

Avis sur la pertinence de mettre en place la vaccination contre la coqueluche chez toutes les femmes enceintes au Québec

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Octobre 2015

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Nicholas Brousseau

Direction de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

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

Rachid Amini

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

François Boucher

Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

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

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier, en plus des membres du Comité sur l'immunisation du Québec, mesdames Monique Douville-Fradet, France Markowski, ainsi que monsieur Fabien Rallu.

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 – 1^{er} TRIMESTRE 2016
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-74892-2 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2016)

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

Membres actifs

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

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

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

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

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, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

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

Membres 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

Joane Désilets, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

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

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, Hôpital Sainte-Justine

Avis sur la pertinence de mettre en place la vaccination
contre la coqueluche chez toutes les femmes enceintes au Québec

Membres d'office

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

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

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

Bruno Turmel, Direction 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
Messages clés.....	1
Sommaire.....	3
1 Contexte.....	5
2 Généralités sur la coqueluche.....	7
3 Épidémiologie de la coqueluche à l'échelle internationale, au Canada et au Québec.....	9
3.1 Méthode.....	9
3.2 Résultats.....	10
3.2.1 Échelle internationale.....	10
3.2.2 Canada.....	10
3.2.3 Québec.....	12
3.3 Discussion.....	22
4 Les vaccins contre la coqueluche : enjeux actuels.....	23
5 Stratégies potentielles de vaccination contre la coqueluche visant la réduction de la morbidité et de la mortalité chez les jeunes enfants.....	25
5.1 Vaccination dès la naissance.....	25
5.2 Devancement de la première dose de vaccin à six semaines de vie.....	25
5.3 Vaccination des contacts étroits du nouveau-né (cocooning).....	26
5.3.1 Efficacité.....	26
5.3.2 Acceptabilité et faisabilité.....	26
5.3.3 Conformité avec recommandations actuelles.....	27
5.4 Vaccination de la femme enceinte.....	27
5.4.1 Immunogénicité.....	27
5.4.2 Efficacité.....	28
5.4.3 Sécurité pour la mère et le nouveau-né.....	28
5.4.4 Interférence avec l'immunogénicité de la primovaccination du jeune enfant.....	29
5.4.5 Acceptabilité et faisabilité.....	30
5.4.6 Conformité avec les recommandations actuelles.....	30
5.4.7 Coût-efficacité.....	31
6 Priorités pour la surveillance et la recherche.....	37
7 Conclusion.....	39
Références.....	41

Liste des tableaux

Tableau 1	Taux d'incidence brut et ajusté de coqueluche par région sociosanitaire, Québec, 2000-2014	15
Tableau 2	Nombre annuel moyen de personnes hospitalisées et admises aux soins intensifs pour coqueluche, par groupe d'âge, Québec, 2000-2013	18
Tableau 3	Nombre et proportion de cas de coqueluche confirmés selon le test utilisé, Québec, 2000-2014	18
Tableau 4	Synthèse des études sur le nombre de femmes enceintes à vacciner pour prévenir la coqueluche chez le jeune enfant.....	32
Tableau 5	Synthèse des études ayant fait des évaluations économiques sur la vaccination de la femme enceinte pour prévenir la coqueluche chez le jeune enfant.....	33
Tableau 6	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 trois mois au Québec	35

Liste des figures

Figure 1	Taux d'incidence et cas déclarés (pour 100 000 habitants) de coqueluche au Canada, par année, de 1924 à 2012 (tiré de Smith <i>et al.</i>)	11
Figure 2	Nombre de cas de coqueluche et de décès, programme IMPACT, de 1991 à 2012 (tiré de Smith <i>et al.</i>)	11
Figure 3	Nombre annuel de cas de coqueluche déclarés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2014	12
Figure 4	Nombre annuel de cas de coqueluche hospitalisés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2013	13
Figure 5	Nombre mensuel de cas de coqueluche déclarés (2000-2014) et hospitalisés (2000-2013), Québec.....	14
Figure 6	Nombre annuel moyen de cas de coqueluche déclarés selon l'âge (0-11 mois et 0-19 ans), Québec, 2000-2014	16
Figure 7	Taux d'incidence brut d'hospitalisation pour coqueluche, par groupe d'âge, Québec, 2000-2013	17
Figure 8	Nombre annuel moyen d'enfants de moins d'un an hospitalisés pour la coqueluche, par mois d'âge, Québec, 2000-2013	17
Figure 9	Nombre de cas de coqueluche déclarés, Québec, de janvier 2010 à septembre 2015.....	20
Figure 10	Nombre mensuel de tests PCR positifs pour la coqueluche et pourcentage de tests positifs, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, du 1 ^{er} janvier 2009 au 25 septembre 2015	21
Figure 11	Concentration moyenne géométrique d'anticorps contre l'anatoxine coquelucheuse à la naissance selon le moment de réception du vaccin acellulaire contre la coqueluche chez la mère (adapté de Abu Raya <i>et al.</i>)	28

Messages clés

La vaccination a permis une réduction importante du fardeau associé à la coqueluche. Cette infection continue toutefois de circuler au Québec et ailleurs de façon cyclique, avec des pics d'incidence tous les trois à cinq ans. Les enfants de moins de trois mois sont les personnes les plus à risque d'hospitalisation et de décès associés à la coqueluche et la majorité d'entre eux sont trop jeunes pour être vaccinés, la première dose étant prévue à l'âge de deux mois. Dans quelques pays, la vaccination systématique des femmes enceintes a été recommandée afin de réduire le fardeau de la coqueluche chez les enfants de moins de trois mois. En septembre 2015, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de fournir un avis sur la pertinence d'offrir le vaccin contre la coqueluche à toutes les femmes enceintes ayant au moins 26 semaines de grossesse.

La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte vise à protéger l'enfant à naître grâce au transfert d'anticorps par voie transplacentaire. Dans son analyse des risques et des bénéfices, le CIQ a particulièrement tenu compte des éléments suivants :

- L'efficacité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse est d'environ 90 % pour prévenir les cas confirmés de coqueluche chez les enfants de moins de trois mois.
- L'incidence actuelle de cas de coqueluche sévères chez les enfants de moins de trois mois au Québec fait en sorte qu'un nombre élevé de femmes enceintes auraient à être vaccinées pour prévenir une hospitalisation, une admission aux soins intensifs ou un décès dû à la coqueluche, soit 2 400, 17 000 et 300 000 femmes enceintes, respectivement. Pour la prévention d'un seul décès, ce nombre de 300 000 femmes équivaldrait à la vaccination de toutes les femmes enceintes du Québec durant quatre années.
- Une interférence possible de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte sur l'immunogénicité de la primovaccination du jeune enfant (coqueluche et autres antigènes) a été rapportée. L'impact clinique de cette interférence est inconnu.
- Malgré le fait qu'elles soient rassurantes, les données de sécurité vaccinale disponibles sont insuffisantes pour exclure de façon convaincante de faibles augmentations de risque (moins de 7 événements supplémentaires pour 1000 grossesses chez les femmes vaccinées) pour la naissance prématurée ou d'autres événements comme le petit poids pour l'âge gestationnel ou les troubles hypertensifs de la grossesse.
- L'acceptabilité par les femmes enceintes et les professionnels de la santé ainsi que la faisabilité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse n'ont pas été évaluées au Québec.
- Dans le contexte épidémiologique observé depuis le début des années 2000 au Québec, le coût d'une telle intervention dépasse considérablement les seuils de coût-efficacité généralement reconnus.

Tenant compte des points mentionnés ci-dessus, le CIQ ne possède pas suffisamment d'éléments pour recommander la vaccination systématique contre la coqueluche chez toutes les femmes enceintes au Québec. Cette recommandation pourra être révisée d'ici deux ans à la lumière des nouvelles données disponibles sur le profil d'innocuité, l'interférence possible avec la primovaccination, l'acceptabilité, la faisabilité et le coût-efficacité associés à une telle stratégie.

Sommaire

Dans quelques pays, la vaccination systématique des femmes enceintes a été recommandée afin de réduire le fardeau de la coqueluche chez les enfants de moins de trois mois. En septembre 2015, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de fournir un avis sur la pertinence d'offrir le vaccin contre la coqueluche à toutes les femmes enceintes ayant au moins 26 semaines de grossesse.

Épidémiologie de la coqueluche

- La bactérie responsable de la coqueluche continue de circuler au Québec et ailleurs. L'incidence actuelle est faible avec des cycles épidémiques se produisant aux trois à cinq ans.
- La majeure partie de la morbidité associée à la coqueluche se retrouve chez les très jeunes enfants. Au Québec, entre 2000 et 2013, une moyenne annuelle de 77 hospitalisations et 7 admissions aux soins intensifs ont été rapportées. Parmi celles-ci, 33 hospitalisations (42 %) et près de 5 admissions aux soins intensifs (67 %) étaient chez des enfants de moins de trois mois. Quatre décès dus à la coqueluche ont été rapportés sur une période de 15 ans (2000-2014), tous chez des enfants de moins de trois mois.
- Au cours des dernières années, une résurgence de la coqueluche a été notée dans un certain nombre de pays développés. La durée limitée de l'efficacité du vaccin acellulaire contre la coqueluche est un des facteurs qui pourrait expliquer cette situation. Au Québec, malgré un pic noté en 2012, l'incidence de cas hospitalisés lors du dernier cycle de circulation (période 2011-2013) était comparable aux deux cycles précédents. La coqueluche ne semble donc pas en résurgence au Québec actuellement.
- Un pic cyclique de circulation de la coqueluche est attendu en 2015 ou 2016. Il est cependant impossible de prévoir de façon précise à quel moment il sera observé et quelle sera son amplitude. Un nombre plus faible, comparable ou plus élevé de cas pourrait être rapporté en comparaison avec les cycles précédents de circulation.

La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte

- Dans le cadre du programme québécois d'immunisation, la primovaccination contre la coqueluche est donnée à 2, 4 et 6 mois. Des rappels du vaccin sont administrés à 18 mois, à l'entrée scolaire et, depuis 2004, à la 3^e année du secondaire. Finalement, une dose supplémentaire est recommandée à l'âge adulte depuis mai 2013.
- La vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse viserait à protéger l'enfant à naître grâce au transfert d'anticorps par voie transplacentaire. L'efficacité de la vaccination de la femme enceinte a été estimée à environ 90 % pour prévenir les cas confirmés de coqueluche chez les enfants de moins de trois mois. Dans les pays où cette stratégie a été adoptée (ex. : États-Unis et Royaume-Uni), la vaccination est normalement recommandée à chacune des grossesses, peu importe le délai depuis le dernier accouchement.
- L'innocuité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte a été évaluée dans trois études incluant plus de 5 000 femmes vaccinées. Dans l'ensemble, le risque de diverses conditions de santé défavorables n'était pas plus élevé chez les femmes vaccinées par rapport aux non vaccinées. Malgré le fait qu'elles soient rassurantes, les données de sécurité vaccinale disponibles sont insuffisantes pour exclure de façon convaincante de faibles augmentations de risque (moins de 7 événements supplémentaires pour 1000 grossesses chez les femmes vaccinées) pour la naissance prématurée ou d'autres événements comme le petit poids pour l'âge gestationnel ou les troubles hypertensifs de la grossesse.

- Plusieurs chercheurs ont analysé l'interférence potentielle de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte sur l'immunogénicité de la primovaccination chez le jeune enfant. Une concentration plus faible d'anticorps contre la coqueluche après la troisième dose de vaccin (vers l'âge de six mois) a été notée chez les enfants de mères vaccinées par rapport aux enfants de mères non vaccinées. Par contre, la concentration d'anticorps devenait comparable chez les deux groupes après la quatrième dose de vaccin (vers 12-18 mois). Une interférence a aussi été notée pour d'autres antigènes vaccinaux (ex. : diphtérie et pneumocoque). L'impact clinique de l'interférence associée à la vaccination de la femme enceinte est inconnu.
- Dans les pays où la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte a été implantée, la couverture vaccinale était variable (4-30 % aux États-Unis versus 60 % en Angleterre). La majorité des pays qui ont adopté cette stratégie ne l'ont pas réservée de façon temporaire aux périodes d'incidence élevée (stratégie permanente). Un soutien adéquat des professionnels de la santé, un accès facile au vaccin et des structures organisationnelles appropriées sont nécessaires pour obtenir des couvertures vaccinales élevées.
- La majorité des études réalisées jusqu'à ce jour n'ont pas montré un profil coût-utilité favorable pour la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse. Au Québec, une analyse sommaire permet d'estimer que ~2 400, ~17 000 et ~300 000 femmes enceintes devraient être vaccinées pour prévenir une hospitalisation, une admission aux soins intensifs ou un décès dû à la coqueluche, respectivement. En considérant une période de quatre ans (cycle épidémique), la vaccination de toutes les femmes enceintes ($81431 \times 4 = 325\,724$) coûterait environ 11,8 millions \$: ceci préviendrait un total de 137 hospitalisations (~80 000 \$/hospitalisation), 19 admissions aux soins intensifs (~600 000 \$/admission aux soins intensifs) et un décès (~12 millions \$/décès). Le coût par événement prévenu pourrait être réduit de façon importante avec une vaccination intégrée aux suivis médicaux existants.

Conclusion

Tenant compte des points mentionnés ci-dessus, le CIQ ne possède pas suffisamment d'éléments pour recommander la vaccination systématique contre la coqueluche chez toutes les femmes enceintes au Québec. Cette recommandation pourra être révisée d'ici deux ans à la lumière des nouvelles données disponibles sur le profil d'innocuité, l'interférence possible avec la primovaccination, l'acceptabilité, la faisabilité et le coût-efficacité associés à une telle stratégie.

1 Contexte

La vaccination a permis une réduction importante du fardeau associé à la coqueluche. Au Québec, le vaccin fluide entier contre la coqueluche utilisé du début des années 1950 jusqu'à 1985 a permis de réduire considérablement l'incidence de cette infection qui a atteint son plus bas niveau au cours des années 1970 et 1980. Cependant, l'introduction en 1985 du vaccin entier adsorbé qui présentait une efficacité faible a été suivie d'une brusque remontée entre 1990 et 1998, alors que l'incidence rapportée est redevenue comparable à celle des années 1950. Le vaccin acellulaire, qui avait une meilleure efficacité, a été introduit en 1998 et a drastiquement réduit l'incidence de la coqueluche. De 1999 à 2014, l'incidence est retournée aux bas niveaux observés durant les années 1970 et 1980. Cette faible incidence fluctue encore sur des cycles de trois à cinq ans et 2012 a été la dernière année où l'incidence a été plus importante. Une telle augmentation a également été observée dans plusieurs provinces canadiennes et dans d'autres pays.

Les enfants de moins de trois mois sont les personnes les plus à risque d'hospitalisation et de décès associés à la coqueluche et la majorité d'entre eux sont trop jeunes pour être vaccinés. Divers experts ont proposé de concentrer les efforts de réduction de la coqueluche chez ces derniers[1-3]. Deux stratégies visant à diminuer les conséquences de la coqueluche chez les très jeunes enfants ont été proposées : le cocooning[4] et la vaccination des femmes enceintes[5,6]. La stratégie de cocooning (vaccination des contacts étroits du nouveau-né) a été recommandée aux États-Unis, en Australie, en France et dans quelques autres pays, mais des études récentes n'ont pas démontré son efficacité. Par ailleurs, dans quelques pays dont aux États-Unis (2011) et au Royaume-Uni (2012), la vaccination systématique des femmes enceintes a été recommandée afin de permettre le transfert d'anticorps maternels aux nouveau-nés. Sans proposer la vaccination systématique des femmes enceintes au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a conclu en 2014 qu'elle serait utile dans certaines circonstances (ex. : éclosion régionale de coqueluche).

À sa réunion de mars 2015, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a convenu d'analyser les mesures de santé publique visant la protection des jeunes enfants contre la coqueluche. Plus spécifiquement, les objectifs suivants ont été acceptés :

1. Décrire la morbidity et la mortality associées à la coqueluche au Québec;
2. Étudier les différentes stratégies de vaccination contre la coqueluche visant la réduction de la morbidity chez les jeunes enfants (vaccination dès la naissance, devancement de la première dose de vaccin, cocooning et vaccination de la femme enceinte) et déterminer la pertinence ou non de les implanter au Québec.

En septembre 2015, devant l'augmentation cyclique attendue de l'incidence de la coqueluche au Québec, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au CIQ de fournir un avis sur la pertinence d'offrir le vaccin contre la coqueluche à toutes les femmes enceintes ayant au moins 26 semaines de grossesse et, si oui, d'indiquer s'il s'agit d'une mesure temporaire ou permanente.

