

Stratégie optimale de vaccination contre la coqueluche au Québec

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Stratégie optimale de vaccination contre la coqueluche au Québec

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Mars 2018

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Nicholas Brousseau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Direction de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Rachid Amini, Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil,
Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ-CHUL)

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Fabien Rallu, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Gaston De Serres, Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

ÉDITION

Unité des communications et de la documentation

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2018
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-81003-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

Membres actifs

Julie Bestman-Smith, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ-CHUL)

Nicholas Brousseau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Direction de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Rodica Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal

Membres de liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Direction de santé publique, Hôpital du Suroît

Membres d'office

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Richard Marchand, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Eveline Toth, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Table des matières

Liste des tableaux.....	V
Liste des figures.....	VII
Faits saillants.....	1
Résumé	3
1 Contexte	7
2 Mise à jour de l'épidémiologie de la coqueluche au Québec.....	9
2.1 Méthodologie.....	9
2.2 Résultats.....	9
2.3 Discussion.....	14
3 Objectifs sanitaires à poursuivre.....	17
4 Série initiale de vaccination	19
4.1 Immunogénicité	19
4.2 Efficacité	20
4.3 Sécurité.....	23
4.4 Résumé des impacts possibles sur les autres maladies infectieuses prévenues par le vaccin	23
4.5 Conformité avec d'autres programmes et recommandations	23
4.6 Acceptabilité et faisabilité.....	24
4.7 Aspects économiques	24
5 Rappel à l'entrée scolaire.....	27
5.1 Efficacité	27
5.2 Efficacité indirecte	27
5.3 Sécurité.....	28
5.4 Aspects économiques	28
5.5 Conformité	28
6 Rappel à l'adolescence	29
6.1 Efficacité	29
6.2 Efficacité indirecte	29
6.3 Aspects économiques	30
6.4 Conformité	31
7 Vaccination des adultes	33
7.1 Efficacité	33
7.2 Aspects économiques	33
7.3 Faisabilité	33
7.4 Conformité	33
8 Vaccination des femmes enceintes	35
8.1 Immunogénicité	35
8.2 Efficacité	35
8.3 Sécurité pour la mère et le nouveau-né	38
8.4 Interférence avec l'immunogénicité de la primovaccination du jeune enfant	42
8.5 Aspects économiques	44
8.6 Acceptabilité/faisabilité.....	46

8.7	Conformité	46
8.8	Équité	46
8.9	Moment de la vaccination.....	47
9	Utilisation du vaccin entier.....	49
10	Questions de recherche	51
11	Conclusion et recommandations.....	53
	Références.....	55
	Annexe 1 Synthèse des déclarations d'intérêts.....	69

Liste des tableaux

Tableau 1	Nombre annuel moyen de personnes hospitalisées et admises aux soins intensifs pour coqueluche, par groupe d'âge et période, Québec, 2000-2016.....	13
Tableau 2	Taux moyens géométriques (TMG) d'anticorps contre la coqueluche dans une étude avec un calendrier 2 + 1 et dans une étude avec un calendrier 3 + 1.....	20
Tableau 3	Résumé des principales études comparant l'efficacité contre la coqueluche d'une primovaccination à 2 doses et à 3 doses chez les enfants de moins d'un an.....	22
Tableau 4	Estimation du nombre d'enfants à vacciner à l'âge de 6 mois avec un calendrier 3 + 1 (versus 2 + 1) pour prévenir un cas de coqueluche hospitalisé ou admis aux soins intensifs au Québec, période 2000-2013	25
Tableau 5	Principales études récentes (depuis 2016) sur l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse	37
Tableau 6	Principales études sur la sécurité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse (femme enceinte)	39
Tableau 7	Principales études sur la sécurité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse (fœtus ou nouveau-né).....	40
Tableau 8	Principales études sur l'interférence de la vaccination en cours de grossesse avec l'immunogénicité de la primovaccination du nourrisson.....	43
Tableau 9	Nombre de femmes enceintes à vacciner et coût pour prévenir un cas de coqueluche hospitalisé, admis aux soins intensifs ou décédé chez un enfant de moins de quatre mois au Québec, 2000-2016	45

Liste des figures

Figure 1	Nombre annuel de cas de coqueluche déclarés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2016	10
Figure 2	Nombre annuel de cas de coqueluche hospitalisés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2016	10
Figure 3	Taux d'incidence annuel standardisé de cas de coqueluche déclarés et hospitalisés, Québec, 2000-2016	11
Figure 4	Nombre annuel moyen de cas de coqueluche déclarés selon l'âge (0-11 mois et 0-19 ans), Québec, 2014-2016	12
Figure 5	Nombre annuel moyen d'enfants de moins d'un an hospitalisés pour la coqueluche, par mois d'âge, Québec, 2000-2016	12
Figure 6	Nombre de tests d'amplification des acides nucléiques positifs pour coqueluche, par groupe d'âge, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 2014-2016	14

Faits saillants

Au Québec, comme dans d'autres pays, le programme de vaccination contre la coqueluche comprend plusieurs doses de vaccin acellulaire (sept) administrées de l'enfance à l'âge adulte. Malgré le nombre élevé de doses de vaccin recommandées, une recrudescence de la circulation de la coqueluche a été notée dans un certain nombre de pays au cours des dernières années. Plusieurs études récentes ont démontré que la durée de protection conférée par le vaccin acellulaire contre la coqueluche est plus courte que ce qui était espéré, ce qui a pu contribuer à cette recrudescence. Ces nouvelles données scientifiques disponibles et les enjeux qu'elles soulèvent invitent à procéder, dans un contexte québécois, à une réflexion globale sur les objectifs du programme de lutte contre la coqueluche de même que sur la stratégie optimale de vaccination contre cette infection.

- Au Québec, on n'observe pas de résurgence de la coqueluche depuis le début des années 2000 (stabilité du nombre de cas hospitalisés). Les conséquences de la coqueluche sont plus importantes chez les nourrissons. Entre 2014 et 2016, les deux tiers des hospitalisations (moyenne annuelle de 39) et la presque totalité des admissions aux soins intensifs (moyenne annuelle de 7) survenues au Québec étaient chez des enfants de moins de six mois.
- Les membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) ont convenu que l'objectif principal du programme québécois de vaccination contre la coqueluche devait être la réduction des infections graves chez les enfants de moins de 12 mois.
- Dans une optique d'optimisation du calendrier de vaccination québécois, le CIQ considère qu'une primovaccination de type 2 + 1 (doses données à 2, 4 et 12 mois de vie) avec le vaccin DCaT-VPI-Hib+/-HB pourrait être utilisée chez les enfants au Québec. Avant de procéder à une telle modification, il sera toutefois important de déterminer la faisabilité de déplacer la dose de rappel de DCaT-VPI-Hib+/-HB de l'âge de 18 mois vers l'âge de 12 mois.
- La dose de rappel donnée à l'entrée scolaire a possiblement un impact sur la protection des enfants de moins de 12 mois (par réduction de la transmission), ce qui contribuerait à l'objectif sanitaire fixé. Les rappels de vaccins donnés à l'adolescence et à l'âge adulte ne semblent pas réduire, de façon indirecte, l'incidence de la coqueluche chez les jeunes enfants. Leur impact sur le fardeau de la coqueluche reste très limité. Le devancement de la dose de rappel donnée à l'âge de 14-16 ans vers l'âge de 11 ans est peu susceptible de répondre davantage à l'objectif sanitaire fixé. Le CIQ recommande donc de retirer du Programme québécois d'immunisation les doses de rappel contre la coqueluche chez les adolescents et les adultes. Le CIQ considère qu'autant les vaccins dT et dcaT pourraient être utilisés lors de la mise à jour de la vaccination chez les adolescents (14-16 ans).
- Le CIQ considère que la vaccination systématique contre la coqueluche chez les femmes enceintes devrait être envisagée. Son implantation, combinée à la réduction du nombre de rappels et à la simplification de la primovaccination (calendrier 2 + 1), permettrait de prévenir une proportion élevée des cas sévères de coqueluche au Québec tout en réduisant les coûts associés à ce programme de vaccination. Prise isolément, la vaccination de la femme enceinte ne répond pas aux critères de coût-utilité généralement établis, mais cette stratégie pourrait devenir coût-efficace si une résurgence de la coqueluche était observée au Québec. Il reste cependant impossible de savoir si une telle résurgence sera observée et, si oui, à quel moment elle pourrait survenir.

- Finalement, la réintroduction d'une dose de vaccin entier contre la coqueluche lors de la primovaccination pourrait contribuer, au long cours, à la réduction des infections graves dues à la coqueluche chez l'enfant de moins de 12 mois. Aucun vaccin entier n'est toutefois disponible au Canada à l'heure actuelle. Le CIQ recommande que des initiatives soient menées pour favoriser la disponibilité d'un vaccin entier au Canada. Le développement d'un nouveau vaccin plus efficace et offrant une protection plus durable doit aussi demeurer une priorité.

Résumé

Contexte

Au Québec, comme dans d'autres pays, le programme de vaccination contre la coqueluche comprend plusieurs doses de vaccin acellulaire (sept) administrées de l'enfance à l'âge adulte. Ce type de vaccin a été introduit au Québec en 1998. Malgré le nombre élevé de doses de vaccin recommandées, une recrudescence de la circulation de la coqueluche a été notée dans un certain nombre de pays (ex. : États-Unis, Australie, Royaume-Uni) au cours des dernières années. Plusieurs études ont démontré que la durée de protection conférée par le vaccin acellulaire contre la coqueluche est plus courte que ce qui était espéré, ce qui a pu contribuer à cette recrudescence. De plus, il ressort que ce vaccin a une capacité limitée à réduire la transmission de l'infection et à offrir une immunité de groupe (ex. : protection des jeunes enfants à la suite de la vaccination des adultes). En parallèle, de nouvelles données sont devenues disponibles sur certaines stratégies de vaccination contre la coqueluche non implantées au Québec.

Ce nouveau contexte amène plusieurs questionnements en lien avec le programme de vaccination contre la coqueluche : pertinence d'une primovaccination à 2, 4 et 12 mois de vie (calendrier 2 + 1) plutôt qu'à 2, 4, 6 et 18 mois de vie (calendrier 3 + 1), impact du rappel à l'adolescence et du rappel à l'âge adulte, pertinence de la vaccination systématique des femmes enceintes, etc. Par ailleurs, le fait d'ajouter, retirer ou modifier une dose de vaccin contre la coqueluche peut avoir un impact sur d'autres composantes du Programme québécois d'immunisation. Il est donc difficile de traiter ces questions de manière isolée.

Les nouvelles données scientifiques disponibles et les enjeux qu'elles soulèvent invitent à procéder, dans un contexte québécois, à une réflexion globale sur les objectifs du programme de lutte contre la coqueluche de même que sur la stratégie optimale de vaccination contre cette infection. Dans sa lettre du 14 mars 2017, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de procéder à une évaluation globale du programme de vaccination contre la coqueluche au Québec, afin de proposer l'objectif principal à poursuivre et les stratégies optimales pour l'atteindre.

Épidémiologie de la coqueluche au Québec

Au Québec, on n'observe pas de résurgence de la coqueluche depuis le début des années 2000 (stabilité du nombre de cas hospitalisés). Les conséquences de la coqueluche sont plus importantes chez les nourrissons. Entre 2014 et 2016, les deux tiers des hospitalisations (moyenne annuelle de 39) et la presque totalité des admissions aux soins intensifs (moyenne annuelle de 7) sont survenues chez les enfants de moins de six mois.

Objectifs sanitaires à poursuivre

Les données épidémiologiques de même que celles sur la courte durée d'efficacité du vaccin acellulaire impliquent une révision de nos objectifs sanitaires. Les membres du CIQ ont convenu que l'objectif principal du programme québécois de vaccination contre la coqueluche devait être la réduction des infections graves chez les enfants de moins de 12 mois.

Révision du programme de vaccination contre la coqueluche

Série initiale de vaccination chez l'enfant

Récemment, un calendrier de type 2 + 1 avec le vaccin Infanrix hexa (DCaT-HB-VPI-Hib) a été homologué au Canada. À cela s'ajoute une situation mondiale où une pénurie de vaccins acellulaires contre la coqueluche est parfois observée. Un avis du CIQ publié en 2016 a mentionné que l'adoption d'un calendrier 2 + 1 serait une option acceptable en situation de pénurie, mais qu'une analyse des données d'efficacité pour la composante coqueluche devrait être réalisée avant d'adopter un tel changement.

Les données sur l'efficacité comparative des calendriers 3 + 1 (doses données à 2, 4, 6 et 18 mois de vie) et 2 + 1 (doses données à 2, 4 et 12 mois de vie) sont relativement peu nombreuses et s'appuient sur des devis peu robustes, mais sont dans l'ensemble rassurantes. Il est possible qu'un calendrier 3 + 1 permette, par rapport à un calendrier 2 + 1, une faible réduction additionnelle de l'incidence de la coqueluche entre l'âge de 6 et 12-18 mois spécifiquement, mais ceci ne peut pas être confirmé à partir des données disponibles. Avec l'adoption d'un calendrier 2 + 1, le retrait de la troisième dose de vaccin donnée à 6 mois de vie éviterait réactions indésirables mineures et réduirait les coûts du programme d'immunisation. Avec le calendrier 3 + 1 actuel, il faut vacciner environ 60 000 et 700 000 enfants pour prévenir une hospitalisation et une admission aux soins intensifs, respectivement, pour des coûts de ~2 000 000 \$ et ~24 000 000 \$ par hospitalisation et admission aux soins intensifs évitées, respectivement.

Rappel à l'entrée scolaire

La durée d'efficacité de la dose de rappel à l'entrée scolaire est limitée et ne permet pas de contrôler la coqueluche jusqu'au rappel donné aux adolescents. Il est probable que cette dose permette une certaine réduction de l'incidence de l'infection chez les jeunes enfants plus vulnérables (protection indirecte). Peu de données récentes sont disponibles sur le coût-efficacité de ce rappel, mais le retrait de la composante coqueluche à 4-6 ans ne réduirait pas le coût global du Programme québécois d'immunisation : un rappel de vaccin de type dT-VPI demeurerait nécessaire à l'entrée scolaire et celui-ci n'est pas moins coûteux que le vaccin dcaT-VPI actuel.

Rappel à l'adolescence

La vaccination des adolescents peut prévenir la coqueluche chez ces derniers pendant une courte durée, mais ne semble pas associée à une réduction de l'incidence chez le jeune enfant. La circulation importante de l'infection avant cette dose de rappel limite son utilité. Le retrait de la composante coqueluche du rappel adolescent (utilisation du dT) aurait probablement peu d'impact sur le coût global du Programme québécois d'immunisation. Un enjeu théorique lié à cette dose de rappel est la crainte de retarder l'âge de l'infection et d'augmenter l'incidence de la coqueluche chez les femmes en âge de procréer.

Rappel adulte

Comme pour la dose de rappel donnée aux adolescents, la durée d'efficacité du rappel adulte n'est de quelques années seulement et ne permet pas de limiter le fardeau de la coqueluche pour les groupes d'âge plus vulnérables. L'utilisation d'un rappel du vaccin contre la coqueluche chez l'adulte, autre que chez la femme enceinte, semble donc comporter peu de bénéfices. Notamment, elle ne permet pas de répondre à l'objectif de réduction des cas sévères de coqueluche chez les enfants de moins d'un an. Par ailleurs, le coût-efficacité de cette stratégie dépasse largement les seuils normalement établis.

Vaccination des femmes enceintes

La vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse n'est pas implantée au Québec, mais elle est recommandée dans un nombre croissant de pays pour réduire l'incidence de cette infection chez les enfants de moins de trois mois. Son efficacité est d'environ 90 % pour la prévention des hospitalisations et de 95 % pour la prévention des décès dus à la coqueluche chez les ≤ 3 mois. Cette stratégie permettrait de prévenir une proportion importante des cas de coqueluche sévères chez les enfants de moins de 12 mois, ce qui concorde bien avec les objectifs retenus par le CIQ. Des questions demeurent cependant à propos de l'interférence potentielle de cette vaccination avec l'efficacité de la primovaccination chez l'enfant de même que sur son innocuité pour la mère et le nouveau-né. De plus, il faut rappeler que le nombre limité de cas sévères de coqueluche observés au Québec fait en sorte que le coût par année de vie sauvée est supérieur aux seuils de coût-efficacité généralement établis. Finalement, dans le contexte québécois actuel, il serait difficile d'intégrer une telle stratégie aux suivis de grossesse déjà prévus. En somme, la vaccination de la femme enceinte offre des bénéfices certains, mais l'investissement nécessaire par événement prévenu est élevé.

Utilisation du vaccin entier contre la coqueluche

L'utilisation du vaccin entier s'inscrirait dans un objectif de réduire à long terme l'incidence de la coqueluche dans tous les groupes d'âge par une efficacité plus durable et un effet indirect significatif sur la transmission de l'infection. À moyen terme, elle pourrait réduire le fardeau de la coqueluche chez les enfants les plus vulnérables (moins de 12 mois de vie). L'acceptabilité pour les professionnels de la santé et les parents d'utiliser un vaccin entier plus réactogène reste cependant à démontrer. Pour le moment, aucun vaccin entier n'est disponible au Canada.

Conclusion et recommandations

- Dans une optique d'optimisation du calendrier de vaccination québécois, le CIQ considère qu'une primovaccination de type 2 + 1 (doses données à 2, 4 et 12 mois de vie) avec le vaccin DCaT-VPI-Hib+/-HB pourrait être utilisée chez les enfants au Québec. Avant de procéder à une telle modification, il sera toutefois important de déterminer la faisabilité de déplacer la dose de rappel de DCaT-VPI-Hib+/-HB de l'âge de 18 mois vers l'âge de 12 mois.
- La dose de rappel donnée à l'entrée scolaire a possiblement un impact sur la protection des enfants de moins de 12 mois (par réduction de la transmission), ce qui contribuerait à l'objectif sanitaire fixé. Les rappels de vaccins donnés à l'adolescence et à l'âge adulte ne semblent pas réduire, de façon indirecte, l'incidence de la coqueluche chez les jeunes enfants. Leur impact sur le fardeau de la coqueluche reste très limité. Le devancement de la dose de rappel donnée à l'âge de 14-16 ans vers l'âge de 11 ans est peu susceptible de répondre davantage à l'objectif sanitaire fixé. Le CIQ recommande donc de retirer du Programme québécois d'immunisation les doses de rappel contre la coqueluche chez les adolescents et les adultes. Le CIQ considère qu'autant les vaccins dT et dcaT pourraient être utilisés lors de la mise à jour de la vaccination chez les adolescents (14-16 ans).
- Le CIQ considère que la vaccination systématique contre la coqueluche chez les femmes enceintes devrait être envisagée. Son implantation, combinée à la réduction du nombre de rappels et à la simplification de la primovaccination (calendrier 2 + 1), permettrait de prévenir une proportion élevée des cas sévères de coqueluche au Québec tout en réduisant les coûts associés à ce programme de vaccination. Prise isolément, la vaccination de la femme enceinte ne répond pas aux critères de coût-utilité généralement établis, mais cette stratégie pourrait devenir coût-efficace si une résurgence de la coqueluche était observée au Québec. Il reste cependant impossible de savoir si une telle résurgence sera observée et, si oui, à quel moment elle pourrait survenir.

- Finalement, la réintroduction d'une dose de vaccin entier contre la coqueluche lors de la primovaccination pourrait contribuer, au long cours, à la réduction des infections graves dues à la coqueluche chez l'enfant de moins de 12 mois. Aucun vaccin entier n'est toutefois disponible au Canada à l'heure actuelle. Le CIQ recommande que des initiatives soient menées pour favoriser la disponibilité d'un vaccin entier au Canada. Le développement d'un nouveau vaccin plus efficace et offrant une protection plus durable doit aussi demeurer une priorité.

1 Contexte

Au Québec, comme dans d'autres pays, le programme de vaccination contre la coqueluche comprend plusieurs doses de vaccin acellulaire administrées de l'enfance à l'âge adulte. Ce vaccin a été introduit au Québec en 1998 après avoir démontré une efficacité d'environ 85 % (primovaccination). Le programme comprenait cinq doses à 2, 4, 6 et 18 mois de vie ainsi qu'à l'âge de 4 à 6 ans. Comme les données épidémiologiques montraient que la coqueluche touchait aussi les adolescents, le programme a été élargi en 2004 pour inclure une dose supplémentaire donnée aux adolescents de 3^e secondaire. Les adultes étant aussi touchés et pouvant servir de réservoir infectant les jeunes enfants, une dose de vaccin a également été recommandée chez ces derniers en 2004.

