenues dans le rapport ayant évalué l'efficacité en vie réelle de la vaccination maternelle contre la coqueluche.

Boostrix ou Boostrix Polio

Boostrix est indiqué pour la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche des sujets à partir de l'âge de quatre ans et plus. L'utilisation de Boostrix peut également être envisagée au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse. Ce vaccin a obtenu une AMM en Procédure par reconnaissance mutuelle depuis le 17 décembre 2019, mais il reste indisponible en France.

Covaxis/Triaxis/Adacel

Covaxis/Triaxis/Adacel est indiqué pour l'immunisation active contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche chez les personnes à partir de quatre ans, en tant que rappel après une primo-vaccination. Ce vaccin peut être utilisé au cours du deuxième ou du troisième trimestre. Ce vaccin a obtenu une AMM en Procédure décentralisée depuis le 19 août 2016. En France il est autorisé sous le nom Triaxis, mais il reste indisponible.

L'utilisation est autorisée au Luxembourg.

Pertagen

Pertagen est un vaccin coquelucheux acellulaire non combiné, indiqué pour l'immunisation active de rappel contre la coqueluche chez les individus à partir de l'âge de 11 ans. Le vaccin est utilisé en Thaïlande pour la vaccination de la femme enceinte au cours du deuxième ou troisième trimestre.

4. Méthode d'évaluation

La méthodologie des revues systématiques de la littérature a été définie par le SESPEV et le Service Documentation-Veille de la HAS avant la recherche des publications pertinentes en 2018. L'objectif était de mettre à jour le rapport publié pour la vaccination de la femme enceinte à Mayotte, tout en élargissant les sujets considérés pour garder la stratégie du projet cohérente avec la feuille de route.

Question d'évaluation : Pertinence de la mise en place de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte

- **Population** : femmes enceintes
- **Intervention** : vaccination avec vaccin anticoquelucheux au cours de la grossesse dans le cadre du calendrier vaccinal
- **Compareurs** : absence de vaccination
- **Critères d'évaluation** : immunogénicité (taux d'anticorps chez la femme enceinte et chez les nouveau-nés), efficacité vaccinale (infection, hospitalisation et décès chez le nourrisson), sécurité (chez la femme enceinte), et/ou conditions de réalisation (détermination de la SA optimale de vaccination)
- **Type d'études** :
 - Pour les données d'immunogénicité et d'efficacité vaccinale : revue systématique de la littérature avec ou à défaut sans méta-analyse incluant des études comparatives, ou à défaut études comparatives randomisées.
 - Pour les données de sécurité : études observationnelles comparatives ou non (avec ≥ 30 sujets) non incluses dans les revues systématiques de la littérature ou des cas rapportés documentés (case report) reportant des événements indésirables graves et/ou des décès imputables au vaccin.
 - Pour les conditions de réalisation : Tous types de documents disponibles sur chaque question notamment études comparatives, enquêtes épidémiologiques, rapports d'évaluation de stratégie vaccinale, retours d'expérience de la mise en place de recommandations, etc.

Recherche documentaire

La recherche systématique de la littérature a été menée par Aurélien DANCOISNE et Sylvie LASCOLS. Elle a porté sur les publications dans les bases, Medline et Embase, avec une date limite supérieure fixée au 6 janvier 2022. Les chefs de projet (Sindy RIOS-YEPES et Dominic THORRINGTON) et une chargée de projet (Marie LACHATRE) ont effectué un premier tri sur la base du titre et du résumé de chaque article, puis un examen du texte intégral de chaque article.

La stratégie de recherche est présentée en Annexe 1.

Concernant les revues systématiques sur les sujets de l'efficacité du vaccin en vie réelle, de l'immunogénicité, de la sécurité, de la tolérance, de la période optimale de vaccination et du délai, les recherches documentaires effectuées par le Service Documentation-Veille de la HAS ont permis de trouver 752 publications au total. Après une première sélection basée sur le titre et le résumé de la publication, 108 publications ont été examinées *in extenso*, 58 publications supplémentaires ont été trouvées par la méthode « *snowballing* ». Au total 140 ont été retenues dans le présent rapport.

Concernant l'examen systématique des recommandations internationales relatives à la stratégie de vaccination, la recherche documentaire effectuée par le Service Documentation-Veille de la HAS ont

permis de trouver 136 publications au total, parmi lesquelles 54 publications ont été sélectionnées pour une analyse en texte intégral sur la base d'un examen du titre et du résumé de la publication.

Constitution d'un groupe de travail

Le groupe de travail a été constitué après la publication d'un appel à candidature par la HAS en août 2019, qui a également été transmis à plusieurs sociétés savantes et associations.

Recueil de la position argumentée du groupe de travail

Le groupe de travail s'est réuni le 10 février 2022 et le 3 mars 2022. Les compte-rendu ont été validés par l'ensemble des membres du GT et sont disponibles en Annexe 6 et en Annexe 7.

Les questions posées aux experts étaient :

- Au vu des données présentées en séance, le groupe de travail estime-t-il que l'élargissement de la vaccination maternelle contre la coqueluche à l'ensemble du territoire français soit justifié ?
- Si le groupe de travail accepte cette extension, en tenant compte des données publiées de programmes de vaccination internationaux :
 - Quelle serait la période de vaccination recommandée pendant la grossesse ?
 - Cette stratégie remplace-t-elle la stratégie existante de *cocooning* ou la complète-t-elle ?
 - Faut-il vacciner la femme enceinte à chaque grossesse ?
 - Faut-il limiter le nombre de vaccinations contre la coqueluche qu'elle reçoit pour les grossesses suivantes ?
 - Faut-il prévoir un délai minimum entre les vaccinations maternelles ultérieures contre la coqueluche ?
 - Cette recommandation a-t-elle un impact sur le calendrier actuel de vaccination des nourrissons
 - Faut-il recommander à la femme enceinte de recevoir un vaccin contre la coqueluche en même temps que les autres vaccins actuellement administrés pendant la grossesse (grippe saisonnière et Covid-19) ?
- Faut-il recommander aux femmes non vaccinées pendant la grossesse de recevoir un vaccin contre la coqueluche immédiatement après l'accouchement (selon la stratégie existante du *cocooning*) ?

5. Résultats de l'évaluation

5.1. Immunogénicité

Les données publiées à ce jour rapportent, dans la très grande majorité des cas, l'immunogénicité obtenue après immunisation par un vaccin combiné trivalent dTca, associant la valence diphtérique (anatoxine diphtérique), la valence tétanique (anatoxine tétanique) et la valence coquelucheuse (acellulaire, multicomposée). En France, seuls deux vaccins combinés quadrivalents dTcaP associant en plus la valence poliomyélitique (germe entier inactivé), REPEVAX® et BOOSTRIX/TETRA®, sont disponibles pour administration chez la femme enceinte (cf. chapitre 3.4). Pour cette raison sont décrites dans le présent rapport, les données d'immunogénicité disponibles, selon qu'il s'agisse de vaccins combinés tri- ou quadrivalents. La valence coquelucheuse de ces différents vaccins est composée de plusieurs antigènes communs coquelucheux : anatoxine pertussique (PT), hémagglutinine filamenteuse (FHA), et pertactine (PRN). En France, seul le vaccin dTcaP REPEVAX® est composé également de l'antigène coquelucheux fimbriae (FIM). L'étude de l'immunisation post vaccinale repose donc essentiellement sur l'analyse de la réponse immunitaire humorale par mesure des titres d'anticorps (Ac) IgG anti-PT, anti-FHA et anti-PRN ; parfois anti-FIM.

5.1.1. Immunogénicité chez la femme enceinte et son nourrisson après immunisation par un vaccin combiné trivalent dTca

Nguyen *et al.* rapportent, dans une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2022, les données d'immunogénicité conférée à la femme enceinte et son nouveau-né après immunisation pendant la grossesse par **un vaccin dTca** (64). L'analyse de la réponse humorale a été réalisée à partir des données colligées de neuf études, parmi lesquelles six essais contrôlés randomisés (n=704 couples mères-enfants) et trois cohortes prospectives (n=385 couples mères-enfants). Les **titres en Ac anti-PT, anti-FHA et anti-PRN** mesurés à la naissance **chez les nouveau-nés** à partir d'un prélèvement sanguin étaient **significativement plus élevés chez les enfants nés de mères immunisées pendant la grossesse** comparativement aux enfants nés de mères non vaccinées (respectivement, Différence moyenne standardisée (DMS) 1,48, IC 95 % 1,15-1,81 ; DMS 2,33, IC 95 % 2,01-2,66 ; DMS 2,09, IC 95 % 1,81-2,36). Les **titres en Ac anti-PT, anti-FHA et anti-PRN** mesurés toujours à la naissance chez les nouveau-nés, mais cette fois **à partir du sang de cordon étaient significativement plus élevés chez les enfants nés de mères vaccinées** (respectivement, DMS 1,51, IC 95 % 1,24-1,78 ; DMS 2,23, IC 95 % 1,62-2,84 ; DMS 2,23, IC 95 % 1,67-2,80).

Switzer *et al.* précisent, dans une revue systématique publiée en 2019, les données d'immunogénicité conférée à la femme enceinte et son nourrisson après immunisation par la vaccination contre la coqueluche (65). L'analyse faite à partir de 32 articles rapportent des données d'immunisation obtenue majoritairement après une vaccination dTca dans 30 études (cinq essais contrôlés randomisés, 12 études observationnelles, deux études cas-témoins, neuf cohortes prospectives, deux cohortes rétrospectives) ; après une vaccination dTcaP dans seulement deux études (une étude observationnelle et une cohorte prospective). Les estimations des ratios entre les titres d'anticorps du sang ombilical et ceux du sang maternel issues d'études évaluant le transfert d'anticorps transplacentaire variaient de 1,03 à 3,47 pour les quatre antigènes du vaccin contre la coqueluche. **Une corrélation positive linéaire a été retrouvée entre les titres d'anticorps de la mère et ceux du nouveau-né.**

5.1.2. Immunogénicité chez la femme enceinte et son nourrisson après immunisation par un vaccin combiné quadrivalent dTcaP

Seuls quelques pays, parmi lesquels le Royaume-Uni, la Grèce et la France, ont à disposition un vaccin combiné quadrivalent intégrant la valence poliomyélitique.

Kent *et al.* rapportent en 2016, des données d'immunogénicité conférées aux nouveau-nés prématurés, nés de mères vaccinées pendant la grossesse (66). A partir d'un essai contrôlé randomisé évaluant la vaccination contre la coqueluche, 31 nourrissons nés prématurément étaient prélevés à deux, cinq et 12 mois de vie pour analyse des titres en Ac anti-PT, anti-FHA et anti-FIM. Les nourrissons nés de mères vaccinées avaient des concentrations d'anticorps significativement plus élevées à deux mois pour tous les antigènes vaccinaux mesurés ($p < 0,001$), comparativement aux nourrissons nés de mères non vaccinées. Les titres en Ac anti-PT, anti-FHA à l'âge de deux mois étaient positivement corrélés au nombre de jours écoulés entre la vaccination maternelle et l'accouchement.

Jones *et al.* rapportent en 2021, les résultats d'un essai vaccinal randomisé (phase IV), mené en Angleterre entre 2014 et 2015, évaluant notamment l'immunogénicité à la naissance des nouveau-nés, nés de mères vaccinées pendant la grossesse (28 à 32 SA) par les vaccins combinés quadrivalents dTcaP REPEVAX® et BOOSTRIX/TETRA® ($n = 110$ couples mères-enfants) (67). Le ratio de transfert transplacentaire (*placental transfer ratio* ou PTR) correspondant au ratio géométrique moyen (GMR) des Ac (IgG) spécifiques enfants/mères était supérieur à un pour l'ensemble des Ag coquelucheux étudiés, sans différence observée entre les vaccins. L'augmentation du PTR était corrélée à l'augmentation du délai entre la vaccination maternelle et la naissance du nouveau-né.

Ladhani *et al.* rapportent en 2015, à partir d'une étude de cohorte menée en Angleterre entre 2012 et 2014, chez 141 enfants nés de mères vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse, les données d'immunogénicité obtenue après vaccination maternelle par le vaccin dTcaP REPEVAX® (68). Les titres d'Ac anti-PT, anti-FHA et anti-FIM mesurés à deux mois de vie avant toute primovaccination du nourrisson étaient augmentés chez respectivement 95% (134/141), 95,7% (135/141) et 94,3% des nourrissons.

5.1.3. L'influence des anticorps maternels sur la réponse immunitaire vaccinale du nourrisson, ou effet « *blunting* »

Des niveaux élevés d'anticorps maternels chez le nourrisson entravent la réponse immunitaire nécessaire pour développer l'immunité humorale lors des vaccinations infantiles habituelles (69). Cet effet inhibiteur des anticorps maternels sur la production d'anticorps par le système immunitaire du nourrisson, communément appelé effet « *blunting* », peut affecter la réponse immunitaire du nouveau-né/nourrisson jusqu'à plus d'un an de vie, selon le niveau d'anticorps maternels mesuré chez le nouveau-né à la naissance.

Cet effet a été décrit pour différents vaccins, et tout particulièrement pour celui contre la coqueluche. L'existence de corrélats immunologiques de protection pour certaines infections (diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B, infections à *Haemophilus influenzae* type b), pour lesquelles l'effet « *blunting* » est également décrit, permet d'évaluer le risque encouru par les nourrissons face à ces infections en fonction du niveau de séroprotection acquis après immunisation. **Dans le cas de la coqueluche, et en l'absence de corrélat immunologique de protection, l'impact clinique de cet effet est difficile à déterminer (70).** Il semble que l'effet « *blunting* » chez le nourrisson soit moindre pour les vaccins anticoquelucheux acellulaires en comparaison à ceux à germe entier.

Abu-Raya *et al.* rapportent, dans une méta-analyse publiée en 2021, réalisée à partir des résultats de 10 essais (six essais contrôlés randomisés, quatre cohortes prospectives), les données

d'immunogénicité chez 1 884 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse en comparaison de ceux nés de mères non immunisées (71). Les nourrissons nés de mères vaccinées par le dTca pendant la grossesse présentaient des **titres en Ac anti-PT** (Ratio géométrique moyen (GMR) 0,65 ; IC à 95 % 0,57-0,74), **anti-FHA** (GMR 0,68 ; IC 95 % 0,53-0,87), **anti-PRN** (GMR 0,65 ; IC 95 % 0,58-0,72) **et anti-FIM** (GMR 0,41 ; IC 95 % 0,32-0,52) **significativement plus faibles après la primovaccination par un vaccin combiné contre la coqueluche**, par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées. Ces niveaux inférieurs persistaient après l'immunisation de rappel pour les Ac anti-FHA (GMR 0,72 ; IC 95 % 0,61-0,84) et anti-FIM (GMR 0,53 ; IC 95 % 0,29-0,96). Par ailleurs, les nourrissons nés de mères vaccinées par le dTca présentaient également après la primovaccination des **titres en Ac anti-toxine diphtérique** (Ratio géométrique moyen (GMR) 0,81 ; IC à 95 % 0,71-0,91) **significativement plus faibles après la primovaccination par un vaccin combiné contre la coqueluche**, par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées. A l'inverse, les **titres en Ac anti-toxine tétanique** (Ratio géométrique moyen (GMR) 1,59 ; IC à 95 % 1,04-2,42) **étaient significativement plus élevés après la primovaccination par un vaccin combiné contre la coqueluche** chez les enfants nés de mères vaccinées par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées. En complément, et du fait de l'existence de corrélats de protection, les taux de séroprotection ont été évalués pour la diphtérie et le tétanos. Les nourrissons nés de mères vaccinées par le dTca présentaient après la primovaccination des **taux de séroprotection plus faibles contre la diphtérie** (90 % [843/973] vs 98 % [566/579] ; $p < 0,001$), et comparable contre le tétanos (99 % [946/947] vs 100 % [531/531]), par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées.

Une seule étude évaluant l'effet « *blunting* » dans les suites d'une vaccination maternelle par un vaccin anticoquelucheux combiné quadrivalent dTcaP tel que disponible en France (REPEVAX® et BOOSTRIXETRA®) n'a pas été incluse dans la méta-analyse d'Abu-Raya *et al.*, car publiée *a posteriori* en 2021. Dans cette étude, Jones *et al.* rapportent les résultats d'un essai vaccinal randomisé (phase IV) mené en Angleterre entre 2014 et 2015, évaluant l'immunogénicité post-primovaccination de nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse (28 à 32 SA) par les vaccins combinés quadrivalents dTcaP REPEVAX® et BOOSTRIXETRA® (67). Aucune différence significative n'était observée entre les GMC des Ac anti-PT, anti-FHA ou anti-PRN post-primovaccination des nourrissons nés de mères vaccinées par le vaccin REPEVAX® ($n = 67$) et ceux nés de mères vaccinées par le vaccin BOOSTRIXETRA® ($n = 63$). Ces résultats suggèrent **l'absence de différence en termes d'effet « blunting » selon qu'il s'agisse du vaccin REPEVAX® ou BOOSTRIXETRA® administré pendant la grossesse**. Cependant, les GMC des Ac anti-PT étaient plus faibles chez les nourrissons nés de mères vaccinées par l'un des vaccins combinés quadrivalents (REPEVAX® et BOOSTRIXETRA®) en comparaison à celles des nourrissons nés de mères non vaccinées ($n = 45$) (GMR 0,71 [0,56–0,90] et 0,78 [0,61–0,98], respectivement). **Cet effet « blunting » n'était plus observé à partir des 13 mois de l'enfant.**

Résumé

L'immunogénicité conférée à la femme enceinte et à son nourrisson suite à la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse est très largement décrite quel que soit le vaccin utilisé. Les données publiées sont en faveur d'une **réponse immunitaire satisfaisante chez la femme enceinte conférant une immunogénicité à son nourrisson par le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux pendant au moins deux mois après la naissance**, à un âge où l'enfant est encore trop jeune pour être vacciné.

L'influence des anticorps maternels sur la réponse immunitaire vaccinale du nourrisson, dite effet « *blunting* », est décrit pour les valences coquelucheuse et diphtérique, mais n'est pas décrit pour la valence tétanique.

Cet effet « *blunting* », pose essentiellement la question de ses conséquences sur la protection des nourrissons recevant une primovaccination combinant les valences coquelucheuse et diphtérique.

Les conséquences de cet effet « *blunting* » sur la protection à terme des nourrissons primovaccinés est difficile à déterminer pour la coqueluche, en l'absence de corrélat immunologique de protection. Aucune preuve d'un effet « *blunting* » cliniquement significatif n'a été établie à ce jour pour la coqueluche ou la diphtérie.

Les pays où la recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte est appliquée depuis plusieurs années ont observé une **diminution de la morbi-mortalité par coqueluche du nourrisson**, sans rapporter par ailleurs une reprise d'épidémie de la diphtérie chez les enfants nés de mères vaccinés pendant la grossesse par un vaccin combinant les valences coquelucheuse et diphtérique.

5.2. Efficacité en vie réelle chez le nourrisson

L'efficacité en vie réelle d'un programme de vaccination maternelle contre la coqueluche a été évaluée dans cinq revues systématiques et méta-analyses (cf. Tableau 7 en annexe) et de nombreuses études d'observation au cours des dernières années. Ces publications ont estimé l'efficacité en vie réelle contre l'infection coquelucheuse, l'hospitalisation et l'admission en urgence pour cause de coqueluche, et la mortalité attribuée à la coqueluche chez le nourrisson.

Au total 11 publications ont été retenues dont :

- une revue et méta-analyse (64) ;
- trois études de cohorte rétrospectives (48, 72, 73) ;
- trois études de cohortes rétrospectives qui ont utilisé la méthode « *screening method* » (44, 52, 74) ;
- trois études cas-témoins (75-77) ;
- une étude écologique (analyse de séries chronologique) (49).

La revue systématique avec méta-analyse de Nguyen *et al.* (64), collige les résultats de sept études (deux études rétrospectives et cinq études cas-témoins). L'analyse poolée a montré des taux d'incidence de coqueluche de 0,065 % (73 cas de coqueluche sur 111 513) dans le groupe de femmes enceintes vaccinées, et de 0,24 % (264 cas de coqueluche sur 111 397) dans le groupe non vacciné. L'immunité maternelle réduit significativement l'incidence de coqueluche chez les nouveau-nés de zéro à trois mois comparée au groupe contrôle (OR = 0,22 [IC 95 % : 0,14 ; 0,33]).

Une étude de cohorte rétrospective publiée en 2021, portant sur 186 962 femmes enceintes, a été menée par Rowe *et al.* (72) dans l'Etat de Victoria, en Australie, entre 2015 et 2017. Les dossiers de vaccination ont été utilisés pour évaluer l'impact de la vaccination maternelle contre la coqueluche sur l'infection coquelucheuse confirmée en laboratoire chez les nourrissons. Au total, 128 060 femmes (68,5 %) avaient été vaccinées contre la coqueluche et 51 nourrissons ont eu un diagnostic confirmé en laboratoire de coqueluche, dont 15 âgés de moins de deux mois (10 nourrissons nés d'une mère vaccinée) L'efficacité réelle du vaccin était de 80,1 % [IC 95 % : 37,1 ; 93,7] pour les nourrissons âgés de moins de deux mois.