Cet avis présente la réponse aux objectifs acceptés par le CIQ en mars 2015 de même qu'à la question posée par le MSSS en septembre 2015.

2 Généralités sur la coqueluche

Les informations suivantes sont principalement tirées d'un document des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 2008[7].

La coqueluche est une maladie très contagieuse des voies respiratoires causée par *Bordetella pertussis*. Cette bactérie est l'agent pathogène respiratoire qui entraîne le fardeau de mortalité et de morbidité le plus important au cours des premiers mois de vie. Cette infection circule dans tous les groupes d'âge et est une cause fréquente de toux persistante[8]. De 13 % à 20 % des personnes avec toux prolongée seraient infectées par *Bordetella pertussis*[9].

La coqueluche peut être asymptomatique ou générer une toux légère jusqu'à une maladie respiratoire sévère. Les symptômes ressemblent à ceux de plusieurs autres bactéries et virus. L'incubation est typiquement de 7 à 10 jours. Classiquement, la maladie se déroule en trois phases :

- Phase catarrhale : Écoulement nasal, toux, éternuements et conjonctivite. Durée de 1-2 semaines;
- Phase paroxystique : Toux en quintes (paroxysmes), toux émétisante ou présence d'un sifflement inspiratoire (chant du coq). Durée de 2-6 semaines.
- Phase de convalescence avec diminution graduelle des symptômes. Durée de 2-6 semaines.

Tous les cas de coqueluche ne présentent pas ces symptômes classiques. Par exemple, une étude chez de jeunes enfants a conclu que le sifflement inspiratoire était présent chez seulement 9 des 24 (37,5 %) patients admis aux soins intensifs[10].

L'infection est plus sévère parmi les enfants de moins de six mois pour lesquels l'hospitalisation est nécessaire dans la majorité des cas. Chez ces derniers, l'apnée ou la pneumonie est fréquente, alors que des convulsions ou une encéphalopathie survient à l'occasion[11]. La fièvre est normalement absente à moins d'une complication comme la pneumonie. La létalité est d'environ 1 % chez les enfants de moins de 2 mois[12]. Les autres complications les plus fréquentes sont liées à la toux (ex. : incontinence urinaire, fracture de côte ou syncope). Une infection ou vaccination antérieure peut diminuer la sévérité des symptômes, de même que l'usage d'antibiotiques s'ils sont utilisés pendant la phase catarrhale de la maladie. La durée de l'immunité conférée par l'infection naturelle n'est pas connue avec précision, mais celle-ci ne persiste pas pour toute la vie. La protection conférée par le vaccin est aussi temporaire et dépend du type de vaccin utilisé.

Le diagnostic de la coqueluche se fait le plus souvent par culture ou par la détection d'acides nucléiques au moyen de la réaction en chaîne de la polymérase (*polymerase chain reaction* ou PCR). Le test PCR est de plus en plus utilisé, car il est plus sensible que la culture (61-94 % pour le PCR et 15-80 % pour la culture[13]), en particulier lorsque le prélèvement est fait tardivement en cours d'évolution de la maladie.

Le traitement consiste normalement en un antibiotique de type macrolide qui permet de réduire la période de contagiosité du cas. Les personnes infectées demeurent contagieuses jusqu'à cinq jours après le début de l'antibiothérapie ou, en l'absence d'antibiotiques, jusqu'à trois semaines suivant le début de la toux. En cas d'infection, des antibiotiques peuvent aussi être donnés aux contacts étroits du cas si une personne vulnérable (femme enceinte en fin de grossesse ou enfant de moins de 12 mois) est présente dans le milieu[14]. Ces stratégies de santé publique s'ajoutent à l'utilisation de la vaccination contre la coqueluche pour limiter le fardeau associé à cette infection.

3 Épidémiologie de la coqueluche à l'échelle internationale, au Canada et au Québec

3.1 Méthode

Une description sommaire de l'épidémiologie de la coqueluche à l'échelle internationale a été faite à partir des publications des principales organisations en santé et groupes de travail qui en découlent (ex. : Organisation mondiale de la Santé [OMS], CDC, Agence de la santé publique du Canada [ASPC]). Les références des publications sélectionnées ont aussi été consultées.

Pour le Québec, le fichier commun dépersonnalisé du registre central des maladies à déclaration obligatoire (MADO) contient les cas de coqueluche rapportés aux autorités de santé publique. Les cas peuvent être confirmés (détection de *Bordetella pertussis* ou lien épidémiologique avec un cas confirmé chez une personne symptomatique) ou probables (toux de plus de deux semaines avec l'un des symptômes suivants : paroxysmes, sifflement inspiratoire ou toux émétisante)[15]. Les deux types de cas ont été inclus dans cet avis et des statistiques descriptives ont été effectuées pour les années 1983-2014. Les données de la période 1990-2014 proviennent d'une extraction du système MADO faite le 13 mars 2015. Les données antérieures à 1990 ont été extraites du rapport de Ntezayabo *et al.*[16]. Des statistiques descriptives sommaires ont été faites pour l'année 2015 à l'aide d'une extraction du système MADO (via l'Infocentre de santé publique de l'Institut national de santé publique du Québec) le 11 octobre 2015. 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 (multiplication du taux d'incidence de chaque groupe d'âge quinquennal par un système de poids basé sur les effectifs de la population du Québec en 2011 qui fait office de référence)[17]. L'âge des cas était déterminé à l'aide de la date de réception de la déclaration par les autorités de santé publique (date d'épisode).

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 le nombre d'hospitalisations associées à la coqueluche (codes 033x pour la CIM-9 et A.37x pour la CIM-10) ont été effectuées pour la période 1983-2013. Les données de la période 1999-2013 proviennent d'une extraction du système MED-ÉCHO faite le 12 mars 2015 et les données antérieures à 1999 ont été extraites du rapport de Ntezayabo *et al.*[16]. 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 (enregistrements des décès des personnes résidant au Québec quel que soit le lieu ou la cause de décès), le fichier MED-ÉCHO et le fichier MADO. Une description des décès pour les périodes 2000-2014 (MADO) et 2000-2013 (MED-ÉCHO et fichier des décès) a été faite à partir des trois sources de données. Pour le fichier des décès, la cause initiale de décès et les deux premières causes secondaires ont été retenues.

Finalement, les résultats des analyses de laboratoire par PCR pour la coqueluche produites entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 septembre 2015 à l'hôpital de la province réalisant la majorité des tests (Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine) ont été étudiés. Le nombre de tests positifs de même que la proportion de tests positifs ont été décrits.

3.2 Résultats

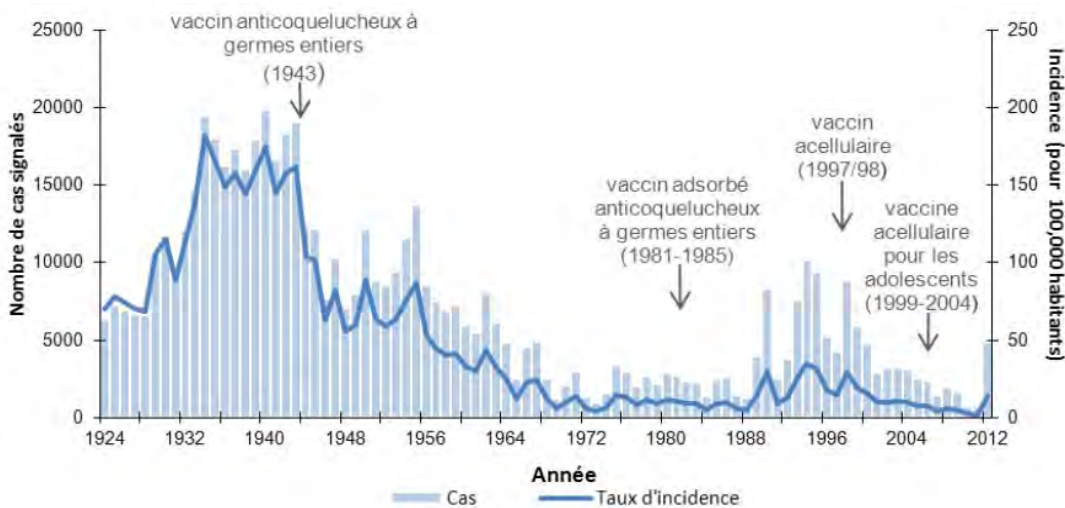
3.2.1 ÉCHELLE INTERNATIONALE

L'incidence de la coqueluche a beaucoup diminué depuis les années 1940, mais cette infection est présente dans toutes les régions du monde avec des augmentations cycliques de la circulation tous les trois à cinq ans. Même en tenant compte de cette périodicité naturelle, on observe parfois une morbidité plus forte que celle attendue en comparaison des cycles précédents dans le même cadre : on parle alors de recrudescence ou de résurgence[18]. Au cours des dernières années, une résurgence de la coqueluche a été soupçonnée dans plusieurs pays à la suite d'éclosions importantes. En 2010, une épidémie est survenue en Californie avec plus de 9 000 cas, 800 hospitalisations et 10 décès rapportés[19]. En Australie, des incidences élevées de coqueluche ont aussi été décrites à ce moment. Par la suite, en 2012, des éclosions ont été notées aux États-Unis et dans d'autres pays comme le Royaume-Uni, l'Espagne et le Canada[5,20–23]. Devant cette situation, l'OMS a revu les données épidémiologiques sur la coqueluche pour plusieurs pays développés[18]. Il a été conclu qu'une résurgence de la coqueluche était en cours dans un nombre limité de pays (Australie, Chili, États-Unis, Portugal et Royaume-Uni). Par contre, selon l'OMS, l'augmentation de la coqueluche au Canada et dans la majorité des autres pays pourrait être due à une hausse cyclique attendue. Plusieurs causes possibles ont été avancées pour expliquer la résurgence observée dans quelques pays : courte durée de l'efficacité du vaccin acellulaire contre la coqueluche[24], faible efficacité du vaccin à prévenir la transmission de l'infection[25], diminution des couvertures vaccinales, meilleure reconnaissance de l'infection par les cliniciens[19], plus grande sensibilité des nouveaux tests diagnostiques[21,26] et changements antigéniques de la bactérie qui pourraient augmenter sa virulence ou réduire l'efficacité du vaccin[21,27-29].

3.2.2 CANADA

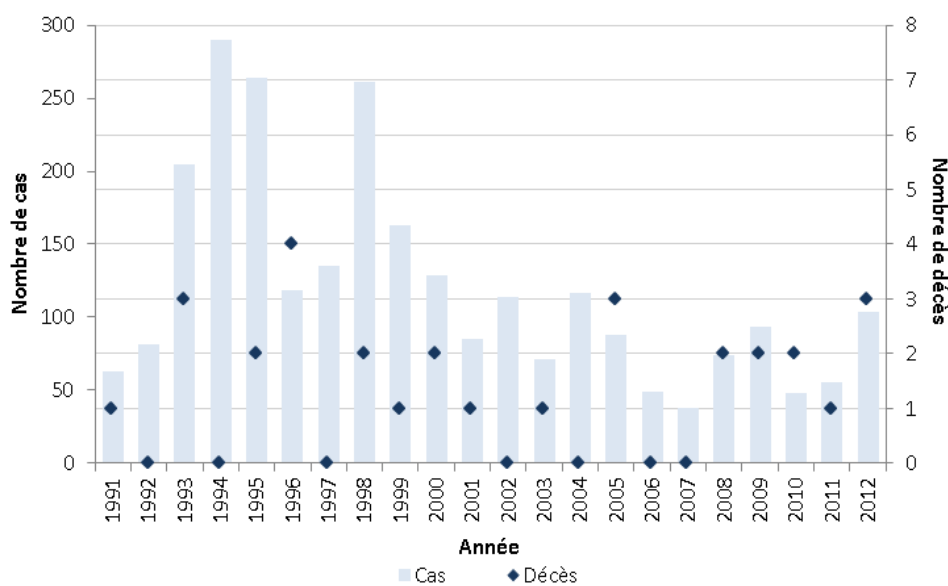
Les données épidémiologiques canadiennes sur la coqueluche ont récemment été publiées dans le Relevé des maladies transmissibles au Canada[22]. L'introduction de la vaccination contre la coqueluche au Canada en 1943 a permis une réduction importante de l'activité de cette infection (1938-1942, 156 cas par 100 000 personnes-années; 1984-1988, 7 cas par 100 000 personnes-années; figure 1). Une résurgence a cependant été notée à partir de 1989, ce qui aurait été causé par l'utilisation d'un vaccin entier peu efficace dans les décennies 1980 et 1990[16]. À la suite de l'introduction d'un vaccin acellulaire contre la coqueluche en 1997-1998, l'incidence de l'infection a de nouveau diminué progressivement pour atteindre un plancher de 2 cas par 100 000 personnes en 2011. L'incidence au Canada a par la suite augmenté à 13,9 cas par 100 000 en 2012 malgré l'introduction d'une dose de vaccin acellulaire chez les adolescents en 2004. Neuf des 13 provinces et territoires (69%) ont noté une hausse de la circulation de la coqueluche en 2012 comparativement à 2011, mais l'augmentation la plus remarquable fut au Nouveau-Brunswick (taux d'incidence de 152/100 000 personnes), où le tiers des cas du pays ont été rapportés. Les hospitalisations pour coqueluche ont aussi augmenté en 2012, mais dans une moindre proportion par rapport au nombre de cas rapportés. La majorité des hospitalisations (69 %) étaient chez des enfants de moins d'un an.

Figure 1 Taux d'incidence et cas déclarés (pour 100 000 habitants) de coqueluche au Canada, par année, de 1924 à 2012 (tiré de Smith *et al.*[22])



Pour ce qui est du nombre de décès dus à la coqueluche au Canada, il varie selon la source d'information[22]. Le programme IMPACT[30] fournit des données de surveillance active pour 12 hôpitaux pédiatriques canadiens, ce qui inclut 90 % des hospitalisations dans des centres tertiaires. De 1991 à 2012 (période de 22 ans), 30 cas de coqueluche notifiés à ce réseau sont décédés (0-4 décès par année; moyenne annuelle = 1,4 décès; figure 2). La majorité (78 %) des décès était chez des enfants de moins de deux mois et la majorité (78 %) était en bonne santé auparavant. Il demeure difficile de déterminer l'exhaustivité de ces données, car certains décès peuvent ne pas être recensés[31]. Par exemple, on aurait rapporté, seulement en Saskatchewan, six décès reliés à la coqueluche en 2010[32]. À l'inverse, il peut arriver que le diagnostic de coqueluche soit inscrit au dossier sans que cette infection ait contribué significativement au décès.

Figure 2 Nombre de cas de coqueluche et de décès, programme IMPACT, de 1991 à 2012 (tiré de Smith *et al.*[22])



Les données pour 2012 sont des données préliminaires.

3.2.3 QUÉBEC

3.2.3.1 Données générales sur les cas rapportés et les hospitalisations

Les figures 3 et 4 montrent le nombre de cas de coqueluche déclarés et hospitalisés depuis 1983 au Québec. On note la recrudescence du nombre de cas pendant les années 1990 à la suite de l'introduction d'un vaccin entier peu efficace[18]. 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), mais elle n'a pas atteint les pics des épidémies cycliques des années 1990.