Malgré ce nombre toujours plus grand de doses de vaccin, une recrudescence de la circulation de la coqueluche a été notée dans un certain nombre de pays (ex. : États-Unis, Australie et Royaume-Uni) au cours des dernières années. Plusieurs études ont démontré que la durée de protection conférée par le vaccin acellulaire contre la coqueluche est plus courte que ce qui était espéré, ce qui a pu contribuer à cette recrudescence. De plus, il ressort que ce vaccin a une capacité limitée à réduire la transmission de l'infection et à offrir une immunité de groupe (ex. : protection des jeunes enfants à la suite de la vaccination des adultes). En parallèle, de nouvelles données sont devenues disponibles sur certaines stratégies de vaccination contre la coqueluche non implantées au Québec, notamment l'immunisation des femmes enceintes et l'utilisation de deux doses plutôt que trois pour la primovaccination.

Ce nouveau contexte amène plusieurs questionnements en lien avec le programme de vaccination contre la coqueluche : pertinence d'une primovaccination à 2, 4 et 12 mois de vie (calendrier 2 + 1) plutôt qu'à 2, 4, 6 et 18 mois de vie (calendrier 3 + 1), impact du rappel à l'adolescence et du rappel à l'âge adulte, pertinence de la vaccination systématique des femmes enceintes, etc. Par ailleurs, le fait d'ajouter, retirer ou modifier une dose de vaccin contre la coqueluche peut avoir un impact sur d'autres composantes du Programme québécois d'immunisation. Il est donc difficile de traiter ces questions de manière isolée.

En 2015, un groupe de travail du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) s'est penché sur la question de la vaccination systématique des femmes enceintes contre la coqueluche. Le groupe avait alors décrit la morbidité associée à cette infection et étudié les différentes stratégies de vaccination visant à réduire cette morbidité chez les jeunes enfants, incluant la vaccination maternelle. À la suite de ces travaux, le CIQ avait conclu qu'il n'y avait pas suffisamment d'éléments pour recommander la vaccination systématique de toutes les femmes enceintes, mais qu'une révision des données disponibles devrait être faite d'ici deux ans.

Les nouvelles données scientifiques disponibles et les enjeux qu'elles soulèvent invitent à procéder, dans un contexte québécois, à une réflexion globale sur les objectifs du programme de lutte contre la coqueluche de même que sur la stratégie optimale de vaccination contre cette infection(1). Dans sa lettre du 14 mars 2017, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au CIQ de procéder à une évaluation globale du programme de vaccination contre la coqueluche au Québec, afin de proposer l'objectif principal à poursuivre et les stratégies optimales pour l'atteindre.

Le présent avis inclut une mise à jour du fardeau de la coqueluche au Québec(2), puis une description des objectifs sanitaires à poursuivre. Une analyse des composantes actuelles ou prometteuses du programme de vaccination contre la coqueluche est ensuite décrite (primovaccination, rappel de l'entrée scolaire, rappel adolescent, rappel adulte, vaccination des femmes enceintes, utilisation d'un vaccin entier). Des pistes de recherches et les recommandations du CIQ sont finalement émises.

2 Mise à jour de l'épidémiologie de la coqueluche au Québec

2.1 Méthodologie

La méthodologie utilisée a été décrite précédemment(2). Brièvement, les cas confirmés et probables de coqueluche (cas déclarés) du fichier commun dépersonnalisé du registre central des maladies à déclaration obligatoire (MADO) ont été décrits. Des statistiques descriptives ont été effectuées pour les années 1983-2016, avec une attention particulière sur la période 2000-2016. Les données de la période 2000-2016 proviennent d'une extraction du système MADO faite le 19 mai 2017. Les dénominateurs populationnels utilisés proviennent du service du développement de l'information du MSSS. Lorsque pertinent, le taux d'incidence a été ajusté pour l'âge en utilisant la méthode de standardisation directe.

La banque de données Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED-ÉCHO) contient quant à elle des données sur chaque hospitalisation dans un hôpital de soins de courte durée au Québec. Des statistiques descriptives sur les hospitalisations pour coqueluche ont été effectuées pour la période 1983-2016, avec une attention particulière sur la période 2000-2016. Les données de la période 2000-2016 proviennent d'une extraction du système MED-ÉCHO faite le 27 octobre 2017. Un cas était retenu lorsque la coqueluche était le diagnostic principal d'hospitalisation ou faisait partie des deux premiers diagnostics secondaires.

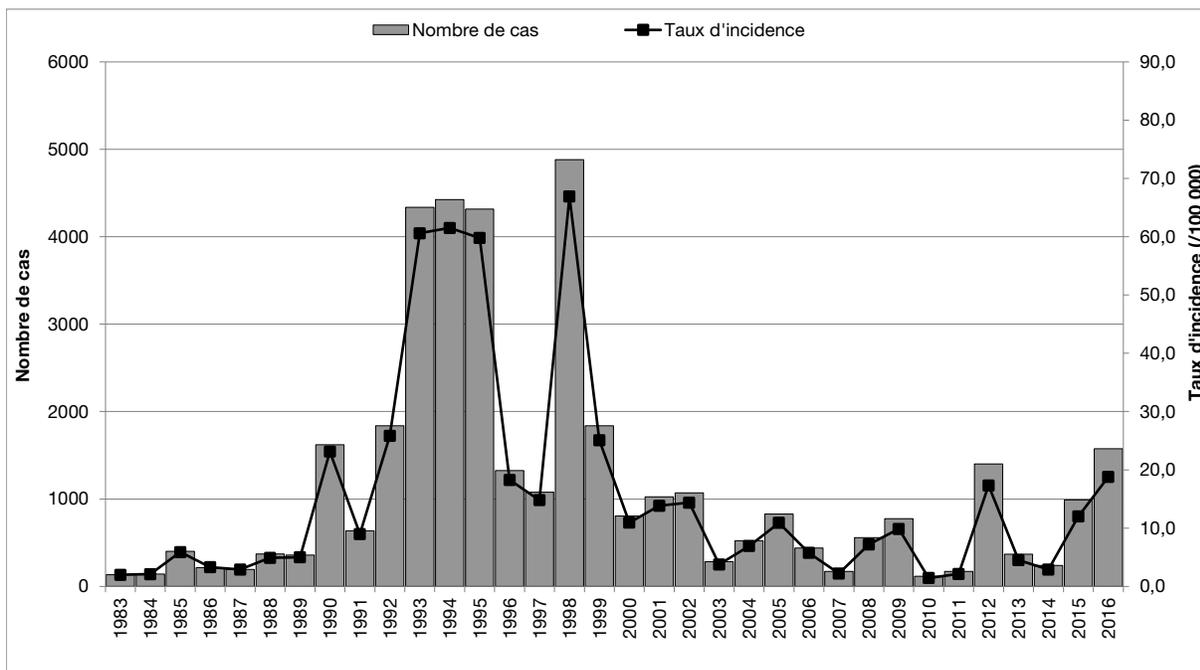
Trois fichiers au Québec décrivent les décès associés à la coqueluche : le fichier des décès, le fichier MED-ÉCHO et le fichier MADO. Une description des décès pour les périodes 2000-2016 (MADO et MED-ÉCHO) et 2000-2015 (fichier des décès) a été faite à partir des trois sources de données. Pour le fichier des décès, la cause initiale de décès a été retenue.

Finalement, les résultats des analyses de laboratoire par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la coqueluche produites entre 2000 et 2016 au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine ont été étudiés. Ce centre effectuait la presque totalité des analyses de la province jusqu'en 2015 (un seul autre centre hospitalier de moindre taille offrait ce test). À partir de l'automne 2015, d'autres centres hospitaliers ont commencé à utiliser ce test à la suite d'une demande ministérielle. Le nombre de tests positifs de même que la proportion des tests positifs ont été décrits.

2.2 Résultats

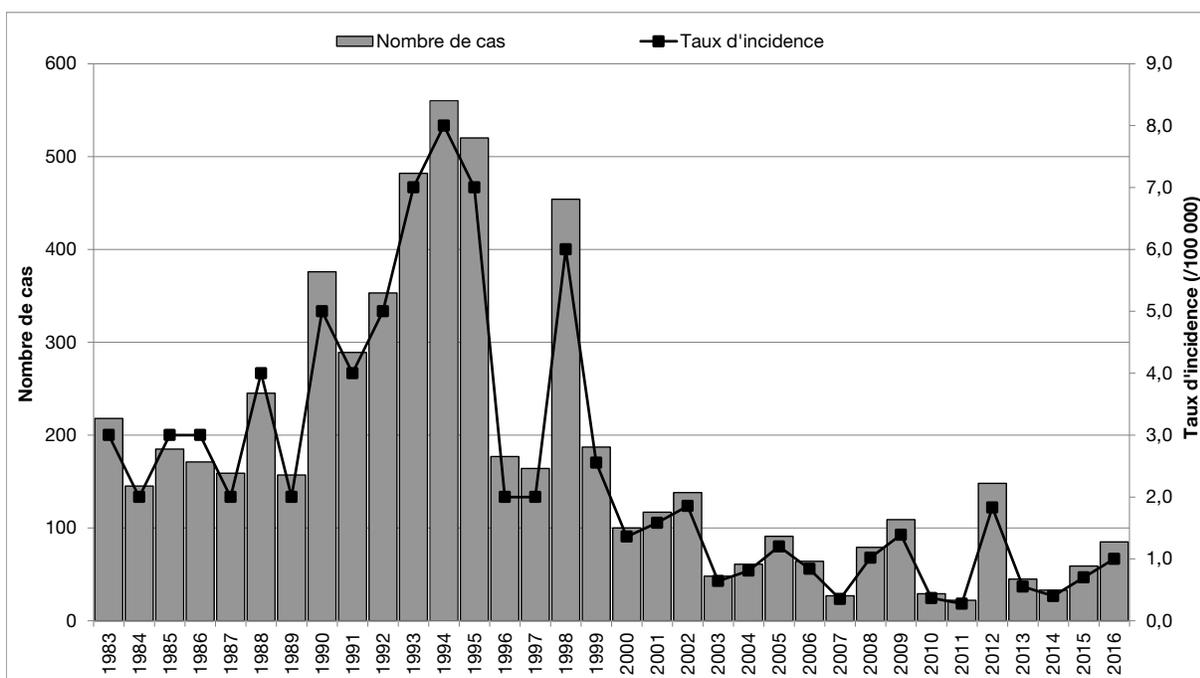
Les figures 1 et 2 montrent le nombre de cas de coqueluche déclarés au système MADO et ceux qui ont été hospitalisés depuis 1983 au Québec selon MED-ÉCHO. On note la recrudescence du nombre de cas pendant les années 1990 à la suite de l'introduction d'un vaccin entier peu efficace(3). Le nombre annuel de cas déclarés a par la suite chuté avec l'introduction d'un vaccin acellulaire contre la coqueluche en 1998. Une hausse du nombre de cas a été observée en 2012 (1 401 cas déclarés et 148 cas hospitalisés) et en 2016 (1 575 cas déclarés et 85 cas hospitalisés), mais ces nombres sont restés loin des pics des épidémies des années 1990.

Figure 1 Nombre annuel de cas de coqueluche déclarés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2016



Source : fichier MADO.

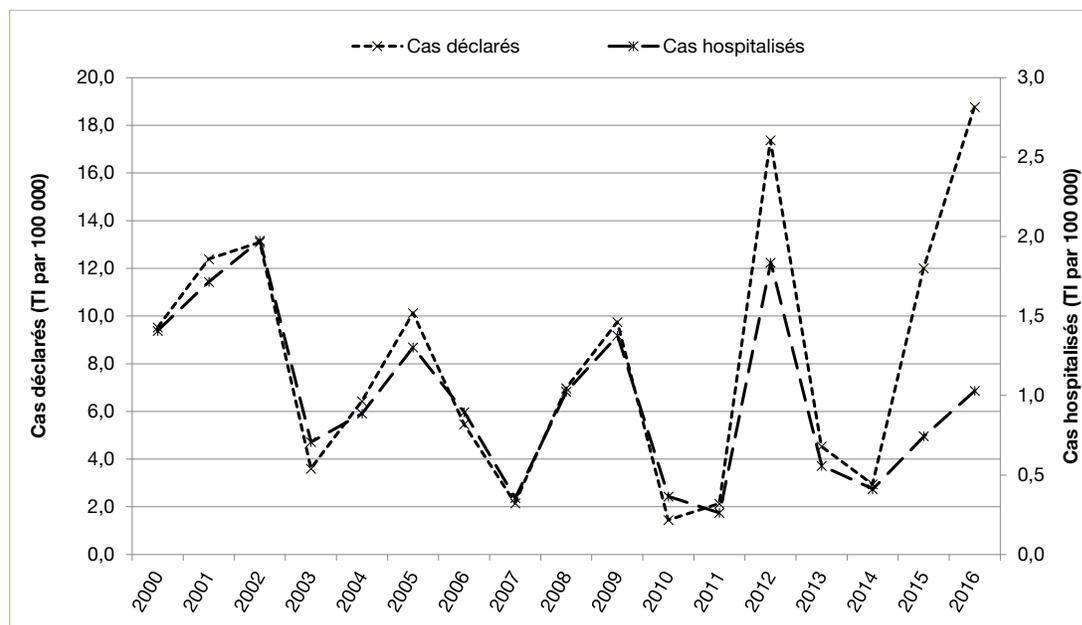
Figure 2 Nombre annuel de cas de coqueluche hospitalisés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2016



Source : fichier MED-ÉCHO.

Entre 2000 et 2016, la coqueluche a circulé de façon endémique au Québec avec des cycles épidémiques de trois à quatre ans. Les données sur les cas déclarés montrent une hausse du taux d'incidence pour les périodes 2011-2013 (8,0/100 000 p.-a) et 2014-2016 (11,3/100 000 p.-a) par rapport aux deux périodes précédentes (2003-2006, 6,9/100 000 p.-a; 2007-2010, 5,2/100 000 p.-a). Par contre, le taux d'incidence d'hospitalisation n'indique pas de tendance à la hausse (2003-2006, 0,87/100 000 p.-a; 2007-2010, 0,78/100 000 p.-a; 2011-2013, 0,88/100 000 p.-a; 2014-2016, 0,71/100 000 p.-a) (figure 3).

Figure 3 Taux d'incidence annuel standardisé de cas de coqueluche déclarés et hospitalisés, Québec, 2000-2016

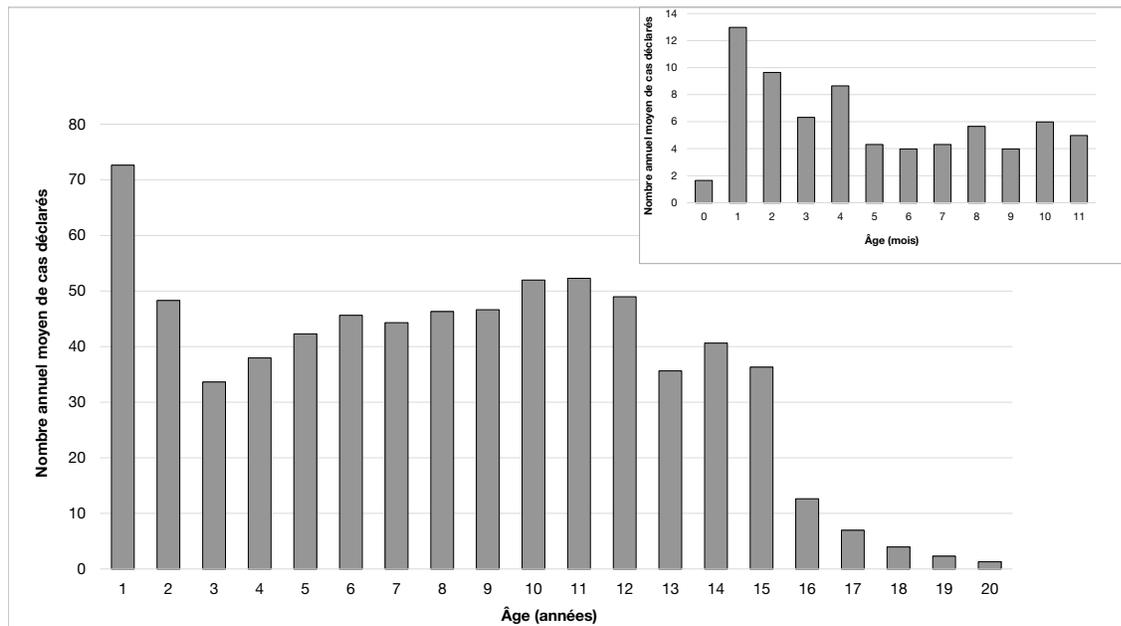


Sources : fichiers MADDO et MED-ÉCHO.

Le taux d'incidence des cas déclarés de coqueluche variait de façon importante selon la région sociosanitaire. Entre 2014 et 2016, les trois régions avec les taux d'incidence les plus élevés étaient la Mauricie-et-Centre-du-Québec (44,1/100 000 p.-a), les Laurentides (28,7/100 000 p.-a) et Lanaudière (26,5/100 000 p.-a).

Toujours entre 2014 et 2016, le nombre annuel moyen de cas déclarés de coqueluche était le plus élevé chez les enfants d'un mois de vie, suivi d'une baisse progressive du nombre de cas jusqu'à l'âge de cinq mois (figure 4). Le nombre de cas déclarés montrait par la suite une légère tendance à la hausse jusqu'à l'âge de 10 ans, puis diminuait progressivement. Ce profil était similaire pour les périodes précédentes (2000-2002, 2003-2006, 2007-2010 et 2011-2013).

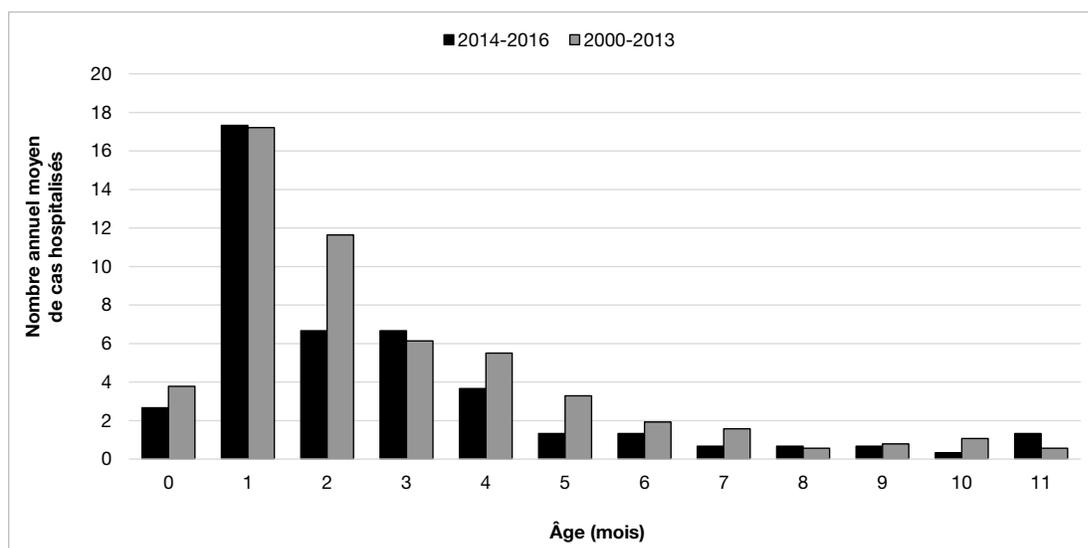
Figure 4 Nombre annuel moyen de cas de coqueluche déclarés selon l'âge (0-11 mois et 0-19 ans), Québec, 2014-2016



Source : fichier MADO.

En ce qui concerne le taux d'hospitalisation pour la coqueluche, il était le plus élevé chez les moins de deux mois (134/100 000 p.-a) et diminuait rapidement avec l'âge (2-3 mois, 93/100 000 p.-a; 4-5 mois, 34/100 000 p.-a; 6-11 mois, 11/100 000 p.-a; 1-4 ans, 2/100 000 p.-a). Les taux d'incidence d'hospitalisation lors de la période 2014-2016 étaient semblables à ceux des périodes précédentes. Le nombre annuel moyen d'hospitalisations était maximal chez les enfants d'un mois de vie, ce nombre diminuant rapidement par la suite (figure 5).

Figure 5 Nombre annuel moyen d'enfants de moins d'un an hospitalisés pour la coqueluche, par mois d'âge, Québec, 2000-2016



Source : fichier MED-ÉCHO.

De 2014 à 2016, une moyenne annuelle de 59 personnes a été hospitalisée pour la coqueluche au Québec (tableau 1). Cela est inférieur à la moyenne annuelle pour la période 2000-2013 (77 personnes). Les deux tiers (66 %) des cas hospitalisés avaient moins de six mois. La durée moyenne d'hospitalisation était de neuf jours pour les moins de 2 mois, de six jours pour les 2-3 mois et de quatre jours pour le reste des cas. Toujours de 2014 à 2016, une moyenne de 8 personnes ont été admises annuellement aux soins intensifs pour coqueluche avec près du deux tiers des cas chez les moins de 2 mois (61 %). Ce nombre était semblable à celui de la période 2000-2013 (7 personnes). Au total, 24 % des cas de coqueluche hospitalisés de moins de 2 mois ont nécessité une admission aux soins intensifs, alors que cette proportion était de 8 % dans les autres groupes d'âge ($p < 0,001$).