Une étude de cohorte rétrospective menée au Mexique, a comparé l'incidence de l'infection coquelucheuse chez les nourrissons de moins de deux mois, avant et après la recommandation de vaccination

maternelle contre la coqueluche avec l'incidence de deux conditions de contrôle, les infections des voies urinaires et les infections respiratoires aiguës (48). L'utilisation des conditions de contrôle facilite la comparaison des tendances de l'incidence de la coqueluche avec deux conditions qui n'auraient pas dû être affectées par la nouvelle stratégie de vaccination contre la coqueluche dans le pays, une technique largement utilisée pour évaluer l'efficacité des vaccins sans groupe de contrôle défini (78). Guzman-Holst *et al.* (48) ont évalué l'évolution de l'incidence des infections coquelucheuses de 2010 à 2018 (à l'exception de 2013, année d'introduction de la nouvelle recommandation vaccinale) et ont conclu à une réduction de 52,8 % [IC 95 % : 12,1 ; 74,7] de l'incidence de la maladie associée à la nouvelle stratégie de vaccination, car l'incidence des deux conditions de contrôle n'a pas diminué sur la même période (27,1 % [IC 95 % : 9,2 ; 48,0] et 12,4 % [IC 95 % : -4,2 ; 31,8] pour les infections des voies urinaires et les infections respiratoires aiguës respectivement). Cette étude (48) a également estimé l'efficacité en vie réelle contre les hospitalisations liées à la coqueluche en comparant la variation de l'incidence de ces hospitalisations à celle des deux conditions de contrôle. Les auteurs ont observé une réduction de 48,8 % [IC 95 % : 24,7 ; 65,2] des hospitalisations liées à la coqueluche, contre des augmentations de 76,5 % [IC 95 % : 41,9 ; 119,4] et de 35,9 % [IC 95 % : 12,8 ; 63,7] pour les infections des voies urinaires et les infections respiratoires aiguës respectivement. Guzman-Holst *et al.* (48) ont estimé le taux de mortalité par coqueluche. Avec seulement 19 décès liés à la coqueluche inclus dans l'analyse chez les nourrissons de moins de deux mois, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Ce résultat non significatif contraste avec celui rapporté par Amirthalingam *et al.* en Angleterre et au Pays de Galles en 2016 (52), qui ont rapporté une efficacité vaccinale en vie réelle contre la mortalité liée à la coqueluche de 95 % [IC 95 % : 79 ; 100], avec seulement 11 décès attribuables à la coqueluche sur les 243 cas de l'analyse (un décès pour un nourrisson né d'une mère vaccinée, 10 décès pour des nourrissons nés de mères non vaccinées).

Godoy *et al.* (76) ont mené une étude cas-témoins appariés en utilisant des cas confirmés en laboratoire chez les nourrissons de moins de deux mois, chaque cas étant apparié à deux à quatre témoins nés dans les 15 jours suivant la naissance du cas. Le statut vaccinal a été déterminé par les carnets de vaccination. Les femmes ont été classées comme vaccinées avant la grossesse si elles avaient reçu le Tdap à n'importe quel moment dans les 10 ans précédant la grossesse du cas ou du nourrisson témoin, et comme vaccinées pendant la grossesse si elles avaient reçu le Tdap entre 26 SA et \geq 14 jours avant l'accouchement. La vaccination maternelle pendant la grossesse avait une efficacité vaccinale chez l'enfant en vie réelle de 88,0 % [IC 95 % : 53,8 ; 96,5], et était légèrement plus élevée chez celles vaccinées avant 32 SA 88,5 % [IC 95 % : 54,9 ; 97,1] que chez celles vaccinées après 31 SA 87,8 % [IC 95 % : 39,7 ; 97,5], mais l'intervalle de confiance se chevauchait et donc sans signification statistique.

Le programme de vaccination maternelle introduit en 2012 en Argentine a été évalué dans une étude cas-témoins de Romanin *et al.* (75), ayant inclus 71 cas de coqueluche de moins de deux mois et 300 témoins appariés sur l'âge entre 2012 et 2016. Le statut vaccinal de la mère a été confirmé à partir de carnets de vaccination. Les cas de coqueluche étaient confirmés en laboratoire. Cette étude a confirmé une efficacité du vaccin en vie réelle de 80,7 % [IC 95 % : 52,1 ; 92,2]. Les mères avaient été vaccinées pendant la grossesse contre la coqueluche chez 49 % des nourrissons ayant contracté la coqueluche et 78 % des nourrissons témoins. L'efficacité du vaccin en vie réelle au cours des deuxième et troisième trimestre était de 77,6 % [IC 95 % : 39,1 ; 91,8] et 82,7 % [IC 95 % : 46,4 ; 94,4], respectivement.

Trois études rétrospectives ont utilisé la « *screening method* » afin d'évaluer l'efficacité vaccinale contre la coqueluche chez les femmes enceintes (44, 52, 74). Cette méthode est basée sur une comparaison de la proportion vaccinée parmi les cas et la population (témoin). Elle diffère, toutefois, des autres méthodes, car les témoins sont obtenus à travers une *standardisation externe* (en utilisant une estimation de la couverture vaccinale qui est dérivée de sources externes de l'étude). Il est à souligner

que la validité de la méthode dépend notamment de l'exactitude de cette estimation *externe* (79). L'efficacité en vie réelle du programme au Royaume-Uni de vaccination maternelle contre la coqueluche chez les nourrissons de moins de trois mois, a été rapportée pour la première fois en 2014 dans une étude de cohorte rétrospective (44). Pour calculer l'efficacité, les auteurs ont utilisé les données de 82 cas de coqueluche, dont 12 étaient nés de mères vaccinées. L'efficacité était de 91 % [IC 95 % : 83 ; 95] chez les nourrissons de moins de trois mois nés de mères vaccinées au moins 28 jours avant la naissance. La même analyse a été répétée en 2016 (52), avec davantage de données disponibles (243 cas, dont 35 cas nés de mères vaccinées), et a estimé l'efficacité en vie réelle contre les décès de 95 % [IC 95 % : 79 ; 100] chez les nourrissons âgés moins de trois mois. Sancho Uriarte *et al.* ont effectué une étude rétrospective au Pays-Basque espagnol afin d'évaluer l'efficacité vaccinale chez les femmes enceintes entre 27 SA et 36 SA dans la prévention de la coqueluche chez les nourrissons de moins de trois mois (74). Les cas ont été identifiés à partir des bases de données nationales des maladies à déclaration obligatoire, des bases de données hospitalières et des systèmes régionaux de surveillance microbiologique. La couverture vaccinale chez les femmes enceintes âgées de 18 à 50 ans pendant la période d'étude était de 93,7 %. L'étude a montré une efficacité vaccinale en vie réelle de 89 % [IC 95 % : 72 ; 96] contre l'infection coquelucheuse chez les nourrissons de moins de trois mois.

Une étude écologique faite par Santana *et al.* (49), a utilisé des bases de données nationales pour comparer l'incidence des infections coquelucheuses confirmées en laboratoire chez les nourrissons de moins de deux mois avec l'incidence chez les nourrissons âgés de deux à six mois, avant et après les recommandations de vaccination contre la coqueluche chez la mère au Brésil. Avant l'intervention, avec une couverture vaccinale d'environ 41 %, le risque d'être infecté par la coqueluche pour les nourrissons de moins de deux mois était de 1,15 [IC 95 % : 1,11 ; 1,19] (par rapport aux nourrissons âgés de deux à six mois). Après l'introduction du programme de vaccination, et avec une couverture de 63 % en 2019, le risque d'être infecté par la coqueluche est diminué à 0,90 [IC 95 % : 0,82 ; 0,98] en comparant les mêmes groupes d'âge. Les auteurs concluent qu'après l'introduction du programme, le fait d'appartenir à un groupe d'âge plus jeune était associé à un risque d'infection plus faible.

Une étude cas-témoins menée en Australie, publiée en 2022 par Quinn *et al.* (77), a évalué l'efficacité en vie réelle de la vaccination maternelle contre la coqueluche sur le nombre de cas de coqueluche hospitalisés chez les moins de deux mois. Les données ont été extraites des bases de données hospitalières pour la période de 2012 à 2019. Les cas de coqueluche étaient confirmés en laboratoire et le statut vaccinal a été obtenu à partir des dossiers médicaux. Au total, 17 cas et 52 témoins appariés ont été inclus dans l'analyse. La proportion d'enfants de moins de deux mois hospitalisés par coqueluche a diminué de 33,1 % avant la vaccination (entre 2012 et 2014) à 19,6 % après l'introduction de la vaccination maternelle (de 2016 à 2019), $p=0,005$. L'efficacité en vie réelle estimée du programme de vaccination était de 84,3 % [IC 95 % : 26,1 ; 96,7].

Une étude de cohorte rétrospective réalisée aux États-Unis, a rapporté l'efficacité vaccinale en vie réelle contre les hospitalisations liées à l'infection par coqueluche confirmée en laboratoire (73). Au total, 49 cas nés de mères vaccinées et 371 cas nés de mères non vaccinées ont été inclus dans l'analyse. Pour les nourrissons âgés de moins de 63 jours, l'efficacité du vaccin contre l'hospitalisation était de 58,3 % [IC 95 % : 14,9 ; 79,6], pour les nourrissons nés de mères vaccinées à n'importe quel moment de la grossesse, après ajustement en fonction de l'âge gestationnel et de la réception des anatoxines diphtérique et tétanique et du vaccin anticoquelucheux.

Les principaux résultats des publications issues de la recherche de la littérature rapportant l'efficacité de la vaccination en vie réelle sont résumés dans le tableau ci-dessous (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats de l'efficacité de la vaccination de la femme enceinte en vie réelle contre l'infection, l'hospitalisation et la mortalité liées à la coqueluche, lorsque l'étude n'est pas citée dans la revue systématique sélectionnée et fait état d'une estimation explicite de l'impact du vaccin

Auteurs, année, référence pays	Type d'étude et tranche d'âge	Taille de la population étudiée et N d'évènements	Base de données utilisées	Critère de jugement	EV, HR, IRR ou OR [IC 95 %]
Infections					
Rowe et al., 2021 (72) Australie	Étude de cohorte rétrospective < 2 mois	N = 186 962 : 126 999 femmes vaccinés, 41 494 non vaccinés, 15 650 statut vaccinal inconnu, 1 210 exclus.) 10 cas (mères vaccinées) 5 cas (mères non-vaccinées)	Bases de données nationales pour les naissances, les registres de vaccination et les confirmations de cas (registres)	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	EV 80,1 % [37,1 ; 93,7]
Guzman-Holst et al., 2021 (48) Mexique	Étude rétrospective (écologique) < 2 mois	Tendances temporelles de morbidité et mortalité entre 2010-2018 : N = 434 cas ambulatoires ; 713 hospitalisations et 19 décès.	Quatre grandes bases de données nationales du système de santé mexicain (SINAVE, SINAI, INAI et INEGI): couverture vaccinale, morbidité et mortalité par coqueluche. Données démographiques, incidence de la coqueluche et des conditions de contrôle)	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire et cliniquement (CIM- 10 A37)	IRR Diminution de l'infection de 52,8 % [12,1 ; 74,7] par rapport aux IRR des contrôles
Santana et al. 2021 (49) Brésil	Étude écologique (analyse chronologique) < 2 mois	Etude chronologique (oct. 2010 – janv. 2019) : échantillonnage stratifié des nourrissons (<2 mois, 2 à 6 mois et >6 mois)	Base de données, SINAN1 : incidence de la coqueluche. SINASC2 : données démographiques et couverture vaccinale.	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	HR (infections coquelucheuses chez les nourrissons âgés de <2 mois vs 2 à 6 mois) : Avant : 1,15 [IC 1,11 ; 1,19]. Après : 0,90 [0,82 ; 0,98],
Romanin et al., 2020 (75) Argentine	Étude cas-témoin < 2 mois	N = 371 71 cas 300 témoins	Bases de données de la surveillance hospitalière systématique	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	EV 80,7 % [52,1 ; 92,2]
Godoy et al., 2021 (76) Espagne	Étude cas-témoin < 2 mois	N = 171 47 cas 125 témoins	Bases de données de surveillance de santé publique	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	EV 88,0 % [58,3 ; 96,5]
Sancho Uriarte et al., 2019 (74) Espagne	Étude rétrospective ; < 3 mois	Cas observés de nourrissons (févr. 2015 – janv.2016) N = 41 cas	Registre Nat. des maladies à déclaration obligatoire, dossiers d'hospitalisation et laboratoire	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	EV 89 % [72 ; 96]
Amirthalingam et al., 2016 (52) Angleterre et Pays de Galles	Étude rétrospective ; Octobre 2012 à août 2015 < 3 mois	N = 243 35 cas 208 témoins	Bases de données de surveillance (couverture vaccinal et cas de coqueluche) ; de statistiques (décès)	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	EV 91 % [88 ; 94]
Amirthalingam et al., 2014 (44) Angleterre et Pays de Galles	Étude rétrospective ; Janvier 2008 à septembre 2013 < 3 mois	N = 82 12 cas 70 témoins	Bases de données de surveillance (couverture vaccinal et cas de coqueluche) ; de statistiques (décès)	Infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	EV 91 % [84 ; 95]
Hospitalisations					
Quinn et al., 2022 (77) Australie	Étude cas-témoin ; < 2 mois	N = 69 17 cas 52 témoins appariés	Registre nat. de vaccination pour couverture vaccinal, et dossiers de confirmation de cas en laboratoire.	Hospitalisation d'une infection coquelucheuse confirmée en laboratoire	EV 84,3 % [26,1 ; 96,7]
Guzman-Holst et al., 2021 (48) Mexique	Étude de cohorte rétrospective < 2 mois	Tendances temporelles de morbidité et mortalité entre 2010-2018 : N = 434 cas ambulatoires ; 713 hospitalisations et 19 décès.	Quatre grandes bases de données nationales du système de santé mexicain (SINAVE, SINAI, INAI et INEGI): couverture vaccinale, morbidité/mortalité par coqueluche. Données démographiques, incidence de la coqueluche et des conditions de contrôle)	Hospitalisations liées à la coqueluche	IRR Diminution de 48,8 % [24,7 ; 65,2] par rapport aux IRR des contrôles : Augmentation de 76,5 % [41,9 ; 119,4] et Augmentation de 35,9 % [12,8 ; 63,7]

Auteurs, année, référence pays	Type d'étude et tranche d'âge	Taille de la population étudiée et N d'évènements	Base de données utilisées	Critère de jugement	EV, HR, IRR ou OR [IC 95 %]
Winter et al., 2017 (73) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective < 2 mois	N = 420 49 cas 371 témoins	Dossiers de laboratoire et d'hospitalisation, registres de vaccination nat.	Hospitalisations liées à la coqueluche	EV 58,3 % [14,9 ; 79,6]
Mortalité					
Guzman-Holst et al., 2021 (48) Mexique	Étude de cohorte rétrospective, tendances temporelles de morbidité et mortalité entre 2014 et 18 (après introduction) versus 2010 à 2012 (avant introduction) < 2 mois	Tendances temporelles de morbidité et mortalité entre 2010-2018 : N = 434 cas ambulatoires ; 713 hospitalisations et 19 décès.	Quatre grandes bases de données nationales du système de santé mexicain (SINAVE, SINAIS, INAI et INEGI) : couverture vaccinale, morbidité/mortalité par coqueluche. Données démographiques, incidence de la coqueluche	Décès liés à la coqueluche ; Pour contrôle du système de surveillance : décès liés aux infections respiratoires aiguës (IRA)	Changement brut du taux de mortalité : -82,4 % [-577,7 ; 413,0] (IRA : -35,5 % [-236,1 ; 165,1]) Changement du taux de mortalité ajustant sur tendance séculaire et saisonnière : 4,9 % [-93,3 ; 1 545,6] (IRA : 122,4 % [48,5 ; 233,3])
Amirthalingam et al., 2016 (52) Angleterre et Pays de Galles	Étude rétrospective < 3 mois	N = 243	Bases de données de surveillance (couverture vaccinal et cas de coqueluche) ; de statistiques (décès)	Décès liés à la coqueluche à partir de données nationales	EV 95 % [79 ; 100] 11 décès : 1 nourrisson né d'une mère vaccinée, 10 nourrissons nés de mères non vaccinées

Résumé

L'analyse exhaustive de la littérature des dix dernières années montre que la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche a une **efficacité élevée en vie réelle** lorsqu'on estime l'impact sur **l'infection par la coqueluche**. La méta-analyse incluse rapporte un *odds ratio* de **0,22 [IC 95 % : 0,14 ; 0,33] pour la réduction de l'incidence de la coqueluche** chez les nourrissons de moins de trois mois, par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées. Les estimations directes de l'efficacité vaccinale en vie réelle contre la coqueluche trouvée dans d'autres publications non prises en compte dans la méta-analyse varient de **80,1 % [IC 95 % : 37,1 ; 93,8] à 91 % [IC 95 % : 88 ; 94]** pour les nourrissons âgés de moins de deux à trois mois.

La vaccination a eu un impact sur la **diminution des hospitalisations liées à la coqueluche chez les nourrissons de moins de deux mois** (entre **58,3 % [IC 95 % : 14,9 ; 79,6] et 84,3 % [IC 95 % : 26,1 ; 96,7]** pour les estimations directes), **et sur la diminution de la mortalité attribuable à la coqueluche chez le nourrisson de moins de trois mois** (environ 95 % [IC 95 % : 79 ; 100] en Angleterre et au Pays de Galles, bien qu'une deuxième étude réalisée au Mexique chez les nourrissons de moins de deux mois n'ait pas rapporté de résultat statistiquement significatif).

L'efficacité en vie réelle du vaccin anticoquelucheux est importante chez les nourrissons âgés de moins de deux à trois mois qui sont trop jeunes pour être protégés par leur vaccination et qui ont donc le plus besoin d'être protégés contre l'infection coquelucheuse en attendant leur primovaccination. En France, la vaccination contre la coqueluche étant obligatoire depuis janvier 2018 à partir de l'âge de deux mois, la vaccination maternelle permettrait de mieux protéger les nourrissons non encore vaccinés.

5.3. Sécurité et tolérance

5.3.1. Sécurité et tolérance chez la femme enceinte et le nourrisson né de mère vaccinée contre la coqueluche pendant la grossesse

Les données publiées à ce jour rapportent dans la très grande majorité des cas des données obtenues après vaccination chez la femme enceinte par un vaccin combiné trivalent dTca, associant la valence diphtérique (anatoxine diphtérique), la valence tétanique (anatoxine tétanique) et la valence coquelucheuse (acellulaire, multicomposée). En France seuls deux vaccins combinés quadrivalents dTcaP, associant en plus la valence poliomyélitique (germe entier inactivé), REPEVAX® et BOOSTRIX/TETRA®, sont disponibles chez la femme enceinte. Pour cette raison, ne sont décrites dans le présent rapport, que les données de tolérance et de sécurité relatives aux vaccins disponibles, qu'il s'agisse de vaccins combinés tri- ou quadrivalents.

5.3.1.1. Sécurité et tolérance chez la femme enceinte et le nourrisson des vaccins combinés trivalents dTca

Gidengil *et al.* rapportent, dans une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2021, les données de sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte (80). **L'analyse n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes (vaccination versus contrôle)** sur le risque de survenue de : événements cardiovasculaires maternels (RR 0,86, IC 95 % 0,41-1,84 ; six études), décès maternel (RR 1,52 ; IC 95 % 0,07-32,25 ; quatre études), diabète gestationnel (RR 0,98 ; IC 95 % 0,88-1,10 ; quatre études), éclampsie/pré-éclampsie (RR 0,96 ; IC 95 % 0,92-1,01 ; six études), travail/accouchement prématuré (RR 0,62 ; IC 95 % 0,46-0,82 ; 10 études), événements du système reproducteur maternel (RR 0,52 ; IC 95 % 0,05-5,91 ; trois études), mortalité fœtale *in utero* (RR 0,44 ; IC 95 % 0,11-1,80 ; six études), événements cardiovasculaires chez les nourrissons (RR 0,77 ; IC 95 % 0,50-1,20 ; quatre études), décès chez les nourrissons (RR 0,15 ; IC 95 % 0,00-8,88 ; trois études), encéphalite/encéphalopathie chez les nourrissons (RR 1,23 ; IC 95 % 0,60-2,54 ; quatre études) ou convulsions chez les nourrissons (RR 1,02 ; IC 95 % 0,76-1,35 ; trois études). Il n'y avait également aucune preuve d'un risque accru d'encéphalite/encéphalopathie maternelle, d'autisme chez les nourrissons, de malformations congénitales chez les nourrissons ou de convulsions fébriles chez les nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse (cf. Tableau 4, page 43).

Mohammed *et al.* évaluent dans une étude publiée en 2021, à partir des résultats d'une cohorte prospective australienne menée entre 2015 et 2018, le risque de survenue d'une chorioamniotite chez 1 019 femmes vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse selon une définition précise et médicale de la chorioamniotite (81). La suspicion de chorioamniotite était évoquée uniquement sur avis médical contrairement aux études précédentes. Des critères précis la définissaient : fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, associée à au moins deux des signes clinico-biologiques suivants : tachycardie maternelle, tachycardie fœtale, sensibilité utérine, odeur nauséabonde du liquide amniotique, leucocytose maternelle ou augmentation de la CRP. Le diagnostic pouvait également être histologique. Au total, 1,8 % (23/1 272) de l'ensemble des femmes enceintes incluses dans l'étude ont présenté une chorioamniotite, parmi lesquelles 1,5 % (16/1 019) avaient été vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse et 2,7 % (7/253) n'étaient pas vaccinées. **Les auteurs ne retrouvaient pas dans cette étude d'association significative entre la vaccination maternelle contre la coqueluche et la survenue d'une chorioamniotite** (aRR 0,71 ; IC 95 % 0,27-1,82).

Des études rapportent un risque statistiquement significatif de survenue d'une chorioamniotite dans les suites d'une vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte (82-86). Il s'agit d'études de faible niveau preuve, car à très haute risque de biais (cohorte observationnelles rétrospectives),

reposant sur une définition diagnostique de la chorioamniotite peu fiable (données du codage de l'activité hospitalière). Aucune de ces études ne fait la preuve d'une association entre les complications cliniques potentielles de la chorioamniotite (accouchement prématuré, sepsis néonatal, admission en soins intensifs néonataux) et la vaccination maternelle contre la coqueluche, suggérant également le manque de pertinence clinique de ces données (cf. 5.3.2 Données de pharmacovigilance de Mayotte).