Figure 3 Nombre annuel de cas de coqueluche déclarés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2014

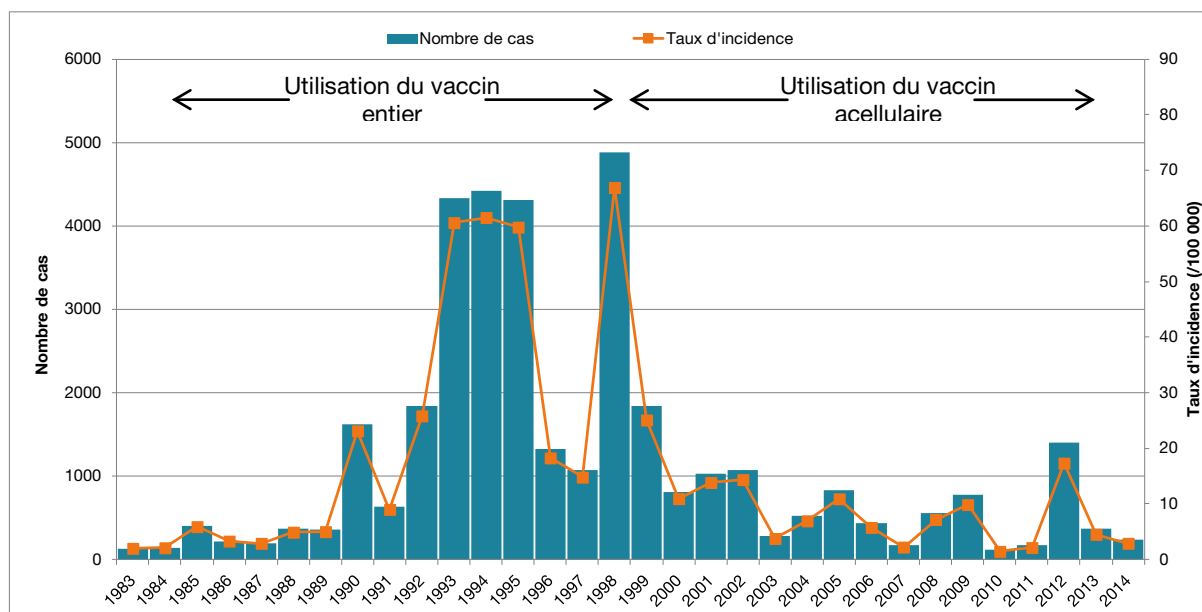
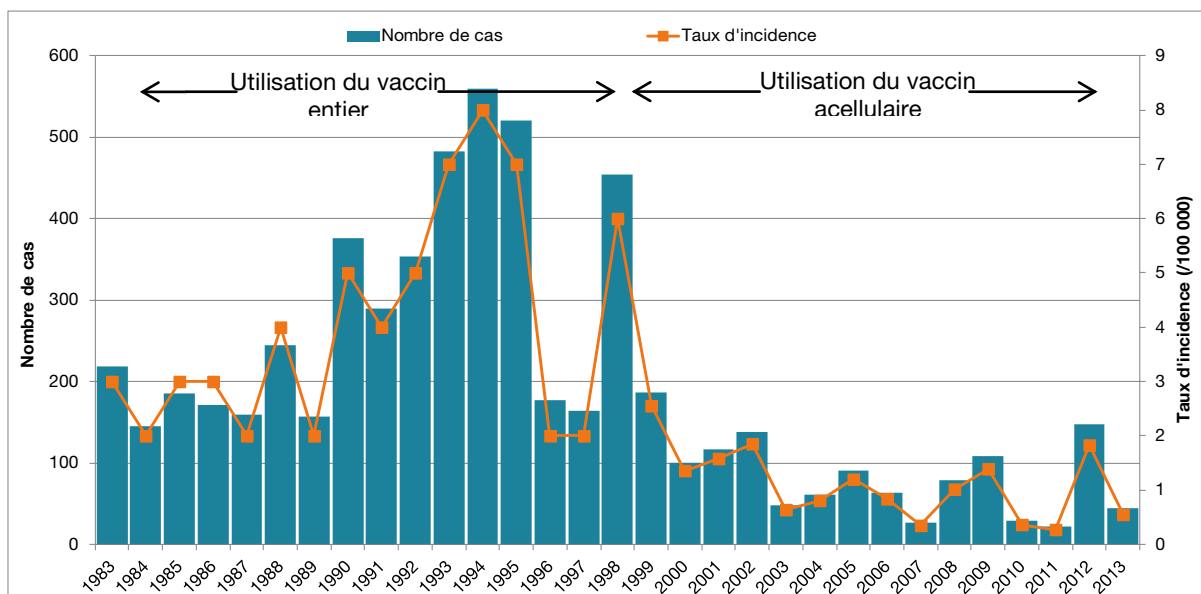
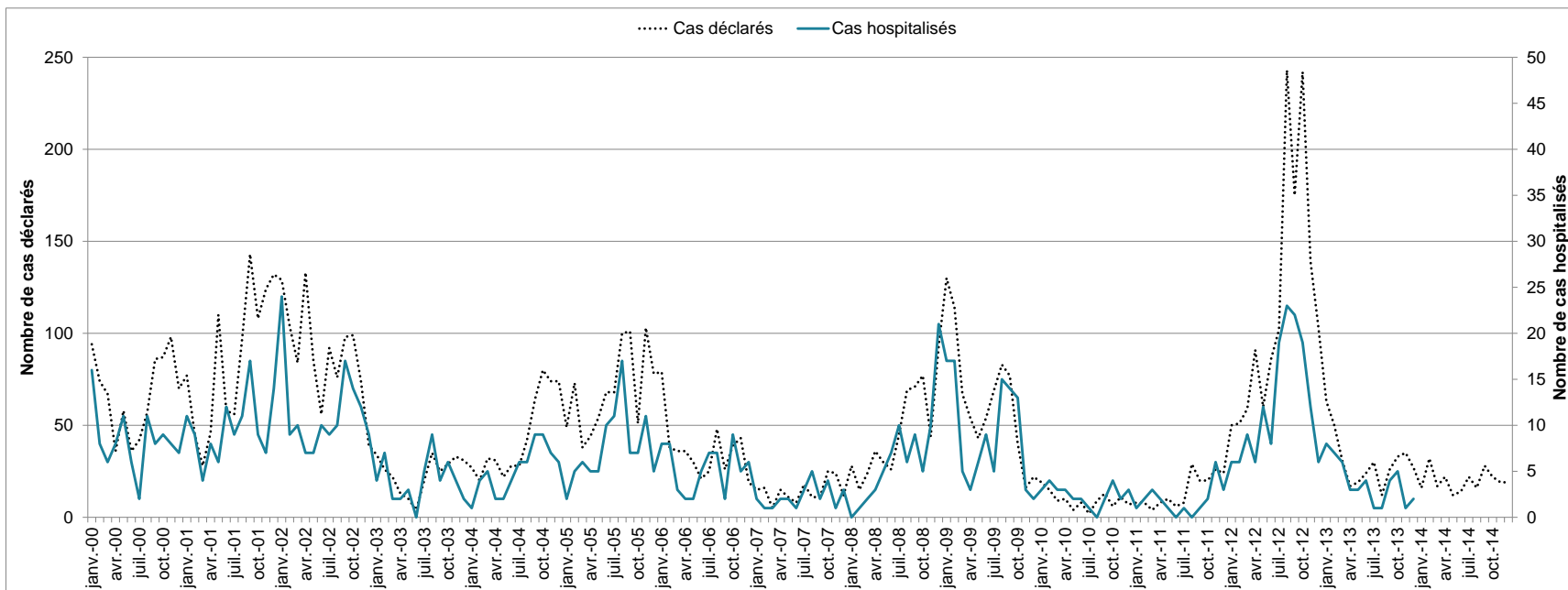


Figure 4 Nombre annuel de cas de coqueluche hospitalisés et taux d'incidence brut, Québec, 1983-2013



Entre 2000 et 2014, la coqueluche a circulé de façon cyclique au Québec avec une hausse du nombre de cas tous les trois à quatre ans (figure 5). Le pic de l'année 2012 était plus élevé que celui des cycles précédents pour les cas déclarés, mais ressemblait aux pics précédents pour les cas hospitalisés. D'ailleurs, le taux d'incidence d'hospitalisation pour le cycle 2011-2013 (0,89/100 000 personnes-années) était dans les mêmes proportions par rapport aux deux cycles précédents (2003-2006, 0,87/100 000 personnes-années; 2007-2010, 0,78/100 000 personnes-années).

Figure 5 Nombre mensuel de cas de coqueluche déclarés (2000-2014) et hospitalisés (2000-2013), Québec



3.2.3.2 Données par région sociosanitaire

Le taux d'incidence des cas déclarés de coqueluche variait selon la région sociosanitaire (tableau 1). Entre 2000 et 2014, le taux standardisé était de 1,9/100 000 personnes-années au Saguenay–Lac-Saint-Jean (taux le plus bas) et de 14,3/100 000 personnes-années dans la région de la Mauricie et Centre-du-Québec (taux le plus élevé).

Tableau 1 Taux d'incidence brut et ajusté de coqueluche par région sociosanitaire, Québec, 2000-2014

Région sociosanitaire	TI brut					TI ajusté
	2000-2002	2003-2006	2007-2010	2011-2014	2000-2014	2000-2014
Bas-Saint-Laurent	15,2	12,9	5,2	12,3	11,2	12,4
Saguenay–Lac-Saint-Jean	1,5	0,8	1,0	3,8	1,8	1,9
Capitale-Nationale	13,3	6,0	4,7	3,6	6,4	7,2
Mauricie et Centre-du-Québec	17,5	14,4	7,3	15,2	13,3	14,3
Estrie	13,6	6,7	8,9	8,8	9,2	9,4
Montréal	9,2	4,3	2,2	3,6	4,5	4,9
Outaouais	8,7	3,7	1,8	8,0	5,3	5,0
Abitibi-Témiscamingue	1,3	5,7	6,0	9,7	6,0	5,7
Côte-Nord	7,0	1,8	2,1	4,7	3,7	3,6
Nord-du-Québec	10,0	11,3	5,1	17,5	11,0	9,6
Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	3,7	3,9	0,3	4,8	3,1	3,7
Chaudière-Appalaches	24,8	8,0	4,2	2,7	8,8	8,8
Laval	11,6	9,2	3,3	4,5	6,7	6,5
Lanaudière	29,6	14,3	10,1	9,8	14,6	13,8
Laurentides	19,2	7,8	9,2	13,4	11,9	11,3
Montérégie	12,1	6,4	7,3	6,5	7,7	7,5
Nunavik	13,4	2,3	32,3	2,0	12,4	5,5
Terres-Cries-de-la-Baie-James	7,8	0,0	6,5	3,0	4,0	2,0
Province de Québec	13,1	6,9	5,2	6,7	7,5	7,7

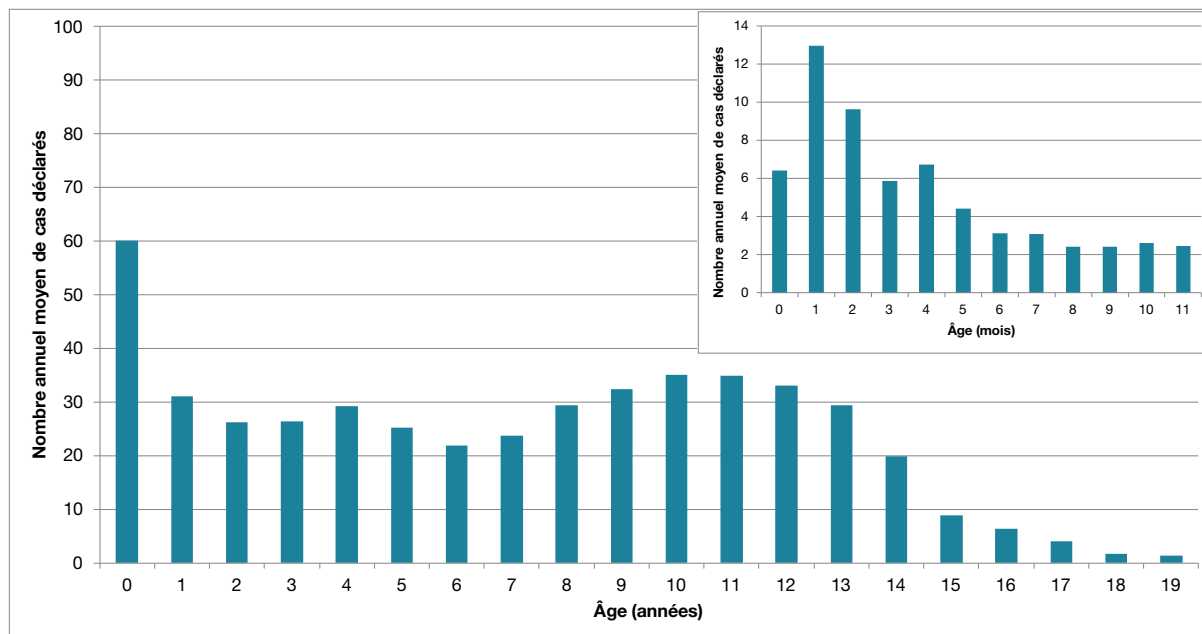
TI : taux d'incidence (/100 000 personnes-années).

Taux d'incidence ajusté pour l'âge par standardisation directe.

3.2.3.3 Données selon l'âge

Toujours entre 2000 et 2014, le pic du nombre annuel moyen de cas déclarés de coqueluche était chez les enfants d'un mois, suivi d'une baisse progressive du nombre de cas jusqu'à l'âge de six mois (figure 6). Le nombre de cas déclarés était semblable chez les personnes de 1-14 ans et devenait faible à partir de l'âge de 15 ans. Ce profil était similaire pour chaque cycle de trois à quatre ans.

Figure 6 Nombre annuel moyen de cas de coqueluche déclarés selon l'âge (0-11 mois et 0-19 ans), Québec, 2000-2014



En ce qui concerne le taux d'hospitalisation pour la coqueluche, il était le plus élevé chez les moins de trois mois et diminuait progressivement avec l'âge (figure 7). Chez les moins de trois mois, le taux d'incidence d'hospitalisation lors de la période 2011-2013 (138,8/100 000 personnes-années) ne se démarquait pas des deux périodes précédentes (2003-2006, 151,3/100 000 personnes-années; 2007-2010, 125,6/100 000 personnes-années). Le nombre maximal annuel moyen d'hospitalisations se situait chez les enfants d'un mois de vie, le nombre d'hospitalisations diminuant rapidement par la suite (figure 8).

Figure 7 Taux d'incidence brut d'hospitalisation pour coqueluche, par groupe d'âge, Québec, 2000-2013

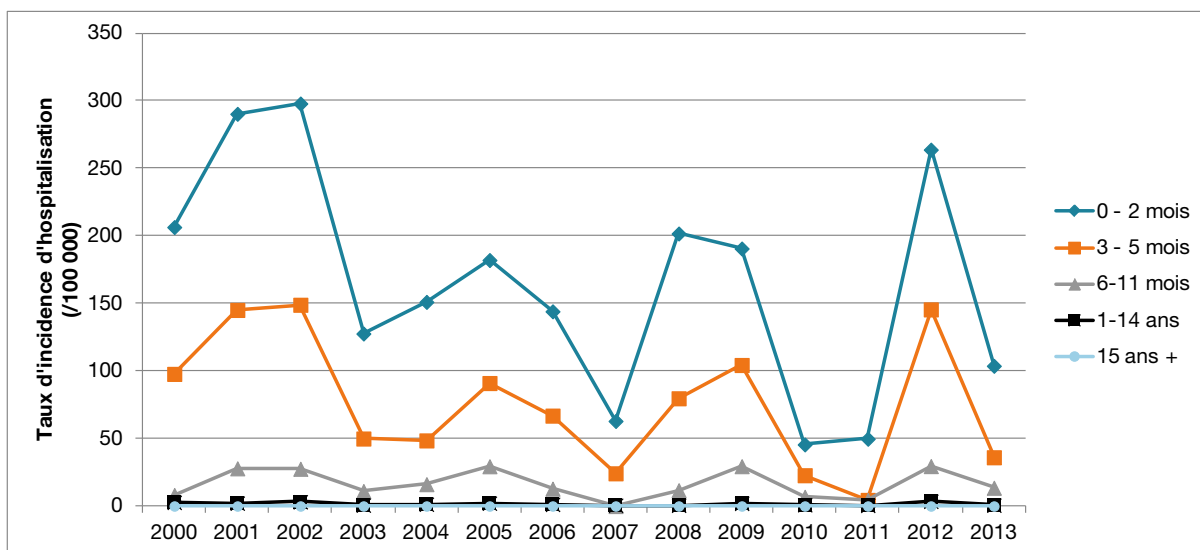
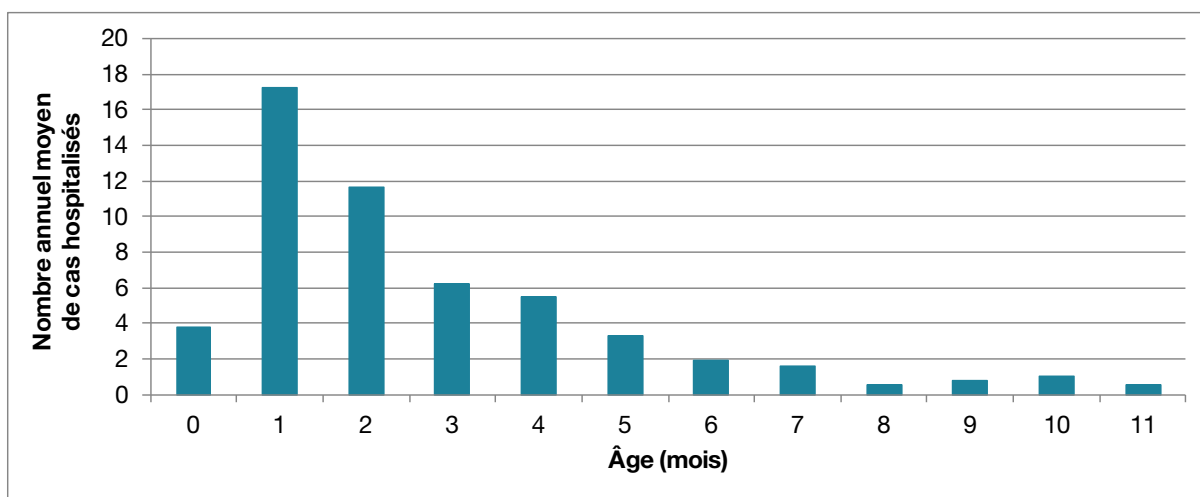


Figure 8 Nombre annuel moyen d'enfants de moins d'un an hospitalisés pour la coqueluche, par mois d'âge, Québec, 2000-2013



De 2000 à 2013, une moyenne annuelle de 77 personnes ont été hospitalisées pour la coqueluche au Québec. Près des deux tiers (62 %) des cas hospitalisés avaient moins de six mois et près de la moitié (42 %) avaient moins de trois mois (tableau 2). La durée médiane d'hospitalisation était de six jours pour les moins de trois mois et de trois jours pour le reste des cas. Toujours de 2000 à 2013, une moyenne de 7 personnes ont été admises annuellement aux soins intensifs avec les deux tiers (67 %) de ces admissions chez les enfants de moins de trois mois. Au total, 14 % des cas de moins de trois mois ont nécessité une admission aux soins intensifs, alors que cette proportion était de 5 % chez le reste des cas ($p < 0,001$).