Tableau 1 Nombre annuel moyen de personnes hospitalisées et admises aux soins intensifs pour coqueluche, par groupe d'âge et période, Québec, 2000-2016

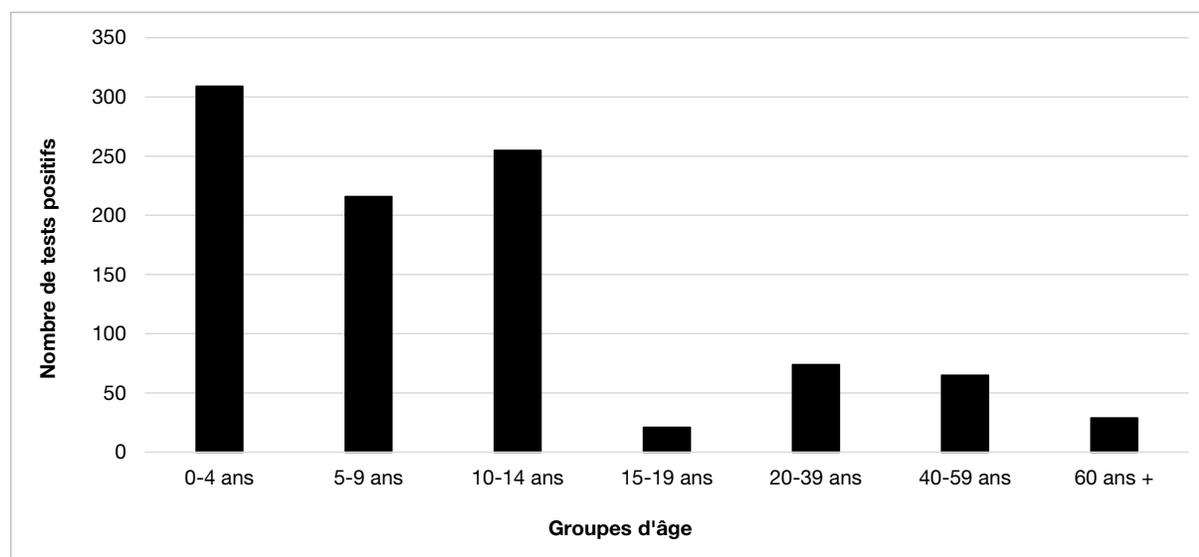
Période	2014-2016		2000-2013	
	Nombre annuel moyen de cas hospitalisés (%)	Nombre annuel moyen de cas admis aux soins intensifs (%)	Nombre annuel moyen de cas hospitalisés (%)	Nombre annuel moyen de cas admis aux soins intensifs (%)
< 2 mois	20 (34 %)	4,7 (61 %)	21 (27 %)	3,5 (49 %)
2-3 mois	14 (24 %)	2,0 (26 %)	18 (23 %)	1,6 (23 %)
4-5 mois	5 (8 %)	0,3 (4 %)	9 (12 %)	0,5 (7 %)
6-11 mois	5 (8 %)	0,3 (4 %)	7 (9 %)	0,6 (8 %)
1-4 ans	6 (10 %)	0,3 (4 %)	11 (14 %)	0,4 (6 %)
≥ 5 ans	10 (17 %)	0,0 (0 %)	12 (16 %)	0,4 (6 %)
Total	59 (100 %)	7,7 (100 %)	77 (100 %)	7,1 (100 %)

Source : fichier MED-ÉCHO.

En combinant les données des fichiers MADDO, MED-ÉCHO et du fichier des décès, un total de quatre décès dus à la coqueluche a été rapporté sur une période de 17 ans (2000 à 2016), soit une moyenne d'environ un décès par 4 ans. Un décès est survenu en 2005, un en 2008 et deux en 2014. Tous étaient des enfants de moins de trois mois. Aucun antécédent médical n'a été rapporté chez ces quatre enfants.

La proportion de TAAN positifs pour coqueluche au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine a été relativement stable depuis 2000 (2000-2006, 14 %; 2007-2010, 18 %, 2011-2013, 14 %, 2014-2016, 13 %). Cela suggère une absence de résurgence de l'infection durant cette période. En ce qui concerne le nombre de résultats positifs par groupe d'âge (période 2014-2016 uniquement), il était le plus élevé chez les 0-4 ans ($n = 309$). Un nombre élevé de tests positifs a aussi été retrouvé chez les 10-14 ans et les 5-9 ans ($n = 255$ et $n = 216$ respectivement; figure 6). Ces tendances étaient semblables pour les périodes 2000-2006, 2007-2010 et 2011-2013.

Figure 6 Nombre de tests d'amplification des acides nucléiques positifs pour coqueluche, par groupe d'âge, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 2014-2016¹



Source : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine.

2.3 Discussion

Cette mise à jour épidémiologique pour le Québec montre, malgré la persistance de l'activité cyclique de la coqueluche, une stabilité de l'incidence des hospitalisations dues à cette infection depuis 2000. Cela contraste avec d'autres pays développés où une résurgence a été notée depuis 2010 environ. Malgré une augmentation progressive de 2014 à 2016, le taux d'hospitalisation au Québec en 2016 était inférieur à celui de 2000, 2001, 2002, 2005, 2008, 2009 et 2012. De plus, les données préliminaires suggèrent une légère diminution de l'incidence en 2017. Contrairement aux données d'hospitalisation, les données sur les cas déclarés montrent une augmentation de l'incidence depuis 2012. Une certaine proportion de cette augmentation pourrait être liée à l'utilisation croissante du TAAN, un test sensible qui facilite le diagnostic de l'infection, notamment chez les personnes moins sévèrement atteintes(4). Dans d'autres régions comme l'Alberta, on a aussi observé une augmentation du nombre de cas déclarés, mais une certaine stabilité chez les cas de moins d'un an souvent hospitalisés(5).

Dans plusieurs pays qui utilisaient un vaccin entier très efficace, le passage à un vaccin acellulaire moins efficace et offrant une protection moins durable a pu engendrer une résurgence de l'infection(6). Par contre, au Canada, le vaccin entier administré entre 1984 et 1997 avait une efficacité faible et a été associé à une circulation élevée de la coqueluche. Il est possible que l'augmentation de la circulation dans les années 1990 ait créé une immunité de groupe qui puisse expliquer l'absence de résurgence de la coqueluche au Québec et au Canada depuis le début des années 2000(7). Il demeure difficile de déterminer si cette immunité diminuera et si une résurgence sera observée au cours des prochaines années.

¹ Les groupes des 20-39 ans, 40-49 ans et 60 ans + sont plus étendus, ce qui limite la comparabilité de leur nombre de tests positifs avec les autres groupes d'âge.

Les données du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine montrent un nombre important de tests positifs pour la coqueluche chez les enfants d'âge scolaire. Bien que ces données doivent être interprétées avec une grande prudence, elles suggèrent une circulation assez importante de la coqueluche chez ces derniers. Cela concorde avec plusieurs études qui ont conclu à une durée d'efficacité trop courte du vaccin acellulaire pour protéger durant l'âge scolaire(8). Une étude récente a d'ailleurs montré qu'un facteur de risque important chez les adultes atteints de coqueluche était une histoire de contact avec une personne de 10 à 14 ans(9).

Quelques limites liées aux bases de données utilisées pour le Québec ont déjà été décrites(2). Notamment, il faut rappeler que la grande majorité des cas de coqueluche ne sont pas rapportés aux autorités de santé publique puisqu'ils sont souvent non reconnus, en particulier chez les adultes. Le fichier MADO permet de suivre les tendances dans la circulation de la coqueluche, mais l'incidence est largement sous-estimée. Le taux d'incidence annuelle d'infection symptomatique a récemment été estimé à environ 100/10 000 personnes aux Pays-Bas(10), ce qui était plus de 10 fois supérieur aux données disponibles sur les cas déclarés. Dans une moindre mesure, une sous-estimation des hospitalisations dues à la coqueluche est aussi probable puisque ce diagnostic pourrait être parfois manqué chez les bébés hospitalisés(11).

3 Objectifs sanitaires à poursuivre

Dans le dernier Programme national de santé publique (2003-2012), l'objectif provincial était de réduire l'incidence moyenne annuelle de la coqueluche de 50 % par rapport à la période 1997-2002. Au niveau canadien, lors de la Conférence canadienne de concertation sur la coqueluche en 2002, l'objectif convenu était de réduire la morbidité et la mortalité liées à la coqueluche durant la vie entière. Au Québec, la vaccination des adolescents et des adultes a débuté en 2004 en lien avec cet objectif.

Tel que vu précédemment, les infections graves causées par la coqueluche (hospitalisations, admissions aux soins intensifs et décès) surviennent presque exclusivement chez les enfants de moins d'un an. De plus, les données récentes sur la courte durée d'efficacité du vaccin acellulaire suggèrent qu'il serait difficile, voire impossible d'obtenir une réduction du fardeau de la coqueluche dans tous les groupes d'âge. Pour ces raisons, certains auteurs ont proposé de donner priorité à la protection du jeune enfant(12).

Lors de la réunion du CIQ du 9 septembre 2016, les membres ont convenu que l'objectif principal du programme québécois de vaccination contre la coqueluche devait être la réduction des infections graves chez les enfants de moins de 12 mois.

4 Série initiale de vaccination

Le calendrier initial de vaccination varie substantiellement d'un pays à l'autre. En Amérique du Nord et dans d'autres régions, les trois premières doses sont données à 2, 4 et 6 mois de vie, suivies d'un rappel à l'âge de 12-18 mois (18 mois au Québec). Ce calendrier est aussi appelé « 3 + 1 ». Dans certains pays, on a proposé de raccourcir l'intervalle entre les premières doses de vaccin, afin de favoriser une protection plus précoce. Ainsi, en Allemagne, les trois premières doses du calendrier 3 + 1 sont données à 2, 3 et 4 mois de vie. Un calendrier de type « 3 + 0 », sans rappel donné dans la deuxième année de vie, est aussi utilisé dans quelques pays développés tels le Royaume-Uni et la Nouvelle-Zélande. Finalement, un calendrier avec 2 doses en primovaccination et un rappel autour du premier anniversaire, dit « 2 + 1 », est parfois retenu : 9 pays européens utilisaient un tel calendrier en 2014. La France et la Roumanie offrent le vaccin à 2, 4 et 11 mois de vie. D'autres pays comme le Danemark, la Norvège ou la Suède utilisent une version « allongée » du calendrier 2 + 1 à 3, 5 et 11-12 mois de vie.

Récemment, un calendrier 2 + 1 avec le vaccin Infanrix hexa (DCaT-HB-VPI-Hib) a été homologué au Canada(13). À cela s'ajoute une situation mondiale où une pénurie de vaccins acellulaires contre la coqueluche est parfois observée. Un avis du CIQ publié en 2016 a mentionné que l'adoption d'un calendrier 2 + 1 serait une option acceptable en situation de pénurie, mais qu'une analyse des données d'efficacité et d'immunogénicité pour la composante coqueluche devrait être réalisée avant d'adopter un tel changement(14).

Dans cette section, l'analyse du calendrier 2 + 1 sera faite en se concentrant sur la composante coqueluche. Seules les données reliées au vaccin acellulaire seront présentées, celles portant sur le vaccin entier étant exclues.

4.1 Immunogénicité

Les études d'immunogénicité sur le vaccin acellulaire contre la coqueluche parviennent généralement aux conclusions suivantes :

- Les concentrations d'anticorps sont plus élevées après la 3^e dose du calendrier 3 + 1 qu'après la 2^e dose du calendrier 2 + 1(15,16). Une différence semble persister jusqu'à l'administration de la dose de rappel dans la deuxième année de vie.
- Les concentrations d'anticorps retrouvées après la 4^e dose du calendrier 3 + 1 sont semblables à celles retrouvées après la 3^e dose du calendrier 2 + 1(15,17,18).

Ces données d'immunogénicité ne permettent pas d'estimer l'efficacité clinique des deux calendriers. Pour la coqueluche, il n'existe pas de concentration d'anticorps au-delà de laquelle on considère une personne protégée (corrélat de protection primaire). La différence d'immunogénicité entre les calendriers 2 + 1 et 3 + 1 semble par contre se limiter aux enfants âgés de 6 à 12-18 mois : si une différence d'efficacité clinique existait entre ces calendriers, elle se situerait probablement à l'intérieur de ce groupe d'âge.

L'homologation récente au Canada du vaccin Infanrix hexa sous forme de calendrier 2 + 1 a été accordée en se basant sur les résultats d'un essai clinique randomisé (ECR). Celui-ci comparait l'immunogénicité de l'Infanrix hexa et d'un vaccin heptavalent (Infanrix hexa + méningocoque de type C) donnés à 2, 4 et 12 mois de vie chez 480 enfants(19). Un mois après la deuxième dose et un mois après le rappel de 12 mois, plus de 99 % des participants avaient des anticorps détectables contre

les trois antigènes du vaccin contre la coqueluche (≥ 5 EL.U/mL pour l'anatoxine coquelucheuse, la pertactine et l'hémagglutinine filamenteuse). Les concentrations moyennes géométriques d'anticorps étaient du même ordre que celles retrouvées dans une autre étude utilisant le même vaccin avec un calendrier à 2, 3, 4 et 12-18 mois (tableau 2)(19,20). Par contre, les deux études n'ont pas été réalisées au même moment ni auprès des mêmes populations, ce qui peut entacher leur comparabilité.

Tableau 2 Taux moyens géométriques (TMG) d'anticorps contre la coqueluche dans une étude avec un calendrier 2 + 1(19) et dans une étude avec un calendrier 3 + 1(20)

Antigène	Anatoxine coquelucheuse		Pertactine	
	TMG EL.U/mL (IC95 %)		TMG EL.U/mL (IC95 %)	
Calendrier	2 + 1 : 2-4-12	3 + 1 : 2-3-4-12	2 + 1 : 2-4-12	3 + 1 : 2-3-4-12
Après la primovaccination (dose de 4 mois)	49,3 (45,6 - 53,3)	41,7 (37,4 - 46,4)	74,5 (64,7 - 85,7)	107,4 (93,0 - 124,2)
Avant le rappel de 12 mois	8,3 (7,4 - 9,3)	8,9 (7,7 - 10,2)	11,0 (9,3 - 13,1)	12,7 (10,9 - 14,9)
Après le rappel de 12 mois	86,1 (77,8 - 95,4)	66,3 (58,6 - 75,0)	242,9 (216,1 - 273,1)	319,8 (275,6 - 371,2)

4.2 Efficacité

Les principales données comparant l'efficacité des calendriers 3 + 1 et 2 + 1 sont résumées dans le tableau 3 à la fin de cette section. Elles sont présentées plus en détail dans les paragraphes qui suivent.

L'étude d'Olin et collab.(21) est une des seules qui a comparé directement l'efficacité des calendriers 2 + 1 (3, 5, 12 mois) et 3 + 0 (2, 4, 6 mois). Cet ECR d'importance, réalisé en Suède et incluant plus de 80 000 enfants, portait sur l'efficacité de trois vaccins acellulaires (2, 3 et 5 composantes) par rapport à un vaccin entier. Dans la majorité des territoires, on vaccinait avec un calendrier 2 + 1 (3, 5, 12 mois), mais dans deux territoires (12,5 % des participants), on utilisait un calendrier 3 + 0 (2, 4, 6 mois). La sous-analyse sur l'efficacité selon le type de calendrier doit être considérée comme une étude observationnelle, car les territoires n'étaient pas randomisés à un type de calendrier (la randomisation portait sur le type de vaccin administré). Les auteurs ont analysé l'incidence de coqueluche à partir du moment de l'administration de la première dose jusqu'à une moyenne de 22 mois après l'administration de la 3^e dose. Dans l'étude, un risque plus faible de coqueluche à partir de 11-12 mois de vie (9 mois après la 1^{re} dose) a été rapporté pour le calendrier 2 + 1, avec des résultats statistiquement significatifs pour les vaccins acellulaires à 3 composantes ($n \sim 20\ 000$; RR = 0,55; IC95 % 0,30-0,97) et à 5 composantes ($n \sim 20\ 000$; RR = 0,46; IC95 % 0,22-0,91). Par contre, dans le cadre d'une analyse des données a posteriori, Mueller et collab.(22) ont tenu compte du suivi à partir de la première dose de vaccin reçue. De la première dose jusqu'à l'âge de 11 mois, il y avait une tendance à une meilleure protection avec le calendrier 3 + 0 (ex. : vaccin à 3 composantes : $n \sim 20\ 000$; RR = 0,58; IC95 % 0,18-1,42; DR = 1,62/1 000 personnes-mois), mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Une limite importante de l'étude était que l'incidence de base de la coqueluche était plus élevée dans les régions où un calendrier 2 + 1 était utilisé; ceci n'a pas été ajusté dans les analyses (aucun ajustement pour de potentiels biais de confusion). De plus, le suivi débutait plus tardivement pour les enfants avec un calendrier 2 + 1 (cas survenus dans le 3^e mois de vie non tenus en compte).

Certains auteurs ont comparé l'efficacité vaccinale (EV) d'une primovaccination avec 2 et 3 doses en utilisant le plus souvent un devis cas-témoins. Les différences d'efficacité retrouvées chez les enfants âgés entre 6 et 12 mois étaient faibles (EV inférieure de 1 à 4 points de pourcentage avec une primovaccination à 2 doses). Quinn et collab.(23) ont estimé l'EV de 2 et 3 doses chez des enfants de 6 à 11 mois en Australie pendant la période 2005-2009. Les EV étaient de 81 % (2 doses) et 84 % (3 doses) pour la prévention de tous les cas rapportés. Elles étaient de 81 % (2 doses) et 85 % (3 doses) pour la prévention des hospitalisations dues à la coqueluche (22 % des cas rapportés). Les auteurs ont conclu que la primovaccination avec 2 doses offrait une protection comparable à une primovaccination avec 3 doses pour les enfants de 6 à 11 mois. Cette étude n'a pas pu comparer l'EV de deux et trois doses entre l'âge de 12 et 18 mois. De même, une étude avec un devis semblable à celle de Quinn et collab.(23) et menée par Radke et collab.(24) en Nouvelle-Zélande est arrivée à des conclusions semblables chez les enfants de 5 à 11 mois hospitalisés pour la coqueluche (EV 2 doses = 92 % [IC95 % 84-96 %]; EV 3 doses = 93 % [IC95 % 87-96 %]) (communication personnelle avec Dr Radke).

Une autre étude cas-témoins a été menée par Goldstein et collab.(25) à Philadelphie chez 235 cas de coqueluche survenus entre 2001 et 2013 (enfants de 3 mois à 6 ans). Les auteurs ont identifié une réduction importante du risque de coqueluche après la deuxième dose de vaccin (EV > 80 %), puis une EV qui n'augmentait pas davantage avec les doses subséquentes. La conclusion était identique lorsque seules les données relatives aux enfants de 3 à 11 mois de vie étaient considérées (communication personnelle avec Dr Goldstein).

D'autres études ont présenté des résultats d'efficacité pour 2 ou 3 doses de vaccin acellulaire. Elles concluent généralement que deux ou trois doses de vaccin sont associées à une efficacité élevée. Pour différentes raisons (ex. pas de stratification par groupe d'âge précis), ces études ne permettaient pas d'évaluer directement l'impact potentiel, pour les enfants de 6 à 12-18 mois, du passage d'un calendrier 3 + 1 à un calendrier 2 + 1(17,26-36).

En conclusion, les données qui comparent l'efficacité des calendriers 3 + 1 et 2 + 1 sont relativement peu nombreuses et s'appuient sur des devis peu robustes(22,37). Le calendrier 3 + 1 permet peut-être une réduction additionnelle minimale de l'incidence de la coqueluche avant la dose de rappel (« + 1 »), mais ceci ne peut pas être confirmé à partir des données disponibles.

