

RICAI 2016

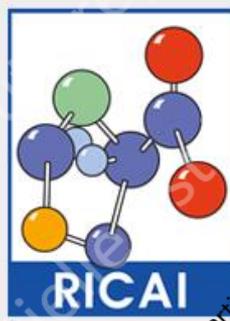
36^{ème} Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Vaccination coqueluche de la femme enceinte

12 décembre 2016

MA Dommergues

Centre Hospitalier de Versailles



RICAI 2016

36^{ème} Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

DÉCLARATION DE RELATIONS PROFESSIONNELLES

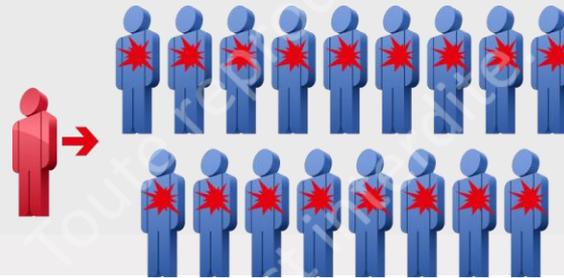
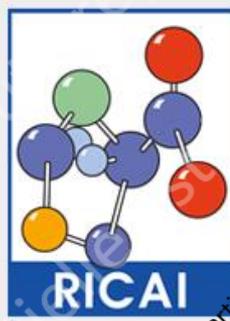
Conférencier : Dommergues Marie-Aliette,

Centre Hospitalier de Versailles

Je déclare les liens d'intérêt potentiel suivants :

Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Sanofi Pasteur
MSD, GSK, Pfizer

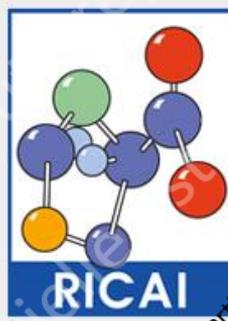
Conférences : invitations en qualité d'intervenant ou d'auditeur
par Sanofi Pasteur MSD, GSK, Pfizer



$$R_0 = 15-17$$

- La coqueluche est une des maladies les plus contagieuses (autant que la rougeole)
- Les vaccins et la maladie ne protègent pas à vie
- L'infection peut survenir à tout âge, **mais les formes graves voire mortelles surviennent chez le nourrisson :**
 - non vacciné +++
 - insuffisamment vacciné (2 > 1 > 0)
- La toxine pertussique est responsable des formes graves → les Ac contre la toxine protègent des formes graves





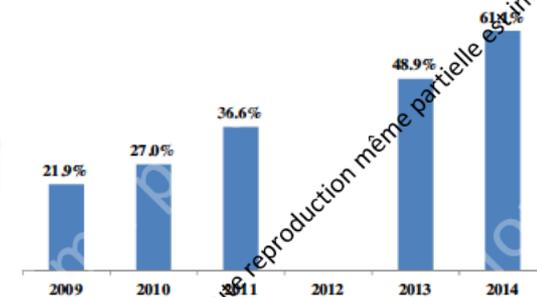
Vaccins acellulaires < vaccins à germe entier

- La maladie et les vaccins « entiers » (Ce) protègent de la maladie, de l'infection et de la colonisation.
- Les vaccins acellulaires (Ca) protègent de la maladie mais :
 - moins bien
 - moins longtemps
 - et pas du portage
- Les antécédents vaccinaux
 - Ce puis Ca
 - Ca puis Cachangent beaucoup l'immunité vaccinale

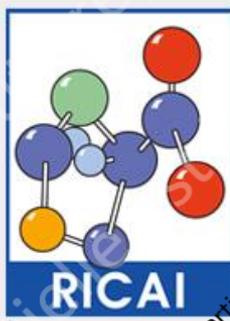


Les limites du « cocooning »

- Timing crucial
- Difficultés d'application (parents + entourage proche)
 - La CV peine à augmenter...
- Données d'efficacité limitées
 - EV au mieux $\approx 50\%$ si 2 parents vaccinés
- Stratégie non coût efficace si incidence coq faible



Halperin BA et al. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(9):885-92
Cohen R. *Med Mal Infect*. 2016 Jun;46(4):188-93
Quinn HE. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):713-20
Healy CM, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34 : 22 – 26
Skowronski DM. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1;54(3):318-27



Vaccination coqueluche de la femme enceinte

Concept:

- Protéger la future maman: effet barrière (=cocooning)
- Protéger directement le nouveau-né et jeune nourrisson par les anticorps maternels transmis



Ça marche chez le babouin...

Whooping cough and pregnancy

Help protect your baby

There is a lot of whooping cough around at the moment and babies who are too young to start their vaccinations are at greatest risk. Expectant mothers can help protect their babies by getting vaccinated against whooping cough from week 28 of their pregnancy.



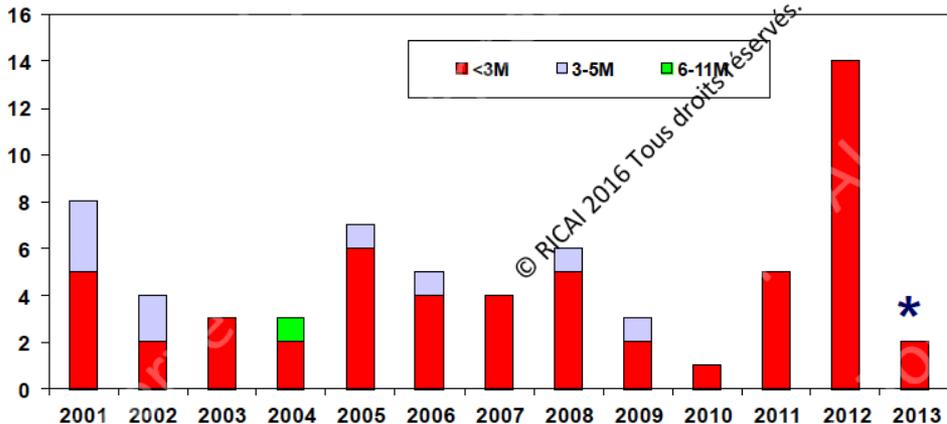
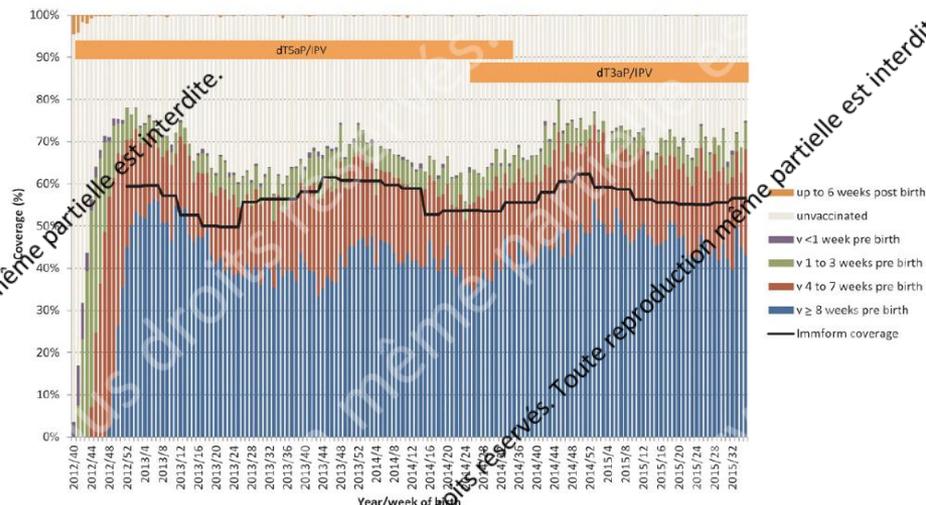
Don't take the risk. Act now to protect your baby from whooping cough from birth. Contact your GP or midwife to get the vaccination.

immisation
the safest way to protect yourself and your baby

Expérience anglaise

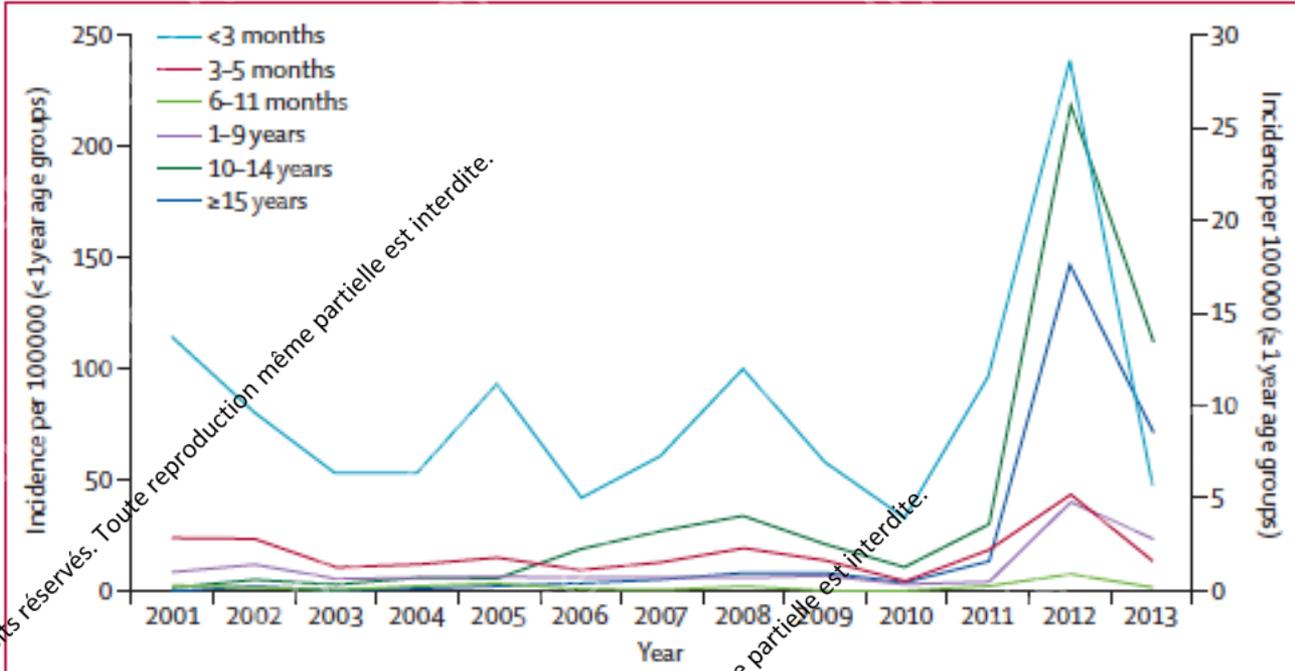


- Reco: octobre 2012
- 28-38 SA



Aucun décès chez NRS de mères vaccinées
Sauf 1 cas (vaccin 8j avt acc^t)

Sources: lab confirmed cases, certified deaths, Hospital episode statistics, GP registration details
* Both with unvaccinated mothers



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



Coqueluche du NRS

Efficacité vaccination de la femme enceinte

- Etude cas-contrôles au RU

(oct 2012-juillet 2013):

- 58 cas coq confirmés par PCR chez NRS < 8 sem / 55 contrôles
- Vaccination pdt la grossesse = 17% vs 71%

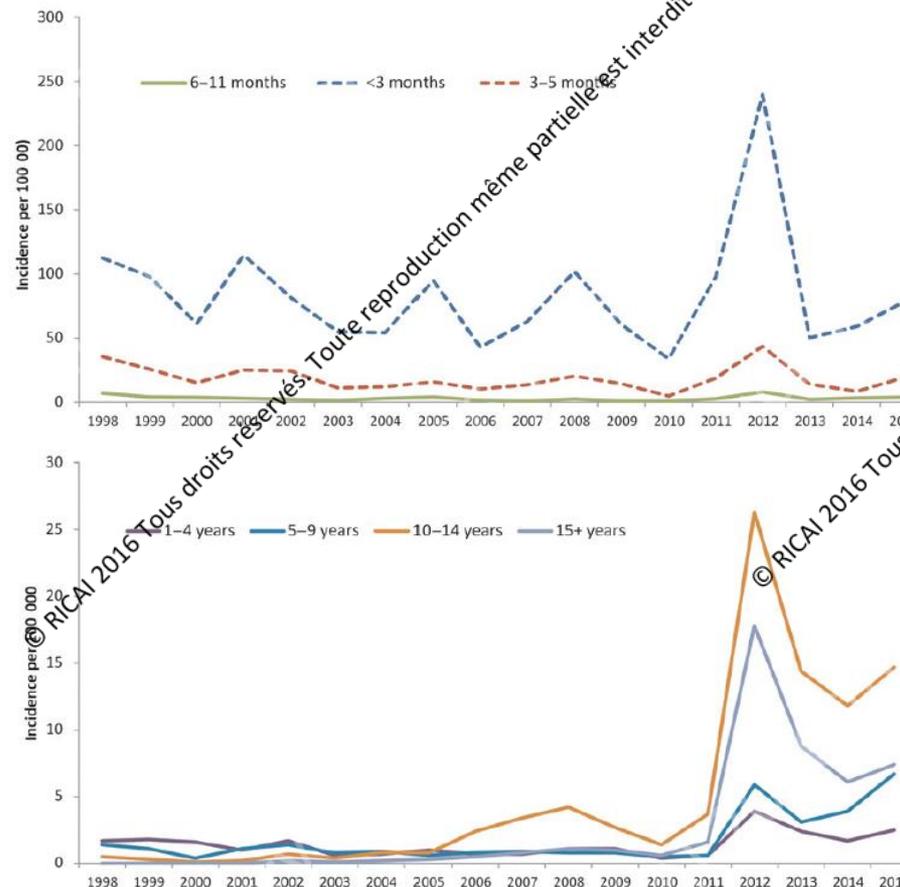
EV = 93% (95% CI, 81-97%)

Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction

CID 2016:63 (Suppl 4)