Tableau 2 Nombre annuel moyen de personnes hospitalisées et admises aux soins intensifs pour coqueluche, par groupe d'âge, Québec, 2000-2013

Groupe d'âge	Nombre annuel moyen de cas hospitalisés (%)	Nombre annuel moyen de cas admis aux soins intensifs (%)	Proportion de cas admis aux soins intensifs
< 3 mois	33 (42 %)	4,7 (67 %)	14 %
3-5 mois	15 (19 %)	0,9 (13 %)	6 %
6-11 mois	7 (8 %)	0,6 (9 %)	10 %
1-4 ans	11 (14 %)	0,4 (6 %)	4 %
≥ 5 ans	12 (16 %)	0,4 (5 %)	3 %
Total	77 (100 %)	7 (100 %)	9 %

La sévérité des cas de coqueluche était associée à l'âge. Entre 2000 et 2013 chez les personnes de plus de six mois, le nombre de cas déclarés était environ 20 fois plus élevé que le nombre de cas hospitalisés. Par contre, chez les enfants de moins de six mois, le nombre de cas déclarés était similaire au nombre de cas hospitalisés.

3.2.3.4 Décès

En combinant les données des fichiers MADO, MED-ÉCHO et du fichier des décès, un total de quatre décès dus à la coqueluche ont été rapportés sur une période de 15 ans (2000 à 2014), soit un décès par période de 3-4 ans. Un décès est survenu en 2005, un en 2008 et deux en 2014. Tous étaient chez des enfants de moins de trois mois. Aucun antécédent médical n'a été rapporté chez ces quatre enfants.

3.2.3.5 Tests diagnostiques utilisés

De 2000 à 2014, la proportion de cas de coqueluche confirmés a augmenté aux dépens des cas probables déclarés sur la base des symptômes cliniques. Cette proportion est passée de 40 % à 73 %. Pour un peu plus de la moitié des cas confirmés en laboratoire (57 %), le type de test positif a été noté. Depuis le milieu des années 2000, le test PCR est davantage utilisé que la culture pour le diagnostic de coqueluche (tableau 3).

Tableau 3 Nombre et proportion de cas de coqueluche confirmés selon le test utilisé, Québec, 2000-2014

Période	PCR positif (%)	Culture positive (%)	Sérologie positive (%)	Inconnu (%)
2000-2002	302 (26,3 %)	305 (26,5 %)	2 (0,2 %)	541 (47,0 %)
2003-2006	194 (20,1 %)	254 (26,3 %)	2 (0,2 %)	515 (53,4 %)
2007-2010	454 (43,4 %)	170 (16,3 %)	1 (0,1 %)	420 (40,2 %)
2011-2014	809 (51,0 %)	192 (12,1 %)	3 (0,2 %)	581 (36,7 %)

PCR : réaction en chaîne de la polymérase (*polymerase chain reaction*).

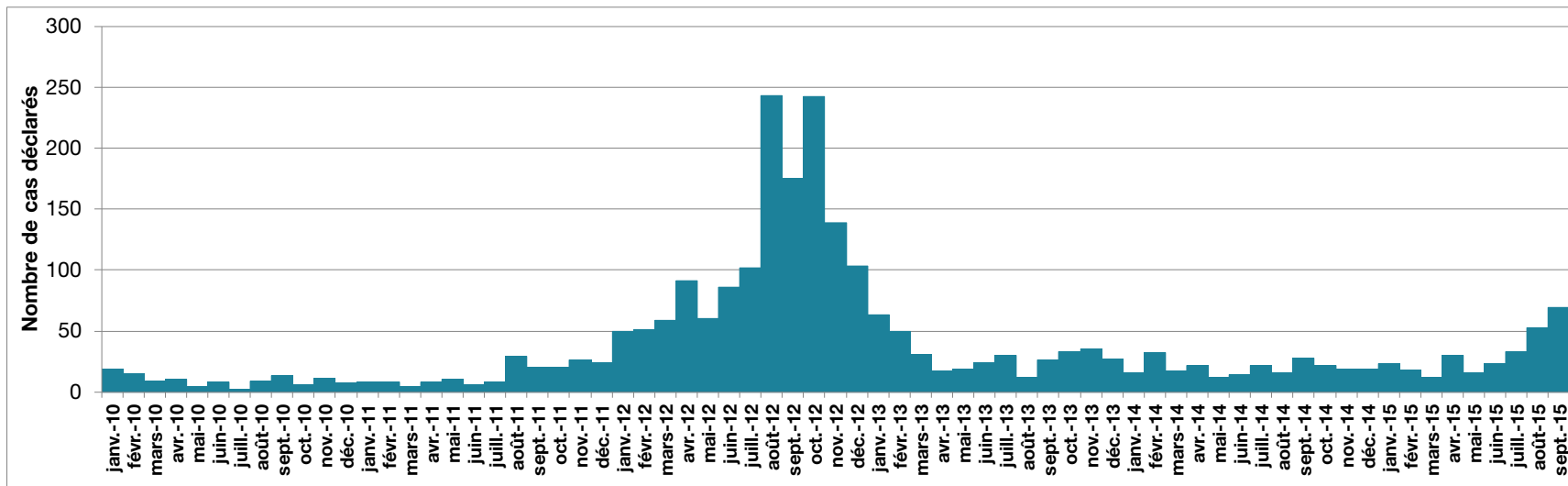
3.2.3.6 Objectifs du Programme national de santé publique du Québec 2003-2012

En 2003, un objectif relatif au contrôle de la coqueluche a été proposé dans le Programme national de santé publique du Québec[33]. Il consistait à réduire l'incidence moyenne annuelle de la coqueluche de 50 % pour la période 2003-2012 par rapport à la période 1997-2002. Cette cible a été atteinte (réduction de 72 %).

3.2.3.7 Données épidémiologiques récentes

Une description des cas mensuels de coqueluche déclarés jusqu'à septembre 2015 montre que le nombre de cas a augmenté entre juillet et septembre 2015 (figure 9).

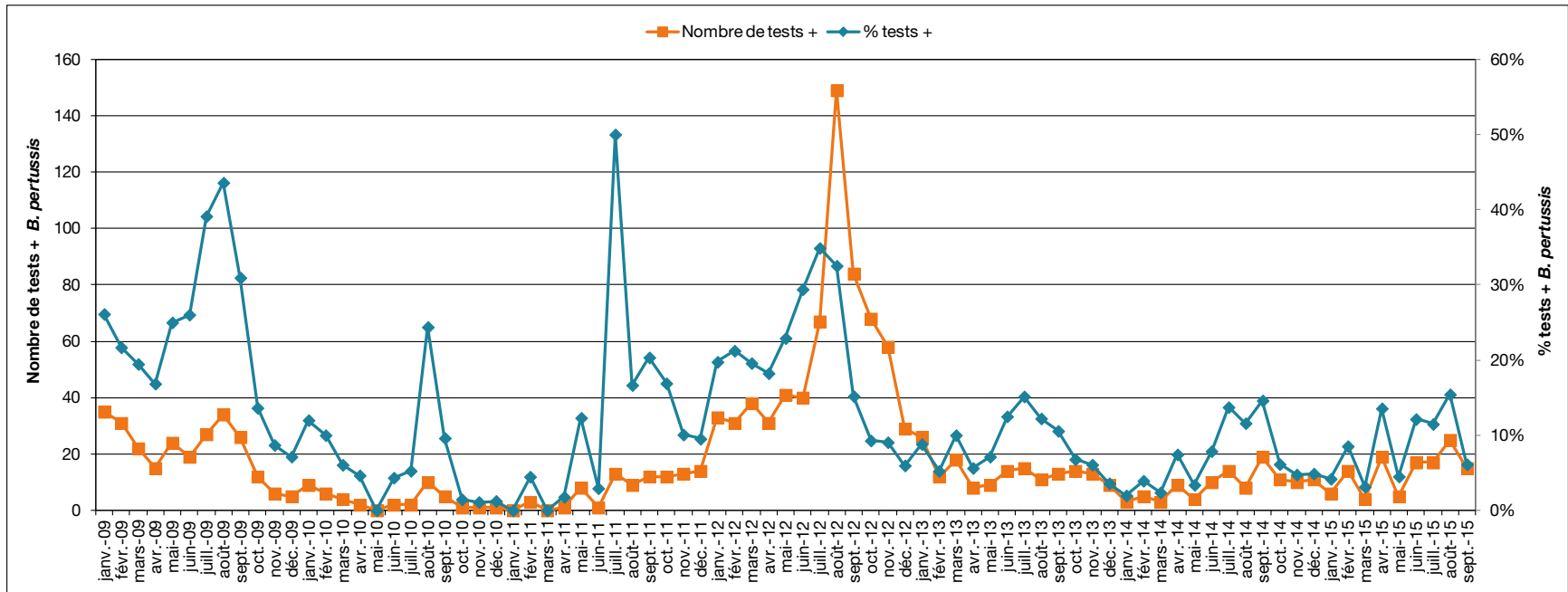
Figure 9 Nombre de cas de coqueluche déclarés, Québec, de janvier 2010 à septembre 2015



Données provisoires en date du 11 octobre 2015.

Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine est le principal établissement qui offre le test PCR pour la coqueluche au Québec. L'analyse du nombre mensuel de tests faits et du pourcentage de tests positifs permet d'estimer le degré d'activité de la coqueluche. Entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 septembre 2015, la proportion de tests positifs était plus élevée à la fin de l'été (figure 10). Un accroissement important du nombre de tests positifs était présent à l'automne 2012. L'augmentation de la proportion de tests positifs notée à l'été 2015 était semblable à celle des deux années précédentes (2013 et 2014).

Figure 10 Nombre mensuel de tests PCR positifs pour la coqueluche et pourcentage de tests positifs, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, du 1^{er} janvier 2009 au 25 septembre 2015



3.3 Discussion

L'étude de l'épidémiologie de la coqueluche permet de constater que, contrairement à certains pays développés, cette infection ne semble pas en résurgence au Québec ou au Canada[22]. Après un pic de circulation en 2012, le taux d'incidence de coqueluche est rapidement revenu à son niveau de base. De plus, l'utilisation accrue du test PCR depuis le milieu des années 2000, un test plus sensible que la culture[21], a possiblement facilité le diagnostic de la coqueluche. Il est aussi possible que les cliniciens reconnaissent de mieux en mieux les cas cliniques de coqueluche[34]. Le pic d'hospitalisations de 2012 au Québec était comparable aux deux pics précédents (2005 et 2008) malgré ce changement dans les pratiques diagnostiques. Il faudra cependant surveiller étroitement les données épidémiologiques en 2015 et 2016 puisqu'une augmentation cyclique de l'incidence est anticipée. Il est cependant impossible de prévoir de façon précise à quel moment le pic cyclique de coqueluche surviendra et quelle sera son amplitude. Le PCR deviendra en novembre 2015 le seul test disponible dans les laboratoires hospitaliers au Québec, ce qui optimisera, en termes de sensibilité, le diagnostic de la coqueluche. Cela devra être considéré dans l'analyse des données à venir.

Il est important de noter que la majeure partie du fardeau associé à la coqueluche se retrouve chez les moins de six mois et, plus spécifiquement, chez les moins de trois mois. Depuis 2000, près de la moitié des hospitalisations, la majorité des admissions aux soins intensifs et la totalité des décès sont survenus chez les enfants de moins de trois mois.

Les limites des bases de données utilisées pour le Québec doivent être soulignées. La 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[35]. L'incidence de l'infection (symptomatique ou asymptomatique) chez les adolescents et les adultes a été estimée à 1-6 % par année et l'incidence de la coqueluche (symptomatique seulement), à 370-500/100 000 personnes-années (0,37-0,50 %)[34,36], ce qui est largement supérieur aux taux calculés à l'aide de systèmes de surveillance passifs (ex. : fichier MADO). L'infection asymptomatique serait environ cinq fois plus fréquente que la maladie clinique qui répond aux critères de définitions de cas[37]. L'accès aux épreuves diagnostiques est aussi variable et pourrait expliquer, en combinaison avec d'autres facteurs telles les couvertures vaccinales, les différences d'incidence observées par région sociosanitaire. Les différences inter-régionales sont probablement moindres pour les cas hospitalisés qui présentent des symptômes plus sévères et qui sont rapportés plus uniformément. Malheureusement, cela n'a pu être vérifié, car les données d'hospitalisation ne sont pas disponibles par région sociosanitaire de résidence. Pour ce qui est des admissions aux soins intensifs, il faut souligner que les critères d'admission peuvent varier d'un établissement à l'autre et influencer la mesure du fardeau de la coqueluche.

Une difficulté du fichier des hospitalisations (MED-ÉCHO) est la sélection des cas qui ont réellement contribué à l'épisode de soins. Jusqu'à 25 diagnostics secondaires peuvent être enregistrés et certains n'ont pas précipité l'hospitalisation. Les données présentées contiennent nécessairement des cas hospitalisés où la coqueluche n'a pas contribué de façon significative à l'épisode de soins. À l'inverse, certaines hospitalisations liées à la coqueluche ne sont pas reconnues et sont absentes du fichier MED-ÉCHO. L'inclusion du diagnostic principal et des deux premiers diagnostics secondaires visait à trouver un juste équilibre entre sensibilité et spécificité du diagnostic[38]. Les critères choisis étaient plus sensibles que ceux utilisés par certains auteurs[23,39], mais moins sensibles que ceux utilisés par d'autres[16,40]. Il faut finalement noter que les statistiques d'hospitalisation antérieures à 1999 incluaient les trois premiers diagnostics secondaires, ce qui gonfle légèrement (d'environ 3 %) l'incidence lors de cette période.

4 Les vaccins contre la coqueluche : enjeux actuels

Dans le cadre du programme québécois d'immunisation, la primovaccination contre la coqueluche est donnée à 2, 4 et 6 mois. Des rappels du vaccin sont administrés à 18 mois, à l'entrée scolaire et, depuis 2004, à la 3^e année du secondaire. Finalement, une dose supplémentaire est recommandée à l'âge adulte depuis mai 2013. À partir de la dose donnée à l'entrée scolaire, la composante coqueluche contient une quantité réduite d'antigène pour limiter la réactogénicité du vaccin. Ce programme de vaccination contre la coqueluche prévoit plus de doses de vaccin (sept au total) que celui de nombreux pays développés[18]. Le Protocole d'immunisation du Québec décrit plus en détails les différents vaccins utilisés (Quadracel, Pediacel, Infanrix-IPV, Infanrix-IPV/Hib et Infanrix hexa chez les moins de 4 ans [DCaT-HB-VPI-Hib et DCaT-VPI-Hib]; Boostrix-Polio et Adacel-Polio chez les enfants d'âge scolaire [dcaT-VPI]; Boostrix et Adacel chez les adolescents et les adultes [dcaT])[41].