Tableau 3 Résumé des principales études comparant l'efficacité contre la coqueluche d'une primovaccination à 2 doses et à 3 doses chez les enfants de moins d'un an

Auteur, année, pays	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Olin et collab., 1998, Suède (analyse a posteriori par Mueller, 2015)(21,22)	<ul style="list-style-type: none"> - Étude de cohorte. - Calendrier 2, 4, 6 (3 + 0) vs 3, 5, 12 mois (2 + 1), calendrier dépend de la région. - Suivi pendant 9 mois à partir de la première dose de vaccin reçue (jusqu'à 11 ou 12 mois de vie selon le groupe étudié). 	<p>Vaccin à trois composantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 + 0 : 5 cas / \approx 2 500 enfants - 2 + 1 : 60 cas / \approx 17 500 enfants - RR 3 + 0 = 0,58 (IC95 % 0,18-1,42) <p>Vaccin à cinq composantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 + 0 : 3 cas / \approx 2 500 enfants - 2 + 1 : 47 cas / \approx 7 500 enfants - RR 3 + 0 = 0,45 (IC95 % 0,09-1,41) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de randomisation et pas d'ajustement pour les variables confondantes. - Incidence de base plus élevée dans les territoires avec calendrier 3, 5, 12 mois. - Cas survenant dans les 3 mois de vie non tenus en compte pour le calendrier 3, 5, 12 mois.
Quinn et collab., 2016, Australie(23)	<ul style="list-style-type: none"> - Étude cas-témoins avec appariement pour l'âge et la région. - EV entre 2 et 47 mois selon le nombre de doses reçues incluant une analyse pour les 6-11 mois (calendrier 2, 4, 6 mois). - Période 2005-2009. 	<p>Analyse pour les 6-11 mois :</p> <p>Cas hospitalisés (n = 117, 16 cas vaccinés 2 doses, 59 cas vaccinés 3 doses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EV 2 doses = 81 %; EV 3 doses = 85 % <p>Tous les cas (n = 528, 70 cas vaccinés 2 doses, 295 cas vaccinés 3 doses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EV 2 doses = 81 %; EV 3 doses = 84 % 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'ajustement pour le sexe, le statut socio-économique ou l'ethnicité.
Radke et collab., 2017, Nouvelle-Zélande (incluant communication personnelle avec Dr Radke)(24)	<ul style="list-style-type: none"> - Étude cas-témoins avec appariement pour l'âge et la région. - EV entre 6 semaines et 7 ans selon le nombre de doses reçues incluant une analyse pour les 5-11 mois (calendrier 2, 3, 4 mois). - Période 2006-2013. 	<p>Analyse pour les 5-11 mois :</p> <p>Cas hospitalisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - EV 2 doses = 92 %; EV 3 doses = 93 % <p>Tous les cas</p> <ul style="list-style-type: none"> - EV 2 doses = 83 %; EV 3 doses = 86 % 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustement pour le sexe, le statut socio-économique et l'ethnicité.
Goldstein et collab., 2015, Philadelphie, États-Unis (incluant communication personnelle avec Dr Goldstein)(25)	<ul style="list-style-type: none"> - Étude cas-témoins avec appariement pour l'âge. - EV chez des enfants de 3 mois à 6 ans incluant une analyse pour les 3 à 11 mois spécifiquement - Période 2001-2013. 	<ul style="list-style-type: none"> - 235 cas de coqueluche et 940 témoins - OR = 0,17 après deux doses de vaccin. - Pas de réduction supplémentaire de l'OR à partir de la troisième dose de vaccin chez les 3 mois à 6 ans et chez les 3-11 mois. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustement pour de multiples variables de confusion potentielles.

4.3 Sécurité

L'incidence d'effets secondaires mineurs (ex. : fièvre, rougeur) liés au vaccin acellulaire contre la coqueluche augmente de la première à la troisième dose de vaccin(15), ce qui n'est pas le cas avec le vaccin entier. Pour la fièvre, le nombre de cas par 1 000 enfants augmenterait de 62 à 162 entre la première et la troisième dose(38). Le retrait de la troisième dose de vaccin donnée à 6 mois de vie éviterait un nombre important de réactions indésirables (ex. épisodes de fièvre ou de pleurs prolongés). Il est cependant difficile de quantifier le nombre d'épisodes évités étant donné les incertitudes sur la fréquence de base de cet événement chez les enfants non vaccinés(39,40).

4.4 Résumé des impacts possibles sur les autres maladies infectieuses prévenues par le vaccin

Des questionnements ont été soulevés sur l'impact possible d'un calendrier 2 + 1 sur l'épidémiologie des infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). Au Québec et au Canada, cette infection a été bien contrôlée à la suite de l'introduction en 1988 d'un programme utilisant un vaccin conjugué. Dans certains pays comme l'Angleterre, une résurgence des infections à Hib a été notée malgré la présence d'un programme de vaccination(41). Dans ce pays, la résurgence a été attribuée à l'absence d'une dose de rappel dans la deuxième année de vie (calendrier 3 + 0). La combinaison de la composante Hib avec les composantes DCaT et l'utilisation d'intervalles de seulement 1 mois entre les trois premières doses ont aussi été mises en cause. Un tel rappel a été ajouté et l'infection a été bien contrôlée par la suite. L'utilisation d'un calendrier 2 + 1 qui inclut un rappel durant la deuxième année de vie est jugée adéquate pour le contrôle des infections à Hib(42).

Pour ce qui est du tétanos et de la diphtérie, les concentrations moyennes d'anatoxine sont plus faibles avec une primovaccination comprenant 2 doses plutôt que 3 doses(43), mais la différence semble disparaître à la suite de la dose de rappel donnée dans la deuxième année de vie. L'expérience de pays européens suggère que l'utilisation d'un calendrier 2 + 1 est une option sécuritaire dans les pays développés où les risques de diphtérie et de tétanos sont faibles(44).

Pour la poliomyélite, une infection éliminée des Amériques depuis 1994, il faut administrer au moins trois doses de vaccin selon le PIQ pour assurer une protection adéquate. Le passage à un calendrier 2 + 1 au Québec prévoirait l'administration de 4 doses de vaccin contre cette infection, ce qui serait toujours conforme aux recommandations du PIQ.

Finalement, la vaccination contre l'hépatite B est déjà offerte au Québec sous la forme d'un calendrier 2 + 1 depuis 2013 (2, 4 et 18 mois). Il n'y a pas eu de cas d'hépatite B aiguë rapporté au Québec chez un enfant vacciné depuis cette date. Le passage à un calendrier 2 + 1 pour les autres antigènes n'aurait aucun impact sur la vaccination contre l'hépatite B au Québec.

4.5 Conformité avec d'autres programmes et recommandations

L'Organisation mondiale de la Santé recommande une primovaccination comprenant 3 doses(45). Elle mentionne que tout projet de passage d'un calendrier 3 + 1 à un calendrier 2 + 1 devrait « s'appuyer sur des données et prendre en considération la situation épidémiologique locale et l'impact potentiel sur la coqueluche et le Hib »(45).

Le calendrier 2 + 1 est homologué dans certains pays, en particulier en Europe où il était utilisé dans neuf pays en 2014. En 2016 au Canada, l'Infanrix hexa a été homologué avec un calendrier 2 + 1 pour les enfants nés à terme. Le premier vaccin peut être donné à partir de 6 semaines de vie, il doit y avoir un intervalle d'au moins 1 mois entre les deux premières doses et le rappel devrait être donné entre 11 et 13 mois de vie. L'homologation a été principalement basée sur une étude décrivant l'immunogénicité et la sécurité du vaccin Infanrix hexa administré à 2, 4 et 12 mois de vie(19). Les données disponibles sur l'efficacité du calendrier 2 + 1 n'ont pas été utilisées pour l'homologation.

Un des seuls pays ayant récemment adopté un calendrier 2 + 1 est la France. Le schéma 3 + 1 donné à 2, 3, 4 et 16-18 mois de vie a été ramené en 2013 à un schéma donné à 2, 4 et 11 mois de vie. Le rapport sur le sujet mentionne qu'un tel calendrier amènerait vraisemblablement une protection équivalente à celle d'un calendrier 3 + 1(46). Une évaluation préliminaire de l'impact de ce changement sur l'incidence de la coqueluche a été faite en comparant la période 2010-2012 à la période 2013-2015. Le nombre et la proportion des cas de coqueluche chez les enfants de 5 à 11 mois n'a pas augmenté après le changement de calendrier (2010-2012, 114 cas chez les 5-11 mois [20 % des cas]; 2013-2015, 104 cas chez les 5-11 mois [19 % des cas]) (communication personnelle avec E. Belchior).

4.6 Acceptabilité et faisabilité

Les données d'homologation et les données montrant l'efficacité du calendrier 2 + 1 sont en fonction de doses administrées à 2, 4 et 12 mois de vie. Au Québec, la dose de rappel est actuellement offerte à l'âge de 18 mois. L'adoption d'un calendrier 2 + 1 pourrait impliquer le passage de la dose de rappel de 18 à 12 mois de vie et présenterait des enjeux en ce qui a trait à l'acceptabilité et la faisabilité. Un simple transfert de la dose de rappel du DCaT-HB-VPI-Hib de l'âge de 18 mois à l'âge de 12 mois impliquerait l'administration concomitante de 4 injections à l'âge d'un an (5 si le vaccin contre l'influenza est donné). Même si l'administration de 4 injections ou plus est fréquente dans certains pays comme les États-Unis, cela pourrait influencer l'acceptabilité de la vaccination à l'âge de 12 mois(47). Une option serait de déplacer un autre vaccin prévu à l'âge de 12 mois à un autre moment, mais cela impliquerait des travaux plus globaux sur l'optimisation ou la simplification du calendrier de vaccination de l'enfant.

Une difficulté d'approvisionnement a souvent été observée pour les vaccins comprenant la composante coqueluche. En cas d'adoption d'un calendrier 2 + 1 avec le vaccin Infanrix hexa, une difficulté d'approvisionnement pourrait nécessiter des adaptations significatives au calendrier de vaccination, notamment parce que l'Infanrix hexa est le seul vaccin homologué avec une primovaccination à 2 doses.

4.7 Aspects économiques

Il est difficile de comparer le coût-efficacité du calendrier 2 + 1 et du calendrier 3 + 1 considérant les incertitudes importantes sur leur efficacité comparative. Il est possible que le calendrier 2 + 1 (2, 4 et 12 mois) ait une EV contre la coqueluche légèrement plus faible entre l'âge de 6 et 11 mois et qu'autrement l'efficacité des deux calendriers soit similaire pour l'ensemble des composantes du vaccin DCaT-HB-VPI-Hib. Il faut noter qu'un calendrier 2 + 1 serait certainement moins coûteux, avec des économies annuelles d'environ 3,2 millions \$ à l'échelle de la province.

Une analyse économique sommaire a été faite à partir de cette hypothèse. Une estimation du nombre de personnes à vacciner (NNV) avec le calendrier 3 + 1 pour prévenir un cas (par rapport à un calendrier 2 + 1) a été faite à partir du taux d'hospitalisation et d'admission aux soins intensifs pour la coqueluche chez les enfants de 6 à 11 mois au Québec (fichier MED-ÉCHO). La période 2000-2013 a été considérée. Le NNV pour prévenir un décès n'a pas été estimé, car aucun décès n'a été rapporté chez les 6 à 11 mois entre 2000 et 2013. L'EV du calendrier 3 + 1 a été estimée à 85 % et l'EV du calendrier 2 + 1 a été estimée à 81 % chez les enfants de 6 à 11 mois(23). Le NNV a été défini comme l'inverse de la différence de risque absolu (DRA) liée à l'utilisation d'un calendrier 3 + 1 ($1/DRA$ ou $1/[\text{taux d'incidence} \times \text{efficacité vaccinale}]$). Les cas non vaccinés ou incomplètement vaccinés (40 % des cas dans la base MADO) ont été exclus des calculs de taux d'incidence. Une sous-déclaration de 15 % des hospitalisations et des admissions aux soins intensifs a été considérée (multiplication des taux rapportés par 1,15). En ajoutant le coût d'achat du vaccin, un montant total de 42,80 \$ a été obtenu pour une visite en CLSC et de 23,76 \$ pour une vaccination en clinique médicale(48). En utilisant des données de 2008 situées environ au milieu de la période étudiée, l'hypothèse de base était que 60 % des vaccins étaient administrés en CLSC et 40 % en clinique médicale, avec un coût moyen par visite de 35,18 \$(49). Il faut mentionner que les données plus récentes montrent une proportion plus élevée de vaccins administrés en CLSC (environ 80 %). Des coûts évités de 1 176,90 \$ par journée d'hospitalisation prévenue et de 2 453,10 \$ par journée aux soins intensifs prévenue ont finalement été inclus dans les calculs(50).

Chez les enfants de 6 à 11 mois adéquatement vaccinés contre la coqueluche (EV = 85 %), une moyenne de 4 hospitalisations et de 0,4 admissions aux soins intensifs sont rapportées annuellement au Québec avec un calendrier 3 + 1. En assumant qu'un calendrier 2 + 1 ait une EV de 81 %, ceci pourrait causer environ 1 hospitalisation et 0,1 admission aux soins intensifs de plus annuellement. Il faut alors administrer environ 60 000 doses de vaccin à l'âge de 6 mois pour prévenir une hospitalisation et environ 700 000 doses pour prévenir une admission aux soins intensifs (tableau 4). Cela représente, pour le calendrier 3 + 1, des coûts d'environ 2,1 millions \$ par hospitalisation prévenue et de 24,6 millions \$ par admission aux soins intensifs prévenue par rapport à un calendrier 2 + 1. Ces estimations donnent une idée grossière de l'investissement nécessaire pour réduire le fardeau de la coqueluche chez l'enfant de 6 à 11 mois à l'aide d'un calendrier 3 + 1, mais elles doivent être interprétées avec une grande prudence étant donné les limites inhérentes des études à l'appui, en particulier celles sur l'efficacité comparative des deux calendriers. Ces estimations pourraient différer substantiellement de la réalité.

Tableau 4 Estimation du nombre d'enfants à vacciner à l'âge de 6 mois avec un calendrier 3 + 1 (versus 2 + 1) pour prévenir un cas de coqueluche hospitalisé ou admis aux soins intensifs au Québec, période 2000-2013

Sévérité du cas de coqueluche	NNV	Coût par cas prévenu (60 % des vaccins administrés en CLSC et 40 % des vaccins administrés en clinique médicale)
Hospitalisation	60 061	2 106 123 \$
Admission aux soins intensifs	700 711	24 639 099 \$

CLSC : centre local de services communautaires; NNV : nombre nécessaire à vacciner.

5 Rappel à l'entrée scolaire

Une dose de rappel à l'entrée scolaire est actuellement recommandée chez les enfants de 4-6 ans au Québec. Un produit réduit en antigènes (dcaT-VPI) est utilisé.

5.1 Efficacité

Des études plus anciennes ont noté un impact du rappel à l'entrée scolaire dans les années suivant son introduction(51-54). Dans une revue systématique sur la question, Rodriguez et collab.(55) mentionnent une réduction de 35 % à 55 % de l'incidence de la coqueluche dans les groupes d'âge ciblés, avec une EV d'environ 80 %.

Les données récentes suggèrent toutefois que l'impact du rappel donné à l'entrée scolaire est de courte durée. Les conclusions d'une méta-analyse sont à l'effet que le risque de contracter la coqueluche augmente de 33 % par année à la suite de la réception du vaccin acellulaire, ce qui fait en sorte que seulement 10 % des personnes seraient toujours protégées 8,5 années après leur série initiale de vaccination(8). Dans cette étude, la durée moyenne d'efficacité suivant le rappel scolaire était estimée à 3-4 ans. Cette courte durée d'efficacité serait en partie expliquée par le fait que le vaccin acellulaire stimulerait le système immunitaire différemment du vaccin entier(56).

Une courte durée d'efficacité du vaccin acellulaire a aussi été observée dans le cadre d'une étude cas-témoins menée en Ontario(57). L'âge des cas de coqueluche était varié, mais une proportion importante était âgée entre 7 et 13 ans (34 %). L'EV était de 80 %-84 % dans les trois premières années suivant la dernière dose reçue, diminuait à 62 % après 4-7 ans et à 41 % après plus de 8 ans. De plus, le fait de n'avoir reçu que le vaccin acellulaire comme primovaccination était associé à un risque plus élevé de faire la coqueluche (RC 2,15; IC95 % 1,30-3,57). Il semble donc que la durée d'efficacité du rappel scolaire ne permette pas une protection adéquate jusqu'au rappel donné entre l'âge de 14 et 16 ans au Québec, en particulier depuis que l'immunité des enfants repose entièrement sur un vaccin acellulaire.

5.2 Efficacité indirecte

Skoff et collab.(58) aux États-Unis ont rapporté que la fratrie était devenue, depuis environ 2010, la source la plus fréquente de transmission de la coqueluche aux enfants de moins d'un an (fratrie = 36 % des sources connues, mère = 21 % des sources connues). Dans cette étude, les frères et sœurs en cause avaient en moyenne 8 ans. Winter et collab.(59) ont récemment conclu à un risque plus élevé de coqueluche chez le jeune enfant en présence de frères et sœurs plus âgés. Il a aussi été avancé que la taille importante des ménages expliquait en partie l'incidence plus élevée de coqueluche chez les personnes d'origine hispanique en Oregon(60). Si le vaccin acellulaire a un certain impact sur la transmission de l'infection, le rappel à l'entrée scolaire pourrait donc réduire l'incidence de cas sévères chez le nourrisson.

Il faut toutefois rester prudent à propos de l'impact potentiel de la vaccination des enfants de 4 à 6 ans sur l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons. Les auteurs qui ont analysé l'impact du rappel scolaire sur d'autres groupes d'âge (études écologiques ou de modélisation) n'ont pas pu tirer des conclusions fermes sur cette question(51,52,61). De plus, ces études ont été menées à un moment où le vaccin entier était utilisé pour la primovaccination, ce qui a pu accroître l'impact indirect du rappel acellulaire. Les travaux de Warfel et collab.(62) rappellent le potentiel limité du vaccin acellulaire par rapport au vaccin entier à limiter la transmission de la coqueluche.

Une étude plus récente suggère que le rappel de vaccin acellulaire donné à l'entrée scolaire pourrait avoir un certain impact sur la transmission de l'infection(63). Dans le cadre de l'éclosion de coqueluche en 2012 au Minnesota, les enfants de 5 ans et de 8-10 ans adéquatement vaccinés ont été infectés plus tardivement que les élèves non adéquatement vaccinés, ce qui suggère une certaine protection contre la transmission de l'infection.

5.3 Sécurité

L'administration du rappel du vaccin contre la coqueluche à l'entrée scolaire a été associée à des réactions locales importantes(64). Depuis 2011, le vaccin DCaT-VPI a été remplacé par une formulation réduite en antigènes (dcaT-VPI). Par la suite, le nombre de manifestations cliniques inhabituelles associées à ce rappel et déclarées au Programme de surveillance des effets secondaires possiblement reliés à l'immunisation (ESPRI) est devenu trois fois plus faible(65).

5.4 Aspects économiques

Relativement peu de données sont disponibles sur le coût-efficacité de la dose de rappel avant l'entrée scolaire. Les incertitudes entourant les impacts indirects de ce rappel expliquent en partie les difficultés à se prononcer sur la question. Edmunds et collab.(66) ont étudié le coût-utilité de l'ajout d'un rappel à l'entrée scolaire et à l'adolescence en Angleterre à l'aide d'un modèle dynamique. Une plus grande proportion des simulations suggéraient un coût-utilité < 10 000 £ / année de vie pondérée par sa qualité (QALY) pour le rappel à l'entrée scolaire (50 % vs 35 %), mais le modèle était très sensible à la variation du degré de protection indirecte conférée par le vaccin. Stevenson et collab.(67) ont aussi étudié le coût-utilité du rappel à l'entrée scolaire en Angleterre à l'aide d'un modèle dynamique. Leur estimation du coût par QALY (14 500 £ - 70 000 £ / QALY) était légèrement supérieure à celle d'Edmunds et collab.(66).

De Greef et collab.(68) ont étudié les périodes avant et après l'introduction d'un rappel préscolaire aux Pays-Bas. Ils ont jugé que cet ajout n'était pas coût-efficace avec un coût par QALY entre 24 724 et 43 463 €. Il faut cependant considérer que, dans cette étude et celles menées en Angleterre, l'ensemble du coût du rappel était inclus. Au Québec, le retrait de la composante coqueluche ne permettrait pas de réduire le coût du programme : la vaccination avec le dT-VPI serait toujours requise et celle-ci n'est pas moins coûteuse que celle avec le dcaT-VPI.

5.5 Conformité

Dans une grande majorité de pays développés, une dose de rappel contre la coqueluche à l'entrée scolaire est utilisée. En Europe, c'est seulement en République de Malte qu'un tel rappel n'est pas offert(69).

6 Rappel à l'adolescence

Au Québec, l'utilisation du dcaT a été recommandée aux adolescents et aux adultes à partir de 2004. Cela faisait suite à la conférence canadienne de concertation sur la coqueluche tenue en mai 2002, où des experts avaient décidé que l'objectif du programme de vaccination contre la coqueluche était de réduire la mortalité et la morbidité non seulement chez les nourrissons, mais aussi dans l'ensemble de la population(70). La couverture vaccinale pour cette dose de rappel est élevée (> 80 %).