Concernant les données de tolérance (réactogénicité) chez la femme enceinte, d'Heilly *et al.* rapportent, dans une revue systématique publiée en 2019, les données groupées de 15 études réalisées entre 1995 et 2018 (neuf essais cliniques prospectifs et 6 études d'analyse de base de données) recueillant les données rapportées pour plus de 240 000 femmes enceintes (53). Les événements indésirables (EI) les plus fréquents étaient des événements locaux survenant au point d'injection tels que la douleur, l'induration, l'érythème et/ou la démangeaison. L'incidence de ces événements était comparable entre les groupes (femmes enceintes versus femmes non enceintes). Une réaction systémique telle que la fièvre survenait chez la femme enceinte dans la plupart des études analysées, avec un risque de développer une fièvre dans les trois jours post administration du vaccin pouvant être 5 fois plus élevé chez la femme enceinte en comparaison à la femme non enceinte (ratio des taux d'incidence ajusté ou *adjusted incident rate ratio* (AIRR) 5,4 ; IC 95 % 2,1-13,9) (87). Les autres effets indésirables systémiques connus de la vaccination tels que les céphalées, les nausées/vomissements, les myalgies/arthralgies, la fatigue, et/ou le malaise n'étaient pas plus fréquents chez la femme enceinte en comparaison à la femme non enceinte. Par ailleurs, **les événements indésirables étaient classiquement d'intensité légère** (< 20 % d'événements modérés à sévères, essentiellement douleur/sensibilité au point d'injection).

Les auteurs de cette même revue (53), décrivent également les données de sécurité chez le nourrisson né de mère vaccinée contre la coqueluche pendant la grossesse à partir de données colligées de 22 études (quatre essais contrôlés randomisés et 18 études observationnelles/cohortes). Plusieurs critères sont évalués : prématurité, mortalité foetale *in utero*, critères de développement (croissance intra-utérine et poids de naissance), mortalité et pathologies néonatales, malformations/anomalies congénitales (pathologie du septum atrioventriculaire, *spina bifida*, fentes palatine et labiale, hernie diaphragmatique), complications néonatales, atteintes respiratoires, score APGAR, et le pH du sang de cordon. Aucun de ces critères n'est survenu de façon significativement plus importante chez les nourrissons nés de mères vaccinées en comparaison à ceux nés de mères non vaccinées. De plus, le taux d'EI graves était comparable dans les deux groupes ; **aucun des effets indésirables graves rapportés n'était relié à la vaccination.**

D'autre part, les **données de sécurité d'une co-administration** des vaccins contre la coqueluche et contre la grippe pendant la grossesse sont rassurantes (88, 89). Elles le sont également chez le nourrisson né d'une mère ayant bénéficié d'une co-administration des vaccins contre la coqueluche et contre la grippe pendant la grossesse. Sur les paramètres évalués (prématurité, petit poids de naissance, retard de croissance intra-utérin), aucun n'était rattaché à la période d'administration des vaccins (administration séquentielle versus administration concomitante) (89). Une étude récente australienne en vie réelle, menée entre 2015 et 2018, décrit les données de sécurité de 13 758 femmes enceintes enregistrées dans une base de données (90). Les taux globaux EI étaient inférieurs après le vaccin contre la grippe (4,9 %) en comparaison à ceux observés après le vaccin contre la coqueluche (6,4 %) ou après l'administration simultanée de ces deux vaccins (7,4 %). Le profil des EI était similaire pour les deux vaccins. Les réactions locales au site d'injection, la fatigue et les maux de tête étant les plus fréquemment signalés. **L'administration concomitante des deux vaccins était associée à un taux plus fréquent d'EI, mais de moindre intensité.**

5.3.1.2. Sécurité et tolérance chez la femme enceinte et le nourrisson de vaccins quadrivalents dTcaP

Une seule étude a évalué la sécurité et la tolérance chez la femme enceinte et le nourrisson des vaccins combinés quadrivalents dTcaP. Dans cette étude de cohorte observationnelle, menée au Royaume-Uni entre 2012 et 2013, Donegan *et al.* ont évalué la sécurité de cette vaccination réalisée au 3^e trimestre chez 20 074 femmes enceintes et leurs nourrissons (91). Les résultats ne sont pas en faveur d'un risque accru de mortalité fœtale *in utero* dans les 14 jours suivant immédiatement la vaccination (RR 0,69 ; IC 95 % 0,23-1,62) ou plus tard au cours de la grossesse (RR 0,85 ; IC 95 % 0,44-1,61) par rapport aux taux nationaux historiques. En comparaison à une cohorte historique appariée de femmes enceintes non vaccinées, il n'y avait pas d'argument en faveur d'une accélération du délai d'accouchement associée à la vaccination (RR 1,00 ; IC 95 % 0,97-1,02). De plus, les auteurs ne rapportaient aucun sur-risque de mort fœtale *in utero*, de décès maternel ou néonatal, de prééclampsie/éclampsie, d'hémorragie, d'anomalie du rythme cardiaque fœtal, de rupture utérine, de *placenta prævia/vasa prævia*, d'accouchement par césarienne, de faible poids à la naissance ou d'insuffisance rénale néonatale, ou de tous événements graves qui puissent survenir naturellement pendant la grossesse.

5.3.2. Données de pharmacovigilance

A Mayotte : une recherche effectuée par l'ANSM sur les données de pharmacovigilance rapportées chez les femmes enceintes vaccinées à Mayotte avec les vaccins REPEVAX® et BOOSTRIXETTRA® a été faite. Cette enquête est établie sur les données issues des bases nationales de pharmacovigilance et de la base Eudravigilance entre janvier 2018 et mars 2022. Aucun signalement de sécurité n'a été rapporté dans ces deux bases de données.

En Europe, les rapports périodiques actualisés de sécurité durant la période du 10 juillet 2015 au 8 juillet 2020, pour les vaccins REPEVAX® et BOOSTRIXETTRA® ont signalé une possible infection de la cavité amniotique (chorioamniotite). Cependant ce signal a été clos et réfuté par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance européenne (*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC). Une revue cumulative a été demandée dans le cadre du prochain rapport périodique actualisé de sécurité (fin de période au 8 juillet 2025).

Tableau 4 : Données de sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte, le fœtus et le nourrisson d'après Gidengil et al., 2021 (80)

Événements indésirables	RR	IC 95%	Études n=	Participants n=	Références
Événements indésirables maternels					
Décès	1,52	0,07-32,25	4 études (2 essais contrôlés randomisés)	71 968	(92-95)
Eclampsie/prééclampsie	0,96	0,92-1,01	6 études (2 essais contrôlés randomisés)	1 267 812	(83, 92-96)
Événements cardio-vasculaires	0,86	0,41-1,84	6 (3 essais contrôlés randomisés)	235 154	(87, 92-95, 97)
Diabète gestationnel	0,98	0,88-1,10	4 études (1 essai contrôlé randomisé)	234 833	(87, 93-95)
Travail/accouchement prématuré	0,62	0,46-0,82	10 études (3 essais contrôlés randomisés)	267 618	(92-101)
Événements du système reproducteur	0,52	0,05-5,91	3 études (2 essais contrôlés randomisés)	3 423	(92, 93, 95)
Événements indésirables fœtaux/néonataux					
Mortalité fœtale <i>in utero</i>	0,44	0,11-1,80	6 études (2 essais contrôlés randomisés)	13 020	(93, 95, 97-100)
Décès chez les nourrissons	0,15	0,00-8,88	3 études (1 essai contrôlé randomisé)	10 523	(93, 95, 99)
Encéphalite/encéphalopathie chez les nourrissons	1,23	0,60-2,54	4 études (1 essai contrôlé randomisé)	762 628	(83, 93, 95, 101)
Convulsions chez les nourrissons	1,02	0,76-1,35	3 études (aucune contrôlée randomisée)	953 852	(82, 83, 101)
Événements cardiovasculaires chez les nourrissons	0,77	0,50-1,20	4 études (2 essais contrôlés randomisés)	70 763	(93, 97, 100, 101)

Résumé

Les données de sécurité et de tolérance de la vaccination maternelle contre la coqueluche sont rassurantes. La vaccination n'est pas associée à un risque accru d'événements indésirables chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né, et présente un bon profil de tolérance.

Une recherche effectuée par l'ANSM afin d'évaluer la sécurité des vaccins REPEVAX® et BOOSTRIX/TETRA® n'a montré aucun signalement de sécurité à Mayotte.

Les données de sécurité en faveur d'une possible co-administration des vaccinations contre la coqueluche et contre la grippe chez la femme enceinte sont rassurantes.

5.4. Evaluation de la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination

5.4.1. En fonction de l'immunogénicité et l'efficacité

Au total huit études évaluant la période optimale de vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche ont été identifiées. Ces études sont résumées dans le Tableau 5 et Tableau 6.

Tableau 5 : La taille de chaque cohorte et la période de vaccination pour chaque cohorte des études qui ont considéré la période optimale de vaccination pendant la grossesse.

Etude	Contrôle non vacciné	Période de vaccination (SA)																																														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40							
Wanlapakom et al. 2018	Non																										n = 194			n = 175																		
Godoy et al. 2021	n = 39																										n = 69				n = 53																	
Tessier et al. 2021	Non																													n = 60																		
Winter et al. 2017	Non	n = 6 092																									n = 62																					
																											n = 32 445																					
Ederhardt et al. 2016	Non																										n = 122																					
																											n = 2013																					
Naidu et al. 2016	n = 27																													n = 38			n = 44															
Abu Raya et al. 2014	n = 20																													n = 21			n = 30															
																																	n = 7															
Vaz-de-Lima et al. 2019	n = 75																										n = 21																					
																											n = 87			n = 97						n = 8												

Tableau 6 : Impact de la vaccination contre la coqueluche de femmes enceintes sur la réponse immunitaire de nourrissons ou l'efficacité vaccinale en fonction du moment de la vaccination (en SA)

Auteur, Année	Nombre de femmes et périodes de vaccination	Type d'étude	Bases de données utilisées	Critère de jugement	Résultats
Immunogénéicité					
Wanlapakorn et al., 2018 (102)	N vaccinées = 369 - 26 à 30 SA = 194 - 31 à 36 SA = 175	Essai contrôlé randomisé	Données fournies lors de l'inscription à l'ECR	Immunogénéicité	Les femmes vaccinées entre 26 et 30 SA avaient des IgG anti-FHA plus faibles que celles vaccinées entre 31 et 36 SA. Les rapports d'anticorps entre le cordon et la mère étaient significativement plus élevés pour les trois anticorps (anti-PT, anti-PRN et anti-FHA) dans le groupe vacciné précocement par le Tdap que dans le groupe vacciné tardivement (p = 0,024 mais résultats non présentés).
Eberhardt et al., 2016 (103)	N vaccinés : 335 - 13 à 25 SA, N vaccinées = 122 - 26+ SA, N vaccinées = 213	Étude de cohorte prospective	Données fournies lors de l'inscription à l'étude de cohorte prospective	Immunogénéicité	L'immunisation maternelle au début du 2e trimestre a augmenté de manière statistiquement significative des anticorps néonataux PT et FHA, avec des rapports GMC (2e trimestre vs 3e trimestre) pour les anti-PT et les anti-FHA de 1,9 [IC 95 % : 1,4 ; 2,5] et 2,2 [IC 95 % : 1,7 ; 3,0], p < 0,001 pour les deux comparaisons.
Naidu et al., 2016 (104)	N vaccinées : 79 - 28 à 32 SA = 38 - 33 à 36 SA = 44 Non-vaccinées N = 27	Étude de cohorte prospective	Données fournies lors de l'inscription à l'étude de cohorte prospective	Période optimale en termes d'immunogénéicité	La vaccination entre 28 et 32 SA a entraîné des taux d'anticorps PT, PRN et FHA plus élevés dans le sang de cordon que la vaccination entre 33 et 36 SA. La vaccination au début du troisième trimestre semble plus efficace que plus tard dans la grossesse en termes de niveaux d'IgG anti-PRN, avec un niveau significativement plus élevé pour la cohorte vaccinée plus tôt dans la grossesse. Aucune différence n'a été signalée pour les IgG anti-PT et anti-FHA.
Abu Raya et al., 2014 (105)	N Vaccinées = 61¹ - 27 à 30 SA = 21 - 31 à 36 SA = 30 - >36 SA = 7 Non-vaccinées, N = 20	Étude de cohorte prospective	Données fournies lors de l'inscription à l'étude de cohorte prospective	Période optimale en termes d'immunogénéicité	Les concentrations moyennes géométriques d'IgG anti-PT dans le cordon ombilical étaient significativement plus élevées chez les nourrissons nés de mères vaccinées pendant les 27 et 30 SA que pendant les périodes de vaccination ultérieures, entre les 31 et 36 SA et après 36 SA (46,04 UI/ml [IC 95 % : 24,29 ; 87,30] contre 8,69 UI/ml [IC 95 % : 3,66 ; 20,63] et 21,12 UI/ml [IC 95 % : 7,93 ; 56,22] respectivement, p < 0,02).
Vaz-de-Lima et al., 2019 (106)	N vaccinées : 243 - 17 à 26 SA = 21 - 27 à 29 SA = 87 - 30 à 33 SA = 97 - 34 à 40 SA = 8 N Non-vaccinées : 75	Étude transversale	Données fournies au moment de l'inscription, à l'exception des carnets de vaccination	Immunogénéicité	La vaccination au début du troisième trimestre pourrait être plus efficace qu'une la vaccination tardive. Aucune différence significative pour les IgG anti-PT maternelles selon la période de vaccination. Aucune différence significative pour les concentrations moyennes géométriques d'anticorps dans le sang du cordon selon la période de vaccination, bien que des niveaux d'anticorps plus élevés aient été signalés dans le sang du cordon lorsque la mère avait été vaccinée au moins 8 semaines avant la naissance.
Efficacité					
Godoy et al., 2021 (76)	N vaccinées = 171 (47 cas et 124 témoins) - 26 à 31 SA, N vaccinées = 69 (13 cas et 56 témoins) - 32+ SA, N vaccinées = 53 (13 cas et 40 témoins) Non-vaccinées, N = 39 (19 cas et 20 témoins)	Étude cas-témoin appariée	Base de données Surveillance de santé publique de Barcelone et de l'institut de santé publique de Navarre	Efficacité vaccinale en vie réelle contre l'infection	La vaccination avant et après 32 SA est aussi efficace pour réduire le risque d'infection par la coqueluche (EV 88,5 % [IC 95 % : 54,9 ; 97,1] contre 87,8 % [IC 95 % : 39,7 ; 97,5] respectivement).
Winter et al., 2017 (107)	N vaccinées = 42 218 - Avant le 27 SA = 6 092 - 27 à 36 SA = 32 445 - Toutes SA = 3 681	Étude de cohorte rétrospective	Dossiers de confirmation de cas en laboratoire California Immunization Registry (CV)	Efficacité vaccinale en vie réelle contre l'infection	Pas de résultat pour la cohorte vaccinée avant 27 SA. L'EV ajustée contre l'infection était de 85,4 % [IC 95 % : 33,0 ; 96,7] pour la vaccination au cours du troisième trimestre et de 63,8 % [IC 95 % : 10,6 ; 85,4]

Auteur, Année	Nombre de femmes et périodes de vaccination	Type d'étude	Bases de données utilisées	Critère de jugement	Résultats
			Dossiers d'hospitalisation		pour la vaccination à tout moment de la grossesse.
Non – infériorité en termes de nombre de cas et hospitalisations					
Tessier et al., 2021 (43)	N vaccinées : 122 - 28 à 32 SA = 60 - 20 à 32 SA = 62	Étude de cohorte rétrospective	Hospital Episodes Statistics Database (hospitalisations) Surveillance de la santé publique : cas de coqueluche	Impact vaccinal en termes de nombre de cas et hospitalisations (non-infériorité)	60 cas (28 à 32 SA) contre 62 cas (20 à 32 SA), mais le nombre de cas de prématurés a diminué de 20 à 9 respectivement. La différence entre la durée de l'hospitalisation entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative. Un élargissement de la période de vaccination a été associé à une réduction des hospitalisations chez les nouveau-nés prématurés pour coqueluche.

1 Trois femmes ont été vaccinées entre la 20e et la 26e SA (23e, 23e, 26e).

LLOQ : Lower limit of quantitation.

Wanlapakorn *et al.* (102) ont effectué un essai contrôlé randomisé (n = 361) afin d'évaluer la concentration d'anticorps contre les antigènes de la coqueluche dans les sérums maternels et de cordon ombilical de 369 femmes en Thaïlande. La concentration géométrique moyenne des IgG anti-PT, anti-FHA et anti-PRN, de sang maternel et de sang de cordon était similaires. Les IgG anti-PT, anti-FHA et anti-PRN maternels étaient significativement corrélés aux valeurs du cordon. En outre, lorsque les femmes enceintes ont été stratifiées en deux groupes en fonction de leur âge gestationnel au moment de la vaccination, les IgG anti-FHA maternelles dans le groupe vacciné précocement qui avait reçu un vaccin contre la coqueluche entre 26 et 30 SA (n = 194), étaient plus faibles que celles vaccinées entre 31 et 36 SA (n = 175) (p = 0,024). Cependant, les ratios d'anticorps cordon/maternel étaient statistiquement significativement plus élevés pour les trois anticorps dans le groupe vacciné tôt que dans le groupe vacciné tard (p < 0,001). Un intervalle plus long entre la vaccination et l'accouchement a entraîné des titres plus élevés d'anticorps contre les antigènes coquelucheux testés dans le sang de cordon ombilical, en particulier entre deux et huit semaines avant l'accouchement. Cet effet s'est atténué lorsque la vaccination a été administrée entre huit et 14 semaines avant l'accouchement, comme le montre la diminution des titres d'anticorps. **Ces résultats suggèrent que la vaccination, au moins huit semaines avant l'accouchement, maximise la production d'anticorps.**

Eberhardt *et al.* (103) ont rapporté que la vaccination précoce pendant la grossesse entraînait des concentrations d'anticorps (de PT et de FHA) plus élevées chez les nourrissons. Les femmes ont été vaccinées entre 13 et 25 SA ou à partir de 26 SA, et les GMCs pour la PT étaient significativement plus élevés dans le sang de cordon pour les femmes vaccinées pendant le deuxième trimestre (57,1 EU/ml [IC 95 % : 47,8 ; 68,2] vs 31,1 EU/ml [IC 95 % : 25,7 ; 37,7], p < 0,001). Le même résultat a été rapporté pour les anticorps FHA (284,4 EU/ml [IC 95 % : 241,3 ; 335,2] vs 140,2 EU/ml [IC 95 % : 115,3 ; 170,3], p < 0,001).

Naidu *et al.* (104) ont comparé les taux d'anticorps dans des échantillons de sang ombilical de femmes vaccinées entre 28 et 32 SA et des femmes vaccinées entre 33 et 36 SA. En utilisant une analyse multivariée pour évaluer le lien entre la période de vaccination et le niveau d'anticorps PT, PRN et FHA, les auteurs n'ont rapporté aucune différence entre les deux cohortes pour les niveaux d'IgG anti-PT et anti-FHA, mais il y avait un niveau plus élevé d'IgG anti-PRN pour la cohorte vaccinée entre 28 et 32 SA par rapport à la cohorte vaccinée entre 33 et 36 SA (p = 0,03).

Abu Raya *et al.* (105) ont comparé les GMCs pour les IgG spécifiques de la coqueluche dans les sérums de cordon des nouveau-nés de femmes vaccinées (n=61) à trois périodes différentes : 27 à 30 SA, 31 à 36 SA et plus tard que 36 SA. Ils ont constaté que la période optimale de vaccination était de 27 à 30 SA, avec des GMCs de 46,04 [IC 95 % : 24,29 ; 87,30] (p < 0,001 par rapport aux femmes non vaccinées), 8,69 [IC 95 % : 3,66 ; 20,63] (p < 0,004 par rapport aux femmes non vaccinées) de 31 à 36 SA et 21,12 [IC 95 % : 7,93 ; 56,22] à >36 SA (p < 0,004 par rapport aux femmes non vaccinées).

Les GMCs étaient également significativement plus élevés pour les FHA, mais il n'y avait pas de différence pour les GMCs pour les PRNs, bien que les concentrations soient constamment plus élevées chez les femmes vaccinées que chez les femmes non vaccinées, quelle que soit la période de vaccination. Cependant, le petit nombre de personnes vaccinées dans chaque cohorte, ainsi que la petite cohorte de personnes non vaccinées (21, 30, sept et 20 respectivement) rendent les résultats de cette étude de cohorte prospective difficiles à généraliser.

Une étude transversale brésilienne publiée en 2019 portant sur 243 femmes vaccinées, a suggéré que la vaccination au début du troisième trimestre était plus efficace qu'une vaccination tardive (106). Des échantillons de sang du cordon ombilical ont été prélevés sur des femmes vaccinées et non vaccinées au Brésil et des GMCs d'anticorps PT ont été calculés, suggèrent que le temps écoulé entre la vaccination et la naissance était associé à une augmentation des GMC dans le sang de cordon ombilical, mais une comparaison statistique formelle n'a pas apporté de preuves suffisamment solides pour trancher cette question. Dans une question similaire aux petites tailles de cohortes dans l'étude d'Abu Raya *et al.* (105), les petites tailles de cohortes dans cette étude rendent les résultats liés à ces cohortes difficiles à interpréter à plus grande échelle.

En 2021, une étude cas-témoins réalisée par Godoy *et al.* (76), a estimé l'efficacité en vie réelle contre l'infection par la coqueluche chez les nourrissons nés de femmes vaccinées pendant la grossesse (47 cas et 124 contrôles). La vaccination maternelle pendant la grossesse avait une efficacité en vie réelle de 88,0 % [IC 95 % : 53,8 ; 96,5] que ce soit avant 32 SA 88,5 % [IC 95 % : 54,9 ; 97,1] et qu'après la 31 SA 87,8 % [IC 95 % : 39,7 ; 97,5].

Winter *et al.* (107) ont rapporté dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 42 941 femmes, que la vaccination reçue entre 27 et 36 SA était plus efficace que la vaccination *post-partum* pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons de moins de huit semaines. Les auteurs ont signalé 119 cas de coqueluche dans la cohorte de nourrissons, dont 25 sont survenus avant l'âge de 8 semaines (8 dans la cohorte née de femmes vaccinées pendant la grossesse par rapport à 17 nées de femmes vaccinées *post-partum*, $p = 0,01$) et 40 avant l'âge de 12 semaines (15 dans la cohorte née de femmes vaccinées pendant la grossesse par rapport à 25 nées de femmes vaccinées *post-partum*, $p = 0,01$). L'efficacité vaccinale estimée en cas de vaccination à tout moment de la grossesse était de 63,8% [IC 95 % : 10,6 ; 85,4], contre 85,4 % [IC 95 % : 33,0 ; 96,7] pour la vaccination entre 27 et 31 SA. Ces chevauchements des intervalles de confiance pour les estimations de l'efficacité vaccinale en vie réelle ne suggèrent pas de différence entre la vaccination pendant 27 et 31 SA ou après 31 SA en termes d'efficacité vaccinale en vie réelle.

Une étude de cohorte rétrospective réalisée par Tessier *et al.* (43), en Angleterre et publiée en 2021, a montré les bénéfices d'une vaccination précoce pendant la grossesse (c'est-à-dire à partir de 20 SA) pour la protection des enfants prématurés. Sur 151 cas de coqueluche confirmés en laboratoire et pour lesquels les données étaient suffisantes sur l'âge gestationnel pour déterminer l'âge gestationnel au moment de la vaccination de la mère, la durée du séjour à l'hôpital n'a pas montré de lien avec la SA de vaccination. Cependant, l'infection de coqueluche parmi les enfants prématurés a diminué de 20 à neuf après l'introduction de la nouvelle politique ($p = 0,06$). Cinq décès de nourrissons ont été observés avant l'introduction de la vaccination anticoquelucheuse de femmes enceintes et aucun décès n'a été enregistré après le changement de politique. Deux nourrissons décédés étaient prématurés, deux étaient nés à terme, et un nourrisson n'avait pas d'âge gestationnel connu. Les cas âgés de zéro à quatre semaines ont eu un séjour hospitalier significativement plus long (médiane de trois jours de plus) que les nourrissons âgés de cinq à huit semaines. Les cas de co-infection (médiane de un jour de plus) et les prématurés (médiane de quatre jours de plus) ont eu une durée d'hospitalisation plus

longue. Les résultats suggèrent qu'une vaccination plus précoce pendant la grossesse a réduit les cas de coqueluche hospitalisés chez les jeunes prématurés.

5.4.2. En fonction des données de sécurité

Gidengil *et al.* rapportent, dans une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2021, les données de sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir de 13 études (trois essais contrôlés randomisés et 10 études observationnelles rétrospectives) (80). Comme précisé dans le chapitre 5.3.1.1, **les données de sécurité et de tolérance de la vaccination maternelle contre la coqueluche étaient rassurantes**. La majorité des études (dont 3 essais contrôlés randomisés) rapportaient des données chez la femme enceinte au cours du 3^e trimestre de grossesse (Tableau 7). Les données de sécurité au cours des 1^{er} et 2nd trimestres de grossesse rapportaient à partir d'études observationnelles rétrospectives, de plus faible niveau de preuve. Aucune publication n'a signalé à ce jour un surrisque de survenue d'événements indésirables¹⁷ en fonction de la période de vaccination.

Les recommandations canadiennes (cf. Annexe 3) avaient signalé par ailleurs que **les données sur l'innocuité sont plus nombreuses et donc plus fiables au cours du troisième trimestre (entre 27 et 32 SA)**. Les données sur l'innocuité avant 13 SA étant limitées (108).

Tableau 7 : Etudes évaluant la sécurité du vaccin chez les femmes enceintes en fonction de la période de la grossesse.

Etudes	Type d'étude	Trimestre	Période de grossesse (SA)	Nombre de participantes vaccinées
Hall <i>et al.</i> , 2020 (96)	Observationnelle rétrospective	T1	1er T	984
Shakib <i>et al.</i> , 2013 (100)	Observationnelle rétrospective	T1	1er T	87/138 (63 %)
Kharbanda <i>et al.</i> , 2016 (87)	Observationnelle rétrospective	T1	1er T	4 095/53 885 (7,6 %)
Layton <i>et al.</i> , 2017 (83)	Observationnelle rétrospective	T1 + T2	< 27	25 037
Shakib <i>et al.</i> , 2013 (100)	Observationnelle rétrospective	T2	T2	24/138 (17 %)
Kharbanda <i>et al.</i> , 2016 (87)	Observationnelle rétrospective	T2	2nd T	18 429/53 885 (34,2 %)
DeSilva <i>et al.</i> , 2017 (82)	Observationnelle rétrospective	T2 et T3	≥ 22	45 008
Layton <i>et al.</i> , 2017 (83)	Observationnelle rétrospective	T3	≥ 27	123 780
Perrett <i>et al.</i> , 2020 (93)	Essai contrôlé randomisé	T3	27 - 36	341
Halperin <i>et al.</i> , 2018 (92)	Essai contrôlé randomisé	T3	≥ 30	273
Munoz <i>et al.</i> , 2014 (97)	Essai contrôlé randomisé	T3	30 - 32	33
Griffin <i>et al.</i> , 2018 (94)	Observationnelle rétrospective	T3	28 - 38	8 178
Sancovski <i>et al.</i> , 2019 (95)	Observationnelle rétrospective	T3	27 - 39	1 203
Petousis-Harris <i>et al.</i> , 2019 (101)	Observationnelle rétrospective	T3	28 - 38	8178
Morgan <i>et al.</i> , 2015 (99)	Observationnelle rétrospective	T3	≥ 32	7 152

¹⁷ **Chez la femme enceinte** : Diabète gestationnel, éclampsie ou prééclampsie ; encéphalite ou encéphalopathie ; événements cardiovasculaires ; accouchement prématuré, événements liés au système reproductif maternel, **Chez le nouveau-né/nourrisson** : mortalité périnatale ; autisme, anomalies congénitales ; événements cardiovasculaires, encéphalite ou encéphalopathie, convulsions ou crises fébriles.

Etudes	Type d'étude	Trimestre	Période de grossesse (SA)	Nombre de participantes vaccinées
Hall <i>et al.</i> , 2020 (96)	Observationnelle rétrospective	T3	27 - 36	9 352
Shakib <i>et al.</i> , 2013 (100)	Observationnelle rétrospective	T3	T3	27/138 (20%)
Berenson <i>et al.</i> , 2016 (98)	Observationnelle rétrospective		1 - 40 dont 75,3% à 27 - 36	1 109
Kharbanda <i>et al.</i> , 2016 (87)	Observationnelle rétrospective	T3	T3	31 361/53 885 (58,2%)

Résumé

Les données disponibles ayant évalué **les données d'immunogénicité et d'efficacité** aux différents stades de la grossesse **ne permettent pas de déterminer une période optimale pour la vaccination contre la coqueluche.**

En ce qui concerne l'efficacité vaccinale estimée en vie réelle, les données sont mitigées : deux études n'ont pas fait état d'une différence entre la vaccination au cours du deuxième trimestre et celle au cours du troisième trimestre, et une étude a fait état d'une efficacité estimée plus élevée lors de la vaccination au cours du troisième trimestre que lors de la vaccination à n'importe quel moment de la grossesse.

En termes de résultats d'immunogénicité, une étude de cohorte prospective réalisée en Suisse par Eberhardt *et al.*, a signalé des concentrations plus élevées d'anticorps lorsque les femmes étaient vaccinées au cours du 2^e trimestre par rapport au 3^e trimestre. Parmi les autres résultats en matière d'immunogénicité, plusieurs études ont fait état de concentrations d'anticorps plus élevées lorsque les femmes étaient vaccinées plus tôt au cours du 3^e trimestre que plus tard au cours de ce même trimestre. Une deuxième étude, un essai contrôlé randomisé a rapporté des IgG anti-FHA plus faibles chez les femmes vaccinées entre 26 et 30 SA par rapport à la vaccination entre 31 et 36 SA, mais avec des ratios plus élevés d'anticorps du cordon par rapport aux anticorps maternels pour les trois IgG anti-PT, anti-FHA et anti-PRN lorsque les femmes étaient vaccinées plus tôt dans la grossesse que plus près de l'accouchement.

Les données issues des études de tolérance, réalisées majoritairement au cours du troisième trimestre de la grossesse, sont rassurantes.

5.5. Données relatives à la revaccination contre la coqueluche lors d'une grossesse ultérieure

5.5.1. Résultats de l'immunogénicité

Sur la question de la nécessité de revacciner les mères au cours des grossesses ultérieures, Healy *et al.* (109) ont effectué une étude transversale avec 86 femmes vaccinées avant la grossesse et 19 vaccinées pendant la grossesse, et ils ont montré que les anticorps maternels des femmes immunisées avant la grossesse diminuaient rapidement, et que la concentration des anticorps maternels n'était probablement pas assez élevée pour assurer une protection passive aux nourrissons. De plus, pour les nourrissons nés de mères ayant reçu une vaccination anticoquelucheuse maternelle, les anticorps maternels étaient suffisants pour les protéger contre l'infection coquelucheuse jusqu'à l'âge de deux ou trois mois. À partir de ces données, les auteurs ont suggéré que la vaccination pendant chaque grossesse était nécessaire pour protéger chaque nourrisson contre l'infection coquelucheuse, et que la vaccination pendant une grossesse précédente n'offrirait pas une protection suffisante.

Les études de Booy *et al.* (110) (essai non randomisé de phase IV avec 203 participants devant recevoir des rappels de vaccin contre la coqueluche 10 ans après leur dernière dose dont 164 vaccinés avec le vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche et 39 vaccinés avec les vaccins tétanos-diphtérie et coqueluche séparément), Weston *et al.* (111) (étude de suivi d'un essai contrôlé randomisé dans le cadre duquel les taux d'anticorps (PT, FHA et PRN) de 1 386 participants ayant reçu un vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche ont été évalués trois ans après l'administration de la dose) et Tomovici *et al.* (112) (étude de suivi de 10 ans pour évaluer les niveaux d'anticorps contre la coqueluche (PT, FHA, PRN, FIM) chez 324 adultes et adolescents), sur la persistance des anticorps anticoquelucheux après une vaccination, montrent une diminution substantielle des taux d'anticorps après un an chez les mères en bonne santé et non enceintes. Il est admis que la cinétique des anticorps chez les femmes enceintes est probablement similaire. Étant donné que les taux d'anticorps diminuent considérablement au cours de la première année suivant la vaccination, l'ACIP a conclu qu'une seule dose de vaccin contre la coqueluche pendant une grossesse serait insuffisante pour assurer la protection des grossesses ultérieures (38).

5.5.2. Résultats de sécurité et de tolérance

L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a indiqué qu'une revaccination cinq ou 10 ans après la première dose de dTcaP, n'était pas associée à un risque accru d'effets indésirables (38). La fréquence des EI pour la deuxième dose était semblable à la fréquence des rapports après la première dose. De même, la revaccination après des périodes plus courtes (dans les 21 jours ou dans les deux ans) n'a entraîné aucun effet indésirable grave, et la fréquence des réactions, comme la fièvre, était semblable à la fréquence des déclarations des personnes qui ont reçu la deuxième dose après des intervalles plus longs.

Les données sur la sécurité de l'administration de vaccins anticoquelucheux pendant la grossesse, à intervalles rapprochés des vaccinations antérieures contenant de l'anatoxine tétanique, sont limitées. Une étude de cohorte rétrospective avec 29 155 femmes enceintes de Sukumaran *et al.* (89) n'a pas trouvé de risque accru d'événements indésirables aigus (fièvre, allergie et réactions locales) ou d'issues défavorables à la naissance (petit poids par rapport à l'âge gestationnel (PAG), accouchement prématuré et faible poids de naissance), pour les femmes ayant reçu une vaccination antérieure \leq cinq ans, par rapport à celles ayant été vaccinées $>$ cinq ans avant contre la coqueluche pendant la grossesse, ce qui suggère qu'une vaccination antérieure récente contenant de l'anatoxine tétanique, n'augmente pas le risque d'événements indésirables après une vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse.

L'administration répétée de vaccins contenant de l'anatoxine tétanique a rarement été associée au phénomène d'Arthus. Un examen des rapports d'Arthus dans la base de données nord-américaine *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) entre 1990 et 2018, a montré que la réaction d'Arthus après un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique est extrêmement rare, et qu'il n'y avait pas de risque accru de la réaction après des vaccinations successives (113).

Aucune donnée spécifique aux doses ultérieures de vaccins dTcaP dans les grossesses multiples n'a été publiée.

Résumé

La revaccination lors de chaque grossesse, après une première vaccination contre la coqueluche, fournirait une protection à l'enfant sans aucune augmentation des risques pour la mère. Les données sur la sécurité et la tolérance au sujet de la revaccination sont rassurantes.

5.6. Acceptabilité de la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche

L'acceptabilité de la vaccination anticoquelucheuse pendant la grossesse par les femmes et les personnels de santé a été évaluée à l'étranger, aussi bien qu'en France. Une étude menée à l'heure actuelle en Ile-de-France (Etude GRICOVAX) apportera prochainement de nouvelles données.

5.6.1. Acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes

De nombreux pays recommandent la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte. L'acceptabilité de cette vaccination par les femmes enceintes a été évaluée récemment à 90 % ou plus dans plusieurs pays (Angleterre, Australie) (114, 115), pour lesquels cette recommandation est effective ou ne l'est pas encore (Japon) (116). Un des éléments clés favorisant l'acceptabilité est la promotion de la vaccination par les personnels de santé prenant en charge les femmes enceintes (117, 118).

En France, l'étude PREVACOQ-1 rapporte l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte évaluée chez des femmes en *post-partum* (24). Il s'agit d'une étude multicentrique, menée en 2016, auprès de femmes en *post-partum* immédiat, hospitalisées dans trois maternités du département de Loire-Atlantique. Au total, 1 199 questionnaires ont été analysés. L'âge médian des femmes était de 31 ans (IQR 28-34), 79 % (n = 911) d'entre elles étaient nullipares ou primipares. Parmi les femmes interrogées, 77 % (n=919) d'entre elles étaient favorables à la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse.

Les facteurs associés en analyse multivariée à l'acceptabilité de cette vaccination par les femmes en *post-partum* étaient les suivants :

- avoir reçu la vaccination contre la grippe pendant la grossesse (aOR 2,95 ; IC 95 % 1,76-5,19) ;
- avoir une bonne perception de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse (aOR 2,91 ; IC 95 % 2,08-4,10) ;
- avoir une bonne connaissance de la coqueluche (aOR 1,89 ; IC 95 % 1,24–2,90) ;
- avoir reçu de l'information sur la vaccination contre la coqueluche (aOR 1,68 ; IC 95 % 1,19-2,38) ;
- et avoir une bonne perception de la stratégie du *cocooning* (aOR 1,61 ; IC 95 % 1,11-2,32).

L'âge de plus de 33,5 ans (aOR 0,70 ; IC 95 % 0,49-0,99), le fait de percevoir l'infection de la coqueluche comme une maladie peu ou pas dangereuse (aOR 0,44 ; IC 95 % 0,31-0,62), et le fait d'avoir déjà refusé une vaccination (aOR 0,28 ; IC 95 % 0,20-0,38) étaient des facteurs inversement corrélés à l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse.

5.6.2. Acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte par les professionnels de santé

L'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte par les personnels de santé (PS) a été évaluée dans plusieurs pays (24, 115, 119). En Angleterre, où la recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte est effective depuis 2017, 57 % (n=199) des

PS interrogés en 2018 exerçant dans quatre maternités universitaires étaient (très/modérément) favorables à cette vaccination pendant la grossesse (115). En Grèce, où la recommandation vaccinale est effective depuis 2015, 80 % (n=60) des PS interrogés en 2019 dans trois maternités (deux publiques, une privée) rapportaient recommander cette vaccination pendant la grossesse (119).

En France, l'étude PREVACOQ-2 rapporte l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte par les PS (24). Cette étude multicentrique, menée en 2016 dans trois maternités du département de Loire-Atlantique, a évalué l'acceptabilité de cette vaccination chez 694 PS, parmi lesquels 151 sage-femmes, 352 médecins et 166 étudiants. L'âge médian des PS était de 36 ans (IQR 28-49), 78 % (n=520) d'entre eux étaient des femmes. Parmi ces PS, 93 % (n=647) étaient favorables à la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte, 67 % (n=468) recommandaient la stratégie du *cocooning*, et 71 % (n=491) estimaient que la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse pourrait être plus efficace que la stratégie du *cocooning*.

Résumé

Les enquêtes évaluant l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé sont encourageantes, aussi bien à l'étranger qu'en France, alors même que la recommandation n'est pas encore effective en dehors du territoire de Mayotte.

L'information donnée à la femme enceinte sur les risques de l'infection par la coqueluche chez le nouveau-né/nourrisson et les bénéfices de la vaccination anticoquelucheuse pendant la grossesse seront des éléments clés pour la promotion et l'acceptabilité de cette vaccination.

5.7. Position du groupe de travail

L'équipe projet a réuni le groupe de travail (GT) à deux reprises. La première pour partager l'état de lieux et définir les questions d'évaluation et la deuxième pour discuter des propositions de recommandations de la HAS. Le positionnement des experts du GT sont ici résumés :

- Le groupe de travail a conclu à l'unanimité sur l'intérêt d'élargir la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche à tout le territoire national
- La vaccination concomitante avec les vaccins contre la grippe saisonnière et contre la Covid-19 devrait être rendue possible, mais non obligatoire. L'expérience de la vaccination contre la Covid-19 et la grippe saisonnière au cours de la période hivernale 2021-22 suggère qu'il suffit d'indiquer que la vaccination concomitante est possible sans pour autant la recommander.
- Le vaccin contre la coqueluche peut être administré à tout moment de la grossesse. **Il est néanmoins préférable de vacciner les femmes enceintes entre 18 et 36 SA.** Cette large fenêtre vaccinale permettra d'assurer que la femme enceinte soit vaccinée. Il existe des femmes qui ne consultent pas le médecin ou la sage-femme tout au long de leur grossesse, par exemple, les femmes en situation de précarité (sans domicile fixe, sans médecin traitant, etc.).
- Le groupe ne considère pas pertinent d'envisager une limite d'âge dans les recommandations vaccinales des femmes enceintes.
- Le groupe de travail considère que la vaccination des femmes enceintes devrait être répétée lors de chaque grossesse.
- Le groupe propose que la mère soit vaccinée le plus rapidement possible après le post-partum, si elle n'a pas pu être vaccinée pendant la grossesse (stratégie du *cocooning*).

- La stratégie vaccinale contre la coqueluche chez les femmes enceintes et la stratégie du *coooring* sont complémentaires dans la protection du nouveau-né/nourrisson.
- Les compétences vaccinales élargies des professionnels de santé permettront d'augmenter l'accessibilité à la vaccination des femmes enceintes.
- Parmi les enjeux identifiés par le groupe de travail, les inégalités territoriales de santé et la barrière de la langue ont été rapportées.
- Il faudrait former tous les professionnels de santé concernés en ville et à l'hôpital aux risques chez le nouveau-né/nourrisson liés à la coqueluche et aux enjeux de la vaccination contre la coqueluche.
- Le groupe a souligné l'importance de mener une campagne d'information pour sensibiliser largement à l'enjeu de la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche (y compris les réseaux sociaux).

6. Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

– **Concernant la coqueluche causée par la bactérie *Bordetella pertussis* :**

- L'infection de la coqueluche chez les nourrissons les plus jeunes est grave, voire mortelle. En France, la coqueluche continue à circuler et les nourrissons non vaccinés sont encore à risque d'infection pendant leurs trois premiers mois de vie.
- Plus de 90 % de décès par coqueluche surviennent chez les nouveau-nés et les enfants de moins de six mois.
- Les parents (41 à 57 % des cas) et la fratrie (17 à 24 % des cas) sont les principales sources de contamination chez les nouveau-nés/nourrissons. Les mères seraient plus souvent à l'origine de l'infection que les pères.
- La contamination des nouveau-nés et jeunes nourrissons avant qu'ils soient en âge d'être vaccinés (à l'âge de deux mois) peut être évitée par la vaccination de leur entourage. Cependant, selon une étude publiée en 2016 plus de 10 ans après la mise en place de la stratégie du *cocooning*, la couverture vaccinale anti-coquelucheuse de l'entourage du nourrisson reste inférieure à celle attendue pour empêcher la transmission de la maladie aux nouveau-nés/nourrissons.
- La vaccination des femmes enceintes peut contribuer à la protection du nouveau-né et jeune nourrisson encore trop jeune pour être vacciné.

– **Concernant les recommandations de la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte dans un but de protection du jeune nourrisson :**

- La vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche est recommandée par l'OMS et la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO).
- La stratégie de vaccination de la femme enceinte a été adoptée par la France à Mayotte en 2018 en raison d'une épidémie de cas de coqueluche.
- La stratégie de vaccination chez la femme enceinte a été mise en place dans plusieurs pays depuis dix ans : en Europe (Espagne, Irlande, Royaume-Uni, République tchèque, Belgique, Suisse) en Amérique (Argentine, Brésil, Canada, Colombie, Etats-Unis, Mexique) et en Océanie (Australie, Nouvelle Zélande).
- Les arguments ayant conduit à recommander la vaccination maternelle dans ces différents pays sont convergents : **le vaccin est bien toléré et présente une bonne efficacité chez la femme enceinte ; la protection des nouveau-nés et jeunes nourrissons est assurée par le transfert passif transplacentaire d'anticorps maternels grâce à la vaccination en attendant que l'enfant soit éligible à son schéma de primovaccination anticoquelucheux.**
- Les recommandations concernant le stade de la grossesse auquel la vaccination doit être réalisée varient selon les pays entre 13 et 38 SA. La majorité des pays recommande cette vaccination entre 20 et 32 SA. La Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique recommande de vacciner les femmes entre 27 et 36 SA.
- Les données médico économiques disponibles montrent que la stratégie visant à vacciner les femmes enceintes est plus coût-efficace que la stratégie du *cocooning* ;

– **Concernant la disponibilité en France de deux vaccins contre la coqueluche indiqués pour la vaccination de la femme enceinte pendant sa grossesse :**

- Les vaccins Repevax ® et Boostrixtetra ® sont tous deux indiqués pour la vaccination de la femme enceinte, conformément à leur autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).
- **Concernant l'immunogénicité, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte :**
- Les données d'immunogénicité publiées sont en faveur d'une **réponse immunitaire satisfaisante chez la femme enceinte conférant une bonne immunogénicité aux nouveau-nés** par le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux.
 - Un effet inhibiteur des anticorps maternels sur la production d'anticorps par le système immunitaire du nourrisson, appelé effet « *blunting* », est décrit pour les valences coquelucheuse et diphtérique, mais n'est pas décrit pour la valence tétanique. A ce jour, **l'impact de cet effet « *blunting* » sur la protection contre la coqueluche et la diphtérie des enfants nés de mères vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse, et ayant bénéficié d'une primovaccination par un vaccin combinant les valences coquelucheuse, diphtérique n'a pas été démontré.**
 - **Les données d'efficacité en vie réelle de la vaccination des femmes enceintes ont montré une réduction du taux d'incidence, du nombre d'hospitalisations et de la mortalité due à la coqueluche chez les enfants de zéro à deux mois.**
 - Les données en vie réelle sur plus de dix ans, montrent que la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse a un **bon profil de sécurité et de tolérance chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né.**
 - Les études publiées ne permettent pas de recommander précisément une période particulière de vaccination pendant la grossesse.
- **Concernant l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé :**
- Les enquêtes évaluant l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé aussi bien en France qu'à l'étranger sont encourageantes ;

La HAS recommande la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée (SA), afin d'augmenter le transfert transplacentaire passif des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né. La vaccination pendant la grossesse peut se faire avec un vaccin trivalent (dTca) ou tétravalent (dTcaP) selon disponibilité.

La HAS recommande que la vaccination contre la coqueluche soit effectuée pour chaque grossesse. Une femme ayant reçu un vaccin contre la coqueluche avant sa grossesse doit également être vaccinée pendant la grossesse en cours afin de s'assurer que suffisamment d'anticorps soient transférés par passage transplacentaire pour protéger le nouveau-né à venir. Dans tous les cas, un délai minimal d'un mois devra être respecté par rapport au dernier vaccin dTP.

En l'absence de vaccination de la femme enceinte pendant la grossesse, la vaccination est recommandée :

- **Pour la mère en post partum immédiat**, avant la sortie de la maternité, même si elle allaite, conformément à la stratégie actuelle de *cocooning*.

- **pour l'entourage du nouveau-né** (parents, fratrie, grands-parents et autres personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois) au plus tard à la naissance de l'enfant.

La HAS précise que, lorsque la mère a été vaccinée pendant sa grossesse et qu'au moins un mois s'est écoulé entre la vaccination et l'accouchement, il n'est plus nécessaire de vacciner l'entourage proche du nourrisson.

La HAS recommande toutefois que la vaccination contre la coqueluche soit réalisée de préférence pendant la grossesse ; cette stratégie ayant démontré une meilleure efficacité vaccinale en vie réelle pour protéger le nourrisson dans les premiers mois de vie et en attendant sa propre vaccination. La HAS indique que, la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte peut être effectuée en même temps que la vaccination contre la grippe saisonnière et/ou la Covid-19 (toutefois, alors que la vaccination contre la coqueluche doit être réalisé préférentiellement au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, les vaccinations contre la Covid-19 et la grippe doivent être réalisées dès que possible au cours de la grossesse).

La HAS souligne que le calendrier vaccinal des nourrissons doit être suivi conformément aux recommandations en vigueur, que la mère ait été vaccinée ou non pendant la grossesse.

La HAS a récemment recommandé l'extension des compétences vaccinales aux infirmiers, pharmaciens et sages-femmes pour les vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Poliomyélite qui sont inclus dans cette recommandation, de même que les vaccins contre la grippe. Cela permettra à un plus grand nombre de professionnels de santé de vacciner la femme enceinte, augmentant ainsi les occasions d'atteindre cette population pendant le suivi de la grossesse. Pour soutenir cette stratégie, **la HAS encourage que ces vaccins soient disponibles dans les maternités et autres centres de soins prenant en charge des femmes enceintes pour être administrés à la femme enceinte lors de l'un des examens réglementaires de suivi de la grossesse.**

La HAS encourage tous les professionnels de santé qui prennent en charge les femmes enceintes à s'engager dans le programme de vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche. Les professionnels de santé auront en effet un rôle essentiel à jouer dans la promotion de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte.

La HAS encourage l'évaluation de l'impact global de la stratégie de vaccination contre la coqueluche en menant des enquêtes pour évaluer la couverture vaccinale obtenue chez les femmes enceintes, ainsi que dans l'entourage du nouveau-né.

La HAS recommande que la proposition de vaccination des femmes enceintes soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur la communication et l'information à apporter aux femmes enceintes, en particulier sur l'importance de la protection du nouveau-né puis du jeune nourrisson.

La HAS recommande qu'une première information sur la vaccination soit donnée aux parents dès le début du suivi de la grossesse, et idéalement lors des visites pré-conceptionnelles.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics y compris les parents et futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le suivi de grossesse/périnatalité (gynécologues, sages-femmes), les médecins généralistes, les infirmiers puériculteurs, les pharmaciens et les pédiatres.

Table des figures et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Proportion de cas de coqueluche hospitalisés rapportée par groupe d'âge pour les enfants de moins d'un an (Données Santé publique France non publiées)	16
Figure 2 : Nombre de cas de coqueluche chez l'enfant de moins de 17 ans et chez les nourrissons en France de 1996 à 2015 (Données Santé publique France non publiées)	18
Figure 3 : Nombre de cas hospitalisés de coqueluche chez les moins de 12 mois, par mois et par année en France de 2013 à 2021 (Données Santé publique France non publiées)	18
Figure 4 : Couverture vaccinale coqueluche primo-vaccination et dose de rappel, à l'âge de 24 mois, France, 1997 à 2018 d'après les données de Santé publique France, 2019 (16).	20

Table des tableaux

Tableau 1 : La stratégie de <i>cocooning</i> en France.	21
Tableau 2 : Période vaccinale au cours de la grossesse recommandée par pays (en semaines d'aménorrhée) et l'année de la recommandation, issue de l'analyse des recommandations internationales	25
Tableau 3 : Résultats de l'efficacité de la vaccination de la femme enceinte en vie réelle contre l'infection, l'hospitalisation et la mortalité liées à la coqueluche, lorsque l'étude n'est pas citée dans la revue systématique sélectionnée et fait état d'une estimation explicite de l'impact du vaccin	38
Tableau 4 : Données de sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte, le fœtus et le nourrisson d'après Gidengil <i>et al.</i> , 2021 (80)	43
Tableau 5 : La taille de chaque cohorte et la période de vaccination pour chaque cohorte des études qui ont considéré la période optimale de vaccination pendant la grossesse.	44
Tableau 6 : Impact de la vaccination contre la coqueluche de femmes enceintes sur la réponse immunitaire de nourrissons ou l'efficacité vaccinale en fonction du moment de la vaccination (en SA)	45
Tableau 7 : Etudes évaluant la sécurité du vaccin chez les femmes enceintes en fonction de la période de la grossesse.	48
Tableau 8 : Recommandations de la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes par pays.	64
Tableau 9 : Études discutées dans les cinq revues systématiques et méta-analyses de l'efficacité vaccinale	68
Tableau 10 : Résumé des revues systématiques de la littérature sur l'efficacité de la vaccination maternelle contre la coqueluche.	69

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie documentaire	59
Annexe 2.	Informations sur les deux vaccins anticoquelucheux disponibles en France indiqués chez les femmes enceintes	59
Annexe 3.	Recommandations internationales concernant la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes.	64
Annexe 4.	Caractéristiques des revues systématiques qui rapportent l'efficacité réelle de la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche.	68
Annexe 5.	Critères d'inclusion et d'exclusion pour les études identifiés dans les revues systématiques de la littérature	70
Annexe 6.	Compte-rendu du réunion du groupe de travail le 10 février 2022	72
Annexe 7.	Compte-rendu du réunion du groupe de travail le 3 mars 2022	78

Annexe 1. Stratégie documentaire

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Les tableaux suivants présentent de façon synthétique les étapes successives des interrogations réalisées dans les bases de données Medline et Embase via la plateforme Proquest.

Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est de :

- 472 références pour la recherche sur l'efficacité/immunogénicité du vaccin contre la coqueluche ;
- 136 références pour la recherche sur la politique/stratégie vaccinale contre la coqueluche.

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
	Efficacité/immunogénicité du vaccin contre la coqueluche	01/01/2014– 06/01/2022
Etape 1	<p>TI,AB(whooping cough) OR TI,AB(pertussis) OR MESH.EXACT(Bordetella pertussis) OR MESH.EXACT(Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines) OR MESH.EXACT(Whooping Cough) OR MESH.EXACT(Pertussis Vaccine) OR MESH.EXACT(Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine)</p> <p>AND</p> <p>TI,AB(Vaccine) OR TI,AB(Vaccination) OR MESH.EXACT (Vaccination) OR MESH.EXACT (Vaccination Refusal) OR MESH.EXACT(Immunization Programs) OR MESH.EXACT(Immunization Schedule)</p> <p>AND</p> <p>TI,AB(maternal pertussis immunization) OR MESH.EXACT(Maternal immunization) OR MESH.EXACT(Pregnancy) OR MESH.EXACT(Prenatal Care) OR MESH.EXACT(Pregnancy Complications, Infectious/prevention and control)</p>	
OR		
Etape 2	<p>MJEMB.EXACT("Bordetella pertussis") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis tetanus Haemophilus influenzae type b vaccine") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis tetanus Haemophilus influenzae type b hepatitis B vaccine") OR MJEMB.EXACT("pertussis") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis tetanus vaccine") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus vaccine") OR MJEMB.EXACT("pertussis vaccine") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus Haemophilus influenzae type b vaccine") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus hepatitis B vaccine") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis tetanus hepatitis B vaccine") OR MJEMB.EXACT("diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus</p>	

Haemophilus influenzae type b hepatitis B vaccine") OR
MJEMB.EXACT("pertussis")

AND

MJEMB.EXACT("acellular vaccine") OR MJEMB.EXACT("vaccine") OR
MJEMB.EXACT("vaccination reaction") OR MJEMB.EXACT("vaccination
refusal") OR MJEMB.EXACT("anti-vaccination movement") OR
MJEMB.EXACT("vaccination") OR MJEMB.EXACT("vaccination cover-
age") OR MJEMB.EXACT("active immunization") OR
MJEMB.EXACT("immunization")

AND

MJEMB.EXACT("pregnancy") OR MJEMB.EXACT("maternal child health
care") OR MJEMB.EXACT("maternal fetal transmission") OR
MJEMB.EXACT("maternal care") OR MJEMB.EXACT("maternal disease")

Politique/stratégie vaccinale contre la coqueluche

01/01/2014– 06/01/2022

Etape 1 MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine") OR
MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vac-
cines") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Whooping Cough") OR
MJMESH.EXACT.EXPLODE("Pertussis Vaccine") OR TI(Pertussis)

AND MESH.EXACT.EXPLODE("Pregnancy") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Postpartum Period") OR TI(pregnancy) OR
TI(pregnant)

AND

TI(vaccin) OR TI(vaccination) OR
MJMESH.EXACT.EXPLODE("Vaccination") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Vaccination Coverage") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Immunization Programs") OR TI,AB(impact)
OR MESH.EXACT.EXPLODE("Vaccination -- methods") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Vaccination -- economics")

2 – Liste des sites consultés

Académie Nationale de Médecine

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM

Haute Autorité de santé – HAS

Haut Conseil pour la Santé Publique – HCSP

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - INPES

Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP

American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

Australian Institute of Health and Welfare - AIHW

American College of Nurse-Midwives
Australian Government - Australian Immunisation handbook
Australian Government - Department of Health
BMJ Best Practice
Centers for Disease Control and Prevention - CDC
European Centers for Disease Control and Prevention - CDC
Health Service Executive of Ireland - HSE
Immunisation Advisory Centre - IMAC
Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
Ministry of Health New Zealand
National Institute for Health and Care Research - NIHR
Organisation Mondiale pour la Santé - OMS
Public Health England - PHE
Public Health Agency of Canada - National Committee on Immunization
Santé Publique Fédéral de Belgique - SPF

Annexe 2. Informations sur les deux vaccins anticoquelucheux disponibles en France indiqués chez les femmes enceintes

Repevax (120)

Indication chez la femme enceinte :

L'utilisation de Repevax doit être définie sur la base des recommandations officielles.

Repevax peut être utilisé chez la femme enceinte au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse afin de conférer au nourrisson une protection passive contre la coqueluche

Posologie :

Une dose unique (0,5 ml) est recommandée.

Sécurité :

Les données de sécurité issues de 4 essais contrôlés et randomisés (310 grossesses), d'une étude observationnelle prospective (546 grossesses), de 5 études observationnelles rétrospectives (124 810 grossesses) et de la surveillance passive des femmes enceintes ayant reçu REPEVAX ou TRIAXIS (vaccin dTca contenant les mêmes composants dTca que REPEVAX) **au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse n'ont pas montré d'évènements indésirables liés au vaccin chez la femme enceinte ou le fœtus/nouveau-né.**

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal.

Contre-indications :

Repevax ne doit pas être administré aux personnes ayant une hypersensibilité connue :

- aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite ou la coqueluche ;
- à l'un des autres composants du vaccin ;
- à l'un des résidus du processus de fabrication (formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et albumine de sérum bovin), qui peut être présent à l'état de traces indétectables.

Repevax ne doit pas être administré aux personnes ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.

Comme avec les autres vaccins, l'administration de Repevax doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure (par exemple infection bénigne des voies respiratoires supérieures) n'est pas une contre-indication.

Boostrixtetra (121)

Indication chez la femme enceinte :

L'utilisation de Boostrixtetra doit être définie sur la base des recommandations officielles.

Boostrixtetra peut être envisagée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse.

Posologie :

Une dose unique (0,5 ml) est recommandée.

Sécurité :

Les données de sécurité provenant d'une étude clinique contrôlée et randomisée (341 participantes) et d'une étude observationnelle prospective (793 participantes) dans laquelle BOOSTRIX (composants diphtérique-tétanique-coquelucheux de BOOSTRITETRA) a été administré à des femmes enceintes au cours du **troisième trimestre de grossesse, n'ont pas montré d'évènements indésirables liés au vaccin chez la femme enceinte ou le fœtus/nouveau-né.**

Les données de **surveillance passive** de femmes enceintes, ayant reçu soit BOOSTRIX soit BOOSTRITETRA (vaccin dTcaP) **au cours du 2ème ou 3ème trimestre de grossesse, n'ont pas montré d'évènements indésirables liés au vaccin sur la gestation ou la santé du fœtus/nouveau-né.**

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Une requête dans la base de données Eudravigilance réalisée sur la période du 01/01/2018 au 28/02/2022 a retrouvé une dizaine de cas d'exposition au cours de la grossesse avec les vaccins Repevax et Boostrix Tetra. Parmi ces cas, 2 cas graves ont été notifiés rapportés au Royaume-Uni avec Repevax :

- Une femme enceinte de 38 ans vaccinée par Repevax au cours du deuxième trimestre de la grossesse a présenté des céphalées, des myalgies, des vomissements et de la fièvre le lendemain de la vaccination. L'évolution a été favorable)
- une femme enceinte de 32 ans (antécédents médicaux inconnus) a présenté à 28 semaines de grossesse un syndrome de Guillain-Barré survenu t 21 jours après la vaccination par Repevax. L'évolution a été favorable.

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (incluant les produits à l'état de traces comme la néomycine ou la polymyxine).
- Hypersensibilité antérieure à un vaccin contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse ou poliomyélitique.
- Boostrixtetra ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.
- Dans ces circonstances, la vaccination contre la coqueluche doit être arrêtée et le schéma de vaccination doit être poursuivi par des vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique.
- Boostrixtetra ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une thrombocytopénie transitoire ou des complications neurologiques à la suite d'une vaccination antérieure contre la diphtérie et/ou le tétanos.

Comme pour les autres vaccins, la vaccination par Boostrixtetra doit être différée chez les sujets souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

Annexe 3. Recommandations internationales concernant la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes.

Tableau 8 : Recommandations de la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes par pays

Pays, année (ref)	Stratégie et Argumentaire pour établir la recommandation	Bilan ou évaluation des technologies de santé
Mexique, 2010 (122)	<p>La vaccination est recommandée au cours du 2^e et 3^e trimestre.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction de l'infection chez les femmes enceintes et leurs nourrissons. - Le vaccin ne représente pas de danger chez les femmes enceintes. - Le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux au fœtus : protection contre la coqueluche au début de la vie et avant la primovaccination. - Une étude médico-économique a montré que la vaccination pendant la grossesse peut éviter les hospitalisations de nourrissons de moins de 3 mois. 	<p>2021 : Chez les nourrissons de 0 à 2 mois : une diminution du taux d'incidence de la coqueluche (50 % ; p<0,001) et du taux de mortalité (82,4 % ; p=0,003).</p> <p>Chez les nourrissons de 0 à 12 mois : une diminution des hospitalisations (29 % ; p=0,000) et de la mortalité (36,2 % p=0,059). En revanche, le taux d'incidence a augmenté (62 % ; p=0,000) (48)</p>
Argentine, 2012 (123, 124)	<p>En 2011, la vaccination était destinée aux femmes qui n'avaient pas été vaccinées. En 2012, la vaccination est destinée à toutes les femmes enceintes, quel que soit leur statut vaccinal antérieur.</p> <p>La femme doit être vaccinée (si elle ne l'est pas) après l'accouchement, même si l'EV est réduite.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Certaines données montrent que l'EV de la vaccination pendant la grossesse (à partir de la 20 SA) est de ~90 % . - Il existe une réduction de l'immunité conférée par une vaccination ou par une infection naturelle de la femme enceinte si infectée ou vaccinée avant la grossesse. - La mortalité par coqueluche se produit principalement chez les enfants de moins de 4 mois. - Bon profil de tolérance et d'innocuité chez la femme enceinte et son nouveau-né. 	<p>2016 : une étude ici/ailleurs a démontré une réduction de 51 % (67 % ; 35 %, p=0,001) de cas chez les nourrissons de 0 à 2 mois dans les régions ayant une couverture supérieure à 50 %. Une réduction de 44 % (66 % ; 24 %, p=0,001) a été observée chez les nouveau-nés âgés de 0 à 6 mois (46).</p> <p>2018 : réduction du taux de mortalité chez les nourrissons de moins de 2 mois de mères vaccinées au cours de leur grossesse par rapport à ceux de mères non-vaccinées (taux de mortalité de 1,1 % vs 6,8 %) (54).</p> <p>En population générale : le taux de mortalité est passé de 2,6 % (en 2011) à 0,2 % (en 2018) (50).</p>
Brésil, 2014 (125)	<p>En 2014, la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse était recommandée à partir de la 27 SA. En 2017, la stratégie vaccinale a modifié la période dans laquelle les femmes pouvaient accéder à la vaccination. La vaccination est donc proposée à partir de la 20 SA. Cela permettrait d'augmenter la couverture vaccinale.</p> <p>Concernant les femmes qui n'ont pas été vaccinées pendant leur grossesse, une vaccination est recommandée après le postpartum : 45 jours après l'accouchement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une étude anglaise (2014) a estimé une EV de 91 % lorsque le vaccin est administré jusqu'à 28 jours avant l'accouchement. - La protection observée chez la mère est progressivement plus faible (38 %) si le vaccin est administré au cours de la dernière SA. - Un minimum de deux semaines est nécessaire pour induire une réponse immunitaire maximale pour les antigènes vaccinaux. 	<p>2015 : Une étude observationnelle a montré une diminution du taux d'incidence en 2015 par rapport à l'année précédente (175 vs 64,93 pour 100 000 habitants). Le taux d'hospitalisation est passé de 0,24 (en 2014) à 0,12 pour 10 000 habitants (en 2015). Cependant, la couverture vaccinale restait encore basse (34 %) (126).</p> <p>2016 : La vaccination éviterait 661 cas et 24 décès de nourrissons. RDCR : 15 608 \$ et 15 590 \$ par année de survie des points de vue du système de santé et sociétale (avec une EV de 78 % et un coût du vaccin : 12,39 \$) (56).</p> <p>2020 : Une étude observationnelle (écologique) a montré une réduction du taux d'incidence de coqueluche et d'hospitalisation chez les nourrissons de moins de 2 mois après la mise en place de la vaccination : 71,2 % et 58,4 % respectivement (49).</p>
Colombie, 2014 (41, 42, 127)	<p>Stratégie actuelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EV ~90 % chez les nourrissons. - Risque élevé chez les nouveau-nés les plus jeunes de développer des complications graves de la maladie. - Réduction de la mortalité et des hospitalisations des nourrissons. - Bon profil de tolérance et d'innocuité chez les femmes enceintes. - Une enquête menée en Angleterre a conclu que l'EV était de 87 % à 93 % chez les nourrissons. 	<p>2019 : Une étude avant/après a montré une diminution du taux d'incidence chez les nourrissons âgés de six semaines (54,4 % [35,4 % ; 68 %]) et chez les nouveau-nés de 7 à 28 semaines (73,4 % [68 % ; 78 %]), ainsi qu'une réduction de 100 % de mortalité a été observée. L'étude a indiqué que ces résultats ont été observés dans une période où la couverture vaccinale était de 60 % (47).</p>
Espagne, 2012 (39)	<p>Stratégie actuelle :</p>	<p>2015 : Étude coût-utilité du point de vue du système de santé.</p>