Le degré de contagiosité élevé de la coqueluche et l'efficacité imparfaite du vaccin font en sorte que des pics d'activité sont observés aux trois à cinq ans. De plus, une résurgence de l'infection est notée dans certains pays. Une efficacité moins durable que prévue pour le vaccin acellulaire, notée principalement aux États-Unis, est un des éléments pouvant expliquer cette observation. Klein *et al.*[24] et Misegades *et al.*[42] ont évalué, à l'aide d'études cas-témoins réalisées pendant une épidémie en Californie en 2010, l'efficacité du vaccin acellulaire suivant la dose donnée à l'entrée scolaire. Dans l'étude de Klein *et al.*, le risque de développer la coqueluche augmentait de 42 % par année suivant la réception du vaccin à l'entrée scolaire. Misegades *et al.* ont quant à eux estimé une efficacité du vaccin à l'entrée scolaire beaucoup plus élevée lorsque donné depuis moins de 12 mois (98 %; intervalle de confiance [IC]95 % = 96-99 %) versus il y a plus de 60 mois (71 %; IC95 % = 46-85 %). Des résultats analogues ont été reproduits pendant l'épidémie californienne[43] et lors d'épidémies subséquentes aux États-Unis[44-46]. Finalement, Schwartz *et al.*[47] ont noté un déclin significatif de l'immunité conférée par le vaccin acellulaire après une période de 4 à 7 ans lors d'une éclosion récente de coqueluche en Ontario. Globalement, une méta-analyse récente suggère que le risque de contracter la coqueluche augmente de 33 % par année à la suite de la réception du vaccin acellulaire (ex. : à l'entrée scolaire), ce qui fait en sorte que seulement 10 % des personnes seraient toujours protégées 8,5 années après la vaccination contre la coqueluche[48].

Une diminution rapide de l'efficacité du vaccin acellulaire a aussi été observée récemment après le rappel à l'adolescence (donné à 11-12 ans aux États-Unis). L'efficacité vaccinale chez de jeunes adolescents du Wisconsin diminuait rapidement selon le délai depuis le dernier vaccin (75,3 % si reçu en 2012 à 11,9 % si reçu en 2008/2009)[49]. Acosta *et al.*[50] ont quant à eux mesuré, chez les adolescents de l'État de Washington, une efficacité à 73 % (IC95 % = 60-82 %) avec un vaccin administré il y a moins d'un an et à 34 % (IC95 % = -0,03 %-58 %) lorsque donné il y a de deux à quatre ans. L'efficacité du Boostrix semblait meilleure que celle de l'Adacel dans les deux études citées plus haut, mais cette différence doit être validée puisque certains facteurs de confusion pouvaient biaiser les résultats[51]. Finalement, l'efficacité de la dose de rappel donnée à l'adolescence a récemment été estimée à 53-64 % à l'aide d'une étude cas-témoins en Californie[52], une mesure plus faible par rapport aux études qui ont mené à l'homologation du vaccin en 2005. Il faut toutefois mentionner que chez les personnes vaccinées, la coqueluche est souvent moins sévère que chez les personnes non vaccinées[53].

Dans certains pays comme les États-Unis et l'Australie, l'incidence élevée de coqueluche chez les jeunes adolescents concorde avec le fait que ce groupe d'âge n'a reçu aucune dose de vaccin entier. Recevoir au moins une dose de vaccin entier a été récemment associé à une immunité plus durable plus tard dans la vie[54-57]. Cela serait dû au fait que ce vaccin stimule le système immunitaire de

façon différente (principalement le système Th1) par rapport au vaccin acellulaire (principalement le système Th2). Il a aussi été démontré que le vaccin acellulaire était moins efficace que le vaccin entier pour éliminer la colonisation naso-pharyngée, ce qui permet la transmission de la bactérie et limite la capacité à obtenir une immunité de groupe[25]. Cela a des implications majeures puisqu'il pourrait alors être très difficile, voire impossible de diminuer de façon importante la circulation de la coqueluche dans la population malgré des doses répétées de vaccin.

Il faut cependant noter que l'efficacité du vaccin entier varie selon le produit[58]. Par exemple, le vaccin entier utilisé dans les années 1980 et 1990 au Canada a été décrit comme moins efficace que le vaccin acellulaire[16]. La réactogénicité du vaccin entier est un autre facteur qui rend improbable sa réintroduction dans les calendriers de vaccination. Une revue Cochrane récente a conclu que, comparativement au vaccin acellulaire, la fréquence de convulsions, d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité et d'effets secondaires mineurs était plus élevée avec le vaccin entier[59]. L'arrêt de la vaccination contre la coqueluche en raison d'effets secondaires était aussi plus fréquent avec le vaccin entier. Aucun vaccin entier contre la coqueluche n'est actuellement disponible au Canada.

5 Stratégies potentielles de vaccination contre la coqueluche visant la réduction de la morbidité et de la mortalité chez les jeunes enfants

Quelques stratégies ont été proposées pour améliorer le contrôle de la coqueluche chez les jeunes enfants (vaccination dès la naissance, devancement de la première dose de vaccin à six semaines de vie, cocooning et vaccination de la femme enceinte). Elles seront décrites dans cette section avec une plus grande attention portée à la vaccination de la femme enceinte.

5.1 Vaccination dès la naissance

La vaccination dès la naissance est une mesure qui a été considérée pour protéger les enfants avant la dose prévue à deux mois de vie. La principale préoccupation est l'impact de cette vaccination précoce sur la réponse aux doses subséquentes de vaccin. Des études avec le vaccin acellulaire DCaT ont suggéré que la vaccination contre la coqueluche à la naissance pouvait interférer avec la réponse immunitaire lorsque mesurée entre 6 et 18 mois de vie[60,61]. D'autres auteurs, utilisant le plus souvent un vaccin monovalent contre la coqueluche, ont trouvé que la vaccination néonatale apportait une réaction immunitaire satisfaisante et n'interférait pas avec les doses subséquentes du vaccin contre la coqueluche[62–64]. Cependant, une interférence avec d'autres vaccins du calendrier a été notée dans deux de ces études[62,63]. Il faut noter que ces travaux se sont attardés à la réponse immunitaire du nourrisson et non à l'efficacité à prévenir de la coqueluche. Quelques études ont modélisé le coût-efficacité de cette stratégie, avec des résultats peu favorables[65,66]. Le manque de données sur l'impact à long terme de la vaccination dès la naissance et l'absence de données d'efficacité sont les raisons pour lesquelles cette stratégie n'est pas retenue pour le moment.

5.2 Devancement de la première dose de vaccin à six semaines de vie

Présentement, la première dose de vaccin contre la coqueluche est prévue à l'âge de deux mois au Québec. Le vaccin peut être donné à un âge minimal de six semaines, mais seulement lors de situations particulières (ex. : éclosion majeure ou contact avec un cas de coqueluche). Il a été rapporté que de devancer la première dose de vaccin à six semaines de vie pourrait réduire le fardeau associé à la coqueluche d'un peu moins de 10 %[67,68]. Si ces estimés sont exacts, cette stratégie pourrait prévenir une moyenne annuelle de trois hospitalisations chez les enfants de moins de trois mois au Québec. Par contre, les auteurs ont simplement effectué des projections à l'aide des données d'incidence disponibles, ce qui ne représente pas une preuve solide d'efficacité. Zamir *et al.*[69] ont également proposé de devancer la première dose de vaccin à six semaines étant donné le fardeau important de la coqueluche au cours du deuxième mois de vie. L'OMS encourage finalement une vaccination contre la coqueluche dès l'âge de six semaines et au plus tard à huit semaines de vie[18].

Malgré l'impact potentiel de cette stratégie, elle ne permettrait pas de réduire de façon importante le fardeau relié à la coqueluche au Québec. L'enfant resterait complètement vulnérable au minimum durant ses six premières semaines de vie, au moment où la sévérité de la maladie est élevée. Le devancement de l'âge à la vaccination est aussi limité par des contraintes logistiques importantes puisqu'avec le vaccin combiné actuel, il est difficile de devancer la composante coqueluche seule. L'administration d'un vaccin combiné à six semaines de vie soulèverait des questions quant à une diminution possible d'efficacité pour certains antigènes vaccinaux.

Il demeure par contre essentiel d'administrer la première dose de vaccin dès l'âge de deux mois et de ne pas retarder son administration. L'atteinte de couvertures vaccinales élevées est par ailleurs essentielle pour réduire le fardeau de la coqueluche. Le vaccin acellulaire contre la coqueluche est un outil efficace pour protéger les jeunes enfants au moment où le risque de complication est élevé. L'efficacité vaccinale pour la prévention de cas sévères est d'environ 50 % après une dose et 80 % après deux doses[70]. Pour la prévention des décès, l'efficacité vaccinale est d'environ 72 % chez des enfants ayant souvent reçu une seule dose de vaccin[71].

5.3 Vaccination des contacts étroits du nouveau-né (cocooning)

Le cocooning se définit comme la vaccination des contacts étroits des enfants de moins de 12 mois (ex. : mère en post-partum, père et autres contacts familiaux), afin de réduire le risque de transmission au jeune enfant. L'intérêt de la mesure de cocooning vient du fait que lorsque la source est identifiée, les parents sont à l'origine de l'infection du nouveau-né dans environ 55 % des cas[72].

5.3.1 EFFICACITÉ

Peu d'études se sont penchées sur l'efficacité du cocooning à réduire le fardeau de la coqueluche chez le jeune enfant. Quinn *et al.*[4] ont mesuré un risque plus faible de coqueluche chez les enfants de moins de quatre mois lorsque les deux parents avaient été vaccinés (efficacité vaccinale = 51 %). Cette étude incluait toutefois des mères vaccinées avant l'accouchement, le transfert passif d'anticorps au fœtus pouvant ainsi contribuer à la protection observée. Une étude à devis écologique provenant du Texas n'a pas, quant à elle, identifié de réduction de la coqueluche après l'instauration de la vaccination de la mère en post-partum[73] et des autres enfants en contact étroit avec le nouveau-né[74]. Malgré des couvertures vaccinales de près de 100 % chez ces contacts étroits[75,76], la proportion d'enfants atteints de coqueluche nés dans l'hôpital où était offert le vaccin est restée la même avant et après l'intervention par rapports aux autres hôpitaux n'offrant pas le programme. Une dernière étude de cohorte récente menée en Australie auprès de plus de 60 000 enfants n'a pas non plus identifié de diminution du risque de coqueluche lorsque les parents du nouveau-né avaient été récemment vaccinés[77].

Un des éléments importants qui met en doute l'efficacité du cocooning est l'impact limité du vaccin acellulaire sur la réduction de la colonisation et de la transmission de l'infection, ce dont dépend étroitement cette stratégie[25,78,79]. Le vaccin acellulaire offre une bonne protection, mais serait peu efficace pour éliminer la colonisation naso-pharyngée, ce qui permettrait alors la transmission de la bactérie au nouveau-né malgré la vaccination de tous les contacts étroits. Le délai d'environ deux semaines avant le développement d'anticorps protecteurs a aussi été avancé comme une limite à l'efficacité de la mesure[74,80].

5.3.2 ACCEPTABILITÉ ET FAISABILITÉ

En général, à la suite des explications détaillées sur la maladie et l'importance de la vaccination, de 59-76 % des parents en contact étroit avec leur nouveau-né sont prêts à recevoir le vaccin contre la coqueluche[81-85]. La vaccination à la maternité a été proposée pour améliorer les couvertures vaccinales et réduire les délais dans l'administration du dcaT[86,87]. Frère *et al.*[83] ont étudié la stratégie de cocooning au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine de Montréal. Lorsque de l'information à propos de l'importance du cocooning était mentionnée, 53 % des mères et 63 % des pères voulaient recevoir le dcaT. Au total, 47 % des mères et 60 % des pères ont reçu le dcaT lorsqu'offert directement à la maternité. Toutefois, lorsque référés en externe, seulement 5 % des

mères et 9 % des pères l'ont reçu. Malgré ces implantations fructueuses, le cocooning a été décrit comme étant difficile à mettre en place et demandant beaucoup d'efforts[88].

5.3.3 CONFORMITÉ AVEC RECOMMANDATIONS ACTUELLES

En 2006, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) aux États-Unis proposait le cocooning en recommandant la vaccination contre la coqueluche aux femmes en post-partum et aux autres membres de la famille qui n'avaient pas reçu le dcaT[7]. Un intervalle aussi court que deux ans était jugé suffisant entre l'administration d'une dose de vaccin contre la diphtérie et le tétanos (dT) et d'une dose de dcaT donnée à une femme en post-partum. L'ACIP priorise maintenant la vaccination des femmes enceintes en cours de grossesse, mais la recommandation de cocooning pour les autres contacts étroits demeure[6].

Des juridictions en Australie (ex. : Victoria) ont aussi recommandé la stratégie de cocooning[89]. Le programme a par contre cessé en 2012 dû à des doutes sur l'efficacité et le coût-efficacité de la mesure[39]. Elle a aussi été recommandée à différents moments en France, en Suisse, en Allemagne, au Costa Rica, en Italie et dans d'autres pays[4,85,90–92].

Plusieurs juridictions dont le Canada de même que le Global Pertussis Initiative, un groupe d'experts internationaux sur la coqueluche, tendent à prioriser la vaccination maternelle par rapport au cocooning[2,13,93]. L'OMS mentionne que les données probantes sont insuffisantes pour inclure le cocooning dans les programmes d'immunisation[70].

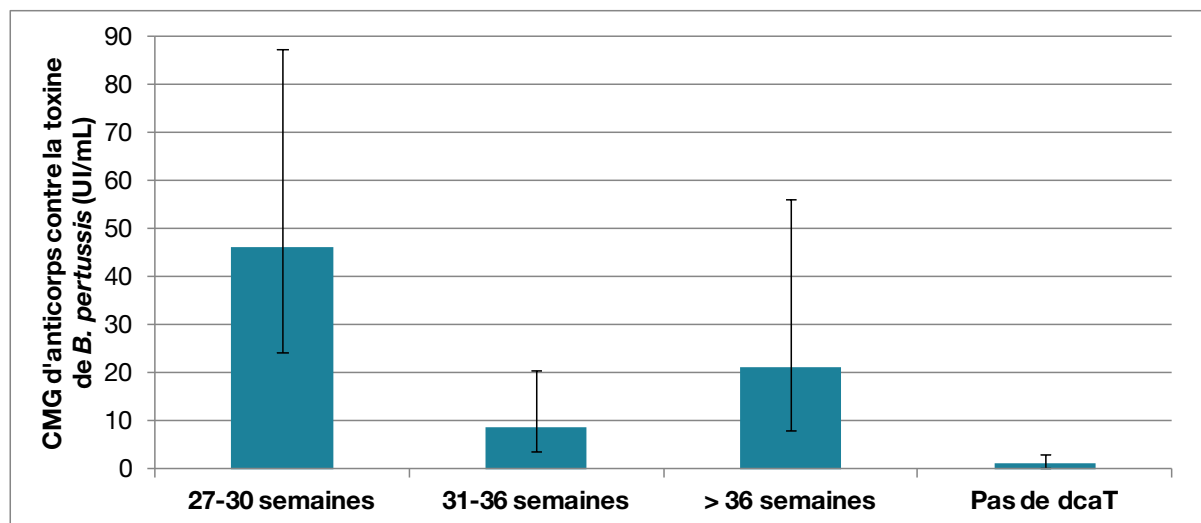
5.4 Vaccination de la femme enceinte

La vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse vise principalement à protéger l'enfant à naître grâce au transfert d'anticorps par voie transplacentaire et possiblement par le lait maternel[94,95]. Cette stratégie permettrait une protection de l'enfant de la naissance jusqu'au début de la primovaccination vers l'âge de deux mois.

5.4.1 IMMUNOGÉNÉCITÉ

À moins d'une vaccination pendant la grossesse, les femmes enceintes ont généralement peu d'anticorps contre l'anatoxine coquelucheuse, ce qui limite la protection postnatale transférée à leur enfant[96–98]. Des études ont eu lieu pour évaluer les taux d'anticorps chez la femme enceinte et le nourrisson après la vaccination avec le dcaT en cours de grossesse. Les femmes enceintes de même que les nouveau-nés développaient des taux élevés d'anticorps spécifiques à la coqueluche à la suite de la vaccination[93,99] et les taux d'anticorps du nouveau-né étaient maximaux lorsque l'immunisation se produisait entre la 27^e et la 30^e semaine de grossesse[100,101] (figure 11). On observe une transmission préférentielle des anticorps au nouveau-né, de sorte que la concentration d'anticorps chez ce dernier peut être plus élevée que celle de sa mère[93]. Après la naissance, ils déclinent et ne sont plus détectables après 2 à 6 mois de vie[93,102].

Figure 11 Concentration moyenne géométrique d'anticorps contre l'anatoxine coquelucheuse à la naissance selon le moment de réception du vaccin acellulaire contre la coqueluche chez la mère (adapté de Abu Raya *et al.*[100])



CMG : concentration moyenne géométrique.