6.1 Efficacité

La seule étude randomisée sur l'efficacité d'une dose de rappel de vaccin contre la coqueluche donnée à des adolescents et des adultes a montré une EV d'environ 90 %, avec un large intervalle de confiance dû au très petit nombre de cas(71). Par la suite, des études d'EV « terrain » (*effectiveness*) l'ont estimée entre 66 % et 85 %(72,73). Par contre, des travaux récents ont suggéré que ce rappel procurait une protection de courte durée, notamment lorsque la primovaccination s'était faite avec un vaccin acellulaire. La durée d'efficacité du rappel adolescent serait en outre plus courte que celle du rappel à l'entrée scolaire(74).

Dans les études les plus récentes, l'EV variait entre 69 % et 76 % dans la première année suivant la vaccination. Par contre, elle diminuait progressivement et se situait entre 25-68 % après 2-3 ans et entre 9-12 % quatre ans ou plus après la dose de vaccin reçue(74-77). En conséquence, Klein et collab.(75) ont émis des doutes sur la pertinence de vacciner de façon routinière les adolescents avec une dose de vaccin acellulaire.

La coqueluche semble circuler chez les jeunes adolescents malgré la stratégie actuelle de vaccination. Skoff et collab.(78) ont montré, aux États-Unis, une augmentation rapide (plus rapide que pour tous les autres groupes d'âge) de l'incidence de la coqueluche chez les 11-18 ans à partir de 2010 malgré l'introduction d'un rappel à l'âge de 11-12 ans en 2006. Cette observation était compatible avec un effet de cohorte, ces adolescents ayant uniquement reçu des vaccins acellulaires. Les auteurs ont mentionné que l'addition de rappels supplémentaires était peu susceptible d'avoir un impact significatif sur le fardeau de la coqueluche aux États-Unis. Une autre étude récente de Wensley et collab.(9) menée en Angleterre a montré qu'un facteur de risque important de coqueluche chez les personnes de plus de 15 ans était le contact avec de jeunes adolescents de 10-14 ans (correspondant à une période qui précède l'administration de la dose adolescente recommandée au Québec), ce qui suggère une circulation active dans ce groupe d'âge. De façon analogue, lors d'une éclosion de coqueluche en 2012 au Minnesota, Worby et collab.(63) ont identifié que les enfants de 8 à 14 ans étaient le groupe d'âge principalement responsable de la propagation de l'infection.

6.2 Efficacité indirecte

La vaccination contre la coqueluche chez les adolescents pourrait être intéressante si elle protégeait indirectement (immunité de groupe) les nourrissons de moins de trois mois, mais ceci ne semble pas être le cas. Dans les modèles animaux, le vaccin acellulaire est peu efficace pour éliminer la colonisation naso-pharyngée par *B. pertussis*, ce qui permet la transmission de la bactérie malgré la vaccination et limite la capacité à obtenir une protection indirecte(79). Par ailleurs, les travaux de Mossong et collab.(80) et de van Hoek et collab.(81), par l'étude des contacts entre les gens de divers groupes d'âge, ont bien montré que les personnes de 10-19 ans n'ont que très peu de

contacts avec les enfants de moins de 5 ans. Les études sur les sources d'infection coquelucheuse chez le jeune enfant ont finalement conclu que le groupe des 15-19 ans était une source peu fréquente d'infection(68,82,83).

Les études épidémiologiques n'ont pas observé de façon consistante un effet indirect du rappel adolescent sur les groupes d'âge vulnérables(63,84–89). Skoff et collab.(85) ont suggéré que l'utilisation du dcaT aux États-Unis avait réduit l'incidence de l'infection chez les adolescents, mais qu'aucun effet indirect n'avait été observé chez les moins d'un an. Auger et collab.(86) ont quant à eux estimé des taux de coqueluche plus faibles qu'attendu chez les enfants de moins d'un an aux États-Unis à la suite de l'introduction du rappel adolescent. Les auteurs ont attribué la conclusion différente de celle de Skoff et collab.(85) à l'utilisation de périodes temporelles et de sources de données différentes. En Australie, Quinn et collab.(84) ont observé une certaine diminution de l'incidence chez les < 6 mois dans la seule région de l'Australie ayant administré le dcaT à tous les niveaux des écoles secondaires (vaccination de masse) de même qu'aux cohortes subséquentes. Finalement, Worby et collab.(63) ont noté un impact du rappel de l'entrée scolaire sur la transmission de l'infection, mais aucun impact du rappel adolescent n'a été observé. Il faut rappeler que ces études écologiques demeurent sujettes aux biais inhérents à cette méthodologie faible et doivent être interprétées avec prudence. La majorité des experts concluent que la vaccination des adolescents ou des adultes ne serait pas associée à une réduction de l'incidence de la coqueluche chez les jeunes enfants(90–92).

Un dernier enjeu est le risque théorique que la vaccination des adolescents ne fasse que retarder le moment de l'infection coquelucheuse. Le fait de retarder l'infection chez les adultes en âge de procréer pourrait favoriser la transmission de la coqueluche aux nouveau-nés plus vulnérables(81,93,94). Peu de données sont cependant disponibles pour appuyer ou réfuter cette hypothèse.

6.3 Aspects économiques

Les études plus anciennes concluent généralement que la vaccination des adolescents avec le dcaT a un profil de coût-efficacité intéressant(95–99). Ces études comportent toutefois des limites importantes(100) et assumaient généralement une longue durée de protection de même qu'un impact indirect important sur les groupes plus vulnérables. Une revue d'Ortega-Sanchez et collab.(101) a mentionné que les 4 études américaines disponibles concluaient à un profil coût-efficacité favorable(102–105). Cependant, Edmunds et collab.(66) en Angleterre n'ont pas conclu à un profil coût-efficacité favorable pour la vaccination des adolescents malgré l'inclusion d'une certaine protection indirecte pour les enfants de 0-14 ans.

Peu d'études ont estimé le coût-efficacité du rappel adolescent sans considérer d'effet indirect sur les groupes vulnérables. Récemment, Itatani et collab.(106) au Japon ont construit un modèle de Markov et ont conclu à un coût-utilité près du seuil retenu de coût-utilité (5 millions JPY / QALY, soit environ 50 000 \$ CA) en absence d'effet indirect. L'incidence de coqueluche retenue pour les adolescents était de 25/100 000, une valeur plus élevée que les taux déclarés, mais plus faible que dans la majorité des études sur le sujet. Un programme de vaccination dT étant déjà en place, le coût de l'ajout de la composante coqueluche était minime (1,2 fois le coût du dT). L'efficacité du vaccin (85 %) diminuait sur une période de 10 ans. Les résultats étaient fortement influencés par l'incidence estimée de la maladie.

Aux États-Unis, Kamiya et collab.(90) ont réalisé une étude de coût-efficacité sur les doses de rappel avec un modèle statique, une perspective sociétale et en ne considérant pas d'effet indirect potentiel. Les taux d'incidence utilisés étaient basés sur les données du *National Notifiable Diseases Surveillance System*. Un des scénarios était l'ajout d'une dose de dcaT à 16 ans, cinq ans après une dose initiale donnée à 11 ans. La dose était intégrée à une visite existante (vaccin contre le méningocoque), mais le coût associé à la vaccination était élevé (155 \$ US). L'EV diminuait sur une période d'environ 7 ans. L'ajout d'un second dcaT à 16 ans était associé à un coût de 502 206 \$ US par cas évité. Le coût par QALY était de 19,7 millions \$ US. Le coût par QALY dépassait les seuils établis, même en combinant un ensemble d'hypothèses optimistes.

Il faut rappeler qu'au Québec, le rappel contre la coqueluche à l'adolescence s'inscrit dans le programme de vaccination contre le tétanos et la diphtérie. Le retrait de la composante coqueluche (ca) du dcaT réduirait peu le coût du programme, car le vaccin dT serait toujours indiqué.

6.4 Conformité

En Europe, dans un total de 18 pays européens, une dose de rappel a été incluse à l'adolescence, alors que dans 13 pays on n'a pas opté pour cette stratégie(107).

7 Vaccination des adultes

7.1 Efficacité

La vaccination contre la coqueluche chez les adultes a été considérée immunogène, efficace et sécuritaire(71,108). Toutefois, comme pour le rappel adolescent, la durée d'efficacité ne serait que de quelques années seulement et ne permettrait pas de limiter le fardeau de la coqueluche dans d'autres groupes d'âge.

7.2 Aspects économiques

Certaines études plus anciennes ont suggéré que la vaccination unique ou répétée des adultes avec le dcaT pourrait réduire de façon importante le fardeau de la coqueluche en créant une immunité de groupe qui réduirait la fréquence de la maladie chez les nourrissons; elle deviendrait alors coût-efficace(2,99,109–112). Cette stratégie a par contre été jugée moins coût-efficace que l'utilisation d'un rappel adolescent(102,105,110).

L'impact potentiel du rappel adulte reste lié au fardeau de cette infection dans ce groupe d'âge. Au Québec, chez les personnes de 20 ans et plus, une moyenne de 4 hospitalisations dues à la coqueluche a été rapportée annuellement entre 2014 et 2016. Par contre, aucune admission aux soins intensifs ni aucun décès n'a été rapporté durant cette période. Bien que l'incidence exacte de la coqueluche chez les adultes et le coût-efficacité de la vaccination chez ces derniers restent très difficiles à évaluer, il est possible d'avancer qu'un investissement considérable serait nécessaire pour prévenir une infection sévère.

Récemment, Kamiya et collab.(90) aux États-Unis ont réalisé une étude coût-efficacité qui montrait que l'ajout d'une dose de dcaT vers l'âge de 21 ans (10 ans après celle donnée à l'adolescence) coûterait 445 847 \$ US par cas évité, avec un coût par QALY de 26,2 millions \$ US. Ces valeurs dépassent largement les seuils de coût-efficacité établis.

7.3 Faisabilité

Depuis la recommandation en 2003 de vacciner les adultes contre la coqueluche, l'implantation a été difficile avec une couverture vaccinale d'environ 10 % chez les personnes de 18 ans et plus à l'échelle canadienne(111,112). Au Québec, la couverture vaccinale du rappel de dcaT adulte est également sous-optimale et souvent administrée de façon opportuniste au moment de visites aux urgences.

7.4 Conformité

Jusqu'à récemment, dans seulement 7 pays européens un rappel de dcaT à l'âge adulte était recommandé, et dans seulement trois pays plus d'un rappel adulte l'était(107). Aux États-Unis, aucun rappel adulte n'est recommandé si une personne a reçu un dcaT à l'adolescence.

8 Vaccination des femmes enceintes

L'information détaillée sur la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse peut être retrouvée dans l'avis du CIQ publié en 2016(2). La présente section vise à mettre à jour les données présentées dans cet avis.

8.1 Immunogénicité

La vaccination tôt au troisième trimestre permettait un transfert optimal d'anticorps contre la coqueluche au nouveau-né(113). Eberhardt et collab.(114,115) ont suggéré qu'une vaccination plus précoce, soit au deuxième trimestre, permettait aussi un transfert adéquat d'anticorps au nouveau-né. Dans cette étude, les concentrations moyennes géométriques d'anticorps étaient significativement plus élevées chez le nouveau-né à la suite d'une vaccination au 2^e trimestre (anatoxine coquelucheuse [PT] = 57,1 EU/mL; hémagglutinine filamenteuse [FHA] = 284,4 EU/mL) par rapport à une vaccination au 3^e trimestre (PT = 31,1 EU/mL; FHA = 140,2 EU/mL). Des concentrations élevées d'anticorps étaient retrouvées pourvu que la vaccination ait lieu entre la 13^e et la 33^e semaine de grossesse. Ces données ont justifié l'allongement de la période recommandée de vaccination au Royaume-Uni (à partir de 16 semaines au lieu de 28 semaines). Les données d'immunogénicité suggèrent aussi qu'il est préférable que la vaccination se fasse au moins 4 semaines avant l'accouchement(113,114).

8.2 Efficacité

Des études récentes ont confirmé l'efficacité élevée de la vaccination maternelle (environ 90 %) pour protéger l'enfant au cours de ses premiers mois de vie(116). Les quatre principales sont présentées dans le tableau 5. Winter et collab.(59) ont évalué l'efficacité de cette stratégie en Californie. La vaccination de la femme enceinte était 85 % (IC95 % 33-98 %) plus efficace que le cocooning pour prévenir la coqueluche chez les enfants de moins de 8 semaines. Une analyse distincte a aussi permis de conclure que les cas de coqueluche survenant chez des enfants de mères vaccinées étaient moins sévères que les cas provenant de mères non vaccinées(117). Dans cette étude, le risque d'hospitalisation d'un enfant atteint de coqueluche malgré la vaccination de sa mère était réduit de 58 % (IC95 % 15-80 %).

Baxter et collab.(118) ont mené une étude de cohorte rétrospective chez des enfants de moins d'un an en utilisant les données de *Kaiser Permanente of Northern California* entre 2010 et 2015 (inclusion de 148 981 nouveau-nés dont 103 cas de coqueluche). L'EV en cours de grossesse à prévenir la coqueluche chez l'enfant de moins de 2 mois était de 91 % (IC95 % 20-99 %). Une protection additionnelle associée à la vaccination maternelle a aussi été notée chez les enfants ayant reçu une dose de vaccin et ayant souvent 2 ou 3 mois de vie (EV = 81 %; IC95 % 43-94 %). Une protection additionnelle liée à la vaccination maternelle a finalement été notée chez les enfants ayant reçu trois doses de vaccin et ayant entre 6 et 11 mois de vie (EV = 66 %; IC95 % 5-88 %). Il faut interpréter cette EV après 3 doses de vaccin avec réserve puisque les anticorps de la mère ont diminué de manière importante chez les enfants de 6 à 11 mois de vie; il y a peu de plausibilité biologique pour un tel impact prolongé de la vaccination maternelle.

Amithalingam et collab.(119) ont analysé l'efficacité de la vaccination maternelle au Royaume-Uni trois ans après le début de la mise en œuvre de leur programme. L'EV était de 90 % chez les enfants de moins de 2 mois. L'impact de la vaccination maternelle se poursuivait même après l'administration des premières doses de vaccin chez l'enfant. L'EV additionnelle était de 82 %, 69 % et 29 % chez les enfants ayant reçu 1, 2 ou 3 doses de vaccin, respectivement. L'efficacité additionnelle de 29 % chez les enfants ayant reçu leurs 3 premières doses n'était pas statistiquement significative (IC95 % -112-76 %). Les auteurs ont par ailleurs mesuré une EV de 95 % de la vaccination maternelle pour la prévention des décès chez les enfants de moins de 2 mois (IC95 % 79-100 %).

Finalement, une étude écologique en Argentine a montré une réduction de l'incidence de la coqueluche de 51 % chez les moins de 2 mois dans les États où la couverture vaccinale était plus élevée chez les femmes enceintes (> 50 %) en comparaison avec les états où la couverture vaccinale était plus faible (\leq 50 %)(120).

Il existe peu de données permettant de savoir si une dose de vaccin donnée durant une grossesse pourrait protéger le nouveau-né issu d'une grossesse subséquente(121). Baxter et collab.(118) ont estimé qu'une vaccination dans les 2 années précédant le début d'une grossesse réduisait de près de 70 % le risque de coqueluche dans les deux premiers mois de vie de l'enfant, ce qui est cependant plus faible que l'EV de 90 % associée à la vaccination au cours de l'actuelle grossesse.

Tableau 5 Principales études récentes (depuis 2016) sur l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse

Étude, pays	Méthode	Participants	Résultats (comparaison des enfants de mère vaccinée avec des enfants de mère non vaccinée)
Winter et collab., 2017(59) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective Sources de données : <i>California Department of Public Health</i> et <i>California Immunization Registry</i>	74 504 mères ayant donné naissance en 2013-2014 - 42 941 mères vaccinées en cours de grossesse - 31 563 vaccinées en post-partum Comparaison des enfants de mères vaccinées pendant la grossesse avec des enfants de mères vaccinées en post-partum	Vaccination semaines 27-36 de gestation : <ul style="list-style-type: none"> ▪ EV enfants < 8 semaines : 85 % (IC95 % 33-98 %) ▪ EV enfants < 12 semaines : 72 % (IC95 % 30-89 %) Vaccination à tout moment de la grossesse : <ul style="list-style-type: none"> ▪ EV enfants < 8 semaines : 64 % (IC95 % 11-85 %) ▪ EV enfants < 12 semaines : 53 % (IC95 % 8-76 %)
Winter et collab., 2017(117) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective Sources de données : <i>California Department of Public Health</i> et <i>California Immunization Registry</i>	420 enfants (cas) avec coqueluche débutant à moins de 63 jours de vie, période 2011-2015 Comparaison des cas de mères vaccinées pendant la grossesse avec les cas de mères non vaccinées	EV (prévention de l'hospitalisation) : 58 % (IC95 % 15-80 %)
Baxter et collab., 2017(118) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective Source de données : <i>Kaiser Permanente of Northern California</i>	148 981 enfants de moins d'un an nés entre 2010 et 2015 Comparaison des enfants de mères vaccinées pendant la grossesse avec des enfants de mères non vaccinées	EV enfants < 2 mois : 91 % (IC95 % 20-99 %) EV enfants < 12 mois : 69 % (IC95 % 44-83 %) EV enfants ayant reçu 0 dose de vaccin : 88 % (IC95 % 41-98 %) EV enfants ayant reçu 1 dose de vaccin : 81 % (IC95 % 43-94 %) EV enfants ayant reçu 2 doses de vaccin : 6 % (IC95 % -165-67 %) EV enfants ayant reçu 3 doses de vaccin : 66 % (IC95 % 5-88 %)
Amirthalingam et collab., 2016(119) Angleterre	Méthode du <i>screening</i> Source de données : <i>Clinical Practice Research Datalink</i> et <i>Public Health England</i> (sources variées pour les décès)	352 enfants (cas) de moins de 2 ans avec coqueluche Comparaison de la proportion de cas de mères vaccinées pendant la grossesse avec la proportion de mères vaccinées pendant la grossesse dans la population générale	Prévention de la coqueluche : <ul style="list-style-type: none"> ▪ EV enfants < 2 mois : 90 % (IC95 % 86-93 %) ▪ EV enfants < 3 mois : 91 % (IC95 % 88-94 %) ▪ EV enfants ayant reçu 1 dose de vaccin : 82 % (IC95 % 65-91 %) ▪ EV enfants ayant reçu 2 doses de vaccin : 69% (IC95 % 8-90 %) ▪ EV enfants ayant reçu 3 doses de vaccin : 29% (IC95 % -112-76 %) Prévention des décès dus à la coqueluche : <ul style="list-style-type: none"> ▪ EV enfants < 2 mois : 95 % (IC95 % 79-100 %)

8.3 Sécurité pour la mère et le nouveau-né

Un nombre considérable d'études sur la sécurité de la vaccination maternelle contre la coqueluche a été publié au cours des deux dernières années. Les tableaux 6 et 7 résument les résultats des principales études de cohorte (> 1 000 femmes vaccinées incluses) qui ont analysé la sécurité pour la mère et le fœtus(122–130). D'autres études de moindre taille ont aussi été menées(131–135). Globalement, les données sont rassurantes. Cependant, une association statistique entre la vaccination maternelle et la chorioamnionite a été rapportée dans les études de Kharbanda et collab.(136), DeSilva et collab.(137) et Layton et collab.(130) utilisant le *Vaccine Safety Datalink* ou le *MarketScan Commercial Claims and Encounters* aux États-Unis. Les RR étaient de 1,19 (IC95 % 1,13-1,26), 1,23 (IC95 % 1,17-1,28) et 1,11 (IC95 % 1,07-1,15), respectivement. Cette association doit être interprétée avec prudence, car la conséquence principale de la chorioamnionite est l'accouchement prématuré et cette issue, de même que d'autres issues néonatales, n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe de femmes vaccinées. Une des hypothèses avancées est l'utilisation du code de chorioamnionite comme diagnostic d'exclusion lors de la survenue de fièvre chez la femme enceinte(138).

Layton et collab.(130) ont identifié une association statistique entre la vaccination maternelle et l'hémorragie post-partum (HR 1,23; IC95 % 1,18-1,28). Ils ont aussi trouvé une association statistique avec la rupture prématurée des membranes, mais uniquement lorsque la vaccination était administrée avant la 27^e semaine. Ce signal doit aussi être interprété avec prudence. Même si cette étude incluait près de 150 000 femmes vaccinées, les résultats pourraient être reliés à des biais d'information ou de confusion. D'autres mesures d'association statistiquement significatives avaient des valeurs inférieures à 1 (« protection » due à la vaccination maternelle) sans qu'on puisse conclure à un lien causal.