Gayatri Amirthalingam,¹ Helen Campbell,¹ Sonia Ribeiro,¹ Norman K. Fry,² Mary Ramsay,¹ Elizabeth Miller,¹ and Nick Andrews³

Persistence d'une baisse de l'incidence de la coqueluche chez NRS < 3 mois malgré une incidence élevée après l'âge de 1 an



Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction

CID 2016:63 (Suppl 4)

Gayatri Amirthalingam,¹ Helen Campbell,¹ Sonia Ribeiro,¹ Norman K. Fry,² Mary Ramsay,¹ Elizabeth Miller,¹ and Nick Andrews³

Table 3. Maternal Pertussis Vaccine Effectiveness Estimates, by Timing of Vaccination

Timing of Vaccination	Cases Vaccinated/Total	Average Matched Coverage	VE (95% CI)
28 d before delivery	31/229	64.1%	91% (88–94)
7–27 d before delivery	4/213	16.2%	91% (80–96)
0–6 d before or 1–13 d after delivery	3/179	2.7%	43% (–26 to 76)

Abbreviations: CI, confidence interval; VE, vaccine effectiveness.

**Efficace si pratiqué
> 7 jours
avant l'accouchement**

**Pas d'influence
du nb d'Ag coquelucheux**

Table 4. Maternal Pertussis Vaccine Effectiveness, by Vaccine Product

Vaccine	Cases Vaccinated/Total	Average Matched Coverage	VE (95% CI)	VE Reducing Coverage by Relative 20% (95% CI)
dT5aP-IPV	20/172	63.1%	93% (89–95)	87% (80–92)
dT3aP-IPV	15/71	69.3%	88% (79–93)	78% (62–88)

Abbreviations: CI, confidence interval; dT3aP, diphtheria–tetanus–3-component acellular pertussis vaccine; dT5aP, diphtheria–tetanus–5-component acellular pertussis vaccine; IPV, inactivated polio vaccine; VE, vaccine effectiveness.

Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction

CID 2016:63 (Suppl 4)

Gayatri Amirthalingam,¹ Helen Campbell,¹ Sonia Ribeiro,¹ Norman K. Fry,² Mary Ramsay,¹ Elizabeth Miller,¹ and Nick Andrews³

Table 1. Summary of Deaths in Infant With Laboratory-Confirmed Pertussis Cases From All Sources, England Only, 2009–2015

Age at Onset	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<2 mo, unvaccinated mother	2	1	5	12	3	5	2
2–5 mo, unvaccinated mother	1	0	0	2	0	1	1
<2 mo, vaccinated mother					0	1	
2–5 mo, vaccinated mother					0	0	0
Total deaths	3	1	5	14	3	7	4

< 10 j avant l'acc^t

**EV/mort par coq
= 95% (IC95% 79-100%)**

Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis

Christiane S. Berhardt,^{1,2} Geraldine Blanchard-Rohner,³ Barbara Lemaître,¹ Meriem Boukrid,⁴ Christophe Combescure,⁵ Véronique Othenin-Girard,⁴ Antonina Ghilini,⁴ Jean Petre,⁶ Begoña Martínez de Tejada,⁴ and Claire-Anne Siegrist^{1,3}

Timing of Maternal Pertussis Vaccination • CID 2016:62 (1 April) • 829

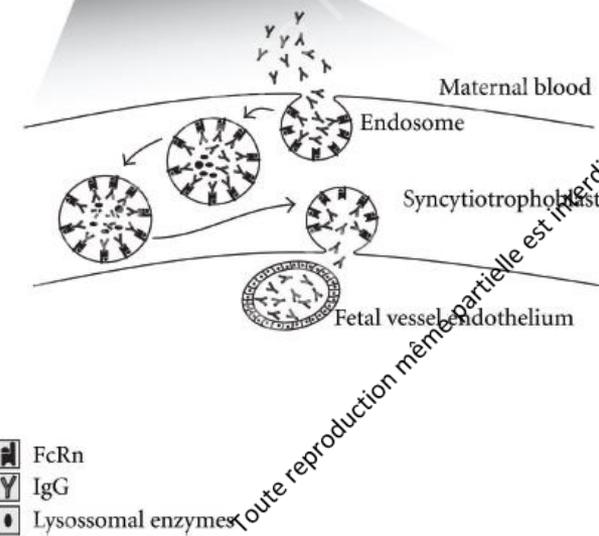
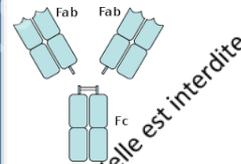
**A quel terme de grossesse vacciner ?
On pensait que c'était en fin de grossesse,
au 3^{ème} trimestre**

Transfert IgG materno-foetal = actif



Transfert placentaire

- Transport actif médié par récepteur fragment Fc des Ig
- Transfert IgG sélectif
 - Pas IgM, IgA, IgE
 - IgG1 > IgG4 > IgG3 > IgG2
- augmente avec l'AG
 - 10% des Ac mat à 17-22 SA
 - 50% à 28-32 SA
 - >100% à terme

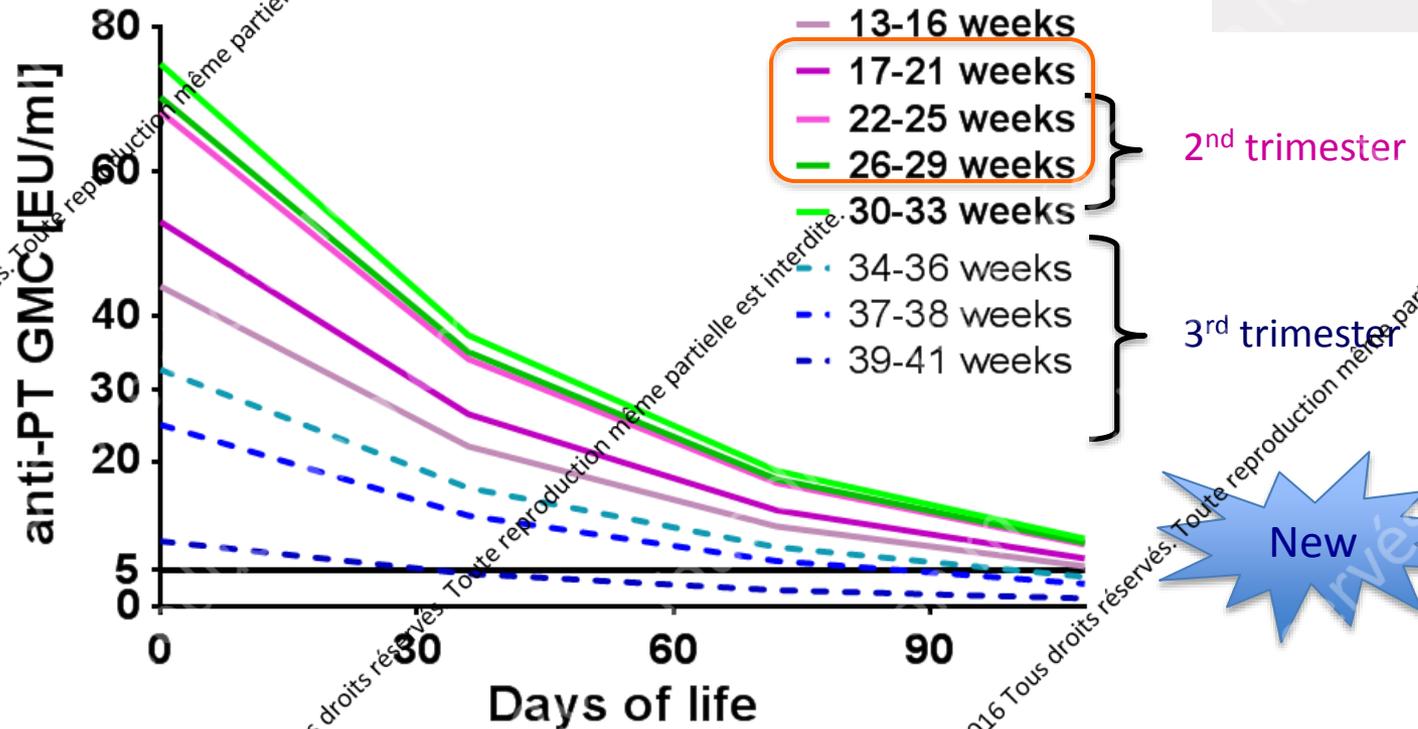


Facteurs modifiant le transfert

- anomalies placentaires
- taux d'IgG maternelles (saturation FcRn)
- temps
 - Age gestationnel
 - délai vaccination/accouchement

↑ Expression FcRn avec AG

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



- Vacciner plus tôt induit des taux d'Ac + élevés chez l'enfant
- La **durée du transfert** (transfert cumulé) semble + efficace qu'une exposition courte à la période du pic de transfert des Ac (saturation FcRn?)

Minute of the meeting on 3 February 2016
Oxford Martin School
Oxford



- Concentrations néonatales optimales en Ac après vaccination mère entre 13 et 33 semaines de grossesse

1^{er} avril 2016

**Reco de vaccination Coq à partir de 20 semaines
(possible dès 16 semaines)**

- Proposer le vaccin à 20 semaines lors du RDV d'échographie



Vaccination dtPcoq pendant la grossesse Recommandation = **Oct 2012 aux USA**

Pregnant women need to get a **Tdap** shot

I got my whooping cough vaccine and will encourage everyone caring for my baby to get a shot, too!

This vaccine helps protect you from whooping cough and passes some protection to your baby.

ACIP 2014

- Plutôt T2 ou T3
- < 36 sem
- Après 20 sem
- **Meilleur timing:**
27-32 sem
- A chaque grossesse

Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis

Kathleen Winter,^{1,2} Steve Nickell,¹ Michael Powell,¹ and Kathleen Harriman¹

CID, Nov 2016



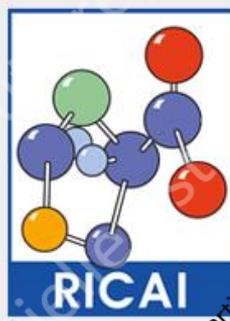
- Cohorte \approx 70 000 femmes en 2013-14/californie
 - 58% vaccinées pdt grossesse
 - 42% vaccinées en post-partum

Table 5. Vaccine Effectiveness Estimates Compared With Postpartum Administration^a

Timing of Prenatal Tdap	Pertussis at Age <8 wk		Pertussis at Age \leq 12 wk	
	Adjusted VE (95% CI), %	Infants With Pertussis, No.	Adjusted VE (95% CI), %	Infants With Pertussis, No.
27–36 wk gestation	85.4 (33.0–96.7)	18	71.6 (49.6–88.6)	30
Any time during pregnancy	63.8 (10.6–86.4)	23	59.0 (8.2–75.9)	38

Abbreviations: CI, confidence interval; Tdap, tetanus, diphtheria, and acellular pertussis; VE, vaccine effectiveness.

^a VE was adjusted for mother's ethnicity, number of prenatal visits, prior births, payer, mother's country of birth, infant's birth weight, and gestational age.



Vaccination coqueluche pdt grossesse

Tolérance

1 étude randomisée vs placebo: pas de \neq



Californie (Vaccine Safety Datalink) de 2010 à 2012



RU (Clinical practice research datalink)

Pas d'augmentation du risque
d'EI néonatal ou obstétrical sauf chorioamniotite :
6,1% vs 5,5% (RR 1,19, 95%CI 1,13-1,26)

A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy



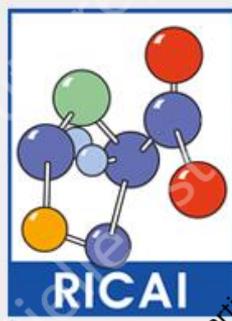
Annette K. Regan^{a,b,*}, Lauren E. Tracey^a, Christopher C. Blyth^{c,d,e}, Peter C. Richmond^{c,d,e}, Paul V. Effler^{a,b}

- Australie: reco dTca pdt grossesse en 2015
- 4347 femmes interrogées, EI = 10,8%
- Réaction locale
 - 7,1% pr dTca vs 3,2% pr grippe (OR 2,29; IC95% 1,61-3,26)
 - 11,4% si dTca en 2012 vs 6% (OR 2; IC95% 0,95-4,25)

Nécessité de poursuivre la surveillance notamment doses répétées de dTca

Any react
Local re
Rash
Fever
Rigors
Fatigue
Headac
Vomiti
Convul
Malaise
Myalgia
Congest
Other^c

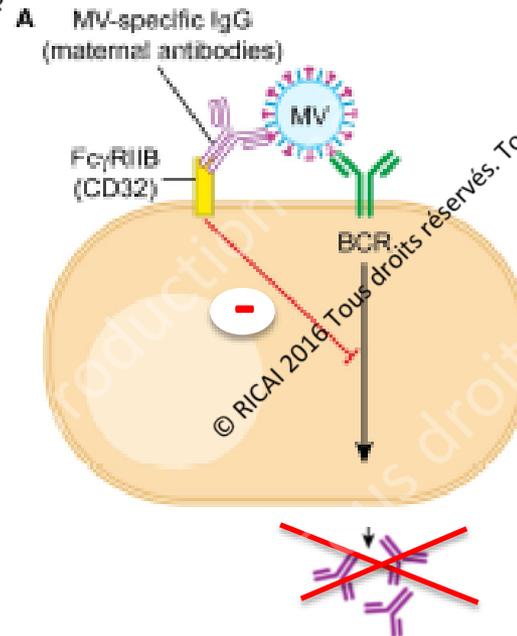
Medically attended events ^d	31 (2.0)	20 (1.6)	23 (1.5)	0.48	0.81 (0.46–1.43)	0.41	0.78 (0.45–1.34)
Visited doctor	24 (1.5)	16 (1.3)	13 (0.9)	0.63	0.84 (0.44–1.58)	0.11	0.57 (0.29–1.12)
Visited after hours clinic	0 (0)	2 (0.2)	2 (0.1)	0.19	–	0.24	–
Visited hospital	4 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.4)	0.39	0.31 (0.03–2.82)	0.54	1.58 (0.45–5.61)
Visited other service	3 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	1.00	0.84 (0.14–5.03)	1.00	1.05 (0.21–5.22)



Interférence des Ac maternels sur la réponse immune vaccinale

- Masquage épitope par Ac maternels limitant la liaison Ag et LB
- Élimination par phagocytose (Fc-dép) des complexes Ag-Ac maternel
- Inhibition de l'activation des LB par signal médié par FcR

Inhibition de la production d'Ac par LB



Réponse cellulaire T non affectée



Vaccination coqueluche pdt grossesse

Interférence avec réponse immune du NRS?

- 141 NRS de mère vaccinée pdt grossesse
vs 246 NRS de mère non vaccinée (cohorte historique)
- Schéma vaccinal
 - DTPHibCa (Hib-TT): 2-3-4 mois
 - PCV13 (CRM): 2-4 mois
 - RV à partir juillet 2013: 2-3 mois
 - MenC (CRM ou TT): 3-4 mois avt juin 2013 puis 3 mois
- Taux d'Ac à 2 mois (pré-) et 5 mois (post-vaccinal)



Titres en AC Coq à 5 mois/contrôles

	N	Geometric Mean Concentration (95% CI)	Fold-ratio	P Value
Pre-1st dose				
Pertussis toxin (PT)	134	11.2 (9.6–13.1)	...	
Filamentous hemagglutinin (FHA)	135	46 (39.8–53.1)	...	
Fimbriae 2 + 3 (FIM)	133	123.2 (92.7–163.5)	...	
Post-3rd dose				
			(post vs pre)	
Pertussis toxin (PT)	129	28.8 (25.7–32.4)	2.64 (2.12–3.30)	<.001
Filamentous hemagglutinin (FHA)	131	25.5 (23.0–28.3)	0.56 (0.48–0.65)	<.001
Fimbriae 2 + 3 (FIM)	130	113.9 (99.0–131.1)	0.82 (0.59–1.13)	.22
Historical control				
			(post vs historical control)	
Pertussis toxin (PT)	203	43.2 (39.4–47.2)	0.67 (0.58–0.77)	<.001
Filamentous hemagglutinin (FHA)	199	41.1 (37.5–45.1)	0.62 (0.54–0.71)	<.001
Fimbriae 2 + 3 (FIM)	197	224.9 (196.1–258.0)	0.51 (0.42–0.62)	<.001

GMC à 5 mois chez NRS de mère vaccinée vs contrôles: TP ↘ FHA ↘ FIM ↘

Mais corrélat sérologique de protection inconnu

Pas de rappel pentavalent dans 2^{ème} année → surveillance



Titres en AC à 5 mois/contrôles



Vaccine Antigen	iMAP N	Geometric Mean (95% CI)	% >Threshold ^a (95% CI)	Historic Control N	Geometric Mean (95% CI)	% >Threshold ^a (95% CI)	Geometric Mean Fold Ratio ^b (iMap/control)	P Value for Fold Ratio
Diphtheria toxin	131	0.55 (.47–.63)	97.7 (93.5–99.5)	204	1.00 (.89–1.12)	100 (98.2–100)	0.55 (0.46–0.66)	<.001
Tetanus toxin	131	1.36 (1.24–1.50)	100 (97.1–100)	204	1.11 (.99–1.25)	100 (98.2–100)	1.24 (1.05–1.46)	.011
Hib	131	4.92 (3.71–6.51)	96.2 (91.3–98.7)	205	2.17 (1.71–2.77)	90.7 (85/9–94.3)	2.30 (1.59–3.34)	<.001
Pneumococcal serotype								
1	127	1.35 (1.18–1.54)	95.3 (90.0–98.2)	234	1.84 (1.63–2.07)	96.2 (92.8–98.2)	0.74 (0.61–0.89)	.001
3	124	0.56 (.51–.63)	76.6 (68.2–83.7)	231	1.65 (1.49–1.82)	97.4 (94.4–99.0)	0.34 (0.29–0.40)	<.001
4	127	1.08 (.96–1.22)	96.1 (91.1–98.7)	235	1.55 (1.41–1.70)	97.0 (94.0–99.9)	0.70 (0.60–0.82)	<.001
5	126	0.57 (.50–.65)	73.8 (65.2–81.2)	235	0.96 (.87–1.08)	88.5 (83.7–92.3)	0.59 (0.50–0.70)	<.001
6A	126	0.90 (.75–1.07)	81.0 (73.0–87.4)	234	1.56 (1.35–1.80)	89.3 (84.6–93.0)	0.58 (0.46–0.73)	<.001
6B	126	0.36 (.31–.42)	45.2 (36.4–54.3)	232	0.32 (.29–.36)	38.7 (32.4–45.4)	1.11 (0.92–1.33)	.28
7F	126	2.04 (1.80–2.32)	97.6 (93.2–99.5)	235	2.63 (2.37–2.93)	98.3 (95.7–99.5)	0.78 (0.65–0.93)	.005
9V	125	0.72 (.61–.85)	75.2 (66.7–82.5)	234	0.93 (.83–1.04)	87.6 (82.7–91.5)	0.78 (0.64–0.95)	.014
14	127	4.76 (3.94–5.76)	98.4 (94.4–99.8)	233	5.28 (4.54–6.13)	97.9 (95.1–99.3)	0.90 (0.71–1.15)	.41
18C	126	1.08 (.92–1.26)	90.5 (84.0–95.0)	235	1.19 (1.06–1.34)	89.4 (84.7–93.0)	0.91 (0.74–1.11)	.35
19A	126	1.27 (1.06–1.51)	87.3 (80.2–92.6)	234	1.56 (1.38–1.77)	94.9 (91.2–97.3)	0.81 (0.66–1.01)	.058
19F	126	4.01 (3.48–4.64)	100 (97.1–100)	234	4.57 (4.04–5.16)	99.6 (97.6–100)	0.88 (0.73–1.07)	.21
23F	124	0.64 (.54–.78)	64.5 (55.4–72.9)	234	0.69 (.60–.79)	68.8 (62.4–74.7)	0.94 (0.74–1.19)	.61

Abbreviations: CI, confidence interval; DT, diphtheria toxin; Hib, *Haemophilus influenzae* b; SBA, serum bactericidal antibody; TT, tetanus toxin.

^a The protective threshold was ≥ 0.1 IU/mL for DT and TT, ≥ 0.15 μ g/mL for Hib, ≥ 0.35 μ g/mL for pneumococcal serotypes, and > 8 for MenC SBA.

^b Adjusting for interval to blood.

Vaccination coqueluche pdt grossesse

Interférence avec réponse immune du NRS?

- Ac d'origine maternelle et réponse vaccinale chez NRS
 - Diminution réponse aux Ag coq **disparaissant après rappel**
- Expérience anglaise:
 - Coq: → titres Ac (GMC)
 - impact clinique non connu (corrélat sérologique de protection inconnu)
 - pas d'augmentation du risque de coqueluche chez ces NRS entre 3 et 11 mois mais pas de rappel pentavalent dans 2^{ème} année
 - surveillance
 - Diphtérie: → titres Ac (GMC)
 - Tétanos et Hib: → titres Ac (GMC)



Vaccination coqueluche pdt grossesse

Interférence avec réponse immune du NRS?

– Belgique:

- Vaccination dTca femme enceinte depuis août 2013: 24-32 SA
- NRS: schéma hexavalent 8/12/16 sem + rappel 15 mois

– Avant rappel: IgG anti-PT et anti-D

– Après rappel

- bonne réponse pour tous les Ag
- Sauf réponse anti-PT un peu diminuée

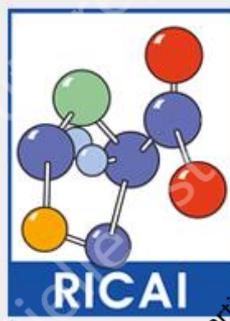
– MAIS les enfants nés de mères vaccinées ont des taux d'Ac significativement **+ élevés à la naissance et pdt 2 mois** pour tous les Ag

Pays ayant introduit un rappel coquelucheux pendant la grossesse (Nov 2014)

- ✓ USA^{1,2,11}
- ✓ UK³
- ✓ Australia^{4,5,11}
- ✓ Belgium⁶
- ✓ Ireland⁷
- ✓ Israel^{8,9}
- ✓ Spain – Asturias & Catalonia^{10,11}
- ✓ New Zealand¹²
- ✓ Canada¹³
- ✓ Mexico¹²
- ✓ Brazil¹⁴
- ✓ Colombia¹²
- ✓ Argentina^{12,13}
- ✓ India^{15*}
- ✓ Panama^{12,13}
- ✓ Paraguay¹²
- ✓ Costa Rica^{12,13}

> 25 pays ont introduit une vaccination coquelucheuse pendant la grossesse

* No national funding.



C'est convainquant !

- Ça marche et c'est bien toléré
- Le RCP de Boostrix vient d'être modifié
- Reste...
 - à vérifier que les enfants vaccinés à 2 mois auront une réponse immune comparable
 - à convaincre
 - les autorités de santé : moins je bouge, mieux c'est
 - les obstétriciens, les sage-femmes
 - les mères