5.4.2 EFFICACITÉ

Mis à part des rapports anecdotiques chez les humains[7] et les animaux[102,103], la première étude sur l'efficacité de cette stratégie provient du Royaume-Uni où un programme de vaccination maternelle a débuté en 2012. Un total de 26 684 femmes ayant donné naissance entre le 1^{er} octobre 2012 et le 3 septembre 2013 ont été incluses dans l'étude (couverture vaccinale moyenne de 64 %). L'efficacité de la vaccination de la femme enceinte, mesurée à l'aide de la méthode du *screening*, a été estimée à 91 % (IC95 % = 84 %-95 %) pour prévenir les cas confirmés de coqueluche chez les moins de trois mois[104]. Durant la période d'étude, trois décès sont survenus chez des enfants de moins de deux mois de mères non vaccinées (en date de juin 2015, 11 décès sur 12 survenus depuis le début du programme étaient chez de jeunes enfants de mères non vaccinées[105]). L'efficacité était plus faible quand le vaccin avait été donné entre une semaine avant et deux semaines après l'accouchement (38 %; IC95 % = moins 95 % à 80 %). Ces résultats ont été répliqués lors d'une étude de type cas-témoins chez des enfants de moins de huit semaines de vie (EV non ajustée = 91 % [IC95 % = 77 %-97 %]; EV ajustée = 93 % [IC95 % = 81 %-97 %])[106].

5.4.3 SÉCURITÉ POUR LA MÈRE ET LE NOUVEAU-NÉ

La vaccination contre la diphtérie et le tétanos chez les femmes enceintes a été utilisée à de maintes reprises sans enjeu de sécurité rapporté[107]. Pour ce qui est de la coqueluche, de petites études sur la vaccination de la femme enceinte n'ont pas identifié de risque accru pendant la grossesse[93,99,108,109].

Plus récemment au Royaume-Uni, une analyse a été menée chez 20 074 femmes enceintes vaccinées contre la coqueluche et qui ont eu un suivi pendant deux semaines post-immunisation[110]. Aucun risque accru n'a été identifié chez ces femmes, en comparaison avec une cohorte historique appariée de femmes non vaccinées, pour la naissance prématurée où le devancement du moment de l'accouchement (issues principales) et pour plusieurs autres événements défavorables prédéterminés (mortalité maternelle ou néonatale, pré-éclampsie, hémorragie, détresse fœtale, rupture utérine, placenta ou vasa prævia, césarienne, petit poids de

naissance et insuffisance rénale néonatale). En Californie, plus de 26 000 femmes enceintes ayant reçu le vaccin ont été évaluées à l'aide du *Vaccine Safety Datalink*[111]. La vaccination n'a pas été associée de façon statistiquement significative à des problèmes hypertensifs (RR = 1,09; IC95 % = 0,99-1,20), à un petit poids du nouveau-né pour l'âge (RR = 1,00; IC95 % = 0,96-1,06) ou à un accouchement prématuré (RR = 1,03; IC95 % = 0,97-1,09). Le risque de chorioamionite était cependant plus élevé chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées (RR = 1,19; IC95 % = 1,13-1,26). Ce résultat doit être interprété avec prudence, car la conséquence principale de la chorioamionite est l'accouchement prématuré et cette issue n'était pas plus élevée dans le groupe de femmes vaccinées. Finalement, dans une étude réalisée dans un hôpital américain, 7 152 femmes enceintes ayant accepté la vaccination ont été comparées à 226 femmes l'ayant refusée[112]. Aucune issue défavorable de la grossesse n'était plus fréquente dans le groupe de vaccinées, y compris la chorioamionite. Par ailleurs, les femmes enceintes vaccinées plus d'une fois contre la coqueluche à l'intérieur d'une période de cinq ans n'ont pas présenté d'issues défavorables de la grossesse plus fréquemment que les femmes vaccinées une seule fois.

Il faut noter que ces trois études récentes, même si elles incluaient plus de 5 000 femmes, avaient une puissance statistique limitée pour détecter de faibles augmentations du risque de certaines issues défavorables chez la mère ou le nouveau-né. Par exemple, l'étude incluant le plus de femmes vaccinées en cours de grossesse (26 229)[111] n'était pas conçue pour détecter des augmentations de risque de 7/1 000 ou moins ($\leq 1/150$ grossesses) pour des événements comme la naissance prématurée, le petit poids pour l'âge gestationnel ou les troubles hypertensifs de la grossesse.

5.4.4 INTERFÉRENCE AVEC L'IMMUNOGÉNÉICITÉ DE LA PRIMOVACCINATION DU JEUNE ENFANT

L'interférence potentielle de la vaccination de la femme enceinte sur l'immunogénicité de la primovaccination contre la coqueluche chez le jeune enfant est une préoccupation qui a été soulevée. Récemment, Hardy-Fairbanks *et al.*[113] ont noté des concentrations légèrement inférieures d'anticorps contre la coqueluche après la primovaccination chez les enfants nés de mères ayant reçu le vaccin acellulaire pendant la grossesse (n = 16) en comparaison de mères non vaccinées (n = 54), mais ceux-ci devenaient équivalents lors du rappel de 12-18 mois. Des constats similaires ont été faits lors d'un essai clinique randomisé effectué par Munoz *et al.*[99]. La concentration moyenne géométrique (CMG) d'un des anticorps contre la coqueluche (hémagglutinine filamenteuse) chez les bébés de mères vaccinées pendant la grossesse (n = 33) était statistiquement plus faible (CMG inférieure de 48,3 %, p < 0,01) après la troisième dose donnée à six mois par rapport aux bébés de mères non vaccinées. Par contre, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée en comparant les CMG des quatre principaux anticorps après la quatrième dose donnée à 12 mois dans cette étude. Finalement, une étude récente en Angleterre a montré des concentrations d'anticorps contre la coqueluche significativement plus faibles après la primovaccination chez 141 enfants de mères vaccinées contre la coqueluche (ratio = 0,67 pour l'anatoxine coquelucheuse, IC95 % = 0,58-0,77), en comparaison avec une cohorte historique[114]. Globalement, les données de ces études indiquent aussi une diminution des réponses à certains antigènes autres que ceux du vaccin coqueluche (ex. : diphtérie et pneumocoque) chez les nourrissons de mères vaccinées en cours de grossesse, et inversement une augmentation des réponses à quelques antigènes (ex. : *Haemophilus influenzae* de type b et tétanos)[70,99,113,114]. On ne dispose d'aucune preuve que cette interférence pourrait se traduire par un risque accru de contracter la coqueluche ou d'autres maladies évitables par la vaccination chez le nourrisson entre 3 et 11 mois de vie[70]. L'impact clinique potentiel de cette interférence doit toutefois être évalué. La diminution d'efficacité du vaccin contre la coqueluche après la primovaccination, si elle existe, surviendrait à un âge où l'enfant est moins susceptible de développer une coqueluche sévère qu'à sa naissance.

5.4.5 ACCEPTABILITÉ ET FAISABILITÉ

La majorité des études sur les déterminants de la vaccination chez la femme enceinte portent sur le vaccin contre l'influenza. La perception du risque de maladie pour la femme et son fœtus, les perceptions sur la sécurité et l'efficacité du vaccin, la recommandation du professionnel de la santé de même que la facilité d'accès aux services de vaccination ont été décrits comme des facteurs importants influençant les couvertures vaccinales[115,116]. Certains travaux récents se sont attardés à la vaccination contre la coqueluche[117–122]. Des barrières importantes à la vaccination étaient les préoccupations sur la sécurité, la non-compréhension des effets bénéfiques potentiels pour le nouveau-né, l'absence de bénéfices perçus pour la mère, l'attitude parfois négative du professionnel de la santé et, dans certains pays, le coût du vaccin. Une recherche qualitative récente s'est penchée sur l'acceptabilité de la vaccination contre l'influenza et la coqueluche chez la femme enceinte[123]. Puisque les femmes enceintes mettaient la santé de leur enfant devant la leur et que la coqueluche était perçue comme une menace pour le nouveau-né spécifiquement, l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche était supérieure à celle contre l'influenza.

Un facteur déterminant associé à une meilleure couverture vaccinale chez la femme enceinte est la recommandation de vaccination par un professionnel de la santé. Celui-ci est décrit comme la source d'information la plus précieuse par la majorité des femmes enceintes et des autres contacts du jeune enfant[82,117,120]. Dans une étude australienne, 80 % des femmes enceintes se sont dites prêtes à recevoir le vaccin contre la coqueluche s'il était recommandé par leur professionnel de la santé[121]. Dans deux études réalisées aux États-Unis, l'acceptabilité de la vaccination en cours de grossesse lorsque recommandée par un professionnel était de 93 % [117]. Dans une autre étude américaine, la recommandation du professionnel de la santé était le facteur le plus fortement associé à la vaccination contre la coqueluche[124].

Après la recommandation de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche aux États-Unis en 2011, la couverture vaccinale rapportée était faible (environ 4-30 % selon les États)[125–127]. Des barrières de coût et de remboursement inadéquat de l'acte vaccinal expliqueraient en partie ces résultats décevants[128]. Une couverture faible de 13 % a également été rapportée en Espagne à la suite de la recommandation de vacciner les femmes en cours de grossesse[40]. L'Angleterre, la Catalogne (Espagne) et la Belgique ont réussi à atteindre des couvertures vaccinales de 60 %, 56 % et 39 % respectivement[104,129,130]. Une raison possible pour la couverture élevée au Royaume-Uni est que les femmes sont principalement suivies par des médecins de famille qui seraient plus enclins à vacciner leurs patientes que les gynécologues-obstétriciens qui suivent la majorité des patientes aux États-Unis[128]. Malgré tout, les couvertures vaccinales aux États-Unis semblent augmenter progressivement dans certains États[131–133]. En résumé, un support adéquat des professionnels de la santé, un accès facile au vaccin et des structures organisationnelles appropriées (inclure la vaccination dans les soins existants) sont nécessaires pour obtenir des couvertures vaccinales élevées contre la coqueluche chez les femmes enceintes[129,134].

5.4.6 CONFORMITÉ AVEC LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Aux États-Unis, la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche après 20 semaines de grossesse a été proposée en 2011 par l'ACIP. Il a été recommandé l'année suivante de vacciner les femmes enceintes à chaque grossesse (période idéale entre la 27^e et 36^e semaine de la grossesse) puisque les anticorps développés ne pourraient pas protéger adéquatement le nouveau-né à la grossesse suivante. Cette recommandation a toutefois été basée sur une petite étude incluant seulement 19 femmes vaccinées pendant la grossesse[135]. Cette stratégie a aussi été mise en œuvre au Royaume-Uni en 2012 à la suite d'une résurgence de l'infection (vaccination à chacune des grossesses)[5]. Plusieurs pays tels l'Argentine, le Mexique, la Belgique, Israël, la Nouvelle-Zélande et

certaines régions de l’Australie ont également recommandé récemment la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte[2,77,94,136–139]. Au Canada, le CCNI ne recommande pas une vaccination systématique contre la coqueluche chez les femmes enceintes[93]. Par contre, en cas d’éclosion régionale, il suggère d’offrir le vaccin aux femmes enceintes à partir de la 26^e semaine de grossesse. De plus, le CCNI propose de donner une dose de dcaT aux femmes enceintes qui n’ont pas reçu ce vaccin à l’âge adulte. L’application de ces recommandations du CCNI varie selon les provinces et les territoires.

La vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse peut être recommandée de façon permanente ou de façon temporaire lors d’éclosions. Il peut être attrayant de recommander temporairement cette stratégie lors d’élévations cycliques de l’incidence, puis de la cesser afin de maximiser son efficacité. Toutefois, il est difficile, voire impossible de prédire avec précision le moment où une augmentation importante de l’incidence de la coqueluche surviendra et cette augmentation se produira à des moments variables selon la région sociosanitaire. Un délai de quelques semaines à quelques mois s’écoulera aussi entre la vaccination de la femme enceinte et l’accouchement. L’incidence de la coqueluche peut varier grandement durant ce délai. En pratique, il est donc difficile de rendre la mesure plus efficiente en l’implantant de façon temporaire. C’est pourquoi, dans la majorité des pays qui ont adopté la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse, la stratégie n’a pas été réservée de façon temporaire aux périodes d’incidence élevée (ex. : États-Unis et Royaume-Uni).

5.4.7 COÛT-EFFICACITÉ

5.4.7.1 Évaluations économiques publiées sur la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte

Deux études ont estimé le nombre nécessaire à vacciner (NNV) chez la femme enceinte pour prévenir une hospitalisation ou un décès dû à la coqueluche (tableau 4). Il est difficile d’interpréter les résultats d’une de ces études, car l’efficacité du vaccin chez le nouveau-né (par transfert placentaire) n’était pas tenue en compte[140]. Des travaux récents menés par Fernandez-Cano *et al.*[40] en Espagne ont estimé que 1 331 femmes enceintes devaient être vaccinées pour prévenir une hospitalisation chez l’enfant. Le NNV pour prévenir un décès était de 205 420.

Tableau 4 Synthèse des études sur le nombre de femmes enceintes à vacciner pour prévenir la coqueluche chez le jeune enfant

Auteurs, année, pays	Méthode	Résultats	Conclusion
Peters et al., 2012, États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Calcul du NNV et nombre d'hospitalisations pouvant être prévenues ■ Taux d'incidence : 80-97/100 000 chez < 1 mois, 102-244/100 000 chez 1-2 mois ■ EV chez le nouveau-né par transfert placentaire non tenu en compte 	NNV = 625-3 204 pour prévenir une hospitalisation	Des réductions significatives d'hospitalisations chez les jeunes enfants sont liées à la vaccination des parents.
Fernandez-Cano et al., 2015, Espagne	<ul style="list-style-type: none"> ■ Calcul du NNV et analyse coût-avantage ■ Taux d'incidence : 119/100 000 chez < 2 mois ■ EV : 85 % (adulte) / 60 % durant 2 mois (nouveau-né de mère vaccinée) ■ Prix vaccin + administration : 17 € 	NNV = 1 331 pour prévenir une hospitalisation et 205 420 pour prévenir un décès	La vaccination maternelle serait plus avantageuse que le cocooning.

EV : efficacité vaccinale; NNV : nombre nécessaire à vacciner.

Des modèles plus complexes ont également été créés pour évaluer le coût-utilité de la vaccination de la femme enceinte. Trois évaluations économiques sur l'investissement nécessaire pour sauver une année de vie pondérée par sa qualité (quality-adjusted life year ou QALY) ont été recensées (tableau 5). Une seule étude concluait à un profil coût-utilité acceptable[66], mais on y multipliait les taux d'incidence rapportés d'un facteur 200 chez les adultes pour tenir compte de la sous-déclaration des cas. Une seconde étude a estimé un coût par QALY de 126 000 €, une valeur trois à six fois supérieure au seuil d'acceptabilité généralement établi (environ 20 000 - 50 000 € par QALY gagné)[141]. Une dernière analyse a été faite par Terranella *et al.* aux États-Unis[142]. La vaccination de 72 % des femmes enceintes permettait une réduction de 33 % des cas, 38 % des hospitalisations et 49 % des décès chez les moins de 2 mois, mais ceci à un coût de 414 523 \$ US par QALY gagné. Dans les analyses de sensibilité, les scénarios plus favorables à la vaccination maternelle restaient généralement au-dessus de la barre des 200 000 \$ US par QALY gagné.

Tableau 5 Synthèse des études ayant fait des évaluations économiques sur la vaccination de la femme enceinte pour prévenir la coqueluche chez le jeune enfant

Auteurs, année, pays	Méthode	Résultats	Conclusion
Westra et al., 2010, Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle « Arbre décisionnel » ▪ Taux d'incidence : données rapportées des Pays-Bas avec correction d'un facteur 200 pour les adultes ▪ CV : 96 % ▪ EV : 89 % (adulte) / 89 % durant 4 mois (nouveau-né de mère vaccinée) ▪ Actualisation : 1,5 % (impacts sur la santé) et 4,5 % (coûts) ▪ Analyses selon une perspective du système de santé et selon une perspective sociétale ▪ Bénéfices aux adultes inclus dans l'analyse ▪ Étude financée par une compagnie pharmaceutique (Glaxo Smith Kline) ▪ Prix vaccin + administration : 33,40 \$ US 	<p>Coût par QALY = 4 900 \$ US (114 200 \$ US sans correction de l'incidence chez l'adulte) du point de vue du système de santé</p>	<p>Le cocooning et la vaccination en cours de grossesse sont probablement coût-efficaces et pourraient peut-être même permettre de sauver des coûts par rapport aux dépenses (selon une perspective sociétale).</p>
Lugner et al., 2013, Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle non précisé ▪ Taux d'incidence : 130/100 000 chez les < 6 mois, données rapportées des Pays-Bas avec correction d'un facteur 100 pour les adultes ▪ CV : 75 % ▪ EV : 90 % ▪ Actualisation : 1,5 % (impacts sur la santé) et 4,5 % (coûts) ▪ Analyse selon une perspective sociétale ▪ Bénéfices aux adultes inclus dans l'analyse ▪ Pas de lien avec compagnie pharmaceutique ▪ Prix vaccin + administration : 27 € 	<p>Coût par QALY = 126 000 €</p>	<p>Meilleur profil du cocooning d'un point de vue coût-efficacité. Aucune des deux mesures n'atteint les standards de coût-efficacité (20 000 €-50 000 €/QALY).</p>
Terranella et al., 2013, États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèle de type cohorte de Markov ▪ Taux d'incidence : 148,8/100 000 chez < 1 mois, 226,8/100 000 chez 1 mois, 183,6/100 000 chez 2 mois (inclut correction d'un facteur 1,15) ▪ CV : 72 % ▪ EV : 85 % (adulte) / 60 % durant 2 mois (nouveau-né de mère vaccinée). Risque augmenté de 10 % pendant les 3^e et 4^e mois de vie (interférence avec vaccination maternelle) ▪ Actualisation : 3 % ▪ Analyse selon une perspective sociétale ▪ Bénéfices aux adultes exclus de l'analyse ▪ Pas de lien avec compagnie pharmaceutique ▪ Prix vaccin + administration : 57,60 \$ US 	<p>Réduction de 33 % des cas, 38 % des hospitalisations et 49 % des décès chez les moins de 2 mois Coût par QALY = 414 523 \$</p>	<p>Vaccination maternelle plus avantageuse que le cocooning.</p>

CV, Couverture vaccinale; EV, Efficacité vaccinale; QALY, *Quality-adjusted life year*.

5.4.7.2 Analyse sommaire du nombre de femmes enceintes à vacciner au Québec pour prévenir une infection sévère due à la coqueluche

Des estimations de NNV appliquées au Québec ont été faites à partir des taux d'hospitalisation et d'admission aux soins intensifs chez les enfants de moins de trois mois (fichier MED-ÉCHO). La période 2000-2013 (moyenne annuelle sur quatre cycles épidémiques avec incidence comparable), l'année 2012 (incidence élevée) et l'année 2011 (incidence faible) ont été considérées. Pour la prévention des décès, une estimation du NNV a été faite en considérant les quatre décès notés sur une période de quinze ans (2000-2014) dans le fichier MADO, le fichier MED-ÉCHO et le fichier des décès (permet de diminuer le risque d'une sous-estimation des bénéfices de la vaccination sur la prévention des décès). L'efficacité de la vaccination de la femme enceinte a été estimée à 90 % pour les trois premiers mois de vie de l'enfant[104]. L'interférence possible de la vaccination de la femme enceinte sur la primovaccination de l'enfant n'a pas été prise en compte. Le NNV a été défini comme l'inverse de la différence de risque absolu (DRA) liée à la vaccination de la femme enceinte ($1/\text{DRA}$ 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). Pour l'estimation du coût par cas prévenu, des données de 2005 sur le coût d'administration d'une dose de vaccin en centre local de services communautaires (CLSC) ou en clinique médicale ont été utilisées (perspective du système de soins)[143]. En ajoutant le coût d'achat du vaccin, un montant total de 36,38 \$ a été obtenu pour une visite en CLSC et de 17,34 \$ pour une vaccination en clinique médicale. L'hypothèse de base était que les vaccins étaient administrés en CLSC. Deux autres scénarios ont été faits, soit l'administration du vaccin en clinique médicale chez 50 % et 100 % des femmes enceintes. 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[144].

La vaccination de toutes les femmes enceintes pourrait permettre une réduction de 90 % des cas de coqueluche (hospitalisations, admissions aux soins intensifs et décès) chez les moins de trois mois. En utilisant les taux d'incidence moyens au Québec pour la période 2000-2013, près de 2 400 femmes enceintes devraient être vaccinées afin d'éviter une hospitalisation due à la coqueluche (tableau 6). Ce NNV variait d'un peu moins de 1 500 pour une année de haute incidence (2012) à près de 8 000 pour une année de faible incidence (2011). Le NNV pour prévenir une admission aux soins intensifs était de près de 17 000 pour la période 2000-2013. Finalement, un peu plus de 300 000 femmes enceintes devaient être vaccinées pour prévenir un décès. Ces calculs de NNV ne représentent pas une évaluation économique formelle, mais permettent de mieux comprendre l'investissement nécessaire pour prévenir la coqueluche chez l'enfant de moins de trois mois.

Il est aussi possible d'estimer grossièrement le coût-efficacité d'une vaccination de toutes les femmes enceintes pendant une durée de quatre ans (un cycle épidémique) lors de la période d'étude. En considérant la vaccination de toutes les femmes enceintes pendant quatre ans ($81\,431 \times 4 = 325\,724$), le coût du programme serait d'environ 11,8 millions \$ avec l'ensemble des femmes référées en CLSC (5,6 millions \$ avec une vaccination lors des suivis médicaux). Au cours des quatre années, ce programme préviendrait un total de 137 hospitalisations (~80 000 \$/hospitalisation), 19 admissions aux soins intensifs (~600 000 \$/admission aux soins intensifs) et un décès (~12 millions \$/décès). Le coût par événement prévenu pourrait être cependant réduit de façon importante avec une vaccination intégrée aux suivis médicaux existants. Avec une couverture vaccinale inférieure à 100 %, le coût total du programme et la proportion de cas évitée serait inférieure, mais le coût par issue prévenue resterait comparable.

Tableau 6 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 trois mois au Québec

Sévérité du cas	NNV	Coût par cas prévenu (100 % des vaccins administrés en CLSC)	Coût par cas prévenu (50 % des vaccins administrés en CLSC et 50 % des vaccins administrés en clinique médicale)	Coût par cas prévenu (100 % des vaccins administrés en clinique médicale)
Moyenne annuelle sur quatre cycles épidémiques (2000-2013)				
Hospitalisation	2 354	78 563 \$	56 157 \$	33 750 \$
Admission aux soins intensifs	16 525	586 477 \$	429 155 \$	271 833 \$
Décès	337 200	12 252 617 \$	9 042 473 \$	5 832 329 \$
Année avec incidence élevée (2012)				
Hospitalisation	1 465	46 250 \$	32 299 \$	18 349 \$
Admission aux soins intensifs	10 624	371 788 \$	270 646 \$	169 504 \$
Année avec incidence faible (2011)				
Hospitalisation	7 767	275 504 \$	201 562 \$	127 619 \$
Admission aux soins intensifs	28 479	1 021 356 \$	750 233 \$	479 111 \$

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

Une sous-déclaration de 15 % des hospitalisations et des admissions aux soins intensifs a été considérée (multiplication des taux rapportés par 1,15).

La période 2000-2014 plutôt que 2000-2013 a été utilisée pour calculer le nombre de décès. Le faible nombre de décès ne permettait pas de faire des estimations pour l'année 2011 et l'année 2012.

5.4.7.3 Discussion sur les évaluations économiques traitant de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte

Globalement, les travaux publiés suggèrent qu'un nombre élevé de femmes enceintes doivent être vaccinées afin d'éviter une hospitalisation ou un décès dû à la coqueluche. Les études disponibles sur le coût-utilité de cette mesure ne permettent pas de conclure que la vaccination en cours de grossesse a un profil de coût-utilité acceptable par rapport aux seuils généralement établis (< 50 000 \$ par QALY gagné). Les résultats d'une étude à l'autre demeurent variables, entre autres parce les bénéfices de la vaccination chez les adultes n'ont pas été tenus en compte de la même façon. Par exemple, ces bénéfices étaient inclus dans l'étude de Westra *et al.*[66] et le taux d'incidence chez l'adulte était multiplié par 200 pour tenir compte de la sous-déclaration des cas. À l'opposé, les bénéfices de la vaccination chez les adultes étaient exclus de l'analyse de Terranella *et al.*[142]. Un autre élément faisant varier grandement les résultats est le choix de mener une analyse sociétale et de considérer les coûts indirects (ex. : perte de productivité) liés à la maladie.

En ce qui concerne les NNV appliqués au Québec (ex. : NNV = 2 354 pour prévenir une hospitalisation), ils se rapprochent de ce qui a été retrouvé dans d'autres études[40,140]. Quant au coût par hospitalisation prévenue (78 563 \$), il est plus faible que celui retrouvé par Terranella *et al.* aux États-Unis (161 938 \$ US)[142]. Une explication possible est que ces auteurs ont estimé une efficacité vaccinale plus faible (60 % vs 90 %) et pour une période plus courte (2 mois vs 3 mois) par rapport à notre évaluation. Les données les plus récentes proposent une efficacité vaccinale d'environ 90 % pour les deux à trois premiers mois de vie[104,106]. Il est possible que notre estimé

surestime l'efficacité de la vaccination maternelle au troisième mois de vie puisque plusieurs enfants sont déjà partiellement protégés grâce à une première dose de vaccin. Ensuite, nous n'avons pas considéré l'interférence possible de la vaccination de la femme enceinte sur l'immunogénicité de la primovaccination du jeune enfant. Lorsqu'inclus dans l'étude de Terranella *et al.*[142], ce facteur avait peu d'impact sur les estimés finaux. Il faut également noter que nous avons utilisé un facteur de correction pour tenir compte de la sous-déclaration des cas. Finalement, les calculs excluaient les coûts reliés à la promotion et à l'implantation d'un programme de vaccination. Bref, il est possible que le nombre réel de personnes à vacciner pour prévenir une hospitalisation ou un décès dû à la coqueluche, de même que les coûts associés, soient plus élevés par rapport aux données estimées. Il faut toutefois se rappeler que ces estimés ne considèrent que les impacts sur l'enfant de moins de trois mois (exclusion des bénéfiques chez la femme enceinte) et que les coûts indirects (absentéisme du travail lors de l'hospitalisation ou frais de déplacement pour recevoir le vaccin) étaient exclus. Cette évaluation appliquée au Québec donne une idée grossière de l'investissement nécessaire pour réduire le fardeau de la coqueluche chez l'enfant de moins de trois mois, mais doit être interprétée avec une grande prudence étant donné les limites inhérentes des études à l'appui et les incertitudes sur la façon dont seraient administrées les doses de vaccin aux femmes enceintes (en CLSC, lors d'un suivi médical ou autre mode d'administration).

6 Priorités pour la surveillance et la recherche

Il sera important de suivre les données internationales sur l'efficacité, l'innocuité et le coût-efficacité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte. Notamment, les résultats d'une étude cas-témoins sur l'efficacité de cette stratégie aux États-Unis devraient être disponibles en 2016. Au Canada, un essai clinique randomisé mené par Halperin *et al.* sur l'interférence potentielle de la vaccination en cours de grossesse sur la primovaccination du jeune enfant est également en cours et les résultats seront disponibles sous peu.

Pour le Québec, le CIQ propose de mettre en priorité les actions de surveillance et de recherche suivantes:

Activités prioritaires pour améliorer la surveillance :

- Favoriser l'utilisation accrue du test PCR pour décrire plus précisément le fardeau associé à la coqueluche chez les jeunes enfants et dans le reste de la population. Le test PCR remplacera, en novembre 2015, la culture de *Bordetella pertussis* dans les laboratoires hospitaliers du Québec, ce qui contribuera à l'atteinte de cet objectif;
- Informer les cliniciens des augmentations cycliques de circulation de la coqueluche, les outiller pour mieux reconnaître l'infection et leur rappeler l'importance de la déclaration des cas aux autorités de santé publique;
- Déterminer comment pourrait être mesurée de façon simple et fiable la couverture vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte.

Activités prioritaires pour la recherche :

- Décrire l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse auprès des femmes enceintes du Québec;
- Décrire l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse auprès des professionnels qui offrent des services de suivi prénatal à ces femmes;
- Préciser la faisabilité, dans un contexte québécois, de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse, par exemple en déterminant si cette stratégie pourrait être incluse dans le suivi prénatal déjà prévu. Cela implique une meilleure compréhension du processus de suivi des grossesses au Québec.

7 Conclusion

La vaccination a permis une réduction importante du fardeau associé à la coqueluche. Cette infection continue toutefois de circuler au Québec et ailleurs de façon cyclique, avec des pics d'incidence tous les trois à cinq ans. Contrairement à d'autres régions du monde où les pics récents d'incidence ont été plus élevés que ceux des cycles précédents, on ne note pas de résurgence de cette infection au Québec depuis le début des années 2000. Bien que le risque d'hospitalisation et de décès soit plus important chez les enfants de moins de trois mois par rapport aux autres groupes d'âge, le fardeau associé à la coqueluche reste relativement faible au Québec, y compris chez les enfants de moins de trois mois.

En septembre 2015, le MSSS a demandé au CIQ de fournir un avis sur la pertinence d'offrir le vaccin contre la coqueluche à toutes les femmes enceintes ayant au moins 26 semaines de grossesse. Cette stratégie vise à protéger l'enfant de moins de trois mois grâce au transfert d'anticorps par voie transplacentaire. Dans son analyse des risques et des bénéfices, le CIQ a particulièrement tenu compte des éléments suivants :

- L'efficacité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse est d'environ 90 % pour prévenir les cas confirmés de coqueluche chez les enfants de moins de trois mois;
- L'incidence actuelle de cas de coqueluche sévères chez les enfants de moins de trois mois au Québec fait en sorte qu'un nombre élevé de femmes enceintes auraient à être vaccinées pour prévenir une hospitalisation, une admission aux soins intensifs ou un décès dû à la coqueluche, soit 2 400, 17 000 et 300 000 femmes enceintes, respectivement. Pour la prévention d'un seul décès, ce nombre de 300 000 femmes équivaldrait à la vaccination de toutes les femmes enceintes du Québec durant quatre années.
- Une interférence possible de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte sur l'immunogénicité de la primovaccination du jeune enfant (coqueluche et autres antigènes) a été rapportée. L'impact clinique de cette interférence est inconnu;
- Malgré le fait qu'elles soient rassurantes, les données de sécurité vaccinale disponibles sont insuffisantes pour exclure de façon convaincante de faibles augmentations de risque (moins de 7 événements supplémentaires pour 1000 grossesses chez les femmes vaccinées) pour la naissance prématurée ou d'autres événements comme le petit poids pour l'âge gestationnel ou les troubles hypertensifs de la grossesse;
- L'acceptabilité par les femmes enceintes et les professionnels de la santé ainsi que la faisabilité de la vaccination contre la coqueluche en cours de grossesse n'ont pas été évaluées au Québec;
- Dans le contexte épidémiologique observé depuis le début des années 2000 au Québec, le coût d'une telle intervention dépasse considérablement les seuils de coût-efficacité généralement reconnus.

Tenant compte des points mentionnés ci-dessus, le CIQ ne possède pas suffisamment d'éléments pour recommander la vaccination systématique contre la coqueluche chez toutes les femmes enceintes au Québec. Cette recommandation pourra être révisée d'ici deux ans à la lumière des nouvelles données disponibles sur le profil d'innocuité, l'interférence possible avec la primovaccination, l'acceptabilité, la faisabilité et le coût-efficacité associés à une telle stratégie.

Références

1. Meade BD, Plotkin SA, Locht C. Possible options for new pertussis vaccines. *J Infect Dis.* 2014;209(SUPPL. 1):24–7.
2. Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von König CH. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1475–82.
3. Burns DL, Meade BD, Messonnier NE. Pertussis resurgence: Perspectives from the working group meeting on pertussis on the causes, possible paths forward, and gaps in our knowledge. *J Infect Dis.* 2014;209(SUPPL. 1):32–5.
4. Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics.* 2014;134(4):713–20.
5. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child.* 2013;98:552–5.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for the use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2013;62(7):131–5.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2008;57(No. RR-4):1–51.
8. Wang K, Fry NK, Campbell H, Amirthalingam G, Harrison TG, Mant D, *et al.* Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;348:g3668.
9. Cherry JD. The present and future control of pertussis. *Clin Infect Dis.* 2010;51(6):663–7.
10. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, *et al.* Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):802–6.
11. Lynfield R, Schaffner W. Can we conquer coqueluche? *J Infect Dis.* 2014;209(SUPPL. 1):6–8.
12. Berti E, Venturini E, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Management and prevention of pertussis infection in neonates. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(12):1515–31.
13. Swamy GK, Wheeler SM. Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(9):1107–14.
14. Déry P, De Serres G, Frigon M, Provençal L. La coqueluche : guide d'intervention. Québec: Direction des communications, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2009, 30 p.
15. Rivest P, Levac É, Turgeon N, Leblanc M-A. Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec - Définitions nosologiques - Maladies d'origine infectieuse - 10^e édition. Québec; Direction des communications, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2012, 112 p.
16. Nteyayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(1):22–7.

17. Douville-Fradet M, Amini R, Boulianne N, Gilca R, Gilca V, Lefebvre B, *et al.* Épidémiologie descriptive des maladies à déclaration obligatoire évitables par la vaccination au Québec, 2000-2010. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2014, 141 p.
18. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. Geneva; 2014, 82 p.
19. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, *et al.* California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr.* 2012;161(6):1091–6.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic - Washington, 2012. *MMWR.* 2012;61(28):517–22.
21. Theofiles AG, Cunningham SA, Chia N, Jeraldo PR, Quest DJ, Mandrekar JN, *et al.* Pertussis outbreak, Southeastern Minnesota, 2012. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(10):1378–88.
22. Smith T, Rotondo J, Desai S, Deehan H. Surveillance de la coqueluche jusqu'en 2012 : tendances jusqu'à 2012. *RMTC.* 2014;40(3):19–29.
23. Sizaire V, Garrido-Esteba M, Masa-Calles J, Martinez de Aragon MV. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Eurosurveillance.* 2014;19(32):pii=20875.
24. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med.* 2012;367:1012–9.
25. 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 S A.* 2014;111(2):787–92.
26. Chambers C, Skowronski D, Hoang L, Guiyun Li H, Fritz C, Gustafson R, *et al.* Pertussis surveillance trends in British Columbia, Canada, over a 20-year period: 1993-2013. *CCDR.* 2014;40(3):31–41.
27. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, *et al.* Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis.* 2014;60(2):223–7.
28. Mooi FR, Van Loo IHM, Van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, *et al.* *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(8):1206–13.
29. Sealey KL, Harris SR, Fry NK, Hurst LD, Gorringer AR, Parkhill J, *et al.* Genomic analysis of isolates from the United Kingdom 2012 pertussis outbreak reveals that vaccine antigen genes are unusually fast evolving. *J Infect Dis.* 2014;212:294–301.
30. Canadian Paediatric Society. Canadian Immunization Monitoring Program Active [On line]: <http://www.cps.ca/en/impact> (Page accessed October 22, 2015).
31. Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E. Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child.* 2002;86(5):336–8.
32. Halperin SA. Pertussis: A global perspective. *Canada Commun Dis Rep.* 2014;40(3):55–8.

33. Gouvernement du Québec. Programme national de santé publique 2003-2012 : Mise à jour 2008. Québec: Direction générale de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2008, 103 p.
34. Cherry JD. Epidemic pertussis and acellular pertussis vaccine failure in the 21st century. *Pediatrics*. 2015;135(6):1130–2.
35. Huang H, Zhu T, Gao C, Gao Z, Liu Y, Ding Y, *et al.* Epidemiological features of pertussis resurgence based on community populations with high vaccination coverage in China. *Epidemiol Infect*. 2015;143(09):1950–6.
36. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 - The resurgence of a vaccine-preventable disease. 2012;367(9):785–7.
37. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Keitel W, Edwards K, *et al.* *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):151–7.
38. Sonfack P. La coqueluche au Québec depuis l'introduction du vaccin acellulaire : Bilan épidémiologique. Université Laval; 2012, 96 p.
39. Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EPS, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1;54(3):318–27.
40. Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Martí M. Cost–benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*. 2015;33(19):2213–20.
41. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Protocole d'immunisation du Québec. Québec : Direction des communications, ministère de la Santé et des Services sociaux; 2013, 505 p.
42. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, *et al.* Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA*. 2012;308(20):2126–32.
43. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1730–5.
44. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Pertussis vaccine performance in an epidemic year - Oregon, 2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):261–3.
45. Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, *et al.* Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1047–52.
46. Wolff G, Bell M, Escobar J, Ruiz S. Estimates of pertussis vaccine effectiveness in United States air force pediatric dependents. *Vaccine*. 2015;33(28):3228–33.
47. Schwartz K. Canadian Immunization Conference. Pertussis vaccine effectiveness in Ontario. Ottawa; 2014.

48. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(2):331–43.
49. 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*. 2014;210(6):942–53.
50. Acosta AM, Debolt C, Tasslimi A, Lewis M, Stewart LK. Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics*. 2015;135(6):1–9.
51. Decker MD, Hosbach P, Johnson DR, Pool V, Greenberg DP. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis*. 2015;211(3):497–8.
52. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ*. 2013;347:f4249.
53. Barlow RS, Reynolds LE, Cieslak PR, Sullivan AD. Vaccinated children and adolescents with pertussis infections experience reduced illness severity and duration, Oregon, 2010–2012. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1523–9.
54. Liko J, Robison SG, Cieslack PR. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 2013;368(6):580–1.
55. Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1248–54.
56. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1716–22.
57. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA*. 2012;308(5):454–6.
58. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine : recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(9):1081–106.
59. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD001478.
60. Siegrist CA. Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization. *J Pediatr*. 2008;153(3):305–7.
61. Halasa NB, O’Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr*. 2008;153(3):327–32.
62. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, *et al*. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr*. 2010;156(4):675–8.
63. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):209–15.

64. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini AA, Marconi M, Strano F, *et al.* Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics*. 2003;111(5):1042–6.
65. Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates - An exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2004;22(21-22):2953–64.
66. Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther*. 2010;32(8):1479–95.
67. Foxwell AR, McIntyre P, Quinn H, Roper K, Clements MS. Severe pertussis in infants: estimated impact of first vaccine dose at 6 versus 8 weeks in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):161–3.
68. Shinall MC, Peters TR, Zhu Y, Chen Q, Poehling KA. Potential impact of acceleration of the pertussis vaccine primary series for infants. *Pediatrics*. 2008;122(5):1021–6.
69. Zamir CS, Dahan DB, Shoob H. Pertussis in infants under one year old: Risk markers and vaccination status—A case-control study. *Vaccine*. 2015;33(17):2073–8.
70. World Health Organization. Pertussis Vaccines: WHO Position Paper - August 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433–60.
71. Tiwari TSP, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics*. 2015;135(6):990–9.
72. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: A review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013;31(4):618–25.
73. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Munoz FM, Baker CJ. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):78–84.
74. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(1):22–6.
75. Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker CJ. Pertussis immunization in a high-risk postpartum population. *Vaccine*. 2009;27(41):5599–602.
76. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):157–62.
77. Carcione D, Regan AK, Tracey L, Mak DB, Gibbs R, Dowse GK, *et al.* The impact of parental postpartum pertussis vaccination on infection in infants: A population-based study of cocooning in Western Australia. *Vaccine*. 2015;33(42):5654–61.
78. Smallridge WE, Rolin OY, Jacobs NT, Harvill ET. Different effects of whole-cell and acellular vaccines on *Bordetella* transmission. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1981–8.
79. Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Med*. 2015;13(1):146.

80. Halperin BA, Morris A, MacKinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, *et al.* Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis.* 2011;53(9):885–92.
81. Tam P-YI, Visintainer P, Fisher D. Response to an education program for parents about adult pertussis vaccination. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(6):589–92.
82. Beel ER, Rench MA, Montesinos DP, Healy CM. Acceptability of immunization in adult contacts of infants: Possibility of expanding platforms to increase adult vaccine uptake. *Vaccine.* 2014;32(22):2540–5.
83. Frère J, De Wals P, Ovetchkine P, Coïc L, Audibert F, Tapiero B. Evaluation of several approaches to immunize parents of neonates against *B. pertussis*. *Vaccine.* 2013;31(51):6087–91.
84. Walter EB, Allred N, Rowe-West B, Chmielewski K, Kretsinger K, Dolor RJ. Cocooning infants: Tdap immunization for new parents in the pediatric office. *Acad Pediatr.* 2009;9(5):344–7.
85. Urwyler P, Heininger U. Protecting newborns from pertussis - The challenge of complete cocooning. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):397.
86. Shah S, Caprio M, Mally P, Hendricks-Munoz K. Rationale for the administration of acellular pertussis vaccine to parents of infants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2007;27(1):1–3.
87. Shah S. Strategies for vaccination of close contacts and expectant parents of infants: the next immunization frontier for pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(5):410–2.
88. Healy CM, Baker CJ. Infant pertussis: What to do next? *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):328–30.
89. Donnan EJ, Fielding JE, Rowe SL, Franklin LJ, Vally H. A cross sectional survey of attitudes, awareness and uptake of the parental pertussis booster vaccine as part of a cocooning strategy, Victoria, Australia. *BMC Public Health.* 2013;13(1):676.
90. Bonneau C, Seror J, Seror E, Hervé F, Lardy L, Rouzier R. Efficacité d'une stratégie d'application des recommandations vaccinales anticoqueluche en post-partum: Un impact limité. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(6):380–4.
91. Simonetti A, Martini I, Bonomo G, D'Avino R, Puggina P, Vairo U, *et al.* Improving adherence rates to a cocooning program: A pilot experience in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(5):1142–5.
92. Ulloa-Gutierrez R, Gentile A, Avila-Aguero ML. Pertussis cocoon strategy: would it be useful for Latin America and other developing countries? *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(12):1393–6.
93. National Advisory Committee on Immunization (NACI). An advisory committee statement (ACS): Update on pertussis vaccination in pregnancy. Public Health Agency of Canada. Ottawa; 2014, 30 p.
94. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Peri R, *et al.* The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccination. *Vaccine.* 2014;32(43):5632–7.

95. De Schutter S, Maertens K, Baerts L, De Meester I, Van Damme P, Leuridan E. Quantification of vaccine-induced antipertussis toxin secretory IgA antibodies in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):e149–52.
96. Bigham M, Konrad S, Van Buynder P, Van Buynder J, Isaac-Renton J, ElSherif M, *et al*. Low pertussis toxin antibody levels in two regional cohorts of Canadian pregnant women. *Vaccine*. 2014;32(48):6493–8.
97. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis*. 2004;190(2):335–40.
98. Smallenburg LCS, Van Welie NA, Elvers LH, Van Huisseling JCM, Teunis PFM, Versteegh FGA. Decline of IgG pertussis toxin measured in umbilical cord blood, and neonatal and early infant serum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1541–5.
99. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, *et al*. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760–9.
100. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, *et al*. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels – A prospective study. *Vaccine*. 2014;32(44):5787–93.
101. Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine*. 2015;33(16):1948–52.
102. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):614–24.
103. Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis*. 2014;210(4):604–10.
104. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, *et al*. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521–8.
105. Public Health England. Laboratory confirmed pertussis in England: data to end-June 2015 [Online]: <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-9-2015/hpr-volume-9-issue-30-news-28-august#laboratory-confirmed-pertussis-in-england-data-to-end-june-2015> (Page accessed October 22, 2015).
106. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, *et al*. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis*. 2014;60(3):333–7.
107. Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. *MMWR*. 2011;60(41):1413–7.
108. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr*. 2013;163(5):1422–6.e1–4.

109. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, Halperin SA, Broder KR. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine*. 2010;28(50):8001–7.
110. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
111. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, *et al*. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014;312(18):1897.
112. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1433–8.
113. 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*. 2013;32(11):1257–60.
114. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, *et al*. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy : Single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;1–8.
115. Yuen CYS, Tarrant M. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women - A systematic review. *Vaccine*. 2014;32(36):4602–13.
116. Wilson RJ, Paterson P, Jarrett C, Larson HJ. Understanding factors influencing vaccination acceptance during pregnancy globally: A literature review. *Vaccine*. 2015;1–10.
117. Beel ER, Rench MA, Montesinos DP, Mayes B, Healy CM. Knowledge and attitudes of postpartum women toward immunization during pregnancy and the peripartum period. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(9):1926–31.
118. Chamberlain AT, Seib K, Ault K a. Factors associated with intention to receive influenza and tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) vaccines during pregnancy : A focus on vaccine hesitancy and perceptions of disease severity and vaccine safety. *PloS Curr Outbreaks*. 2015;(Feb 25):1–17.
119. Goldfarb IT, Little S, Brown J, Riley LE. Use of the combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):299.e1–299.e5.
120. Healy CM, Rench MA, Montesinos DP, Ng N, Swaim LS. Knowledge and attitudes of pregnant women and their providers towards recommendations for immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2015;1–7.
121. Wiley KE, Massey PD, Cooper SC, Wood N, Quinn HE, Leask J. Pregnant women’s intention to take up a post-partum pertussis vaccine, and their willingness to take up the vaccine while pregnant: A cross sectional survey. *Vaccine*. 2013;31(37):3972–8.
122. Moniz MH, Beigi RH. Maternal immunization: Clinical experiences, challenges, and opportunities in vaccine acceptance. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2562–70.
123. Wiley KE, Cooper SC, Wood N, Leask J. Understanding pregnant women’s attitudes and behavior toward influenza and pertussis vaccination. *Qual Health Res*. 2015;25(3):360–70.

124. Chamberlain AT, Seib K, Ault KA, Rosenberg ES, Frew PM, Cortés M, *et al.* Improving influenza and Tdap vaccination during pregnancy: A cluster-randomized trial of a multi-component antenatal vaccine promotion package in late influenza season. *Vaccine*. 2015;33(30):3571–9.
125. Ahluwalia IB, Ding H, D’Angelo D, Shealy KH, Singleton JA, Liang J, *et al.* Tetanus, diphtheria, pertussis vaccination coverage before, during, and after pregnancy - 16 States and New York City, 2011. *MMWR*. 2015;64(19):522–6.
126. 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 (Baltim)*. 2014;67:316–9.
127. Housey M, Zhang F, Miller C, Lyon-Callo S, McFadden J, Garcia E, *et al.* Vaccination with tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine of pregnant women enrolled in Medicaid - Michigan, 2011–2013. *MMWR*. 2014;63(38):839–42.
128. Cherry JD. Tetanus-diphtheria-pertussis immunization in pregnant women and the prevention of pertussis in young infants. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):338–40.
129. Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Bayas JM. Protecting newborns against pertussis: the value of vaccinating during pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2015;3:1–3.
130. Laenen J, Roelants M, Devlieger R, Vandermeulen C. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine*. 2015;33(18):2125–31.
131. Koepke R, Kahn D, Petit AB, Schauer SL, Hopfensperger DJ, Conway JH, *et al.* Pertussis and influenza vaccination among insured pregnant women — Wisconsin, 2013–2014. *MMWR*. 2015;64(27):746–50.
132. Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K. Pertussis epidemic - California, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(48):1129–32.
133. Healy CM, Ng N, Taylor RS, Rench MA, Swaim LS. Tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis vaccine uptake during pregnancy in a metropolitan tertiary care center. *Vaccine*. 2015;33(38):4983–7.
134. Webb H, Street J, Marshall H. Incorporating immunizations into routine obstetric care to facilitate Health Care Practitioners in implementing maternal immunization. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(4):1114–21.
135. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):539–44.
136. Groupe de réflexion scientifique Vaccinations. Coqueluche : vacciner les femmes enceintes [En ligne]: <http://www.vaxinfo.be/spip.php?rubrique19&lang=fr> (Page consultée le 22 octobre 2015).
137. Safadi MAP. Control of pertussis in infants: time has finally come? *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(6):781–3.
138. Varan AK, Esteves-Jaramillo A, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Cervantes-Powell P, Omer SB. Intention to accept *Bordetella pertussis* booster vaccine during pregnancy in Mexico City. *Vaccine*. 2014;32(7):785–92.

139. Kiedrzyński T, Bissielo A, Suryaprakash M, Bandaranayake D. Whooping cough — where are we now ? A review. *N Z Med J.* 2015;128(1416):21–7.
140. Peters TR, Banks GC, Snively BM, Poehling KA. Potential impact of parental Tdap immunization on infant pertussis hospitalizations. *Vaccine.* 2012;30(37):5527–32.
141. Lugnér AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: Comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine.* 2013;31(46):5392–7.
142. Terranella A, Asay GRB, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: A decision analysis. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1748–56.
143. Guay M, Blackburn M, Clément P, Tremblay A, St-Hilaire C, Clouâtre A-M, *et al.* Étude sur les coûts et l'efficacité du programme de vaccination des enfants de 0-2 ans au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2006, 179 p.
144. Frère J. Stratégie de vaccination familiale contre la coqueluche (méthode de cocooning) à la maternité : analyse coût-efficacité d'un programme provincial. Université de Montréal; 2013, 155 p.

services maladies infectieuses santé services
et innovation microbiologie toxicologie prévention des maladies chroniques
santé au travail innovation santé au travail impact des politiques publiques
impact des politiques publiques développement des personnes et des communautés
promotion de saines habitudes de vie recherche services
santé au travail promotion, prévention et protection de la santé impact des politiques
sur les déterminants de la santé recherche et innovation services de laboratoire et diagnostic
recherche surveillance de l'état de santé de la population

www.inspq.qc.ca