La vaccination maternelle peut provoquer des réactions locales. Récemment, Regan et collab.(139) ont comparé la fréquence des réactions locales chez 1 257 femmes ayant reçu le dcaT et 1 584 femmes ayant reçu un vaccin contre l'influenza (suivi actif par messages texte). La fréquence de réactions locales était plus élevée avec le dcaT qu'avec le vaccin influenza (7,1 % vs 3,2 %; RC = 2,29 [IC95 % 1,61–3,26]). Dans une autre étude prospective de Perry et collab.(140) ayant évalué 737 femmes enceintes vaccinées, 3 % ont rapporté une température > 38 °C dans les jours suivant la vaccination; 3 % ont aussi mentionné qu'elles refuseraient le vaccin à une prochaine grossesse étant donné les effets ressentis.

Il faut noter qu'étant donné leur taille d'échantillon limitée, les données de sécurité vaccinale disponibles ne permettent pas d'exclure l'existence de faibles augmentations de risque chez la mère ou le nouveau-né. Par exemple, il faudrait inclure au moins 650 000 femmes enceintes vaccinées pour détecter une augmentation de risque de 1/500 femmes vaccinées pour la survenue de la prématurité(141). Par ailleurs, les données de sécurité sont plus restreintes pour la vaccination en cours de deuxième trimestre ou pour l'administration de doses répétées de vaccin à intervalles rapprochés(142). Une seule étude avec un effectif important (n = 29 155) s'est penchée sur l'administration de doses répétées de dcaT à moins de deux ans d'intervalle chez la femme enceinte, sans enjeu de sécurité rapporté(123).

Tableau 6 Principales études sur la sécurité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse (femme enceinte)

Étude, pays	Devis, période, source de données	Participant	Principaux résultats (IC95 %)
Kharbanda et collab., 2016(122) États-Unis	Étude de cohorte 2007-2013 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	53 885 femmes enceintes vaccinées 109 253 femmes enceintes non vaccinées	Pas d'augmentation statistiquement significative du RR pour événements neurologiques, réactions nécessitant consultations, protéinurie, thromboembolie veineuse, diabète gestationnel, événements cardiaques, thrombocytopenie Consultations pour fièvre 3 jours : IRR 5,4 (2,1-13,9)
Sukumaran et collab., 2015(124) États-Unis	Étude de cohorte 2007-2013 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	8 464 femmes enceintes dcaT + influenza le même jour 28 380 femmes enceintes dcaT + influenza à des jours différents	Pas d'association statistiquement significative liée à une administration concomitante : Consultation réaction aiguë 3 jours : RR 1,13 (0,57-2,27) Consultation réaction aiguë 7 jours : RR 0,96 (0,58-1,61) Consultation pour fièvre 3 jours : RR 0,69 (0,15-3,23) Consultation pour fièvre 7 jours : RR 1,60 (0,56-4,59)
Sukumaran et collab., 2015(123) États-Unis	Étude de cohorte 2007-2013 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	4 812 femmes enceintes vaccinées < 2 ans après vaccin antitétanique 9 999 femmes enceintes vaccinées 2-5 ans après vaccin antitétanique 14 344 femmes enceintes vaccinées > 5 ans après vaccin antitétanique	Pas d'association statistiquement significative liée à des doses rapprochées < 2 ans : Consultation pour fièvre 3 jours : RR 0,66 (0,07-5,77) Consultation pour fièvre 7 jours : RR 1,61 (0,39-6,66) Réactions allergiques 3 jours : RR 1,55 (0,13-18,45) Réactions locales 3 jours : RR 0,49 (0,11-2,20)
Regan et collab., 2016(125) Australie	Étude de cohorte 2015 Actif (messages texte envoyés)	1 584 femmes enceintes vaccinées influenza 1 257 femmes enceintes vaccinées dcaT 1 506 femmes enceintes vaccinées influenza + dcaT	Pas d'augmentation statistiquement significative du RC pour les réactions totales et la fièvre selon le groupe Réactions locales plus fréquentes avec dcaT (RC 2,29 [1,61-3,26]) et dcaT + influenza (RC 1,73 [1,21-2,47]) versus influenza seul Sous-analyse : plus de réactions totales si dcaT répété (RC 1,88 [1,02-3,48]). Plus de consultations médicales si dcaT répété (RC 2,97 [0,94-4,25])

Tableau 7 Principales études sur la sécurité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse (fœtus ou nouveau-né)

Étude, pays	Devis, période, source de données	Participants	Principaux résultats
DeSilva et collab., 2017(137) États-Unis	Étude de cohorte 2010-2013 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	45 008 femmes enceintes vaccinées 152 556 femmes enceintes non vaccinées	Pas d'augmentation statistiquement significative de l'ARR avec la vaccination maternelle sauf pour la chorioamnionite : Chorioamnionite : ARR 1,23 (1,17-1,28) Tachypnée : ARR 1,03 (0,96-1,11) Sepsis néonatal : ARR 1,06 (0,91-1,23) Pneumonie néonatale : ARR 0,94 (0,72-1,22) Syndrome de détresse respiratoire : ARR 0,91 (0,66-1,26) Convulsions du nouveau-né : ARR 1,16 (0,87-1,53).
DeSilva et collab., 2016(126) États-Unis	Étude de cohorte 2007-2013 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	282 809 femmes enceintes vaccinées 41 654 femmes enceintes non vaccinées	Pas d'association statistiquement significative entre la vaccination < 14 semaines de grossesse et la microcéphalie (n = 3,321, RP 0,96 [0,36-2,58])
Sukumaran et collab., 2015(124) États-Unis	Étude de cohorte 2007-2013 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	4 554 enfants de mères avec dcaT + influenza le même jour 4 400 enfants de mères avec dcaT + influenza à des jours différents	Pas d'association statistiquement significative liée à une administration concomitante : Prématurité : RR 0,95 (0,82-1,11) Petit poids de naissance : RR 0,92 (0,78-1,09) Petit poids pour l'âge gestationnel : RR 1,01 (0,88-1,15)
Sukumaran et collab., 2015(123) États-Unis	Étude de cohorte 2007-2013 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	3 313 enfants de mères avec dcaT < 2 ans après vaccin antitétanique 7 226 enfants de mères avec dcaT 2 à 5 ans après vaccin antitétanique 10 633 enfants de mères avec dcaT > 5 ans après vaccin antitétanique	Pas d'association statistiquement significative liée à des doses rapprochées < 2 ans : Prématurité : RR 1,15 (0,98-1,34) Petit poids de naissance : RR 1,10 (0,92-1,32) Petit poids pour l'âge gestationnel : RR 0,99 (0,87-1,13)
Kharbanda et collab., 2014(136) États-Unis	Étude de cohorte 2010-2012 <i>Vaccine Safety Datalink</i>	26 229 femmes enceintes vaccinées 97 265 femmes enceintes non vaccinées	Pas d'association statistiquement significative liée à la vaccination maternelle sauf pour la chorioamnionite : Chorioamnionite : RR 1,19 (1,13-1,26) Hypertension : RR 1,09 (0,99-1,20) Petit poids pour l'âge gestationnel : RR 1,00 (0,96-1,06) Prématurité : RR 1,03 (0,97-1,09)

Tableau 7 Principales études sur la sécurité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse (fœtus ou nouveau-né) (suite)

Étude, pays	Devis, période, source de données	Participants	Principaux résultats
Donegan et collab., 2014(128) Royaume-Uni	Étude de cohorte 2012-2013 <i>Clinical Practice Research Datalink (CPRD)</i>	6 184 femmes enceintes vaccinées 17 560 femmes enceintes non vaccinées	Pas d'association statistiquement significative liée à la vaccination maternelle : Mortinatalité : IRR 0,85 (0,45-1,61) / Décès néonatal : IRR 1,00 (0,20-4,94) / Hypertension : IRR 1,22 (0,74-2,01) / Placenta prævia : IRR 0,40 (0,09-1,75) / Petit poids de naissance : IRR 1,20 (0,98-1,48) / Césarienne : IRR 0,99 (0,93-1,06) / Travail prématuré : IRR 0,71 (0,27-1,89) / Hémorragie post-partum : IRR 0,98 (0,73-1,31)
Zerbo et collab., 2016(129) États-Unis	Étude de cohorte 2009-2015 <i>Kaiser Permanente</i>	65 751 femmes enceintes vaccinées 82 948 femmes enceintes non vaccinées	Pas d'association statistiquement significative avec la fièvre chez l'enfant après la première dose de vaccin : RC 0,92 (0,82-1,04)
Layton et collab., 2017(130) États-Unis	Étude de cohorte 2000-2014 <i>MarketScan Commercial Claims and Encounters</i>	148 817 femmes enceintes vaccinées pendant la grossesse 930 217 femmes enceintes non vaccinées pendant la grossesse	Pas d'augmentation statistiquement significative du HR liée à la vaccination maternelle sauf pour la chorioamnionite et l'hémorragie post-partum : Chorioamnionite : HR 1,11 (1,07-1,15) / Hémorragie post-partum : HR 1,23 (1,18-1,28) / Prééclampsie/éclampsie : HR 0,96 (0,94-0,99) / Césarienne : HR 0,95 (0,94-0,96) / Décollement placentaire : HR 0,86 (0,80-0,93) / Rupture prématurée des membranes : HR 1,03 (1,00-1,06) Pas d'augmentation statistiquement significative du HR liée à la vaccination maternelle : Admission aux soins intensifs : HR 1,00 (0,97-1,03) / Détresse respiratoire : HR 0,97 (0,95-1,00) / Hypertension pulmonaire : HR 0,80 (0,67-0,94) / Jaunisse : HR 0,98 (0,97-1,00) / Encéphalopathie : HR 1,01 (0,80-1,28) / Convulsions : HR 1,06 (0,92-1,21) / Sepsis néonatal : HR 0,89 (0,84-0,94)

8.4 Interférence avec l'immunogénicité de la primovaccination du jeune enfant

Un nombre considérable d'études semble confirmer que la vaccination maternelle avec le dcaT cause une interférence négative sur la montée des anticorps contre certaines composantes des vaccins donnés au jeune enfant (réponse immunitaire moindre lors de la primovaccination). Le tableau 8 résume les données récentes disponibles à ce sujet. La réponse immunitaire à la suite des trois premières doses de vaccin est moindre pour les composantes du vaccin contre la coqueluche (concentration d'anticorps souvent plus faibles d'environ 30-40 %). Dans une moindre mesure, une réponse plus faible semble aussi être observée après la quatrième dose de vaccin donnée à 12-18 mois de vie, mais de façon inconsistante selon les études.

La vaccination maternelle semble aussi interférer avec la réponse au vaccin pneumococcique. Cela pourrait être causé par la composante diphtérique du dcaT qui interfère avec la variante non toxique de la toxine diphtérique (CRM₁₉₇) contenue dans le vaccin pneumococcique 13-valent (Pevnar13)(143). À noter qu'à l'inverse, une interférence positive a été notée pour certains antigènes comme le Hib. Une étude randomisée est en cours au Royaume-Uni pour mieux comprendre la nature de ces interférences.

Une étude importante de Voysey et collab.(144) a évalué l'impact de la concentration de divers anticorps maternels (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, infection à Hib, hépatite B, infection à méningocoque, infection à pneumocoque) sur la réponse immunitaire lors de la primovaccination. Le regroupement de 23 essais cliniques randomisés a permis d'étudier la réponse immunitaire chez 7 630 enfants. L'étude a confirmé l'interférence négative des anticorps maternels avec la réponse immunitaire lors de la primovaccination. Par exemple, un doublement des titres d'anticorps contre la coqueluche chez la mère était associé à une réponse moindre de 11 % pour PT et FHA et de 22 % pour la pertactine [PRN]. L'étude ne portait pas sur la vaccination maternelle, mais par extrapolation il a été estimé qu'il faudrait retarder la primovaccination de 2-5 semaines pour contrebalancer l'impact immunologique de la vaccination en cours de grossesse sur la primovaccination contre la coqueluche. Une étude sur la vaccination maternelle a d'ailleurs montré peu d'interférence lorsque la première dose de vaccin était donnée vers l'âge de 3 mois(145).

On ne dispose d'aucune preuve que cette interférence conduise à un risque accru de contracter la coqueluche ou d'autres maladies évitables par la vaccination chez le nourrisson ou chez l'enfant plus âgé. Pour la coqueluche, les deux études qui ont analysé l'impact à plus long terme de la vaccination maternelle n'ont pas noté d'effet négatif au cours des deux premières années de vie(118,119). Il faut rappeler que la diminution d'efficacité du vaccin contre la coqueluche après la primovaccination, si elle existe, surviendrait à un âge où l'enfant est beaucoup moins susceptible de développer une coqueluche sévère qu'à sa naissance.

Tableau 8 Principales études sur l'interférence de la vaccination en cours de grossesse avec l'immunogénicité de la primovaccination du nourrisson

Auteur, année, nombre de bébés de mère ayant reçu le dcaT	Interférence après la 3 ^e dose?							Interférence après la 4 ^e dose?
	PT	FHA	PRN	FIM	Tétanos	Diphtérie	Autres	
Hardy-Fairbanks et collab., 2013(146) (n = 15)	▼	▼	▼	▲	?	?		-
Munoz et collab., 2014(147) (n = 33)	▼	▼	-	▼	▲	?		-
Ladhani et collab., 2015(143) (n = 141)	▼	▼	?	▼	▲	▼	Pneumo (▼) Hib (▲)	?
Maertens et collab., 2016/2017(148–150) Belgique (3 études, n = 45-57)	▼	-	-	?	-	▼	Pneumo 3 ^e étude (▼)	PT (▼) Pneumo séro 1 et 4 (▼)
Hoang/Maertens et collab., 2016(145,151) Vietnam (2 études, n = 30-35)	-	-	▼	?	▲	▼		Tétanos (▼)
Kent et collab., 2016(152) (n = 30, prématurés)	-	▼	?	-	-	▼		Tétanos (▲)
Pérez et collab., 2017(153) (n = 89, interférence après la 2 ^e dose)	▼	?	▲	?	?	?		?

▼ : Interférence négative; ▲ : Interférence positive; - : Pas d'interférence; ? : Non mesuré

FIM : fimbriæ 2 et 3; FHA : hémagglutinine filamenteuse; PRN : pertactine; PT : anatoxine coquelucheuse

8.5 Aspects économiques

Revue de la littérature

Une étude récente d'Atkins et collab.(154) aux États-Unis a estimé le coût-utilité de la vaccination maternelle à l'aide d'un modèle dynamique selon une perspective du système de santé. Le coût associé à la vaccination maternelle était d'environ 114 000 \$ US / QALY. Ce résultat contraste avec un coût-utilité de 414 525 \$ US / QALY estimé par Terranella et collab.(155) aux États-Unis. Le principal facteur expliquant la différence était l'utilisation par Atkins et collab. d'un taux d'incidence plus élevé dérivé d'une combinaison de quelques bases de données.

Au Royaume-Uni, Van Hoek et collab.(156) ont estimé le coût-utilité de leur programme de vaccination maternelle à l'aide d'un modèle statique. L'incidence de la coqueluche était basée sur la période 2010-2012. La majorité des simulations (75 %) concluait à un coût-utilité supérieur au seuil de 30 000 £ / QALY. La rentabilité du programme était fortement dépendante de l'incidence future de la maladie, un paramètre très difficile à prévoir.

Poirrier et collab.(157) ont quant à eux évalué le coût-utilité de la vaccination maternelle en Nouvelle-Zélande. Les auteurs ont conclu que cette stratégie était coût-efficace (527 \$ NZD / QALY). Ce résultat très surprenant suscite de grandes inquiétudes sur la qualité de cette étude. Peu de détails étaient disponibles sur la méthodologie utilisée. Les auteurs ont assumé qu'à peine 1 cas de coqueluche maternelle sur 100 était déclaré et trois des quatre auteurs étaient des employés d'une compagnie produisant 1 des 2 vaccins disponibles.

Finalement, deux études ont été menées pour des pays à bas ou moyen revenu et étaient difficilement applicables au contexte québécois(158,159).

Mise à jour du nombre nécessaire de femmes enceintes à vacciner pour prévenir une infection sévère due à la coqueluche

Des estimations du nombre de femmes enceintes nécessaire à vacciner (NNV) au Québec ont été faites dans un rapport précédent(2) et ont été mises à jour. Les taux d'hospitalisation et d'admission aux soins intensifs chez les enfants de moins d'un an (fichier MED-ÉCHO) ont été utilisés pour les périodes 2000-2013 et 2014-2016. Pour la prévention des décès, une estimation du NNV a été faite en considérant les quatre décès notés sur une période de dix-sept ans (2000-2016) dans le fichier MADO, le fichier MED-ÉCHO et le fichier des décès. L'efficacité de la vaccination de la femme enceinte a été estimée à 90 % pour les deux premiers mois de vie de l'enfant, à 80 % pour les troisième et quatrième mois de vie et à 0 % par la suite. L'efficacité globale à prévenir les décès a été estimée à 95 % (118,160). L'interférence possible de la vaccination de la femme enceinte sur la primovaccination de l'enfant n'a pas été prise en compte puisqu'aucune donnée à ce jour ne montre une réduction de l'efficacité de cette primovaccination. L'impact de la vaccination chez la femme enceinte elle-même n'a pas non plus été considéré dans les calculs. Le NNV a été défini comme l'inverse de la différence de risque absolu (DRA) liée à la vaccination de la femme enceinte ($1/DRA$ ou $1/[\text{taux d'incidence} \times \text{efficacité vaccinale}]$). Une sous-déclaration de 15 % des hospitalisations et des admissions aux soins intensifs a été considérée (multiplication des taux rapportés par 1,15), avec un scénario alternatif multipliant les taux rapportés par 1,50(155). Pour l'estimation du coût par cas prévenu, des données de 2005 sur le coût d'administration d'une dose de vaccin en CLSC ou en clinique médicale ont été utilisées (perspective du système de santé)(48). Un taux d'actualisation de 3 % par année a été retenu pour les coûts d'administration pour la période 2014-2016. En ajoutant le coût d'achat du vaccin, les montants totaux suivants ont été obtenus : 36,38 \$ (CLSC 2000-2013), 17,34 \$ (clinique médicale 2000-2013), 43,58 \$ (CLSC 2014-2016), 18,77 \$ (clinique médicale 2014-

2016). Le scénario retenu a été l'administration du vaccin en clinique médicale chez 50 % des femmes et en CLSC pour le 50 % restant. Ce scénario est basé sur les réponses à un questionnaire envoyé à une infirmière de chaque CLSC de la province(161). Les coûts évités suivants ont été retenus : 1 176,90 \$ (journée d'hospitalisation 2000-2013), 2 453,10 \$ (journée aux soins intensifs 2000-2013) avec une actualisation de 3 % par année pour la période 2014-2016(50).

Pour la période 2014-2016, environ 2 700 femmes enceintes devaient être vaccinées, afin d'éviter une hospitalisation due à la coqueluche chez le jeune enfant (tableau 9). Le NNV pour prévenir une admission aux soins intensifs était d'environ 13 300. Les données pour la période 2000-2013 étaient dans le même ordre de grandeur (la proportion plus élevée d'admissions aux soins intensifs en 2014-2016 explique le NNV légèrement plus bas pour cette issue par rapport à 2000-2013). Finalement, en utilisant la période 2000-2016, un peu plus de 300 000 femmes enceintes devaient être vaccinées pour prévenir un décès.

Il est aussi possible d'estimer grossièrement le coût-efficacité de cette vaccination pendant la période 2014-2016. En considérant la vaccination de toutes les femmes enceintes pendant cette période ($89\,432 \times 3 = 268\,296$), le coût annuel du programme serait d'environ 2,8 millions \$ avec la moitié des femmes référées et vaccinées en CLSC et la moitié vaccinées en clinique médicale. Au cours des trois années, ce programme préviendrait un total de 99 hospitalisations (~ 70 000 \$/hospitalisation) et 20 admissions aux soins intensifs (~ 400 000 \$/admission aux soins intensifs). Pour la période 2000-2016, le coût par décès prévenu serait d'environ 8,5 millions \$. Ces estimés considèrent une couverture vaccinale de 100 % chez les femmes enceintes. Avec une couverture vaccinale inférieure à 100 %, le coût total du programme et la proportion de cas évités seraient inférieurs, mais le NNV et le coût par issue prévenue resteraient les mêmes.