Pays, année (ref)	Stratégie et Argumentaire pour établir la recommandation	Bilan ou évaluation des technologies de santé
	<ul style="list-style-type: none"> - Une étude cas-témoins a été menée au Royaume-Uni : Une EV supérieure à 90 % dans la réduction du taux d'incidence chez les nourrissons de moins de 3 mois. - Effet <i>Blunting</i> : diminution de la réponse à la primovaccination. - La vaccination chez la femme enceinte est sûre et efficace pour protéger le nourrisson de la maladie. - Une étude médico-économique aux États-Unis : la vaccination permet d'éviter davantage de cas de coqueluche, d'hospitalisation et de décès chez les enfants de moins d'un an. La vaccination pendant la grossesse est plus coût-efficace que la stratégie du <i>cocooning</i>. - La stratégie pourrait représenter une économie moyenne de 1 212 524 €/an. - Une étude menée en Catalogne (en 2012) a conclu qu'il existe une forte corrélation entre les taux d'anticorps chez les nouveau-nés des mères vaccinées pendant la grossesse. 	<p><u>Vaccination vs. Cocooning</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hospitalisation : 75,2 vs 42,1 pour 100 000 enfants < 1 an. - Le ratio coût/bénéfice : 0,15 vs 0,04 - Il faudrait vacciner 4 752 parents pour prévenir une hospitalisation et plus de 900 000 pour prévenir un décès (59). <p>2019 : Au Pays-Basque, l'incidence de l'infection coquelucheuse est passée de 0,19 cas pour 100 000 habitants en 2010 à 89,82 cas pour 100 000 habitants en 2015, et 599,39 cas pour 100 000 nourrissons de moins de 1 an (74).</p>
République Tchèque, 2015 (40)	<p>Stratégie actuelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La vaccination anticoquelucheuse au cours du dernier trimestre de la grossesse augmente temporairement le niveau d'anticorps transmis par voie transplacentaire de la mère au fœtus à partir de la 30 SA. - La vaccination induit une protection chez les mères, réduisant le risque d'infection des nourrissons non vaccinés. - Aucun EI n'a été enregistré chez les mères au cours du 3^e trimestre de la grossesse chez les mères ou chez les enfants. - La vaccination pendant la grossesse augmente les taux d'anticorps spécifiques dans le lait maternel par rapport à la vaccination maternelle après l'accouchement. 	Non trouvé.
Angleterre, 2016 (35)	<p>En 2012, la vaccination est destinée aux femmes enceintes entre la 28 et la 32 SA.</p> <p>En 2016, les recommandations ont été modifiées en raison d'une étude menée en Suisse montrant une immunogénicité adéquate entre 16 et 32 SA. Cette fenêtre permettrait une augmentation de l'accès à la vaccination ainsi qu'une protection des nouveau-nés prématurés.</p> <p>La dTaP/influenza est offerte aux femmes à partir de 16 SA, peu importe la période de l'année.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bon profil de tolérance chez les femmes enceintes. - Vaccination après la 38 SA : Protection de la mère contre la coqueluche et risque réduit d'infection du nourrisson. - Études de la réponse des anticorps : une réponse maximale aux vaccins anticoquelucheux est atteinte 14 jours après la vaccination. - Les anticorps maternels peuvent fournir au moins une protection à court terme pour les nouveau-nés (1 à 3 mois). - Le vaccin peut être administré en même temps que le vaccin contre l'influenza (saisonniers). Les deux vaccins sont des vaccins inactivés et peuvent donc être administrés en même temps ou à n'importe quel intervalle. Aucun intervalle minimal est nécessaire entre ces vaccins. 	<p>2014 : Une étude a démontré une réduction de 74 % (72 % ; 83 %) du taux d'incidence chez les nourrissons de moins de 3 mois en 2013 (janvier - septembre) par rapport à l'année 2012 (44).</p> <p>2016 : Réduction de 1 650 hospitalisations et entre 50-60 décès de nourrissons seraient évités (avec une couverture vaccinale de 60 %). Le programme est coût-efficace (30 000 £ par QALY gagné) (60).</p> <p>2018 : Réduction de cas de coqueluche chez les nourrissons de 0 à 3 mois (78 % [72 % - 83 %]) et des hospitalisations (68 % [IC 95 % : 61 ; 74]). Le programme est coût-efficace (14 500 £ par QALY gagné).</p> <p>Une augmentation des hospitalisations si le programme arrête (972 contre 308) (45).</p>
Australie, 2018 (128)	<p>La vaccination est recommandée entre la 20 à 32 SA : transmission des anticorps chez les mères à leurs nourrissons.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La vaccination de la mère après l'accouchement réduit le risque de coqueluche chez la mère et protège indirectement le nourrisson. - Une réduction ~90 % du risque de contracter la coqueluche chez les jeunes nourrissons. 	<p>2018 : La vaccination chez la femme enceinte permettrait de prévenir 8 847 cas de coqueluche. Le RDCR était de ~22 947,7 \$ par QALY gagné. La vaccination au cours du troisième trimestre de la grossesse semble coût-efficace du point de vue du producteur de soins (129).</p> <p>2022 : Une étude observationnelle avant/après a montré une réduction du taux d'incidence chez les nourrissons de moins de 2 mois (IRR = 0,3 [0,2 ; 0,3])</p>

Pays, année (ref)	Stratégie et Argumentaire pour établir la recommandation	Bilan ou évaluation des technologies de santé
	Les anticorps anticoquelucheux sont détectés chez les nourrissons dont les mères ont été vaccinées au cours du 2 ^e et 3 ^e trimestre.	p<0,05) et chez les nouveau-nés de 6 à 11 mois (IRR = 0,8 [0,8 ; 0,9], p<0,05) après la mise en place de la vaccination au cours de la grossesse (55).
Irlande, 2016 (36)	<p>Auparavant, il était recommandé de vacciner les femmes entre la 27 et la 36 SA. En 2016, le NIAC a recommandé une vaccination entre les 16 et 36 SA. Ce changement est basé sur les concentrations optimales d'anticorps avant la 27 SA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'EV pour protéger les nourrissons était de 91 %. 	Non trouvé.
Suisse 2017 (130)	<p>Stratégie actuelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans une étude cas-témoin (Suisse) : augmentation des anticorps chez les enfants dont la mère était vaccinée. - En Angleterre, l'incidence de coqueluche a diminué drastiquement chez les nourrissons de moins de trois mois. - Dans une étude cas-témoins (de 58 cas et 55 contrôles), l'efficacité ajustée s'est élevée à 93 % (81 – 97 %) chez les nourrissons de moins de deux mois. - Dans une étude observationnelle basée sur 82 cas confirmés par PCR et âgés de moins de trois mois, l'efficacité s'est élevée à 94 % (84 - 95 %). - Bon profil de tolérance chez les femmes enceintes. - Augmentation des coûts directs dus aux hospitalisations des nourrissons et aux soins intensifs qu'elles entraînent et, d'autre part, à la perte de productivité au travail et dans les activités sociales (coûts indirects). 	Non trouvé.
Canada, 2018 (108, 131)	<p>Immunisation entre la 27 - 32 SA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bon profil de tolérance au troisième trimestre de la grossesse. - Les taux maximaux d'anticorps sont atteints environ 4 semaines après la vaccination. - Le transfert placentaire d'anticorps maternels est optimal au troisième trimestre. - La vaccination tardive ne protège pas totalement les nourrissons prématurés (après la 32 SA). <p>Immunisation entre 13 - 26 SA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peu de données sur la tolérance au deuxième trimestre. - Certaines études ont montré des concentrations d'anticorps plus élevées chez les nourrissons (des mères vaccinées entre la 13 et la 25 SA). - L'administration plus précoce du vaccin au 2^e trimestre entraîne une plus grande avidité d'anticorps (<i>blunting</i>) - Effet <i>blunting</i> : Il n'existe pas de preuve sur l'augmentation du risque de contracter la coqueluche chez l'enfant plus âgé. S'il existe une diminution de l'EV du vaccin contre la coqueluche après la primovaccination, cela surviendrait à un âge où l'enfant est beaucoup moins susceptible de développer une coqueluche sévère qu'à sa naissance (132). 	<p>2018 : Aucune manifestation indésirable grave n'a été décelée au Canada (Système de surveillance des effets secondaires). Il n'y a aucune preuve de changement cliniquement dans le déclenchement de la mémoire immunologique des nourrissons des mères vaccinées (133).</p> <p>2020 : Une étude a montré que pour 1 000 femmes enceintes vaccinées, le programme permettrait de gagner 0,3 QALYs. La vaccination serait coût-efficace dans six des dix années incluses dans le modèle (de Markov) avec seuil de 50 000 (20 463 - 100 348) par QALY gagné (57).</p>
Etats-Unis, 2019 (134)	<p>En 2019, cette recommandation était destinée à toutes les femmes enceintes puisqu'en 2011, la vaccination n'était destinée qu'aux femmes qui n'avaient pas reçu de vaccin (135).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bon profil de tolérance chez les femmes enceintes. - L'EV chez les femmes enceintes au cours de la 27^e à 36 SG est de 80 - 91 % (CDC, 2016). - Une réduction de 58 % des hospitalisations des nourrissons infectés par la coqueluche. - Diminution des anticorps observée chez les femmes un an après la vaccination. - La vaccination pendant la grossesse serait plus efficace que le vaccin <i>postpartum</i> en réduisant le taux d'hospitalisation (33 % vs 20 %) et le taux de décès (49 % vs 16 %). 	<p>2013 : Cette étude a comparé la vaccination chez les femmes enceintes et la stratégie cocooning :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction du taux d'incidence : 33 % vs 20 %. - Réduction du taux d'hospitalisation : 38 % vs 19 %. - Réduction du taux de mortalité : 49 % vs 16 %. - Coût par QALY ajusté gagné : 414 523 vs \$1 172 825 \$ (58). <p>2015 : Une étude médico-économique a montré que la vaccination pendant la grossesse est coût-efficace (114 000 \$ [82 000 ; 183 000 \$] par QALY gagné) (136).</p>

Pays, année (ref)	Stratégie et Argumentaire pour établir la recommandation	Bilan ou évaluation des technologies de santé
	<ul style="list-style-type: none"> - La vaccination pendant la grossesse est plus coûteuse (414 523 \$ par QALY gagné) par rapport à la vaccination <i>postpartum</i> (1 172 825 \$ par QALY gagné) - Plusieurs études ont montré des transferts transplacentaires efficaces d'anticorps anticoquelucheux, notamment à la 27 et 36 SA. Cependant, une autre étude a montré que les taux d'anticorps étaient semblables entre les 22 et 26 SA. 	
Belgique, 2020 (137)	<p>La vaccination est recommandée pour toutes les femmes enceintes et à chaque grossesse entre la 24 et 32 SA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protection passive contre la maladie. - Les données sont rassurantes en ce qui concerne la tolérance et la sécurité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse. - L'administration concomitante de Tdap et de vaccins antigrippaux pendant la grossesse s'est également révélée sûre. - Une EV supérieure à 90 % (observée au Royaume-Uni) dans la réduction du taux d'incidence chez les nourrissons de moins de 3 mois. - Une EV supérieure (entre 80 – 91 %) dans la prévention de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 8 semaines. - La vaccination pendant la grossesse est plus coûteuse que la stratégie du <i>cocooning</i>. - Le transport transplacentaire est optimal à partir du 2^e trimestre de la grossesse et peut donc apporter une protection supplémentaire pour les nourrissons nés prématurément. 	Non trouvé.
Nouvelle-Zélande, 2020 (37)	<p>La vaccination est recommandée à partir de la 16 SA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La vaccination protège contre la coqueluche chez la mère et prévient la gravité et la mortalité chez les nourrissons de moins de trois mois (EV : 91 % [88 - 94 %]). - Il n'existe pas de preuve sur des EI chez la femme enceinte, son fœtus ou son nouveau-né. - La protection des nourrissons est assurée par le transfert passif d'anticorps et une exposition réduite à l'infection. - La vaccination pendant la grossesse s'est révélée 85 % efficace pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons de moins de 8 semaines. - La vaccination au cours du troisième trimestre procure une protection chez les nourrissons prématurés. - La vaccination <i>postpartum</i> peut réduire le risque d'infection chez le nourrisson (sans un avantage supplémentaire). - Bon profil de tolérance et d'innocuité chez la femme enceinte et son nouveau-né. 	Non trouvé

EI : événement indésirable ; EV : efficacité vaccinale ; HR : *Hazard Ratio* ; IRR : *Incidence Rate Ratio* ; QALY : *Quality-adjusted life year* ; RDCR : rapport coût/efficacité incrémental ; RR : risque relatif ; SA : semaine d'aménorrhée.

Annexe 4. Caractéristiques des revues systématiques qui rapportent l'efficacité réelle de la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche.

Tableau 9 : Études discutées dans les cinq revues systématiques et méta-analyses de l'efficacité vaccinale

	Amirthalingam, 2014 (44)	Amirthalingam, 2016 (52)	Baxter, 2017 (138)	Becker-Dreps, 2018 (139)	Bellido-Blasco, 2017 (140)	Dabrera, 2015 (141)	Fernandes, 2019 (142)	Romanin, 2015 (143)	Saul, 2018 (144)	Skoff, 2017 (145)	Winter, 2017 (73)	Winter, 2017 (107)
Année	2014	2016	2017	2018	2017	2015	2019	2015	2017	2017	2017	2017
Type d'étude	Co-horte rétrospective	Co-horte rétrospective	Co-horte rétrospective	Co-horte rétrospective	Cas-té-moin	Cas-té-moin	Cas-té-moin	Abstract (Cas-té-moin)	Cas-té-moin	Cas-té-moin	Co-horte rétrospective	Co-horte rétrospective
Brillo (146) (Revue systématique)												
Infection	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Hospitalisation	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Mortalité	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Nguyen (64) (Méta-analyse)												
Infection	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Vygen-Bonnet (86) (Revue systématique)												
Infection	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
Hospitalisation	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Mortalité	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Switzer (65) (Revue systématique)												
Infection	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Hospitalisation	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Mortalité	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Kandeil (70) (Revue systématique)												
Infection	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
Hospitalisation	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Mortalité	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Tableau 10 : Résumé des revues systématiques de la littérature sur l'efficacité de la vaccination maternelle contre la coqueluche.

	Brillo et al., 2021 (146)	Nguyen et al., 2022 (64)	Vygen-Bonnet et al., 2020 (86)	Switzer et al., 2019 (65)	Kandeil et al., 2020 (70)
Dates de publication des études considérées	Jusqu'au 10 août 2019	Jusqu'au décembre 2020	1 janvier 2010 à 10 janvier 2019	Janvier 1995 à décembre 2018	1 janvier 2005 à 4 juillet 2018
Résultats pris en compte	Efficacité, efficacité en vie réelle contre l'infection, l'hospitalisation et le décès liés à la coqueluche	Efficacité et efficacité en vie réelle contre l'infection	Efficacité, efficacité en vie réelle contre l'infection, l'hospitalisation et le décès liés à la coqueluche	Efficacité, efficacité en vie réelle contre l'infection, l'hospitalisation et le décès liés à la coqueluche	Efficacité, efficacité en vie réelle contre l'infection
Nombre d'études	10	7	8	11	10
Nombre de nourrissons	782 110	222 910	855 546	856 663	782 110
Financement de la revue	Aucun	Aucun	Aucun	Sanofi Pasteur	GlaxoSmith-Kline

Annexe 5. Critères d'inclusion et d'exclusion pour les études identifiés dans les revues systématiques de la littérature

Études d'immunogénicité

Ont été inclus les études évaluées par des pairs et publiées dans les bases de données sélectionnées qui évaluaient l'immunogénicité chez la femme enceinte et son nourrisson après vaccination maternelle contre la coqueluche.

Types d'étude : Meta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études de cohorte (prospectives et rétrospectives).

Critère d'inclusion : études qui évaluaient l'immunogénicité contre au moins un des antigènes coquelucheux, à partir des vaccins combinés tri- ou tétravalents.

Critères d'exclusion : études sans comparateur à un groupe contrôle.

Études d'efficacité en vie réelle

Ont été inclus les études évaluées par des pairs et publiées dans les bases de données sélectionnées qui estimaient l'efficacité vaccinale (efficacité dans la vie réelle ou efficacité clinique) de la vaccination maternelle contre la coqueluche par rapport à trois critères de jugement (infection coquelucheuse, hospitalisation liée à la coqueluche, mortalité liée à la coqueluche) chez les nourrissons et les enfants.

Types d'étude : Meta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études de cohorte (prospectives et rétrospectives) ; études cas-témoins (et de type test négatif), études de dépistage et modélisations rapportant une efficacité vaccinale.

Critères d'inclusion : études qui estimaient l'efficacité du vaccin contre une infection confirmée par des tests de laboratoire ou contre une infection symptomatique sans test de laboratoire.

Critères d'exclusion : études sans estimation de l'efficacité du vaccin, nourrissons âgés de plus de 3 mois.

Études de sécurité et de tolérance

Ont été inclus les études évaluées par des pairs et publiées dans les bases de données sélectionnées qui évaluaient la tolérance et la sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte et le nourrisson né de mère vaccinée pendant la grossesse.

Types d'étude : Meta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études de cohorte (prospectives et rétrospectives).

Critère d'inclusion : études qui évaluaient au moins un paramètre de sécurité et/ou de tolérance de la vaccination coqueluche pendant la grossesse chez la femme et/ou le nourrisson, à partir des vaccins combinés tri- ou tétravalents.

Critères d'exclusion : études sans comparateur à un groupe contrôle.

Études au sujet de la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination

Ont été inclus les études évaluées par des pairs et publiées dans les bases de données sélectionnées qui cherchaient à évaluer la période optimale de vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse.

Types d'études : études de cohorte (prospectives et rétrospectives), études cas-témoins, études cas-témoins de type test négatif et études de dépistage, ainsi que les essais contrôlés randomisés, dans

lesquels une cohorte de femmes enceintes était divisée en au moins deux groupes à vacciner à différents moments de leur grossesse.

Critères d'exclusion : études sans estimation de l'efficacité du vaccin, sans comparateur à un groupe témoin pour la réponse immunitaire ou l'efficacité

Études au sujet du délai à respecter en fonction d'éventuelles vaccinations antérieures

Ont été inclus les études évaluées par des pairs et publiées dans les bases de données sélectionnées qui cherchaient à évaluer l'impact de vaccinations multiples contre la coqueluche en termes de sécurité, de tolérance, de réponse immunitaire et d'efficacité contre l'infection. Type d'étude : études de cohorte (prospectives et rétrospectives), études cas-témoins, études cas-témoins de type test-négatif et études de dépistage, ainsi que les essais contrôlés randomisés.

Critères d'exclusion : les études qui n'utilisaient pas des vaccins composés d'au moins un des composants des vaccins anticoquelucheux actuellement disponibles et indiqués pour la femme enceinte en France.

Études sur l'acceptabilité de la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche

Ont été inclus les études évaluées par des pairs et publiées dans les bases de données sélectionnées qui évaluaient l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les personnels de santé qui les prennent en charge.

Types d'étude : Meta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études de cohorte (prospectives et rétrospectives).

Critère d'inclusion : études qui évaluaient l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et/ou les personnels de santé qui les prennent en charge, en France et à l'étranger.

Critères d'exclusion : études sans estimation du taux d'acceptabilité.



RECOMMANDATION VACCINALE CONTRE LA COQUELUCHE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Réunion du groupe de travail du 10 février 2022
13 à 17h en visio-conférence TEAMS

Compte-rendu de la séance validé par les participants

Participants

Présents

Extérieurs :

Fatima AIT EL BELGHITI (Épidémiologiste, Santé publique France)

Olivia ANSELEM (Médecin, Hôpital Cochin)

Maud BLIN (Pharmacienne, McGill University Health Center)

Kirsty LE DOARE (Médecin, St. George's University of London)

Maeva LEFEBVRE (Médecin, CHU de Nantes)

Bobette MATULONGA (Médecin épidémiologiste, Observatoire Régional de Santé Île-de-France)

Christine MORIN (Sage-femme, CHU Bordeaux)

Olivier PICONE (Médecin, Hôpital Louis Mourier)

Julie TOUBIANA (Médecin, Hôpital Necker-Enfants malades et le CNR de la Coqueluche et autres bordetelloses, Institut Pasteur)

Equipe HAS :

Marie LACHATRE (Chargée de mission, HAS & APHP, Hôpital Cochin)

Andrea LASSERRE (Adjointe à la cheffe du SESPEV, HAS)

Sindy RIOS-YEPES (Cheffe de Projet, SESPEV, HAS)

Dominic THORRINGTON (Chef de Projet, SESPEV, HAS)

Excusés

Florence EBOUE (Médecin, Hôpital Paris Saint Joseph)

Paul LOUBET (Médecin, CHU de Nîmes)

Objet de la réunion

Faire suite à la Saisine du Directeur Général de la Santé de la Commission technique des vaccinations (CTV) concernant la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche.

L'objectif de la réunion était de s'accorder sur la stratégie de vaccination des femmes enceintes pour réduire l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons trop jeunes pour commencer leur primo-vaccination prévue à l'âge de 8 semaines :

- Discuter de l'épidémiologie de la maladie en France ;
- Décider si les preuves recueillies dans d'autres pays sont suffisantes pour recommander cette stratégie de vaccination en France ;
- Discuter des revues systématiques de la littérature réalisées par le SESPEV et l'APHP sur l'efficacité vaccinale en vie réelle, l'immunogénicité, l'effet « blunting », la sécurité vaccinale, la tolérance vaccinale, l'impact de la stratégie vaccinale dans les pays étrangers et la justification de ces recommandations dans chaque pays ;
- Discuter de l'acceptabilité de la stratégie vaccinale en France ;
- Discuter de la période optimale de vaccination pendant la grossesse ;
- Discuter de la mise en œuvre de la stratégie de vaccination, de la nécessité de former les professionnels de santé concernés et de la stratégie de diffusion des nouvelles recommandations lorsqu'elles seront publiées.
- Validation par le GT de cette nouvelle recommandation vaccinale chez la femme enceinte et de sa mise en place en regard de la stratégie actuelle du cocooning

Population ciblée

Les femmes enceintes en France

Professionnels impliqués

Médecins, infirmiers, pharmaciens et sages-femmes

Programme de la réunion

Après un tour de table, ont été présentés :

- le processus de production de recommandations de la HAS ainsi que le rôle des experts
- l'importance de déclarer les liens d'intérêts et de respecter l'engagement de confidentialité.
- le contexte de la réunion, en mentionnant la saisine ministérielle et la feuille de route qui a été validée par la CTV pour ce projet

La séance a été organisée autour de présentations préalablement concertées avec les intervenants. Des séquences de discussion ont été organisées pour échanger avec les présents.

Un temps de discussion a été dédié à la proposition de recommandation.

Présentations :

- L'épidémiologie de la coqueluche en France, Fatima AIT EL BELGHITI, Santé publique France ;
- Surveillance microbiologique des infections à Bordetella, Julie TOUBIANA, CNR de la Coqueluche et autres bordetelloses, Institut Pasteur ;
- Efficacité et « effectiveness » du programme de vaccination chez la femme enceinte contre la coqueluche, Dominic THORRINGTON, HAS ;
- Immunogénicité, tolérance et « blunting », Marie LACHATRE, APHP ;

- Recommandations internationales, Sindy RIOS-YEPES, HAS ;
- Etude PREVACOQ, l'acceptabilité du programme de vaccination chez la femme enceinte et chez les professionnels de santé, Maeva LEFEBVRE, CHU Nantes ;
- La période optimale de vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse, Kirsty LE DOARE, St. Georges University of London.

Résumé des présentations et discussions

Fatima AIT EL BELGHITI a fait un état de la situation épidémiologique de la coqueluche en France, ainsi qu'un aperçu de la situation épidémiologique en Europe à partir des données de l'étude PERTINENT et des résultats récents de l'Enquête Nationale Périnatale de 2016.

Julie TOUBIANA a présenté une mise à jour du CNR, rapportant l'évolution récente des souches bactériennes et la détection de souches émergentes résistantes, ainsi que la diminution de la protection fournie par la vaccination des nourrissons et les conséquences potentielles du schéma réduit de primo-vaccination rapportées dans une récente analyse de modélisation.

La discussion a porté sur :

- L'information insuffisante que les femmes déclarent avoir reçu au cours de la grossesse sur la coqueluche, les mesures de la stratégie du *cocooning* et l'importance de la vaccination chez les mères en suite de couches. Il n'est cependant pas possible de savoir si les femmes ont reçu ou non cette information. Elles auraient pu l'avoir oubliée.
- Si les femmes ont reçu l'information alors il faudrait réfléchir au type d'information transmise lors des consultations par les professionnels de santé de manière à la rendre efficace tout en assurant une bonne qualité du message de manière à améliorer la vaccination s'il s'agissait d'un défaut de mémoire (le message n'est-il pas assez marquant pour que beaucoup ne s'en souviennent pas) ; la possibilité d'inclure le recueil de cette information dans le premier certificat de santé de l'enfant qui inclus beaucoup d'information sur le suivi de grossesse.
- Il est souligné que la langue française pourrait être une barrière pour certaines femmes. Il est nécessaire d'envisager plusieurs types de supports (papier, vidéo, site internet) pour l'information, en plusieurs langues, et accessibles aux patientes malentendantes ou malvoyantes.
- La vaccination de femmes enceintes contre la coqueluche depuis 2018 à Mayotte permettrait d'apprécier l'impact de cette stratégie, quant à l'acceptabilité, la couverture vaccinale, etc.

L'équipe projet a présenté les principaux résultats de la revue de la littérature sur la vaccination de la coqueluche chez les femmes enceintes (efficacité vaccinale en vie réelle, immunogénicité chez les femmes enceintes et leurs nourrissons, effet *blunting*, tolérance et recommandations internationales).

La discussion a porté notamment sur :

- Le meilleur moment pour vacciner contre la coqueluche au cours de la grossesse (période optimale en semaine d'aménorrhée, vaccination à chaque grossesse, vaccination en suite de couches).
- La place de la vaccination en cours de grossesse pour une femme ayant été vaccinée lors de la consultation pré conceptionnelle (attendre la survenue de la grossesse et ne pas vacciner en pré conceptionnelle ?).
- L'effet *blunting* : rôle potentiel du moment de la vaccination pendant la grossesse.
- Le lien entre l'effet *blunting* et la diminution de l'efficacité clinique du vaccin chez les nourrissons et son impact sur l'épidémiologie de la coqueluche.

- L'importance de connaître l'efficacité de la stratégie vaccinale chez les femmes enceintes et la continuité de la stratégie de cocooning ? La poursuite ou non de la stratégie cocooning en plus de la vaccination en cours de grossesse ? Questionnement sur la vaccination seule ou l'association des 2 stratégies.

Maeva LEFEBVRE présente les résultats de l'enquête PREVACOQ-01, réalisée auprès de généralistes (MG) en activité libérale, gynécologues, sages-femmes, internes de MG et de gynécologie et étudiants de maïeutique de Loire-Atlantique. L'objectif principal de cette enquête était d'évaluer des connaissances et perceptions sur la coqueluche (et la vaccination au cours de la grossesse). La vaccination contre la coqueluche au cours de la grossesse était acceptée par 77 % des femmes et 74 % des partenaires étaient d'accord pour que la future maman se fasse vacciner. De plus, 41 % des femmes ont indiqué être informées sur la coqueluche. Bien que l'étude PREVACOQ-02 ait montré une bonne acceptabilité par les professionnels de santé de la vaccination des femmes contre la coqueluche, un besoin d'information et de formation sur la « vaccination et grossesse » a été identifié.

Kirsty Le DOARE a donné un aperçu des recommandations internationales pour la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche et les différentes périodes de la grossesse où la vaccination est recommandée (pratiques hétérogènes). Elle a ensuite présenté le programme Britannique de stratégie vaccinale de la femme enceinte et l'essai clinique randomisé pour évaluer l'équivalence de l'administration du vaccin dans trois fenêtres temporelles pendant la grossesse sur les concentrations d'anticorps chez le nourrisson à terme à la naissance.

La discussion a porté sur :

- L'expérience de la vaccination des femmes enceintes en Angleterre.
- Le moyen de communiquer sur le moment idéal de vaccination des femmes enceintes au cours de leur grossesse, avec un objectif de rassurer quant à la sécurité de la vaccination.
- L'importance de renforcer la communication au moment de la mise en place de la stratégie.
- L'intérêt d'avoir élargi les compétences vaccinales des professionnels de santé (tels que les sages-femmes, les pharmaciens) pour accroître l'accessibilité des femmes enceintes à la vaccination et ne pas manquer des opportunités.
- La mise à disposition du vaccin dans les structures de soins pour faciliter l'accès et renforcer l'adhésion à la vaccination.
- Le besoin d'inclure les PMI dans la stratégie de vaccination des femmes enceintes.
- La sensibilisation des professionnels de santé pour la communication autour du vaccin : quel professionnel est sensé communiquer (voire vacciner) : par exemple communication obligatoire au cours de l'entretien prénatal précoce dit du quatrième mois, mis à disposition d'un carnet de vaccination de la femme enceinte.

Proposition de recommandation et points saillants de la discussion

Discussion sur la proposition de recommandation de la HAS :

- Le groupe de travail a conclu à l'unanimité de l'intérêt de recommander aux femmes enceintes le vaccin contre la coqueluche. Les vaccins disponibles en France présentent une bonne efficacité et tolérance.
- La HAS a élargi les compétences vaccinales, les sages-femmes, les pharmaciens et les infirmiers pourront vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche et ainsi augmenter l'accessibilité à la vaccination.

- Pour rappel, la France vaccine déjà les femmes enceintes contre la coqueluche à Mayotte en 2018. La fenêtre de vaccination est entre la 18 SA et la 39 SA. Le groupe de travail est d'accord pour recommander la même période afin de ne pas créer de différence entre la métropole et les outre-mer. Il est proposé, toutefois, d'indiquer que la vaccination peut se faire tout au long de la grossesse afin de rassurer les femmes sur la non-dangereuse du vaccin, car le fait de ne recommander la vaccination qu'à un moment donné pourrait faire croire qu'en dehors de cette période le vaccin est dangereux. Cela permettrait notamment aux femmes enceintes résidant dans des territoires où l'accès aux soins est difficile, de pouvoir se faire vacciner à tout moment et dès que l'occasion se présente pour elles ;
- La recommandation devrait mentionner que la vaccination doit être effectuée à chaque grossesse. Sans que l'on puisse cependant indiquer si un nombre limité de vaccinations est à envisager chez une femme qui aurait par exemple 5 grossesses et plus ;
- Possibilité de mettre en place un carnet de vaccination de la femme enceinte.

Stratégie du *cocooning*

- D'après les évaluations des programmes étrangers, la vaccination chez la femme enceinte est plus efficace que la stratégie de *cocooning*.
- Cependant, la majorité des membres du groupe de travail, après discussion sont en faveur du maintien de deux stratégies (vaccination de femmes enceintes + *cocooning*) qui se complètent pour réduire la morbi-mortalité des nourrissons, tout en faisant attention à la communication sur cet aspect (le *cocooning* n'est pas là pour compenser une inefficacité de la vaccination pendant la grossesse). Les sources d'infection sont rapportées dans un quart des cas chez le père et/ou la fratrie, l'entourage proche du nourrisson.
- Et si la femme a reçu une dose de vaccin avant la grossesse dans le cadre du *cocooning* ? Question posée au cours de la discussion. Le Royaume-Uni propose de faire une dose de Tdap-IPV pendant la grossesse MEME SI la femme a reçu une dose (par accident) avant le début de sa grossesse.

Avis du GT

Un membre du GT n'est pas en faveur du maintien de la stratégie de *cocooning* à l'échelle individuelle et se désolidarise de cette phrase telle qu'elle a été notée. Le membre du GT reconnaît l'intérêt à l'échelle collective car les deux stratégies se complètent dans la mesure où si une famille ne bénéficie pas de la vaccination maternelle, elle pourra bénéficier de la stratégie de *cocooning*.

Discussion sur la mise en place de la stratégie vaccinale et ses enjeux

Enjeux

- Inégalités d'accès aux soins, inégalités territoriales : pour les femmes qui ne consultent pas de sages-femmes ou des médecins, soit par impossibilité, soit par manque d'offre de soins, il a été évoqué que la vaccination pourrait être proposée en dehors de la fenêtre optimale.
- La barrière de la langue de certaines femmes enceintes, qui sont dans la plupart des cas, des femmes en condition de vulnérabilité ;
- Mettre à disposition le vaccin dans les PMI qui sont les structures les plus fréquentées par les femmes en situation sociale difficile, mais sans que ce soient les services qui le paient sur leur budget.
- Le fonctionnement propre de chaque maternité (publique, privée, mutualiste) concernant la vaccination.

- Inclure la vaccination contre la coqueluche dans le parcours de prise en charge des femmes enceintes, par exemple s'appuyer sur une étape obligatoire du suivi de grossesse pour inclure la coqueluche (le RDV du 4^e mois a été évoqué).
- Disponibilité du vaccin lors de consultations de suivi des femmes enceintes (stocks de vaccins coquelucheux et grippaux).

Communication, information et sensibilisation

- Les recommandations devront proposer d'informer tous les professionnels de santé concernés en ville et à l'hôpital (sage-femmes, médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens, pharmaciens) sur la coqueluche, ses risques chez le jeune nourrisson non ou partiellement vacciné, et à la sensibilisation/formation sur la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche.
- Il est proposé de réfléchir aussi en amont à une liste du type foire aux questions pour anticiper les questions que les femmes et leur entourage pourraient se poser quant à cette vaccination. Il faudra réfléchir au type de format : réponses rapides, communication avec les acteurs de terrain, etc.
- Lutter notamment contre les « a priori », améliorer la diffusion de l'information, par exemple certaines femmes pensent que l'allaitement peut protéger contre certaines maladies dont la coqueluche. La perception est différente entre la vaccination grippe et la vaccination coqueluche (intérêt plus fort pour la protection du bébé).
- L'importance de mener une campagne d'information très large y compris sur les réseaux sociaux a été soulevée. A noter qu'avec les réseaux, il faudrait éventuellement composer avec les risques d'exposition aux réactions des « anti-vax ».
- La dématérialisation a été évoquée, l'utilisation de pictogrammes qui servira pour les femmes ne lisant pas le français, l'intégration de messages SMS dans les rappels de rendez-vous.
- La communication/sensibilisation à travers les réseaux associatifs de ville, comme le Réseau Sécurité Naissance (régional), qui pourrait aider à approcher les femmes et les sensibiliser, mais aussi à faire des enquêtes d'acceptabilité en lien avec les professionnels de santé entourant la naissance.
- Favoriser les circuits-courts pour ne pas avoir trop d'intervenants (risque que les discours soient différents).
- La possibilité de constituer un GT pour réfléchir aux stratégies de communication auprès des acteurs du système de santé a été évoquée.
- Pour la sortie du communiqué de presse : prévoir de diffuser conjointement avec tous les partenaires pour bien atteindre notre population-cible.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE CONTRE LA COQUELUCHE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Réunion du groupe de travail du 3 mars 2022
15 à 16h en visio-conférence TEAMS

Compte-rendu de la séance (non validé encore par les participants)

Participants

Présents

Extérieurs :

Fatima AIT EL BELGHITI (Épidémiologiste, Santé publique France)

Olivia ANSELEM (Médecin, Hôpital Cochin)

Kirsty LE DOARE (Médecin, St. George's University of London)

Maeva LEFEBVRE (Médecin, CHU de Nantes)

Bobette MATULONGA (Médecin épidémiologiste, Observatoire Régional de Santé Île-de-France)

Christine MORIN (Sage-femme, CHU Bordeaux)

Olivier PICONE (Médecin, Hôpital Louis Mourier)

Equipe HAS :

Marie LACHATRE (Chargée de mission, HAS & APHP, Hôpital Cochin)

Andrea LASSERRE (Adjointe à la cheffe du SESPEV, HAS)

Sindy RIOS-YEPES (Cheffe de Projet, SESPEV, HAS)

Dominic THORRINGTON (Chef de Projet, SESPEV, HAS)

Excusés

Maud BLIN (Pharmacienne, McGill University Health Center)

Florence EBOUE (Médecin, Hôpital Paris Saint Joseph)

Paul LOUBET (Médecin, CHU de Nîmes)

Julie TOUBIANA (Médecin, Hôpital Necker-Enfants malades et le CNR de la Coqueluche et autres bordetelloses, Institut Pasteur)

Objet de la réunion

Recueillir l'avis du GT sur la proposition des recommandations de la HAS.

Points saillants de la discussion

– Concernant les considérants :

- Expliquer brièvement l'effet « *blunting* » car certains professionnels de la santé ne seront pas familiers avec ce terme.
- Le terme « acceptable » ne doit pas être utilisé pour décrire le profil de tolérance. Utilisez plutôt le terme « bon profil de tolérance ».
- La phrase qui indique qu'il existe plus de 10 ans de données d'observation concernant la stratégie du *cocooning* doit être modifiée, car ces données proviennent d'une étude menée en 2016 ;
- La référence à la mortalité post infection coqueluche pour les nourrissons âgés de 10 jours à 2 mois devrait avoir une citation.
- On ne dispose pas des données concernant la stratégie vaccinale à Mayotte. Santé publique France enverra les données recueillies disponibles à Mayotte.

– Concernant les recommandations :

- Le paragraphe traitant de la vaccination concomitante avec les vaccins contre la grippe saisonnière et les vaccins COVID-19 devrait préciser que la vaccination concomitante est possible, mais qu'une recommandation de vaccination concomitante n'est pas nécessaire. Ce même paragraphe devrait également être considérablement raccourci.
- La période de vaccination pendant la grossesse devrait se situer entre le 18^e et le 36^e SA, mais avec une préférence pour le début du troisième trimestre et avant le 36^e SA afin de maximiser le bénéfice potentiel de la vaccination.
- Les recommandations doivent être clarifiées quant à la place de la stratégie du *cocooning* pour la femme enceinte. Les recommandations devraient inclure une recommandation de vaccination de la mère le plus rapidement après le post-partum si elle n'a pas été vaccinée pendant la grossesse.
- La stratégie vaccinale contre la coqueluche chez les femmes enceintes et la stratégie du *cocooning* sont complémentaires dans la protection du nouveau-né/nourrisson.
- Le paragraphe concernant l'extension des compétences des professionnels de santé ne doit pas mentionner la limite d'âge à laquelle les infirmières, les sages-femmes, et tutti quanti peuvent vacciner le patient. Cela pourrait changer à l'avenir, ce qui nécessiterait la réécriture de ces recommandations pour éviter toute confusion. Faites référence à ces recommandations séparées ;

Références bibliographiques

1. Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, *et al.* Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):412-8.
2. Cohen R, Gaudelus J, Denis F, Stahl JP, Chevaillier O, Pujol P, *et al.* Pertussis vaccination coverage among French parents of infants after 10 years of cocoon strategy. *Med Mal Infect* 2016;46(4):188-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.03.005>
3. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2848157/fr/vaccination-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte-dans-un-contexte-epidemique-a-mayotte
4. Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte-feuille-de-route
5. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Coqueluche. La "toux des 100 jours" est revenue [En ligne]. Paris: INSERM; 2017. <https://www.inserm.fr/dossier/coqueluche/>
6. Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Guiso N, Levy-Bruhl D. Monitoring the impact of vaccination on pertussis in infants using an active hospital-based pediatric surveillance network. Results from 17 years' experience, 1996-2012, France. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(8):814-20. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000739>
7. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, Rai Y, Burton S, Roy P, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on *Bordetella pertussis* infections in England. *BMC Public Health* 2022;22:405. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-022-12830-9>
8. Matczak S, Levy C, Fortas C, Cohen JF, Béchet S, El Belghiti FA, *et al.* Association between the COVID-19 pandemic and pertussis in France using multiple nationwide data sources [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.16.21260367>
9. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements. Situation et évolution depuis 2010. Paris: INSERM; DREES; 2017. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/rapport_Perinat_2016.pdf
10. Bouchez V, Guillot S, Landier A, Armatys N, Matczak S, Toubiana J, *et al.* Evolution of *Bordetella pertussis* over a 23-year period in France, 1996 to 2018. *Euro Surveill* 2021;26(37):2001213. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.37.2001213>
11. Santé publique France, Cellule interrégionale d'épidémiologie Océan Indien. Recrudescence de cas de coqueluche à Mayotte. Point épidémiologique du 05 juin 2018. Saint Denis: Cire Océan Indien; 2018. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2018/situation-de-la-coqueluche-a-mayotte.-point-epidemiologique-au-5-juin-2018>
12. Merdrignac L, Aït El Belghiti F, Pandolfi E, Jané M, Murphy J, Fabiánová K, *et al.* Incidence and severity of pertussis hospitalisations in infants aged less than 1 year in 37 hospitals of six EU/EEA countries, results of PERTINENT sentinel pilot surveillance system, december 2015 to december 2018. *Euro Surveill* 2021;26(4):1900762. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.4.1900762>
13. de Greeff SC, Dekkers AL, Teunis P, Rahamat-Langendoen JC, Mooi FR, de Melker HE. Seasonal patterns in time series of pertussis. *Epidemiol Infect* 2009;137(10):1388-95. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268809002489>
14. Wang Y, Xu C, Wang Z, Zhang S, Zhu Y, Yuan J. Time series modeling of pertussis incidence in China from 2004 to 2018 with a novel wavelet based SARIMA-NAR hybrid model. *PLoS One* 2018;13(12):e0208404. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208404>
15. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
16. Santé publique France. Données de couverture vaccinale diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche par groupe d'âge [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-diphterie-tetanos-poliomyelite-coqueluche-par-groupe-d-age>
17. Paireau J, Guillot S, Aït El Belghiti F, Matczak S, Trombert-Paolantoni S, Jacomo V, *et al.* Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(2):265-73. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00267-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00267-x)
18. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, *et al.* Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):223-7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu788>
19. Queenan AM, Cassidy PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States [letter]. *N Engl J Med* 2013;368(6):583-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1209369>

20. Quinlan T, Musser KA, Currenti SA, Zansky SM, Halse TA. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in New York State: a retrospective analysis, 2004-2013. *Mol Cell Probes* 2014;28(4):138-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2013.12.003>
21. Tsang RS, Shuel M, Jamieson FB, Drews S, Hoang L, Horsman G, *et al.* Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains in Canada: characterization of a dozen isolates based on a survey of 224 samples collected in different parts of the country over the last 20 years. *Int J Infect Dis* 2014;28:65-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.08.002>
22. Haut conseil de la santé publique. Avis du 20 février 2014 relatif à la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez l'adulte dans le cadre du cocooning et dans le cadre professionnel. Paris: HCSP; 2014.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=410>
23. Lempereur de Guerny MC, Scauflaire M, Crabot D, Le Cossec C, Partouche H. Vaccination contre la coqueluche au sein de trois populations d'adultes concernées par le cocooning en Ile-de-France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(6):389-95.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.06.007>
24. 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. *Med Mal Infect* 2019;49(8):593-601.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.09.001>
25. Gaudelus J. Coqueluche : renforcer la prévention par la vaccination. *Rev Prat MG* 2010;24(845):561-2.
26. Bonneau C, Seror J, Seror E, Herve F, Lardy L, Rouzier R. Efficacité d'une stratégie d'application des recommandations vaccinales anticoqueluche en post-partum : un impact limité. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(6):380-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.04.002>
27. Durand C, Flament E, Turnan C. Vaccination des parents contre la coqueluche : proposition et évaluation de deux pratiques professionnelles en maternité, Haute-Savoie, 2009. *Bull Epidemiol Hebdo* 2010;(23):253-6.
28. Rousseau-Gouesnou N, Develay S, Moyo L, Staumont-Straczek H, Jacquot M, Vic P. Impact de l'information des parents sur la vaccination contre la coqueluche dans un service de maternité [lettre]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42(4):405-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.03.007>
29. Berti E, Venturini E, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Management and prevention of pertussis infection in neonates. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(12):1515-31.
<http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2014.979156>
30. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper - august 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90(35):433-58.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>
32. UK Health Security Agency. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, july to september 2021. *Health Protection Report* 2022;16(3).
33. Crowcroft NS, Schwartz KL, Chen C, Johnson C, Li Y, Marchand-Austin A, *et al.* Pertussis vaccine effectiveness in a frequency matched population-based case-control Canadian Immunization Research Network study in Ontario, Canada 2009-2015. *Vaccine* 2019;37(19):2617-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.02.047>
34. International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Nassar AH, Visser GH, Nicholson WK, Ramasauskaite D, Kim YH, *et al.* FIGO statement: vaccination in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152(2):139-43.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13456>
35. Public Health England. Chapter 24. Pertussis. Dans: *Public Health England, ed. Green book. London: PHE; 2016.*
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/514363/Pertussis_Green_Book_Chapter_24_Ap2016.pdf
36. National Immunisation Advisory Committee. Chapter 15. Pertussis. Dans: *National Immunisation Advisory Committee, ed. Immunisation guidelines. Dublin: NIAC; 2016.*
<https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter15.pdf>
37. Ministry of Health New Zealand. 15 Pertussis (whooping cough). *Immunization handbook 2020.* Wellington: Ministry of Health; 2020.
<https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/immunisation-handbook-2020-15-pertussis-sep20-v4.pdf>
38. Advisory Committee on Immunization Practices. 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* 2013;62(7):131-5.
39. Ministerio de Sanidad, Asociación Española de Vacunología, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española de Pediatría, Federación de Asociaciones de Matronas de España. Preguntas y respuestas sobre vacunación frente a la tosferina en embarazadas para profesionales sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/revPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Embarazadas_Preguntas_respuestas_VacunacionTosferina_profsanitarios.pdf
40. National Immunization Committee. "Recommendation for pertussis vaccination in pregnancy for the Czech Republic". Amendment to the National pertussis immunisation strategy 8 december 2015. Praha: NIC; 2015.
http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Pertuse/CR_Pertussis_Recommendation_for_pregnant_women.pdf

41. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento para la vacunación con Tdap (tétanos - difteria - tosferina acelular) para mujeres gestantes. Bogotá: Ministro de Salud y Protección Social; 2014.
<http://fapp.saludcapital.gov.co/estadisticos/pai/BASES/DOCUMENTOS%20PAI/LINEAMIENTOS%20POR%20VA CUNA/Tdap%20gestantes%20010414%20.pdf>
42. Ministerio de Salud y Protección Social. Gobierno ampliará vacunación contra la tosferina a mujeres gestantes de todo el país, 7 de abril de 2014 [En ligne]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
<https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Gobierno-ampliar%C3%A1-vacunaci%C3%B3n-contra-la-tosferina-a-mujeres-gestantes-de-todo-el-pa%C3%ADs.aspx>
43. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Brown C, Stowe J, *et al.* Impact of extending the timing of maternal pertussis vaccination on hospitalized infant pertussis in England, 2014-2018. *Clin Infect Dis* 2021;73(9):e2502-e8.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa836>
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. *Lancet* 2014;384(9953):1521-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60686-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60686-3)
45. Sandmann F, Jit M, Andrews N, Buckley HL, Campbell H, Ribeiro S, *et al.* Evaluating the impact of a continued maternal pertussis immunisation programme in England: a modelling study and cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2021;39(32):4500-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.042>
46. Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, *et al.* Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016;34(50):6223-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.081>
47. Carrasquilla G, Porras A, Martinez S, DeAntonio R, Devadiga R, Caceres DC, *et al.* Incidence and mortality of pertussis disease in infants <12 months of age following introduction of pertussis maternal universal mass vaccination in Bogotá, Colombia. *Vaccine* 2020;38(46):7384-92.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.046>
48. Guzman-Holst A, Luna-Casas G, Cervantes-Apolinar MY, Huerta-Garcia GC, Juliao P, Sánchez-González G. Pertussis infant morbidity and mortality trends after universal maternal immunisation in Mexico: an ecological database study with time-series analysis. *Vaccine* 2021;39(16):2311-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.038>
49. Santana CP, Luhm KR, Shimakura SE. Impact of Tdap vaccine during pregnancy on the incidence of pertussis in children under one year in Brazil: a time series analysis. *Vaccine* 2021;39(6):976-83.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.056>
50. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. Recomendaciones para la prevención de coqueluche. Boletín Integrado de Vigilancia 2019;(448):81.
51. van den Biggelaar AH, Poolman JT. Predicting future trends in the burden of pertussis in the 21st century: implications for infant pertussis and the success of maternal immunization. *Expert Rev Vaccines* 2016;15(1):69-80.
<http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2016.1105136>
52. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, *et al.* Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(Suppl 4):S236-S43.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw559>
53. d'Heilly C, Switzer C, Macina D. Safety of maternal immunization against pertussis: a systematic review. *Infect Dis Ther* 2019;8(4):543-68.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-00265-6>
54. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. Situación epidemiológica de Coqueluche (tos convulsa) en Argentina durante el año 2018. Boletín Integrado de Vigilancia 2019;(448):76.
55. Marshall KS, Quinn HE, Pillsbury AJ, Maguire JE, Lucas RM, Dey A, *et al.* Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: pertussis, 2013-2018. *Commun Dis Intell* 2022;46.
<http://dx.doi.org/10.33321/cdi.2022.46.3>
56. Christovam Sartori AM, Coelho de Soárez P, Fernandes EG, Castellon Figueiredo Gryninger L, Kodaira Viscondi JY, Dutilh Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine* 2016;34(13):1531-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.026>
57. Abu-Raya B, Coyle D, Bettinger JA, Vaudry W, Halperin SA, Sadarangani M. Pertussis vaccination in pregnancy in Canada: a cost-utility analysis. *CMAJ Open* 2020;8(4):E651-E8.
<http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20200060>
58. Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013;131(6):e1748-56.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3144>
59. Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine* 2015;33(19):2213-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.045>
60. van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect* 2016;73(1):28-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.012>
61. Hoshi SL, Seposo X, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness analysis of pertussis vaccination during pregnancy in Japan. *Vaccine* 2018;36(34):5133-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.026>
62. Fernandes EG, Rodrigues CC, Sartori AM, de Soárez PC, Novaes HM. Economic evaluation of adolescents and adults' pertussis vaccination: a systematic review of

- current strategies. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(1):14-27.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1509646>
63. Carcione D, Regan AK, Tracey L, Mak DB, Gibbs R, Dowse GK, *et al*. The impact of parental postpartum pertussis vaccination on infection in infants: a population-based study of cocooning in Western Australia. *Vaccine* 2015;33(42):5654-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.066>
64. Nguyen HS, Vo NP, Chen SY, Tam KW. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(1):52-67.e10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.096>
65. Switzer C, d'Heilly C, Macina D. Immunological and clinical benefits of maternal immunization against pertussis: a systematic review. *Infect Dis Ther* 2019;8(4):499-541.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-00264-7>
66. Kent A, Ladhani S, Andrews N, Matheson M, England A, Miller E, *et al*. Pertussis antibody concentrations in infants born prematurely to mothers vaccinated in pregnancy. *Pediatrics* 2016;138:e20153854.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-3854>
67. Jones CE, Calvert A, Southern J, Matheson M, Andrews N, Khalil A, *et al*. A phase IV, multi-centre, randomized clinical trial comparing two pertussis-containing vaccines in pregnant women in England and vaccine responses in their infants. *BMC Med* 2021;19:138.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02005-5>
68. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, *et al*. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1637-44.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ695>
69. Albrecht M, Arck PC. Vertically transferred immunity in neonates: mothers, mechanisms and mediators. *Front Immunol* 2020;11:555.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00555>
70. Kandeil W, van den Ende C, Bunge EM, Jenkins VA, Ceregido MA, Guignard A. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert Rev Vaccines* 2020;19(7):621-38.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2020.1791092>
71. Abu-Raya B, Maertens K, Munoz FM, Zimmermann P, Curtis N, Halperin SA, *et al*. Factors affecting antibody responses to immunizations in infants born to women immunized against pertussis in pregnancy and unimmunized women: Individual-Participant Data Meta-analysis. *Vaccine* 2021;39(44):6545-52.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.022>
72. Rowe SL, Leder K, Perrett KP, Romero N, Nolan TM, Stephens N, *et al*. Maternal vaccination and infant influenza and pertussis. *Pediatrics* 2021;148(3):e2021051076.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2021-051076>
73. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):9-14.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw633>
74. Sancho Uriarte P, San José Rodríguez S, Gonzalez Sancristobal I, Muniozgueren Agirre N. Effectiveness of dTpa vaccination during pregnancy in preventing whooping cough in infants under 3 months of age. Bizkaia, Basque Country, Spain. *Heliyon* 2019;5(2):e01207.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01207>
75. Romanin V, Acosta AM, del Valle Juarez M, Briere E, Sanchez SM, Cordoba BL, *et al*. Maternal vaccination in Argentina: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants <2 months of age. *Clin Infect Dis* 2020;70(3):380-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz217>
76. Godoy P, García-Cenoz M, Rius C, Muñoz-Almagro C, Carmona G, Alsedà M, *et al*. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn: a matched case-control study. *J Infect* 2021;83(5):554-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.022>
77. Quinn HE, Comeau JL, Marshall HS, Elliott EJ, Crawford NW, Blyth CC, *et al*. Pertussis disease and antenatal vaccine effectiveness in Australian children. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(3):180-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000003367>
78. Bruhn CA, Hetterich S, Schuck-Paim C, Kürüm E, Taylor RJ, Lustig R, *et al*. Estimating the population-level impact of vaccines using synthetic controls. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(7):1524-9.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1612833114>
79. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):742-6.
<http://dx.doi.org/10.1093/ije/22.4.742>
80. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, *et al*. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: an updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39(28):3696-716.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.079>
81. Mohammed H, Roberts CT, Grzeskowiak LE, Giles LC, Verburg PE, Dekker G, *et al*. Safety of maternal pertussis vaccination on pregnancy and birth outcomes: a prospective cohort study. *Vaccine* 2021;39(2):324-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.052>
82. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, *et al*. Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine* 2017;35(29):3655-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.041>
83. Layton JB, Butler AM, Li D, Boggess KA, Weber DJ, McGrath LJ, *et al*. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine* 2017;35(33):4072-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.071>

84. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, *et al.* Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014;312(18):1897-904.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.14825>
85. Andersen AR, Kolmos SK, Flanagan KL, Benn CS. Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes. *Vaccine* 2022;40(11):1572-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.018>
86. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, von Kries R, Bogdan C, Heining U, *et al.* Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2020;20:136.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-4824-3>
87. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway AL, *et al.* Maternal Tdap vaccination: coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013. *Vaccine* 2016;34(7):968-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.046>
88. Regan AK, Tracey LE, Blyth CC, Richmond PC, Effler PV. A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy. *Vaccine* 2016;34(20):2299-304.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.084>
89. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, *et al.* Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA* 2015;314(15):1581-7.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.12790>
90. Glover C, Crawford N, Leeb A, Wood N, Macartney K. Active SMS-based surveillance of adverse events following immunisation with influenza and pertussis-containing vaccines in Australian pregnant women using AusVaxSafety. *Vaccine* 2020;38(31):4892-900.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.056>
91. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4219>
92. Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsharif M, Allen VM, *et al.* A randomized controlled trial of the safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine immunization during pregnancy and subsequent infant immune response. *Clin Infect Dis* 2018;67(7):1063-71.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy244>
93. Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, Martínez Pancorbo C, Tapiero B, Martín-Torres F, *et al.* Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: evidence from a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine* 2020;38(8):2095-104.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.105>
94. Griffin JB, Yu L, Watson D, Turner N, Walls T, Howe AS, *et al.* Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: a retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine* 2018;36(34):5173-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.011>
95. Sancovski M, Mesaros N, Feng Y, Ceregido MA, Luyts D, de Barros E. Safety of reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine when administered during pregnancy as part of the maternal immunization program in Brazil: a single center, observational, retrospective, cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(12):2873-81.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1627161>
96. Hall C, Abramovitz LM, Bukowski AT, Ricker AA, Khodr ZG, Gumbs GR, *et al.* Safety of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination among pregnant active duty U.S. military women. *Vaccine* 2020;38(8):1982-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.009>
97. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, *et al.* Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(17):1760-9.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.3633>
98. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong KO. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(8):1965-71.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1157241>
99. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1433-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000000862>
100. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr* 2013;163(5):1422-6.e1-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.021>
101. Petousis-Harris H, Jiang Y, Yu L, Watson D, Walls T, Turner N, *et al.* A retrospective cohort study of safety outcomes in New Zealand infants exposed to Tdap vaccine in utero. *Vaccines* 2019;7(4):147.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines7040147>
102. Wanlapakorn N, Maertens K, Chaithongwongwatthana S, Srimuan D, Suratannon N, Vongpunsawad S, *et al.* Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord sera of Thai women. *Vaccine* 2018;36(11):1453-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.059>
103. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, *et al.* Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):829-36.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw027>

104. Naidu MA, Muljadi R, Davies-Tuck ML, Wallace EM, Giles ML. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):237.e1-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.002>
105. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, *et al.* The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - a prospective study. *Vaccine* 2014;32(44):5787-93.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.038>
106. Vaz-de-Lima LR, Sato HK, Fernandes EG, Sato AP, Pawloski LC, Tondella ML, *et al.* Association between the timing of maternal vaccination and newborns' anti-pertussis toxin antibody levels. *Vaccine* 2019;37(36):5474-80.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.079>
107. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):3-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw634>
108. Agence de la santé publique du Canada. Vaccin contre la coqueluche : guide canadien d'immunisation. Ottawa: Santé Canada; 2018.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-15-vaccin-contre-coqueluche.html>
109. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):539-44.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis923>
110. Booy R, van der Meeren O, Ng SP, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet JM. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix) is immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine* 2010;29(1):45-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.025>
111. Weston W, Messier M, Friedland LR, Wu X, Howe B. Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine* 2011;29(47):8483-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.063>
112. Tomovici A, Barreto L, Zickler P, Meekison W, Noya F, Voloshen T, *et al.* Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2012;30(16):2647-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.013>
113. Pool V, Mege L, Abou-Ali A. Arthus reaction as an adverse event following Tdap vaccination. *Vaccines* 2020;8(3):385.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030385>
114. Mohammed H, Roberts CT, Grzeskowiak LE, Giles L, Leemaqz S, Dalton J, *et al.* Psychosocial determinants of pertussis and influenza vaccine uptake in pregnant women: a prospective study. *Vaccine* 2020;38(17):3358-68.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.020>
115. Wilcox CR, Calvert A, Metz J, Kilich E, MacLeod R, Beadon K, *et al.* Determinants of influenza and pertussis vaccination uptake in pregnancy. A multicenter questionnaire study of pregnant women and healthcare professionals. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(6):625-30.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002242>
116. Kitano T, Onishi T, Takeyama M, Shima M. Questionnaire survey on maternal pertussis vaccination for pregnant women and mothers in Nara prefecture, Japan. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(2):335-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1651000>
117. Castillo E, Patey A, MacDonald N. Vaccination in pregnancy: challenges and evidence-based solutions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;76:83-95.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.008>
118. Qiu X, Bailey H, Thorne C. Barriers and facilitators associated with vaccine acceptance and uptake among pregnant women in high income countries: a mini-review. *Front Immunol* 2021;12:626717.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.626717>
119. Tsamandouras I, Spyromitrou-Xioufi P, Matalliotakis M, Matalliotaki C, Ladomenou F. Influenza and pertussis vaccine uptake during pregnancy: determinants found through a multi-center questionnaire study of pregnant women and healthcare professionals. *Behav Med* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1080/08964289.2021.1987853>
120. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. REPEVAX, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigène (s)). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2013.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218582.htm>
121. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. BOOSTRIXETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigènes). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2018.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62404793&typedoc=R&ref=R0313599.htm>
122. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud. Vacunación en la embarazada. Mexico: Cenetec; 2010.
<http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-580-12/ER.pdf>
123. Ministerio de Salud. Recomendaciones nacionales de vacunación Argentina 2012. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2012.
<https://www.fundacionvacunar.org.ar/wp-content/uploads/2018/04/recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf>

124. Ministerio de Salud. Resolución 2172/2013. Programa nacional de control de enfermedades inmunoprevenibles. Incorporación. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2013.
<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/225000-229999/225108/norma.htm>
125. Secretaria de Estado da Saúde Santa Catarina. Informe técnico para implantação da vacina adsorvida difteria, tétano e coqueluche (pertussis acelar) tipo adulto – dTpa. Florianópolis: Ministério da Saúde; 2014.
<https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/informacoes-gerais/redes-de-atencao-a-saude-2/rede-aten-a-saude-materna-e-infantil-rede-cegonha/acervo-e-e-books/10411-nota-tecnica-vacinacao-para-gestantes-dtpa-prevencao-de-coqueluche-em-menores-de-1-ano/file>
126. Nogueira Castro de Barros E, Aparecido Nunes A, de Jesus Lopes de Abreu A, Emoingt Furtado B, Cintra O, Act Cintra M, *et al.* Pertussis epidemiological pattern and disease burden in Brazil: an analysis of national public health surveillance data. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(1):61-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1634991>
127. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual técnico administrativo del PAI. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.
https://www.medellin.gov.co/irj/go/km/docs/pccdesign/SuportaldelCiudadano_2/PlandeDesarrollo_0_19/Campaas_0/Shared%20Content/Vacunaci%C3%B3n/2017/Manual%20T%C3%A9cnico%20Administrativo%20del%20PAI/M%C3%B3dulo%20PAI%20Tomo%203.pdf
128. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Pregnant women are recommended to receive a single dose of pertussis-containing vaccine in each pregnancy. Canberra: ATAGI; 2018.
<https://immunisationhandbook.health.gov.au/recommendations/pregnant-women-are-recommended-to-receive-a-single-dose-of-pertussis-containing>
129. van Bellinghen LA, Dimitroff A, Haberl M, Li X, Manton A, Moeremans K, *et al.* Is adding maternal vaccination to prevent whooping cough cost-effective in Australia? *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(9):2263-73.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1474315>
130. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la prévention de la coqueluche. Berne: OFSP; 2017.
<https://www.infovac.ch/docs/public/bordetella/3-coqueluche-recommandations-prevention-2017.pdf>
131. National Advisory Committee on Immunization. Update on pertussis vaccination in pregnancy. Ottawa: NACI; 2014.
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/update-pertussis-vaccination-pregnancy-eng.pdf>
132. Comité sur l'immunisation du Québec, Institut national de santé publique du Québec. Stratégie optimale de vaccination contre la coqueluche au Québec. Québec: INSPQ; 2018.
https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2369_strategie_vaccination_coqueluche_quebec.pdf
133. Comité consultatif national de l'immunisation, Brophy J, Baclic O, Tunis MC. Résumé de la mise à jour du CCNI sur l'immunisation durant la grossesse avec le vaccin combiné anti-Tétanos, et à dose réduite contre la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dcaT). *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018;44(3-4):101-5.
134. Advisory Committee on Immunization Practices, Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, *et al.* Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018;67(2).
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>
135. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, *et al.* Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(5):F456-F63.
<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-312341>
136. Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend JP. Cost-effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol* 2016;183(12):1159-70.
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv347>
137. Conseil supérieur de la santé. Immunisation maternelle : lignes directrices belges. Bruxelles: CSS; 2020.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20201106_css-8754_immunisation_maternelle_vweb.pdf
138. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics* 2017;139(5):e20164091.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-4091>
139. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, Boggess KA, Weber DJ, Li D, *et al.* Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccination in the prevention of infant pertussis in the U.S. *Am J Prev Med* 2018;55(2):159-66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.013>
140. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Míguez-Santiyán A, Salazar-Cifre A, González-Morán F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 march 2015 to 29 february 2016. *Euro Surveill* 2017;22(22):30545.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2017.22.22.30545>
141. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, *et al.* A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015;60(3):333-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu821>
142. Fernandes EG, Sato AP, Vaz-de-Lima LR, Rodrigues M, Leite D, de Brito CA, *et al.* The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: a case-control study. *Vaccine* 2019;37(36):5481-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.049>

143. Romanin V, Acosta AM, Sagradini S, Briere E, Sanchez SM, Sevilla ME, *et al.* Effectiveness of Tdap vaccination during pregnancy in preventing infant pertussis in a country with whole-cell pertussis vaccines during childhood: preliminary results of a case-control study in Argentina [abstract]. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(Suppl 1):1875.

<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofv133.1424>

144. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: the NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine* 2018;36(14):1887-92.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.047>

145. Skoff TH, Blain AE, Watt J, Scherzinger K, McMahon M, Zansky SM, *et al.* Impact of the US maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination program on preventing pertussis in infants <2 months of age: a case-control evaluation. *Clin Infect Dis* 2017;65(12):1977-83.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix724>

146. Brillo E, Tosto V, Giardina I, Buonomo E. Maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) and influenza immunization: an overview. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34(20):3415-44.

<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1680633>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Groupe de travail

Fatima AIT EL BELGHITI, Epidémiologiste, Santé publique France

Olivia ANSELEM, Gynécologue obstétricien, Hôpital Cochin

Maud BLIN, Pharmacien, OMÉDIT Bretagne

Florence EBOUÉ, Gynécologue obstétricien

Kirsty LE DOARE, Pédiatre, St. George's University of London

Maeva LEFEBVRE, Infectiologue, CHU de Nantes

Paul LOUBET, Médecin, CHU de Nîmes

Bobette MATULONGA, Médecin généraliste, Observatoire Régional de Santé Île-de-France

Christine MORIN, Sage-femme, CHU Bordeaux

Olivier PICONE, Gynécologue obstétricien, Hôpital Louis Mourier

Julie TOUBIANA, Pédiatre, Hôpital Necker-Enfants malades et le CNR de la Coqueluche et autres bordetelloses, Institut Pasteur

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

- Sydney SEBBAN, Pédiatre, Rapporteur de la CTV
- Véronique TESSIER, Sage-femme, Rapporteur de la CTV

Abréviations et acronymes

Ac	Anticorps
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Anti-FHA	Anti-hémagglutinine filamenteuse
Anti-FIM	Antigène des fimbriae 2 et 3
Anti-PRN	Antigène de la pertactine
Anti-PT	Antigène de l'anatoxine coquelucheuse
aOR	« <i>Adjusted odds ratio</i> » (Rapport de cotes ajusté)
aRR	« <i>Adjusted risk ratio</i> » (Ratio de risque ajusté)
CNR	Centre national de référence
CTV	Commission technique des vaccinations
CV	Couverture Vaccinale
DGS	Direction générale de la santé
DMS	Différence moyenne standardisée
DT	Vaccin contre la diphtérie et le tétanos
EI	Événement indésirable
EU/ml	Unités d'endotoxine par millilitre
EV	Efficacité vaccinale
FHA	Hémagglutinine filamenteuse
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
GMC	Concentration moyenne géométrique
GMR	Rapport de la moyenne géométrique
HAS	Haute Autorité de santé
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobuline G
IQR	Écart interquartile
IRR	« <i>Incidence rate ratio</i> »
IU/mL	Unités internationales par millilitre
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
pH	Potentiel hydrogène
PS	Professionnel de santé

QALY	Quality-adjusted life year
RECI	Rapport coût-efficacité incrémental
RR	Rapport de risque
SA	Semaine d'accouchement
SEESP	Service Evaluation économique de la santé publique
SESPEV	Service Evaluation en santé publique et évaluation des vaccins
SPF	Santé publique France

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