Tableau 9 Nombre de femmes enceintes à vacciner et coût pour prévenir un cas de coqueluche hospitalisé, admis aux soins intensifs ou décédé chez un enfant de moins de quatre mois au Québec, 2000-2016

Sévérité du cas	Multiplication des taux d'incidence par 1,15 (scénario de base)		Multiplication des taux d'incidence par 1,5 (scénario alternatif)	
	NNV	Coût par cas prévenu	NNV	Coût par cas prévenu
2000-2013				
Hospitalisation	2 100	45 813 \$	1 610	32 652 \$
Admission aux soins intensifs	15 785	401 919 \$	12 102	302 986 \$
2014-2016				
Hospitalisation	2 717	70 884 \$	2 083	51 120 \$
Admission aux soins intensifs	13 344	387 210 \$	10 231	290 140 \$
2000-2016				
Décès	319 054	8 547 717 \$	244 608	6 548 098 \$

NNV : nombre nécessaire à vacciner.

Sommaire des données sur le coût-efficacité de la stratégie

Cette mise à jour de la littérature et de l'analyse économique spécifique au contexte québécois permet de tirer des constats similaires à ceux précédemment énoncés(2). Globalement, un nombre élevé de femmes enceintes doivent être vaccinées, afin d'éviter une hospitalisation ou un décès chez un nourrisson dû à la coqueluche. Les études disponibles montrent quant à elles que la vaccination en cours de grossesse a un profil de coût-utilité supérieur aux seuils généralement établis (~ 45 000 \$ par QALY gagné). En ce qui concerne les NNV appliqués au Québec, ils donnent une idée grossière de l'investissement nécessaire pour réduire le fardeau de la coqueluche chez le jeune enfant, mais doivent être interprétés avec une grande prudence étant donné les limites inhérentes des études à l'appui. Certaines de ces limites ont déjà été décrites(2). En somme, la vaccination de la femme enceinte est cohérente avec l'objectif sanitaire énoncé par le CIQ et offre des bénéfices certains, mais ces bénéfices sont limités et l'investissement nécessaire par événement prévenu est considérable.

8.6 Acceptabilité/faisabilité

L'acceptabilité de la vaccination maternelle est jugée bonne en ce qui concerne les professionnels de la santé. Pour les femmes enceintes, la recommandation du professionnel de la santé semble un facteur qui influence beaucoup l'acceptabilité de cette stratégie au Québec et ailleurs(162,163). Il a aussi été noté que la vaccination contre la coqueluche était mieux perçue que la vaccination contre la grippe chez ces dernières(160,164), principalement parce que la première stratégie vise la protection du nourrisson à naître, un objectif qui mobilise les femmes enceintes.

Le succès d'une telle stratégie est aussi dépendant de l'organisation des services de vaccination. Certains facteurs clés sont la disponibilité d'information pour les professionnels de la santé, la capacité d'intégrer la vaccination aux soins existants et une information appropriée donnée aux femmes enceintes(165). En intégrant la vaccination aux rendez-vous de suivi médicaux, la couverture vaccinale en Angleterre et aux États-Unis est d'environ 80 % (118,162,166). Par contre, des travaux récents au Québec suggèrent que l'implantation de la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes comporterait plusieurs défis(161). Une minorité de CLSC offre un suivi à toutes les femmes enceintes et peu de cliniques médicales semblent prêtes à offrir cette vaccination. Il semble donc difficile de déterminer un modèle unique pour rejoindre les femmes enceintes advenant une nouvelle recommandation de vaccination. L'intégration éventuelle de la vaccination au dépistage du diabète gestationnel apparaît comme une des avenues prometteuses.

8.7 Conformité

Un nombre grandissant de pays proposent cette stratégie de vaccination. Elle est notamment implantée aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Royaume-Uni, en Irlande, en Belgique et dans quelques pays d'Amérique latine. Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a tout récemment recommandé la vaccination systématique contre la coqueluche chez la femme enceinte(167).

8.8 Équité

La couverture vaccinale aux États-Unis et en Angleterre a été décrite comme plus faible chez les femmes enceintes qui ne sont pas de race blanche, qui sont de milieu urbain et qui proviennent de zones plus défavorisées(168,169). Il est difficile de dire si ces observations seraient retrouvées dans le contexte québécois, mais une possibilité de création d'inégalités de santé demeure si ces

clientèles ne sont pas efficacement rejointes. Advenant l'implantation de cette stratégie de vaccination, des mesures devront être mises en place pour assurer une couverture vaccinale élevée chez les populations plus vulnérables.

8.9 Moment de la vaccination

Dans la grande majorité des pays où la vaccination systématique des femmes enceintes contre la coqueluche est recommandée, l'administration se fait au cours du 3^e trimestre. Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité disponibles reposent donc principalement sur cette période précise. Récemment, une étude d'immunogénicité a suggéré que la vaccination au 2^e trimestre procurait des titres aussi élevés d'anticorps chez le nouveau-né que la vaccination au 3^e trimestre(114). Depuis, on recommande en Angleterre la vaccination des femmes enceintes à partir de la 16^e semaine de grossesse. Cela remet en question d'autres travaux qui ciblaient le début du troisième trimestre (entre la 27^e et la 31^e semaine) comme moment optimal de vaccination(59). L'efficacité de la vaccination plus tôt en cours de grossesse a peu été évaluée. Les éléments qui suivent résument les enjeux associés aux différents moments possibles pour la vaccination(167) :

- Vaccination entre 27 et 32 semaines de gestation :
 - Transfert élevé d'anticorps au nouveau-né sauf en cas de naissance très prématurée;
 - Période pour laquelle les données d'efficacité et de sécurité sont les plus abondantes;
 - Possibilité d'intégrer la vaccination à certaines visites de grossesse (incluant lors du dépistage du diabète gestationnel à 24-28 semaines de gestation).
- Vaccination entre 13 et 26 semaines de gestation :
 - Transfert élevé d'anticorps au nouveau-né, incluant lors de naissances prématurées;
 - Période pour laquelle les données d'efficacité et de sécurité sont peu abondantes;
 - Possibilité d'intégrer la vaccination à certaines visites de grossesse (incluant après l'échographie du 2^e trimestre à 18-22 semaines de gestation).
- Vaccination avant 13 semaines de gestation :
 - Période pour laquelle les données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité sont très limitées.
- Vaccination après 32 semaines de gestation :
 - Transfert moins élevé d'anticorps au nouveau-né, en particulier si la naissance survient moins de 4 semaines après la vaccination;
 - Période pour laquelle les données d'efficacité et de sécurité sont abondantes;
 - Possibilité d'intégrer la vaccination à certaines visites de grossesse.

9 Utilisation du vaccin entier

Au cours des dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont comparé l'efficacité du vaccin entier contre la coqueluche avec celle du vaccin acellulaire. Le vaccin entier était associé à une efficacité plus élevée et plus durable que le vaccin acellulaire. Par exemple, Schwartz et collab.(57) ont observé une diminution progressive de l'efficacité du vaccin contre la coqueluche en Ontario. Par contre, recevoir une primovaccination avec le vaccin acellulaire était associé à un risque plus élevé de coqueluche (RC 1,82; IC95 % 1,18-2,82) par rapport au fait d'avoir reçu au moins une dose de vaccin entier lors de la primovaccination. Ces résultats ont été observés malgré l'utilisation au Canada d'un vaccin entier peu efficace (Connaught : EV = 49-61 %) dans les années 1990. La différence pourrait donc être plus importante avec un vaccin entier présentant un profil d'efficacité supérieur. Certains auteurs ont donc proposé d'administrer une dose de vaccin entier pour débiter la primovaccination(170).

Il faut toutefois noter que le vaccin entier a été associé à un risque plus élevé de réactions locales et de fièvre que le vaccin acellulaire pour la primovaccination et la dose de rappel(38,171). Les différences entre les deux groupes semblaient particulièrement importantes lors de la première dose de vaccin(38). Les événements plus fréquents avec le vaccin entier incluaient l'incapacité à compléter la primovaccination, les convulsions et les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité. Par contre, certains effets secondaires du rappel acellulaire (fièvre, irritabilité, douleur, rougeur et œdème) semblaient moindres lorsque la primovaccination avait été faite avec le vaccin entier plutôt qu'avec le vaccin acellulaire(38).

L'utilisation du vaccin entier s'inscrirait dans un objectif de réduire à long terme l'incidence de la coqueluche dans tous les groupes d'âge par une efficacité plus durable et un effet indirect significatif sur la transmission de l'infection. À moyen terme, elle pourrait réduire le fardeau de la coqueluche chez les enfants les plus vulnérables (moins de 12 mois de vie). L'acceptabilité pour les professionnels de la santé et les parents d'utiliser un vaccin entier plus réactogène reste cependant à démontrer. Pour le moment, aucun vaccin entier n'est disponible au Canada.

10 Questions de recherche

- Sécurité du vaccin donné aux femmes enceintes (études avec de plus grands effectifs et impact de doses rapprochées lors de grossesses successives).
- Impact de la vaccination maternelle sur l'efficacité de la primovaccination contre la coqueluche et le pneumocoque chez le jeune enfant.
- Coût-utilité de la vaccination des femmes enceintes dans le contexte québécois.
- Modes d'organisation optimaux pour la vaccination systématique des femmes enceintes.
- Si implantation de la vaccination des femmes enceintes, évaluation de cette stratégie :
 - Couvertures vaccinales obtenues;
 - Réduction du fardeau de la coqueluche chez les enfants âgés de moins de 6 mois;
 - Augmentation potentielle du fardeau de la coqueluche chez les enfants âgés entre 6 et 18 mois, notamment si adoption du calendrier 2 + 1.
- Impact du passage à un calendrier 2 + 1 si adopté, notamment sur l'incidence de la coqueluche chez les enfants âgés entre 6 et 11 mois.

11 Conclusion et recommandations

Le Programme québécois de vaccination contre la coqueluche inclut actuellement sept doses du vaccin coqueluche de l'enfance à l'âge adulte.

Primovaccination

Dans une optique d'optimisation du calendrier de vaccination québécois, le CIQ considère qu'un calendrier 2 + 1 (doses données à 2, 4 et 12 mois de vie) avec le vaccin DCaT-VPI-Hib+/-HB pourrait être utilisé chez les enfants au Québec. Avant de procéder à une telle modification, il sera toutefois important de déterminer la faisabilité de déplacer le rappel de DCaT-VPI-Hib+/-HB de l'âge de 18 mois vers l'âge de 12 mois. De plus, il sera important de suivre les données épidémiologiques provenant de pays comme la France qui ont récemment adopté un calendrier 2 + 1. Entre-temps, si une disponibilité réduite des vaccins DCaT-HB-VPI-Hib et DCaT-VPI-Hib était observée, l'adoption rapide d'un calendrier 2 + 1 serait une option acceptable pour assurer le maintien de la vaccination.

Rappels à l'entrée scolaire, à l'adolescence et à l'âge adulte

Les membres du CIQ ont convenu que l'objectif principal du programme québécois de vaccination contre la coqueluche devait être la réduction des infections graves chez les enfants de moins de 12 mois. La dose de rappel donnée à l'entrée scolaire a possiblement un impact sur la protection des enfants de moins de 12 mois (par réduction de la transmission), ce qui contribuerait à l'objectif sanitaire fixé. Les rappels de vaccins donnés à l'adolescence et à l'âge adulte ne semblent pas réduire, de façon indirecte, l'incidence de la coqueluche chez les jeunes enfants. Leur impact sur le fardeau de la coqueluche reste très limité. Le devancement de la dose de rappel donnée à l'âge de 14-16 ans vers l'âge de 11 ans est peu susceptible de répondre davantage à l'objectif sanitaire fixé. Le CIQ recommande donc de retirer du Programme québécois d'immunisation les doses de rappel contre la coqueluche chez les adolescents et les adultes. Le CIQ considère qu'autant les vaccins dT et dcaT pourraient être utilisés lors de la mise à jour de la vaccination chez les adolescents (14-16 ans).

Vaccination des femmes enceintes

La vaccination systématique contre la coqueluche en cours de grossesse a une efficacité d'environ 90 % pour prévenir les hospitalisations dues à cette infection chez les enfants de moins de 3 mois. Cette stratégie permettrait de prévenir une proportion importante des cas de coqueluche sévères chez les enfants de moins de 12 mois, ce qui concorde bien avec les objectifs retenus par le CIQ. Des questions demeurent cependant à propos de l'interférence potentielle de cette vaccination avec l'efficacité de la primovaccination chez l'enfant de même que sur son innocuité pour la mère et le nouveau-né. De plus, il faut rappeler que le nombre limité de cas sévères de coqueluche observés au Québec fait en sorte que le coût par année de vie sauvée est supérieur aux seuils de coût-efficacité généralement établis. En somme, la vaccination de la femme enceinte offre des bénéfices certains, mais l'investissement nécessaire par événement prévenu est élevé.

Le CIQ considère que la vaccination systématique contre la coqueluche chez les femmes enceintes devrait être envisagée. Son implantation, combinée à la réduction du nombre de rappels et à la simplification de la primovaccination (calendrier 2 + 1), permettrait de prévenir une proportion élevée des cas sévères de coqueluche au Québec tout en réduisant les coûts associés à ce programme de vaccination. Prise isolément, la vaccination de la femme enceinte ne répond pas aux critères de coût-utilité généralement établis, mais cette stratégie pourrait devenir coût-efficace si une résurgence de la coqueluche était observée au Québec. Il reste cependant impossible de savoir si une telle résurgence sera observée et, si oui, à quel moment elle pourrait survenir.

Advenant l'utilisation de cette stratégie, le CIQ recommande d'utiliser les balises suivantes :

- Vaccination systématique à chacune des grossesses, peu importe l'histoire vaccinale;
- Vaccination idéalement entre 26 et 32 semaines de gestation;
- Vaccination recommandée jusqu'à la fin de la grossesse si non donnée avant 33 semaines de gestation;
- Vaccination permise entre 13 et 25 semaines de gestation sur une base individuelle (ex. : vaccination impossible à prévoir entre 26 et 32 semaines de gestation);
- En cas de vaccination à moins de 13 semaines de gestation, ne pas revacciner la femme enceinte pour la grossesse en cours.

Si la vaccination systématique des femmes enceintes de même qu'une primovaccination simplifiée de type 2 + 1 étaient implantées, le Québec serait le premier endroit à utiliser ces deux stratégies concomitamment. Il serait alors essentiel de suivre étroitement l'incidence de la coqueluche avant le rappel de la deuxième année de vie donné entre l'âge de 12 et 18 mois. On peut cependant s'attendre à ce que le bénéfice observé chez les moins de 6 mois dépasse largement la réduction théorique d'efficacité qui pourrait survenir entre les 2^e et 3^e doses de vaccin.

Finalement, la réintroduction d'une dose de vaccin entier contre la coqueluche lors de la primovaccination pourrait contribuer, au long cours, à la réduction des infections graves dues à la coqueluche chez l'enfant de moins de 12 mois. Aucun vaccin entier n'est toutefois disponible au Canada à l'heure actuelle. Le CIQ recommande que des initiatives soient menées pour favoriser la disponibilité d'un vaccin entier au Canada. Le développement d'un nouveau vaccin plus efficace et offrant une protection plus durable doit aussi demeurer une priorité.

Références

1. Le Saux N, Gemmill I. Reining in the « 100-day cough »: unfinished business. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1 nov 2016;188(16):1135-6.
2. Brousseau N, Amini R, Tapiéro B, Boucher F, De Serres G. Avis sur la pertinence de mettre en place la vaccination contre la coqueluche chez toutes les femmes enceintes au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016, 50 p.
3. Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2003;22(1):22-7.
4. Hale S, Quinn HE, Kesson A, Wood NJ, McIntyre PB. Changing Patterns of Pertussis in a Children's Hospital in the Polymerase Chain Reaction Diagnostic Era. *J Pediatr.* mars 2016;170:161-165.e1.
5. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Fathima S, Drews SJ, *et al.* Epidemiology of pertussis in Alberta, Canada 2004-2015. *BMC Public Health.* 2 juin 2017;17(1):539.
6. Choi YH, Campbell H, Amirthalingam G, van Hoek AJ, Miller E. Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Med.* 1 sept 2016;14(1):121.
7. Campbell PT, McCaw JM, McIntyre P, McVernon J. Defining long-term drivers of pertussis resurgence, and optimal vaccine control strategies. *Vaccine.* 26 oct 2015;33(43):5794-800.
8. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics.* févr 2015;135(2):331-43.
9. Wensley A, Hughes GJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Young N, *et al.* Risk factors for pertussis in adults and teenagers in England. *Epidemiol Infect.* avr 2017;145(5):1025-36.
10. McDonald SA, Teunis P, van der Maas N, de Greeff S, de Melker H, Kretzschmar ME. An evidence synthesis approach to estimating the incidence of symptomatic pertussis infection in the Netherlands, 2005-2011. *BMC Infect Dis.* 29 déc 2015;15:588.
11. Vittucci AC, Spuri Vennarucci V, Grandin A, Russo C, Lancella L, Tozzi AE, *et al.* Pertussis in infants: an underestimated disease. *BMC Infect Dis.* 15 août 2016;16(1):414.
12. Bolotin S, Harvill ET, Crowcroft NS. What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine. *Pathog Dis.* nov 2015;73(8):ftv057.
13. GlaxoSmithKline Inc. INFANRIX hexa Adsorbed Hib reconstituted with PEDIARIX - PDF [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: <http://docplayer.net/333807-Infanrix-hexa-adsorbed-hib-reconstituted-with-pediarix.html>
14. Gilca, V., De Serres, G., Sauvageau, C., Trudeau, G., Boulianne, N., Brousseau, N. Ajustements au calendrier de vaccination dans le contexte de pénurie du vaccin hexavalent DCaT-Polio-Hib-VHB. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016, p. 1-19.
15. Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granström M, Blondeau C, *et al.* Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio

- vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* nov 1998;17(11):1026-33.
16. Giammanco G, Moiraghi A, Zotti C, Pignato S, Li Volti S, Giammanco A, *et al.* Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered according to two different primary vaccination schedules. Multicenter Working Group. *Vaccine.* avr 1998;16(7):722-6.
 17. Taranger J, Trollfors B, Knutsson N, Sundh V, Lagergård T, Ostergaard E. Vaccination of infants with a four-dose and a three-dose vaccination schedule. *Vaccine.* 10 déc 1999;18(9-10):884-91.
 18. Tomoda T, Ogura H, Kurashige T. Two primary doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine induce immunological responses to *Bordetella pertussis* as strong as those induced by three primary doses. *Vaccine.* déc 1997;15(17-18):1955-8.
 19. Thollot F, Scheifele D, Pankow-Culot H, Chevart B, Leyssen M, Ulianov L, *et al.* A randomized study to evaluate the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, haemophilus influenzae b, and meningococcal serogroup C combination vaccine administered to infants at 2, 4 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* déc 2014;33(12):1246-54.
 20. Szenborn L, Czajka H, Brzostek J, Konior R, Caubet M, Ulianov L, *et al.* A randomized, controlled trial to assess the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, hib and meningococcal serogroup C combination vaccine administered at 2, 3, 4 and 12-18 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2013;32(7):777-85.
 21. Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Barreto L, Podda A. Measuring protection; a case study of pertussis vaccines--Swedish Trial II: secondary non-randomized comparisons between two schedules of infant vaccination. *Dev Biol Stand.* 1998;95:211-20.
 22. Mueller, J., Koutangni, T. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and metaanalysis - Final Report, Part 4. Burkina Faso: Centre Muraz; 2015 p. 1-153.
 23. Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics.* mars 2014;133(3):e513-519.
 24. Radke S, Petousis-Harris H, Watson D, Gentles D, Turner N. Age-specific effectiveness following each dose of acellular pertussis vaccine among infants and children in New Zealand. *Vaccine.* 3 janv 2017;35(1):177-83.
 25. Goldstein ND, Newbern EC, Evans AA, Drezner K, Welles SL. Choice of measures of vaccination and estimates of risk of pediatric pertussis. *Vaccine.* 31 juill 2015;33(32):3970-5.
 26. Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, *et al.* Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001. *Pediatrics.* août 2005;116(2):e285-294.
 27. Briand V, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine.* 10 oct 2007;25(41):7224-32.

28. Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry NK, George RC, Harrison TG, *et al.* Accelerating control of pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis.* janv 2012;18(1):38-47.
29. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE, EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2005;24(9):761-5.
30. Glanz JM, Narwaney KJ, Newcomer SR, Daley MF, Hambidge SJ, Rowhani-Rahbar A, *et al.* Association between undervaccination with diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis (DTaP) vaccine and risk of pertussis infection in children 3 to 36 months of age. *JAMA Pediatr.* nov 2013;167(11):1060-4.
31. Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine.* 9 sept 2004;22(27-28):3530-4.
32. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2002;35(2):162-7.
33. Olin P, Gustafsson L, Barreto L, Hessel L, Mast TC, Rie AV, *et al.* Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. *Vaccine.* 16 mai 2003;21(17-18):2015-21.
34. Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection. *Infection.* avr 2000;28(2):106-10.
35. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA.* 10 déc 2003;290(22):2968-75.
36. Van Buynder PG, Owen D, Vurdien JE, Andrews NJ, Matthews RC, Miller E. *Bordetella pertussis* surveillance in England and Wales: 1995-7. *Epidemiol Infect.* déc 1999;123(3):403-11.
37. Scott, P., Rutjes, A., Low, N. Rapid review of evidence about the optimal primary vaccination schedule for pertussis. Switzerland: Institute of Social and Preventive Medicine; 2009 p. 1-11.
38. Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (review). JohnWiley & Sons: *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2014, 93 p.
39. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, Connell Jones M, Dagan R, Hansen J, *et al.* Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2004;39(3):389-94.
40. Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks S, Crowcroft NS, Van Walraven C, *et al.* Adverse events following 12 and 18 month vaccinations: a population-based, self-controlled case series analysis. *PloS One.* 2011;6(12):e27897.
41. McVernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet Lond Engl.* 3 mai 2003;361(9368):1521-3.
42. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. *Releve Epidemiol Hebd.* 27 sept 2013;88(39):413-28.

43. World Health Organization. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Releve Epidemiol Hebd.* 10 2017;92(6):53-76.
44. Mueller, J., Koutangni, T. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis - Part 1. 2014 p. 1-76.
45. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015. *Releve Epidemiol Hebd.* 2015;90(35):433-60.
46. Haut Conseil de la santé publique. Simplification du calendrier vaccinal. Paris: Haut Conseil de la santé publique; 2012, 82 p. (Avis et rapports).
47. Boulianne, N., Audet, D., Ouakki, M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2015 févr p. 1-151. Report No.: 1979.
48. Guay, M., Blackburn, M., Clément, P., Tremblay, A., St-Hilaire, C., Clouâtre, A.-M., *et al.* Étude sur les coût et l'efficacité du programme de vaccination des enfants de 0-2 ans au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2006 juin p. 183 p.
49. Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Deceuninck, G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2008. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2010 p. 1-205.
50. Frère, J. Stratégie de vaccination familiale contre la coqueluche (méthode de cocooning) à la maternité : analyse coût-efficacité d'un programme provincial. Québec: Université de Montréal - Faculté de médecine; 2013 août p. 1-155.
51. Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2003;22(11):956-9.
52. de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JFP, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* mars 2008;27(3):218-23.
53. Andrews R, Herceg A, Roberts C. Pertussis notifications in Australia, 1991 to 1997. *Commun Dis Intell.* 29 mai 1997;21(11):145-8.
54. De Serres G, Shadmani R, Boulianne N, Duval B, Rochette L, Douville Fradet M, *et al.* Effectiveness of a single dose of acellular pertussis vaccine to prevent pertussis in children primed with pertussis whole cell vaccine. *Vaccine.* 2001;19(20-22):3004-8.
55. Rodríguez-Cobo I, Chen Y-F, Olowokure B, Litchfield I. Clinical and economic assessment of different general population strategies of pertussis vaccine booster regarding number of doses and age of application for reducing whooping cough disease burden: a systematic review. *Vaccine.* 9 déc 2008;26(52):6768-76.
56. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA.* 1 août 2012;308(5):454-6.

57. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, Campitelli MA, Jamieson FB, Marchand-Austin A, *et al.* Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1 nov 2016;188(16):E399-406.
58. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, *et al.* Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics.* oct 2015;136(4):635-41.
59. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2017;64(1):3-8.
60. Levri KM, Reynolds L, Liko J, Dott M, Robinson BF, Cieslak PR. Risk Factors for Pertussis Among Hispanic Infants: Metropolitan Portland, Oregon, 2010-2012. *Pediatr Infect Dis J.* mai 2016;35(5):488-93.
61. Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine.* 9 sept 2004;22(27-28):3530-4.
62. Warfel JM, Beren J, Kelly VK, Lee G, Merkel TJ. Nonhuman primate model of pertussis. *Infect Immun.* avr 2012;80(4):1530-6.
63. Worby CJ, Kenyon C, Lynfield R, Lipsitch M, Goldstein E. Examining the role of different age groups, and of vaccination during the 2012 Minnesota pertussis outbreak. *Sci Rep.* 17 août 2015;5:13182.
64. Jacquet JM, Bégué P, Grimpel E, Reinert P, Sandbu S, Silfverdal SA, *et al.* Safety and immunogenicity of a combined DTPa-IPV vaccine administered as a booster from 4 years of age: a review. *Vaccine.* 20 mars 2006;24(13):2440-8.
65. Groupe central ESPRI. La surveillance des manifestations cliniques inhabituelles survenant après la vaccination au Québec - Rapport de surveillance 2003-2012. Québec: Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 2015, 57 p.
66. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine.* 31 janv 2002;20(9-10):1316-30.
67. Stevenson M, Beard S, Finn A, Brennan A. Estimating the potential health gain and cost consequences of introducing a pre-school DTPa pertussis booster into the UK child vaccination schedule. *Vaccine.* 15 mars 2002;20(13-14):1778-86.
68. de Greeff SC, Lugné AK, van den Heuvel DM, Mooi FR, de Melker HE. Economic analysis of pertussis illness in the Dutch population: implications for current and future vaccination strategies. *Vaccine.* 18 mars 2009;27(13):1932-7.
69. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccination schedule [On line]: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
70. Santé Canada. National consensus conference on pertussis. 2002;29S3:1-33.
71. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J, *et al.* Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med.* 13 oct 2005;353(15):1555-63.

72. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): A review of evidences and recommendations. *Vaccine*. 27 juill 2012;30(35):5179-90.
73. Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. févr 2009;28(2):152-3.
74. Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, *et al*. Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics*. mai 2016;137(5):pii: e20153973.
75. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. *Pediatrics*. mars 2016;137(3):e20153326.
76. Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, Petit AB, Schauer SL, Hopfensperger DJ, *et al*. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis*. 15 sept 2014;210(6):942-53.
77. Acosta AM, DeBolt C, Tasslimi A, Lewis M, Stewart LK, Misegades LK, *et al*. Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics*. juin 2015;135(6):981-9.
78. Skoff TH, Martin SW. Impact of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccinations on Reported Pertussis Cases Among Those 11 to 18 Years of Age in an Era of Waning Pertussis Immunity: A Follow-up Analysis. *JAMA Pediatr*. 1 mai 2016;170(5):453-8.
79. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U A*. 14 janv 2014;111(2):787-92.
80. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, *et al*. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 25 mars 2008;5(3):e74.
81. van Hoek AJ, Andrews N, Campbell H, Amirthalingam G, Edmunds WJ, Miller E. The social life of infants in the context of infectious disease transmission; social contacts and mixing patterns of the very young. *PloS One*. 2013;8(10):e76180.
82. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, *et al*. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. nov 2004;23(11):985-9.
83. Kara EO, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Litt D, Eletu S, *et al*. Survey of Household Contacts of Infants With Laboratory-confirmed Pertussis Infection During a National Pertussis Outbreak in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J*. févr 2017;36(2):140-5.
84. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ*. 1 sept 2011;89(9):666-74.
85. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Martin SW. Early Impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch Pediatr Adolesc Med*. avr 2012;166(4):344-9.

86. Auger KA, Patrick SW, Davis MM. Infant hospitalizations for pertussis before and after Tdap recommendations for adolescents. *Pediatrics*. nov 2013;132(5):e1149-1155.
87. Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: Pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can Infect Med Microbiol*. oct 2005;16(5):271-4.
88. Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, Zentner G. The impact of additional pertussis vaccine doses on disease incidence in children and infants. *Vaccine*. 16 déc 2010;29(2):207-11.
89. Fabricius G, Bergero PE, Ormazabal ME, Maltz AL, Hozbor DF. Modelling pertussis transmission to evaluate the effectiveness of an adolescent booster in Argentina. *Epidemiol Infect*. avr 2013;141(4):718-34.
90. Kamiya H, Cho BH, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Impact and cost-effectiveness of a second tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine dose to prevent pertussis in the United States. *Vaccine*. 4 avr 2016;34(15):1832-8.
91. Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 19 sept 2013;18(38).
92. Rohani P, Zhong X, King AA. Contact network structure explains the changing epidemiology of pertussis. *Science*. 12 nov 2010;330(6006):982-5.
93. Lavine JS, King AA, Bjørnstad ON. Natural immune boosting in pertussis dynamics and the potential for long-term vaccine failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 avr 2011;108(17):7259-64.
94. Lavine JS, Rohani P. Resolving pertussis immunity and vaccine effectiveness using incidence time series. *Expert Rev Vaccines*. nov 2012;11(11):1319-29.
95. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crépey P, Nguyen VH. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One*. 16 juill 2009;4(7):e6284.
96. de Vries R, Kretzschmar M, Schellekens JFP, Versteegh FGA, Westra TA, Roord JJ, *et al*. Cost-effectiveness of adolescent pertussis vaccination for the Netherlands: using an individual-based dynamic model. *PLoS One*. 15 oct 2010;5(10):e13392.
97. Rozenbaum MH, De Cao E, Postma MJ. Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination in the Netherlands. *Vaccine*. 26 nov 2012;30(50):7327-31.
98. Rozenbaum MH, De Vries R, Le HH, Postma MJ. Modelling the impact of extended vaccination strategies on the epidemiology of pertussis. *Epidemiol Infect*. août 2012;140(8):1503-14.
99. Freitas AC, Okano V, Pereira JCR. Pertussis booster vaccine for adolescents and young adults in São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. déc 2011;45(6):1062-71.
100. Rivero-Santana A, Cuéllar-Pompa L, Sánchez-Gómez LM, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy Amst Neth*. mars 2014;115(1):82-91.

101. Ortega-Sanchez IR, Lee GM, Jacobs RJ, Prosser LA, Molinari N-A, Zhang X, *et al.* Projected cost-effectiveness of new vaccines for adolescents in the United States. *Pediatrics*. janv 2008;121 Suppl 1:S63-78.
102. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics*. juin 2005;115(6):1675-84.
103. Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, Payne K, O'Brien JA. Pertussis immunization of adolescents in the United States: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2005;24(5 Suppl):S75-82.
104. Iskedjian M, Walker JH, De Serres G, Einarson TR. Economic evaluation of an extended acellular pertussis vaccine program for adolescents in Québec, Canada. *Paediatr Drugs*. 2005;7(2):123-36.
105. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2004;39(1):20-8.
106. Itatani T, Shimizu S, Iwasa M, Ohkusa Y, Hayakawa K. Cost-effectiveness analysis of a pertussis vaccination programme for Japan considering intergenerational infection. *Vaccine*. 12 juin 2013;31(27):2891-7.
107. Esposito S, Principi N, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Vaccine Study Group (EVASG). Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 1 déc 2016;22 Suppl 5:S89-95.
108. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I, Lee GM, *et al.* Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR Recomm Rep*. 15 déc 2006;55(RR-17):1-36.
109. McGarry LJ, Krishnarajah G, Hill G, Masseria C, Skornicki M, Pruttivarasin N, *et al.* Cost-effectiveness of Tdap vaccination of adults aged ≥ 65 years in the prevention of pertussis in the US: a dynamic model of disease transmission. *PLoS One*. 2014;9(1):e72723.
110. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2005;24(5 Suppl):S62-65.
111. Government of Canada. Vaccine uptake in Canadian adults: results from the 2014 adult National Immunization Coverage Survey [On line] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/vaccine-uptake-canadian-adults-results-2014-adult-national-immunization-coverage-survey.html>.
112. MacDougall D, Halperin BA, MacKinnon-Cameron D, Li L, McNeil SA, Langley JM, *et al.* Universal tetanus, diphtheria, acellular pertussis (Tdap) vaccination of adults: What Canadian health care providers know and need to know. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(9):2167-79.
113. 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*. 7 oct 2014;32(44):5787-93.
114. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2016;62(7):829-36.
115. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Combescure C, Othenin-Girard V, Chilin A, *et al.* Pertussis Antibody Transfer to Preterm Neonates After Second- Versus Third-Trimester Maternal Immunization. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2017;64(8):1129-32.
 116. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 1 juin 2017;22(22). pii: 30545.
 117. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2017;64(1):9-14.
 118. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics.* mai 2017;139(5):pii: e20164091.
 119. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2016;63(suppl 4):S236-43.
 120. 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.* 7 déc 2016;34(50):6223-8.
 121. Maertens K, Tran TMP, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Effect of Prepregnancy Pertussis Vaccination in Young Infants. *J Infect Dis.* 15 juin 2017;215(12):1855-61.
 122. 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.* 10 févr 2016;34(7):968-73.
 123. 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.* 20 oct 2015;314(15):1581-7.
 124. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Weintraub ES, Vazquez-Benitez G, McNeil MM, *et al.* Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* nov 2015;126(5):1069-74.
 125. Regan AK. The safety of maternal immunization. *Hum Vaccines Immunother.* déc 2016;12(12):3132-6.
 126. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Romitti PA, DeStefano F, *et al.* Tdap Vaccination During Pregnancy and Microcephaly and Other Structural Birth Defects in Offspring. *JAMA.* 1 nov 2016;316(17):1823-5.
 127. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Naleway AL, Klein NP, Cheetham TC, *et al.* Receipt of pertussis vaccine during pregnancy across 7 Vaccine Safety Datalink sites. *Prev Med.* oct 2014;67:316-9.

128. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 11 juill 2014;349:g4219.
129. Zerbo O, Chan B, Goddard K, Lewis N, Bok K, Klein NP, *et al*. Kaiser Permanente Northern California pregnancy database: Description and proof of concept study. *Vaccine*. 4 nov 2016;34(46):5519-23.
130. 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*. 24 juill 2017;35(33):4072-8.
131. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong KO. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccines Immunother*. 2 août 2016;12(8):1965-71.
132. Moro PL, Cragan J, Tepper N, Zheteyeva Y, Museru O, Lewis P, *et al*. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011-2015. *Vaccine*. 29 avr 2016;34(20):2349-53.
133. Petousis-Harris H, Walls T, Watson D, Paynter J, Graham P, Turner N. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ Open*. 18 avr 2016;6(4):e010911.
134. Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, Hill L, Austin N. Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study. *BMJ Open*. 6 janv 2016;6(1):e009536.
135. Fortner KB, Edwards KM, Broder KR, Jimenez N, Zhu Y, Walter EB, *et al*. Reactogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2016;S193.
136. 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*. 12 nov 2014;312(18):1897-904.
137. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, *et al*. Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine*. 22 juin 2017;35(29):3655-60.
138. Omer SB. Maternal Immunization. *N Engl J Med*. 30 2017;376(13):1256-67.
139. 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*. 29 avr 2016;34(20):2299-304.
140. Perry J, Towers CV, Weitz B, Wolfe L. Patient reaction to Tdap vaccination in pregnancy. *Vaccine*. 25 mai 2017;35(23):3064-6.
141. De Serres G, Skowronski DM. Re: « detectable risks in studies of the fetal benefits of maternal influenza vaccination ». *Am J Epidemiol*. 1 mai 2017;185(9):860-1.
142. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalangam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. mars 2017;129(3):560-73.

143. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2015;61(11):1637-44.
144. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, *et al.* The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 juill 2017;171(7):637-46.
145. Hoang HTT, Leuridan E, Maertens K, Nguyen TD, Hens N, Vu NH, *et al.* Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial Pertussis vaccination during pregnancy. *Vaccine.* 2 janv 2016;34(1):151-9.
146. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, *et al.* Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2013;32(11):1257-60.
147. 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.* 7 mai 2014;311(17):1760-9.
148. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine.* 2 janv 2016;34(1):142-50.
149. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, *et al.* Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine.* 30 juin 2016;34(31):3613-9.
150. Maertens K, Burbidge P, Van Damme P, Goldblatt D, Leuridan E. Pneumococcal Immune Response in Infants Whose Mothers Received Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccination During Pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* déc 2017;36(12):1186-92.
151. Maertens K, Hoang TTH, Nguyen TD, Caboré RN, Duong TH, Huygen K, *et al.* The Effect of Maternal Pertussis Immunization on Infant Vaccine Responses to a Booster Pertussis-Containing Vaccine in Vietnam. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2016;63(suppl 4):S197-204.
152. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Matheson M, England A, Miller E, *et al.* Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. *Pediatrics.* juill 2016;138(1).
153. Villarreal Pérez JZ, Ramírez Aranda JM, de la O Cavazos M, Zamudio Osuna M de J, Perales Dávila J, Ballesteros Elizondo MR, *et al.* Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. *Hum Vaccines Immunother.* 2 janv 2017;13(1):128-35.
154. Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend JP. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol.* 15 juin 2016;183(12):1159-70.

155. Terranella A, Asay GRB, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. juin 2013;131(6):e1748-1756.
156. 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*. juill 2016;73(1):28-37.
157. Poirrier JE, Mungall B, Lee IH, Terlinden A, Curran D. Cost-Effectiveness of Maternal Immunisation for Pertussis in New Zealand. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. nov 2014;17(7):A806.
158. Russell LB, Pentakota SR, Toscano CM, Cosgriff B, Sinha A. What Pertussis Mortality Rates Make Maternal Acellular Pertussis Immunization Cost-Effective in Low- and Middle-Income Countries? A Decision Analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2016;63(suppl 4):S227-35.
159. Sartori AMC, de Soárez PC, Fernandes EG, Gryninger LCF, Viscondi JYK, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine*. 18 mars 2016;34(13):1531-9.
160. Amirthalingam G, Letley L, Campbell H, Green D, Yarwood J, Ramsay M. Lessons learnt from the implementation of maternal immunization programs in England. *Hum Vaccines Immunother*. nov 2016;12(11):2934-9.
161. Vivion M, Gagnon D, Dubé E, Brousseau N. Vaccination en cours de grossesse : acceptabilité pour les femmes enceintes et enjeux de faisabilité. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2017, 62 p.
162. Healy CM. Pertussis vaccination in pregnancy. *Hum Vaccines Immunother*. 2 août 2016;12(8):1972-81.
163. Donaldson B, Jain P, Holder BS, Lindsay B, Regan L, Kampmann B. What determines uptake of pertussis vaccine in pregnancy? A cross sectional survey in an ethnically diverse population of pregnant women in London. *Vaccine*. 26 oct 2015;33(43):5822-8.
164. Maertens K, Braeckman T, Top G, Van Damme P, Leuridan E. Maternal pertussis and influenza immunization coverage and attitude of health care workers towards these recommendations in Flanders, Belgium. *Vaccine*. 11 nov 2016;34(47):5785-91.
165. Krishnaswamy S, Wallace E, Buttery J, Giles M. Antenatal pertussis vaccination: Are we implementing best evidence into practice? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. déc 2016;56(6):552-5.
166. Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. *Vaccine*. 16 août 2017;35(35 Pt A):4453-6.
167. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur l'immunisation durant la grossesse avec le vaccin combiné anti-Tétanos, et à dose réduite contre la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dcaT). Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2018, 37 p.
168. McAuslane H, Utsi L, Wensley A, Coole L. Inequalities in maternal pertussis vaccination uptake: a cross-sectional survey of maternity units. *J Public Health Oxf Engl*. 22 mars 2017;1-8.

169. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr.* déc 2012;161(6):1091-6.
170. DeAngelis H, Scarpino SV, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Althouse BM. Epidemiological and Economic Effects of Priming With the Whole-Cell *Bordetella pertussis* Vaccine. *JAMA Pediatr.* 1 mai 2016;170(5):459-65.
171. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine.* 16 mai 2003;21(17-18):2003-14.

Annexe 1

Synthèse des déclarations d'intérêts

Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

JANVIER 2018

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de produire une déclaration pour identifier leurs situations pouvant entraîner un conflit d'intérêts au cours des trois dernières années.

1 Aucun intérêt déclaré :

François Boucher, Marjolaine Brideau, Dominique Biron, Nicholas Brousseau, Ngoc Yen Giang Bui, Hélène Gagné, Rodica Gilca, Maryse Guay, Catherine Guimond, Patricia Hudson, Monique Landry, Richard Marchand, Céline Rousseau, Caroline Quach, Chantal Sauvageau, Bruno Turmel.

2 Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre la coqueluche :

Alex Carignan : Pfizer ;

Gaston De Serres : Pfizer, GSK;

Philippe De Wals : Pfizer et GSK;

Marc Dionne : GSK, Pfizer, Merck;

Vladimir Gilca : Pfizer;

Bruce Tapiéro : GSK, Merck.

3 Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement (FD) reçus d'entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre la coqueluche :

Julie Bestman-Smith : Honoraires pour conférences et consultations versés à son organisation : Merck, Pfizer, FD pour congrès : Merck;

Alex Carignan : FD pour consultation : Pfizer;

Philippe De Wals : FD pour présentation : Novartis, Consortium de Pharmaceutiques, FD pour consultation : GSK, Pfizer;

Marc Lebel : Honoraires et FD pour présentation Pfizer, Merck, Honoraires pour consultation : GSK, Pfizer. FD pour consultation GSK.

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca