



**HAL**  
open science

# Comparaison des recommandations vaccinales contre la coqueluche entre la France et d'autres pays : cocooning et vaccination pendant la grossesse

Dima Amro

► **To cite this version:**

Dima Amro. Comparaison des recommandations vaccinales contre la coqueluche entre la France et d'autres pays : cocooning et vaccination pendant la grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01645047

**HAL Id: dumas-01645047**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01645047>**

Submitted on 22 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du  
DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 septembre 2017 à Bordeaux par

**Dima Amro**

Née le 02/11/1991 au Liban

**Comparaison des recommandations  
vaccinales contre la coqueluche entre la  
France et d'autres pays  
Cocooning et vaccination pendant la grossesse**

Directeur de thèse  
Mme le Dr Ghada MIREMONT-SALAMÉ

**Jury**

Mme le Dr Marie BAUMEVIEILLE	Docteur en Pharmacie, Maître de conférences des universités	Président
Mme le Dr Catherine DUMARTIN	Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier	Juge
Mme le Dr Ghada MIREMONT-SALAMÉ	Docteur en Médecine, Praticien hospitalier	Juge

## REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Ghada Miremont-Salamé, Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux, Docteur en Médecine, responsable adjointe du Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux,

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils précieux, votre esprit critique et vos encouragements.

A ma présidente de thèse, Madame le Docteur Marie Baumevielle, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences en Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux, Habilitée à diriger des recherches,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Cela n'a pas été facile de préparer ma thèse d'exercice en étant salariée et très loin de Bordeaux mais j'y suis arrivée et c'est l'essentiel. Merci d'avoir suivi sa concrétisation jusqu'au bout.

A Madame le Docteur Catherine Dumartin, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences en Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux, Praticien hospitalier au CHU de Bordeaux,

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

A ma mère, qui a insisté pour faire le voyage en France pour me voir soutenir ma thèse, parce que « c'est une seule fois dans la vie ».

A mon père qui m'encourageait tous les jours en me disant « c'est la dernière ligne droite, Docteur Amro ! ».

A ma sœur qui m'a toujours dit et montré que ce que je fais tous les jours n'est pas négligeable et que je devrais en être fière.

A mon frère, qui n'a cessé de me demander quand mes études seraient enfin terminées et m'a toujours accueillie chez lui à Bordeaux, un grand merci.

Vous m'avez toujours soutenue, malgré la distance, m'encourageant à persévérer et ne pas me démoraliser, vous êtes ma fierté et j'espère l'être pour vous aussi.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES MATIERES .....	3
LISTE DES ANNEXES .....	6
ABRÉVIATIONS .....	7
INTRODUCTION.....	9
<b>PARTIE 1 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA COQUELUCHE .....</b>	<b>10</b>
<b>I- Généralités sur la coqueluche .....</b>	<b>11</b>
1. Histoire de la maladie.....	11
2. Epidémiologie .....	12
<b>a. La coqueluche dans le monde .....</b>	<b>12</b>
<b>b. Surveillance de la coqueluche en France.....</b>	<b>13</b>
<b>c. La coqueluche chez le nourrisson en France.....</b>	<b>14</b>
3. Bactériologie .....	15
4. Physiopathologie et transmission (3,13) .....	16
5. Manifestations cliniques (2) .....	17
<b>a. Chez les nourrissons et les enfants .....</b>	<b>17</b>
<b>b. Chez les adolescents et adultes.....</b>	<b>18</b>
6. Complications et séquelles (2) .....	19
<b>a. Chez les nourrissons et les enfants .....</b>	<b>19</b>
<b>b. Chez les adolescents et adultes.....</b>	<b>20</b>
7. Diagnostic de la coqueluche.....	20
<b>a. Diagnostic clinique .....</b>	<b>21</b>
<b>b. Diagnostic biologique direct (14,19) .....</b>	<b>21</b>
<b>c. Diagnostic biologique indirect.....</b>	<b>22</b>
<b>d. En pratique .....</b>	<b>22</b>
8. Prévention et prise en charge thérapeutique.....	22
<b>II- La vaccination anticoquelucheuse .....</b>	<b>24</b>
1. Principe de la vaccination (20).....	24
2. Les vaccins anticoquelucheux .....	24
<b>a. Les vaccins à germes entiers .....</b>	<b>24</b>
<b>b. Les vaccins acellulaires .....</b>	<b>25</b>

3.	Composition des vaccins anticoquelucheux.....	26
4.	Efficacité des vaccins .....	27
a.	<b>Efficacité des vaccins à germes entiers (2)</b> .....	27
b.	<b>Efficacité des vaccins acellulaires (24)</b> .....	28
5.	Effets indésirables (2,26).....	28
6.	Précautions et contre-indications .....	29
7.	Durée de la protection vaccinale .....	30
a.	<b>Chez l'enfant</b> .....	30
b.	<b>Chez l'adolescent et l'adulte</b> .....	31
8.	Recommandations générales de vaccination contre la coqueluche.....	31
<b>PARTIE 2 : COMPARAISON ET EVALUATION DES STRATEGIES VACCINALES</b>		
.....		<b>33</b>
<b>I.</b>	<b>Matériel et méthode</b> .....	<b>34</b>
1.	<b>Comparaison des recommandations vaccinales : choix des pays</b> .....	<b>34</b>
2.	<b>Méthode de recherche</b> .....	<b>35</b>
<b>II.</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>37</b>
1.	<b>Synthèse des recommandations vaccinales contre la coqueluche dans l'ensemble des pays étudiés</b> .....	<b>37</b>
2.	<b>Comparaison des recommandations vaccinales contre la coqueluche entre les pays</b>	<b>38</b>
a.	Vaccination du nourrisson.....	38
b.	Rappel anticoquelucheux chez le jeune enfant .....	38
c.	Rappel anticoquelucheux chez l'adolescent.....	39
d.	Vaccination des adultes .....	39
e.	Le cocooning .....	40
f.	Recommandations pour certaines catégories professionnelles .....	42
g.	<b>Vaccination de la femme enceinte</b> .....	<b>43</b>
3.	<b>Epidémiologie de la coqueluche par pays : motifs justifiant les changements de stratégies vaccinales et résultats suite à leur implémentation</b> .....	<b>44</b>
a.	Epidémiologie de la coqueluche en France .....	44
b.	Epidémiologie de la coqueluche en Allemagne .....	46
c.	Epidémiologie de la coqueluche au Royaume Uni .....	47

d. Épidémiologie de la coqueluche au Canada (72) .....	49
e. Epidémiologie de la coqueluche aux Etats-Unis.....	50
f. Epidémiologie de la coqueluche en Australie .....	52
<b>4. Efficacité de la stratégie de cocooning .....</b>	<b>53</b>
<b>5. Efficacité de la vaccination de la femme enceinte .....</b>	<b>54</b>
<b>III. Discussion .....</b>	<b>56</b>
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>68</b>

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1 :** Cas de coqueluche reportés globalement et couverture vaccinale par le DTP, 1980-2016.

**Annexe 2 :** Nombre de cas de coqueluche chez les nourrissons de 0-5 mois et incidence de la coqueluche chez les nourrissons de 0-2 mois de 1996 à 2013 selon les données RENACOQ.

**Annexe 3 :** Recommandations vaccinales du CDC pour les nourrissons et les enfants jusqu'à 6 ans.

**Annexe 4 :** Recommandations vaccinales du CDC pour les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans.

**Annexe 5 :** Recommandations vaccinales du CDC chez les adultes par âge.

**Annexe 6 :** Calendriers de vaccination dans les différents territoires du Canada (2011)

**Annexe 7 :** Calendrier de vaccination pour les jeunes enfants au Québec

**Annexe 8 :** Calendrier de vaccination pour les enfants d'âge scolaire au Québec

**Annexe 9 :** Calendrier de vaccination pour les adultes au Québec

**Annexe 10 :** Calendrier vaccinal en Allemagne (2016)

**Annexe 11 :** Programme national d'immunisation – Département Australien de Santé-  
Novembre 2016

## ABRÉVIATIONS

ACIP : *United States Advisory Committee on Immunization Practices*

BrKA : *Bordetella resistance to killing*

CDC : *Centers for Disease Control and Prevention*

DTP : vaccin combiné contre la diphtérie à concentration normale (D), le tétanos (T) et la poliomyélite (P)

dTP : Vaccin combiné contre la diphtérie à concentration réduite en anatoxine diphtérique (d), le tétanos et la poliomyélite à concentration normale.

DTPCa (ou DTCaPolio) : vaccin combiné composé d'anatoxine diphtérique (D) et de vaccin coquelucheux acellulaire (Ca) à concentration normale en antigènes, d'anatoxine tétanique et de vaccin poliomyélique inactivé, destiné aux nourrissons et aux enfants. Désigné en anglais, par l'abréviation DTaP (ou TDaP) : *diphtheria, tetanus, and acellular pertussis (aP) (vaccine)*

dTPca (ou dTcaPolio) : vaccin combiné composé d'anatoxine diphtérique (d) et de vaccin coquelucheux acellulaire à concentration réduite en antigènes (ca), d'anatoxine tétanique et de vaccin poliomyélique inactivé, destiné aux adolescents et aux adultes. Désigné en anglais, par l'abréviation Tdap : *tetanus, diphtheria and acellular pertussis (ap) (vaccine)*

DTPCa-Hib-Hép.B : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, Haemophilus influenzae et hépatite B.

DTPCa-IPV-Hib : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, poliomyélite et Haemophilus influenzae.

ECDC : *European Center for Disease Control and Prevention*

EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendante

FHA : Antigène hémagglutinine filamenteuse (*Filamentous hemagglutinin antigen*)

HCSP : Haut Conseil de Santé publique

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

JCVI : *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (UK)*

NACI : *National Advisory Committee on Immunization (Canada)*

NCIP : *National Childhood Immunization Program (USA)*

NCIRS : *National Centre for Immunisation Research and Surveillance of Vaccine Preventable Diseases (Australie)*

NHS : *National Health Service*

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PHAC : *Public Health Agency of Canada*

PHE : *Public Health England*

PT : Toxine pertussique (*Pertussis toxin*)

RENACOQ : Réseau national hospitalier pédiatrique de surveillance des cas de coqueluche hospitalisés

STIKO : *Standing Committee on Vaccination in Germany*

UK : *United Kingdom*

UNICEF : *United Nations Children's Fund*

WHO : *World Health Organization*

## INTRODUCTION

La coqueluche est une infection respiratoire bactérienne strictement humaine et très contagieuse. L'agent responsable est *Bordetella pertussis* qui se transmet par voie aérienne, de la personne contaminée à son entourage. Les personnes non protégées sont susceptibles de contracter la maladie si elles se trouvent en contact étroit avec des sujets infectés.

La coqueluche n'est pas une maladie strictement pédiatrique, comme on le pensait au début. Elle peut infecter l'adulte, mais sa symptomatologie est souvent discrète et communément confondue avec une toux classique. Les adultes ayant des manifestations cliniques moins graves peuvent donc transmettre l'infection aux enfants et aux nouveau-nés, chez lesquels la coqueluche peut être très sévère.

Pendant presque 40 ans, les vaccins à germes entiers ont été très efficaces contre la maladie, entraînant une baisse de son incidence et sa mortalité. Ensuite, le remplacement des vaccins entiers par les vaccins inactivés a continué à réduire l'incidence de la coqueluche tout en diminuant les effets indésirables liés à la vaccination. Cependant, malgré les efforts réalisés pour lutter contre la maladie, la bactérie continue à circuler. L'épidémiologie de la coqueluche a en fait changé : la coqueluche atteint aujourd'hui principalement les enfants trop jeunes pour être vaccinés ainsi que les adolescents et les adultes qui ont perdu la protection conférée par le vaccin, avec une transmission adolescent/adulte vers nourrisson/enfant. Malgré l'évolution continue des recommandations, comme l'introduction de rappels chez l'adolescent et ensuite un rappel chez l'adulte, la coqueluche demeure un problème de santé publique.

L'objectif de ma thèse est de comparer les recommandations vaccinales dans un ensemble de pays développés, tout en présentant les évolutions épidémiologiques motivant leurs changements de stratégies vaccinales. L'efficacité de ces stratégies est ensuite évaluée à travers les données épidémiologiques suivant leur mise en place. L'accent est mis sur deux stratégies : le cocooning qui consiste à vacciner les adultes dans l'entourage du nourrisson afin de limiter le risque de transmission de la maladie, et la vaccination de la femme enceinte.

## **PARTIE 1 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA COQUELUCHE**

## **I- Généralités sur la coqueluche**

### 1. Histoire de la maladie

La première description de la coqueluche date de 1673 par Guillaume de Baillou après une épidémie à Paris en 1578. Le symptôme principal était une toux persistante pouvant induire des vomissements. L'agent infectieux n'a toutefois été identifié qu'en 1906 par Jules Bordet et Octave Gengou (1). A l'époque, la coqueluche était considérée comme l'une des causes principales de mortalité chez l'enfant. Peu de temps après la découverte de *Bordetella pertussis*, les vaccins anticoquelucheux ont été mis au point (2). Tout d'abord, les vaccins utilisés étaient à germes entiers, composés de suspensions de bactéries tuées. Ensuite, leur méthode de production a évolué et ils étaient obtenus par inactivation chimique de la bactérie (1) et testés en 1934-1935 par Pearl Kendrick et Grace Edlering. A partir des années 40, l'utilisation de ce vaccin en routine a entraîné une réduction de l'incidence de coqueluche : aux Etats-Unis par exemple, l'incidence de la coqueluche a diminué de 115 000-270 000 pendant l'ère pré-vaccinale jusqu'à 1200-4000 cas par an (1).

Cependant, suite à l'introduction de la vaccination par vaccin à germes entiers, des effets indésirables ont été constatés : fièvre, réactions locales, pleurs persistants et moins fréquemment des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité.

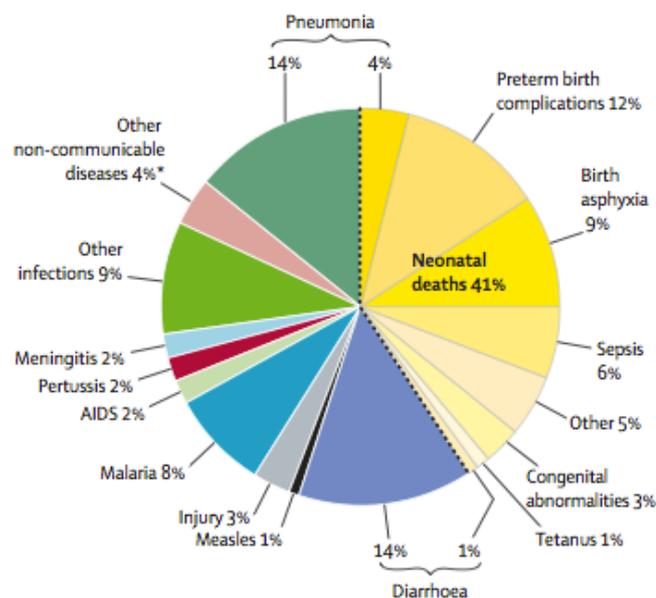
La prochaine étape a donc été le développement d'un vaccin acellulaire par Sato au Japon en 1981. Ce vaccin contenait l'antigène hémagglutinine filamenteuse (FHA) traité par le formaldéhyde et la toxine pertussique (PT) inactivée. Il provoquait moins d'effets indésirables, mais aucune donnée n'était disponible sur la protection au long terme conférée par un vaccin acellulaire. Ce vaccin est progressivement devenu le plus utilisé dans les pays industrialisés (3). Aujourd'hui, les vaccins coquelucheux commercialisés en France sont tous des vaccins acellulaires (4). Une étude suédoise ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme des vaccins anticoquelucheux acellulaires a montré une augmentation de l'incidence des cas de coqueluche confirmés par culture cellulaire ou par PCR chez les enfants entre 6 et 8 ans (5). Ces enfants avaient reçu 3 doses de vaccin acellulaire, à 3, 5 et 12 mois. L'incidence de coqueluche a baissé après la deuxième puis la troisième dose pour ensuite augmenter chez les enfants entre 6 et 8 ans. Cela souligne l'importance d'une dose supplémentaire dans le schéma vaccinal afin de conférer une protection suffisante. En France, un premier rappel à 6 ans est recommandé puis un second chez l'adolescent entre 11 et 14 ans (6). La plupart des schémas vaccinaux comprennent 3 doses chez le nourrisson

(primovaccination), un premier rappel à l'âge périscolaire et un second chez l'adolescent. Des rappels à l'âge adulte sont également recommandés pour booster l'immunité et assurer une protection suffisante.

## 2. Epidémiologie

### a. La coqueluche dans le monde

La coqueluche est une cause importante de morbidité et de mortalité infantile dans le monde. Avant que les vaccins ne deviennent largement disponibles à partir des années 1950, la coqueluche faisait partie des maladies de l'enfant les plus courantes partout dans le monde. Des données anciennes limitées indiquaient que la plupart des individus étaient infectés pendant l'enfance, avec apparition de la maladie clinique chez plus de la moitié d'entre eux (3). Au plan mondial, le nombre de cas de coqueluche a diminué considérablement suite à l'introduction du vaccin acellulaire dans les années 1980 avec une chute considérable de 2 millions de cas environ par an jusqu'à moins de 500000 cas par an à la fin des années 1990 (3). Malgré la réduction importante de l'incidence après l'introduction du vaccin acellulaire, la coqueluche représentait toujours 2 % des causes de mortalité mondiale des enfants de moins de 5 ans en 2008 (figure 1) (7).



**Figure 1** : Causes de mortalité des enfants de moins de 5 ans (59 mois) dans le monde (les causes de mortalité inférieures à 1% ne sont pas présentées). Source : *Black R et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008 : a systematic analysis. Lancet 2010;375:1969-87*

En 2013, d'après les estimations de l'OMS, la coqueluche était encore responsable de 63 000 décès chez l'enfant de moins de 5 ans dans le monde (3).

Des cycles épidémiques sont enregistrés tous les 2 à 5 ans, même après l'introduction de programmes de vaccination efficaces et l'obtention d'une forte couverture vaccinale dans les pays développés (8). En 2014, la couverture vaccinale mondiale par 3 doses de vaccins contenant une valence coquelucheuse était estimée à 86% (3).

Bien que l'incidence de la coqueluche chez les enfants ait baissé suite aux programmes de vaccination, la proportion de nouveau-nés et nourrissons infectés est en augmentation. Ceci a été constaté très tôt : une revue des cas biologiquement confirmés de coqueluche survenus au Texas entre 1959 et 1977 a montré que la proportion de sujets infectés âgés de moins de 12 semaines a doublé dans les 6 dernières années de la période d'étude par rapport aux 12 premières années (9). La source d'infection était avant la fratrie ou les enfants de l'entourage mais depuis récemment, les adultes entourant le nouveau-né constituent la source principale d'infection. Ceci est d'autant plus vrai parce que la coqueluche chez l'adulte était mal diagnostiquée à l'époque et reste même aujourd'hui difficile à détecter, ce qui rend la transmission de la maladie plus facile et fréquente. Ces données évoquent un changement de l'épidémiologie de la maladie qui affecte depuis quelques années les enfants trop jeunes pour être vaccinés et les adolescents et les adultes qui ne sont plus protégés par le vaccin ou par l'immunité induite par la maladie.

## **b. Surveillance de la coqueluche en France**

La surveillance de la coqueluche en France repose sur des données complémentaires (10) :

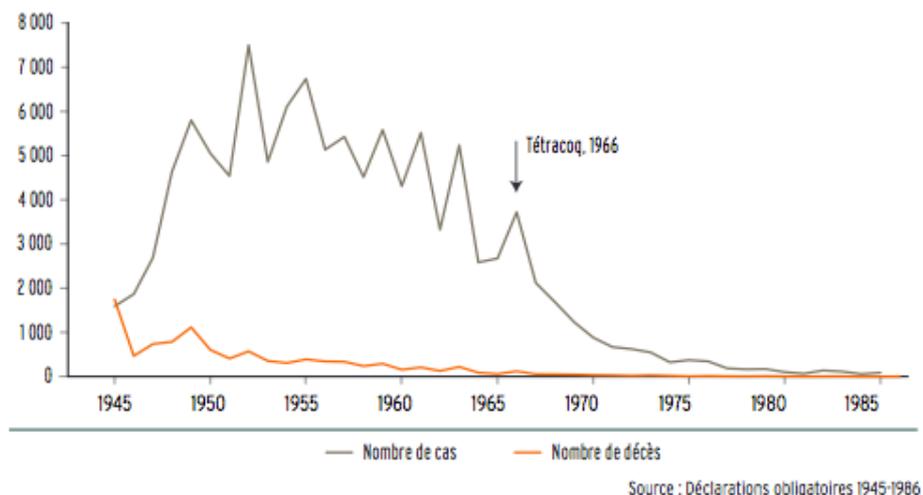
- des données de mortalité recueillies par l'Institut National de la Santé et de Recherche Médicale (INSERM) disponibles depuis 1970
- des données de morbidité, discontinues jusqu'en 1986, par la notification passive des cas par l'ensemble des médecins
- des données de couverture vaccinale recueillies par le ministère de la santé depuis 1986
- depuis 1996, la surveillance est basée sur un réseau hospitalier pédiatrique volontaire couvrant environ 30 % des cas de coqueluche pédiatrique hospitalisés (42 établissements) dit réseau Rénacoq. Il est géré par l'InVS (Institut National de Veille Sanitaire) en collaboration avec le Centre National de Référence des *Bordetella* de l'Institut

Pasteur, qui assure depuis 1993 l'analyse des souches adressées par les laboratoires. Depuis 1986, les seules données sur la coqueluche en France recueillies de manière systématique sont les données de morbidité. Entre 0 à 8 décès par an sont enregistrés dont la plupart concerne les nourrissons. Ces données sont donc insuffisantes à elles seules pour décrire l'épidémiologie de la maladie mais elles permettent d'évaluer son impact grave sur les nourrissons.

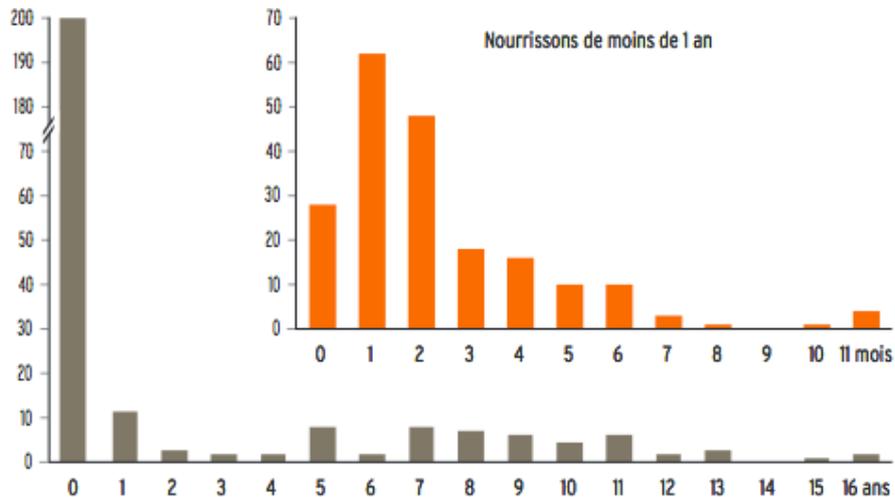
### c. La coqueluche chez le nourrisson en France

De 1903 à 1960, la coqueluche était une maladie fréquente. Elle était la première cause de mortalité infantile en France. Environ 5000 cas étaient notifiés tous les ans en France, avec des cycles épidémiques tous les 3-4 ans (10) :

La vaccination anticoquelucheuse a été introduite en France en 1959 et généralisée en 1966 lors de la combinaison avec les valences diphtérie, tétanos et poliomyélite (10). A partir de cette année-là, l'effondrement du nombre de cas et de la mortalité a été spectaculaire : 1000 cas et 30 décès en 1970, puis 86 cas et 1 décès recensés en 1985 (figure 2) (10). La maladie paraissant contrôlée, la coqueluche ne figure plus parmi les maladies à déclaration obligatoire depuis 1986. Il est donc difficile de suivre l'évolution de son incidence, qui est très probablement sous-estimée.



**Figure 2** : Morbidité et mortalité dues à la Coqueluche en France de 1945 à 1986. Source : Direction Générale de la Santé, Comité des Vaccinations. Guide des vaccinations. INPES; 2012 (11)



**Figure 3 :** Nombre et âge des cas de coqueluche du réseau Rénacoq 2004 : enfant jusqu'à 16 ans (gris) et nourrisson jusqu'à 11 mois (orange). Source : Direction Générale de la Santé, Comité des Vaccinations. Guide des vaccinations. INPES; 2012

D'après les données du réseau Rénacoq, 3318 cas de coqueluche confirmés chez des nourrissons de moins de 0 à 5 mois ont été déclarés à l'InVS sur la période de 1996 à 2012 dont 67,7 % chez des nourrissons de moins de 0-2 mois (figure 3) et 1,7 % des cas étaient fatals.

L'évolution de l'incidence annuelle des cas de coqueluche chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois a permis d'identifier 5 pics épidémiques en 1997, 2000, 2005, 2009 et 2012. L'incidence qui était de 440 cas pour 100 000 nourrissons âgés de moins de 3 mois en 2000 a diminué à 96 cas pour 100 000 en 2010, puis a augmenté de nouveau à partir de 2011 où 234 cas confirmés pédiatriques ont été notifiés chez les moins de 17 ans dont 74 chez des nourrissons âgés de moins de 6 mois parmi lesquels 68 % étaient âgés de moins de 3 mois. Parmi ces derniers, un nourrisson sur cinq a fait un séjour en réanimation (11).

### 3. Bactériologie

L'agent causal de la coqueluche est *Bordetella pertussis*, une bactérie Gram négatif. C'est un coccobacille aérobic strict, ayant un métabolisme respiratoire et dont la température optimale de croissance se situe entre 35 et 37°C. Bien qu'elle ait été identifiée avant le début du vingtième siècle dans les préparations de sécrétions respiratoires et d'échantillons pathologiques d'enfants atteints de coqueluche, l'organisme n'était isolé en culture qu'en 1906 par Bordet et Gengou (13).

Deux autres espèces très proches du genre *Bordetella* existent, *Bordetella parapertussis* et *Bordetella bronchiseptica*. Le premier est responsable d'un syndrome similaire à la

coqueluche chez les humains, habituellement moins sévère que la coqueluche alors que *B. bronchiseptica* provoque des maladies respiratoires chez les animaux domestiques (2).

Ces trois espèces sont très étroitement liées génétiquement, et il existe des preuves que *B. pertussis* a évolué à partir d'une souche ancestrale de *B. bronchiseptica*.

De toutes les espèces de *Bordetella*, seule *B. pertussis* synthétise la toxine pertussique PT. Bien que les chromosomes de *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica* contiennent des loci PT, ils sont transcriptionnellement silencieux en raison de promoteurs défectueux (2).

*Bordetella pertussis* a un tropisme marqué pour les cellules ciliées épithéliales des voies respiratoires. L'organisme peut être internalisé par les cellules épithéliales mais en général ne pénètre pas les cellules sous-muqueuses ou rejoint la circulation sanguine. Cependant, ce sont les toxines produites par la bactérie qui entrent dans la circulation sanguine et produisent des effets systémiques (2).

#### 4. Physiopathologie et transmission (3,13)

La transmission de la coqueluche est strictement humaine et s'effectue par voie aérienne lorsque des bactéries en suspension dans l'air provenant de patients infectés, atteignent les cellules épithéliales ciliaires d'un hôte sensible. Il s'agit d'une infection à transmission essentiellement intrafamiliale ou intra-collectivité.

Le risque de transmission est d'autant plus important que :

- l'exposition aux sécrétions est prolongée et répétée
- elle se déroule dans une enceinte fermée de petite dimension
- le contaminateur est dans une phase précoce de la maladie (14)

La contagiosité est maximale à la phase catarrhale de la maladie puis diminue et peut être considérée comme nulle à 3 semaines d'évolution (sans antibiotique). Elle peut être ramenée à cinq, voire trois jours si un traitement par un macrolide est mis en œuvre.

Les connaissances actuelles des composantes de *B. pertussis* et de leur mode d'action permettent de construire une hypothèse raisonnable concernant la pathogenèse de la coqueluche chez les humains.

*B. pertussis* franchit les défenses immunitaires des voies respiratoires supérieures et provoque la maladie chez des personnes en bonne santé ayant inhalé les particules infectées.

Les bactéries adhèrent aux cellules ciliées grâce aux adhésines. Elles se multiplient sur l'épithélium cilié respiratoire trachéo-bronchique et secrètent plusieurs toxines spécifiques qui entraînent la nécrose de la muqueuse respiratoire.

Bien que la toxine pertussique (PT) et l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) jouent un rôle important dans ce processus, les protéines fimbriales, la pertactine (PRN) et BrkA (*Bordetella resistance to killing*) y participent également. (Voir II-3-composition des vaccins anticoquelucheux). Ensuite, la PT rejoint la circulation sanguine et exerce ses effets biologiques. La PT, l'adénylate cyclase et BrkA ont des effets marqués sur la fonction immunitaire de l'hôte : l'adénylate cyclase induit la production de niveaux élevés d'AMP cyclique, perturbant les fonctions de plusieurs types de cellules du système immunitaire ; la PT inhibe le chimiotactisme des cellules phagocytaires au niveau du site de l'inflammation ; BrkA favorise la résistance de la bactérie à l'action du Complément. La cytotoxine trachéale et la toxine thermostable sont probablement impliquées dans les dommages causés à l'épithélium trachéo-bronchique caractéristiques de la maladie.

Cela peut expliquer les manifestations respiratoires de la coqueluche. Cependant, la pathogenèse de l'encéphalopathie qui peut compliquer la maladie clinique reste incertaine.

Les hypothèses portant sur le mécanisme de pathogénèse de l'encéphalopathie incluent l'anoxie secondaire aux paroxysmes de toux sévères, les troubles métaboliques, l'hypoglycémie, les hémorragies intracrâniennes ou un effet toxique direct sur le cerveau.

L'immunité anticoquelucheuse est très complexe, en reflet avec les nombreux facteurs qui sont nécessaires à *Bordetella* pour être pathogène.

## 5. Manifestations cliniques (2)

Le tableau clinique de la coqueluche est très variable selon l'âge et le degré de protection de l'individu.

### a. Chez les nourrissons et les enfants

La période d'incubation de la coqueluche est en moyenne de 9 ou 10 jours. Le début est insidieux et les symptômes sont identiques à ceux d'une infection respiratoire supérieure mineure. La fièvre est généralement minime au cours de l'infection. La toux, intermittente au début, progresse en 1 à 2 semaines pour devenir paroxystique. Les paroxysmes de toux augmentent en fréquence et en intensité puis diminuent progressivement. Ils persistent rarement plus de 2 à 6 semaines. En l'absence de vaccination, la plupart des enfants contractent la maladie. Cependant, certains enfants semblent développer soit l'immunité clinique ou la preuve sérologique d'une infection antérieure sans histoire de coqueluche clinique, suggérant la possibilité de cas atypiques de coqueluche.

Un diagnostic de coqueluche doit être envisagé chez tous les enfants non vaccinés admis à l'hôpital avec une maladie des voies respiratoires inférieures.

C'est au stade paroxystique, lorsque la toux est le plus sévère, que le symptôme caractéristique se produit : le chant du coq ou « *whooping* » est causé par une inspiration forcée après un paroxysme d'une douzaine ou plus de quintes de toux rapide et courte sans inspiration. Ce signe se voit moins souvent chez les nourrissons. Les paroxysmes peuvent refléter une difficulté à expulser le mucus de l'arbre trachéo-bronchique, ou peuvent être un effet des toxines, ou les deux. Pendant un paroxysme de toux, une cyanose et des vomissements peuvent survenir. Après l'épisode, l'enfant est souvent épuisé ; plusieurs paroxysmes de toux peuvent se produire successivement. Entre les paroxysmes, l'enfant peut paraître tout à fait normal. Des paroxysmes de toux peuvent survenir en mangeant, en riant, en pleurant, etc. et sont généralement les pires la nuit. Les paroxysmes de toux deviennent moins fréquents et moins intenses, et le « *whooping* » disparaît. La toux non paroxystique peut persister pendant plusieurs semaines durant la phase de convalescence ; parfois des infections virales intercurrentes peuvent provoquer une récurrence des paroxysmes de toux.

#### **b. Chez les adolescents et adultes**

La coqueluche joue également un rôle important dans l'étiologie de la toux chez les adolescents et les adultes

Toux, vomissement, toux nocturne et apnée pendant 30 secondes après la toux sont les principaux signes de la maladie chez l'adulte.

Les adultes expectorent souvent un "mucus visqueux vitreux". Malaise et arthralgies peuvent également survenir dans certains cas.

Des études familiales sur la coqueluche ont montré que les infections asymptomatiques sont fréquentes chez les adolescents et les adultes. Souvent, des adultes asymptomatiques sont impliqués dans la propagation de l'infection aux enfants sensibles. D'après les données du réseau Rénacoq, parmi les 3318 cas de coqueluche signalés entre 1996 et 2012, 67,7% concernait les enfants de 0-2 mois et les parents et la fratrie étaient à l'origine de la transmission dans 41 à 57% des cas selon les cycles de la maladie (12).

## 6. Complications et séquelles (2)

### a. Chez les nourrissons et les enfants

Les complications mineures de la coqueluche comprennent les hémorragies sous-conjonctivales et l'épistaxis secondaire aux paroxysmes de toux, l'œdème du visage et les ulcères du frein lingual résultant de la protrusion de la langue pendant les paroxysmes de toux. Une otite moyenne suppurée se produit fréquemment, causée par une surinfection par les bactéries respiratoires supérieures habituelles, et non par *B. pertussis*.

Dans une étude allemande, *B. pertussis* était isolée dans 12,4% des échantillons nasopharyngés recueillis sur la période d'octobre 1990 à septembre 1996. Parmi les cas confirmés par culture cellulaire, Des complications (pneumonie et apnée) étaient observées chez 95 patients parmi 1640 (5,8%). Ces complications étaient plus fréquentes chez les enfants de moins de 6 mois que chez les enfants de 6 mois et plus (23,8% vs 5,1%,) (15).

Les complications majeures chez les nourrissons et les enfants sont de trois types : pulmonaire, neurologique et nutritionnelle (2).

Parmi celles-ci, les complications pulmonaires sont les plus fréquentes. La grande majorité des patients atteints de coqueluche souffrent d'un certain degré d'atélectasie ou de bronchopneumonie. L'atteinte pulmonaire peut être suffisamment grave pour compromettre la fonction respiratoire et causer la mort. En outre, l'hypertension pulmonaire est de plus en plus reconnue comme une complication inexplicée de la coqueluche chez les jeunes nourrissons. Les nourrissons de moins de 6 semaines souffrant d'hypertension pulmonaire ont la plus forte mortalité (> 80% en l'absence de ventilation artificielle).

En règle générale, les enfants qui survivent à une pneumonie ou des complications pulmonaires ne souffrent pas de dommages pulmonaires permanents.

L'encéphalopathie de la coqueluche, généralement au cours du stade paroxystique, se caractérise par des convulsions et une conscience altérée et résulte généralement d'hypoxie ou de saignements intracrâniens associés à la toux paroxystique. Cependant, des niveaux élevés d'anticorps contre la toxine de la coqueluche (PT) et l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) ont été rapportés chez un enfant atteint d'une encéphalopathie coquelucheuse, ce qui suggère un rôle des toxines dans le cerveau (16). Parmi les cas signalés aux centres pour la prévention des maladies (CDC) entre 1997 et 2000, 26 ont été compliqués par une encéphalopathie, ce qui représente un taux de de 0,9 par 100 000 (17). Environ un tiers des enfants atteints d'une encéphalopathie coquelucheuse succombe à la maladie aiguë, un tiers survit avec des lésions cérébrales permanentes et un tiers se rétablit sans séquelles neurologiques évidentes.

Les carences nutritionnelles résultant de vomissements répétés peuvent également être problématiques. L'incapacité de maintenir un apport calorique adéquat chez les enfants déjà mal nourris qui développent la coqueluche est un problème particulièrement grave dans les pays en voie de développement.

#### **b. Chez les adolescents et adultes**

La coqueluche joue également un rôle important dans l'étiologie de la toux chez les adolescents et les adultes. Sur les 25 827 cas de coqueluche déclarés en 2004 au CDC aux Etats-Unis, 8 897 (34%) sont survenus chez les adolescents de 11 à 18 ans, ce qui représente une incidence de 30 pour 100 000 (17).

Les caractéristiques cliniques de la coqueluche chez les adolescents et les adultes plus âgés ont été soulignées dans une vaste étude canadienne (18). Les femmes représentaient 71% des cas signalés, probablement reflétant leur contact fréquent avec les enfants. Près de 60% des adolescents et des adultes ont déclaré une vaccination antérieure contre la coqueluche et moins de 10% avaient eu une infection antérieure par la coqueluche. Les sujets atteints de coqueluche confirmée avaient présenté une toux pendant 56 jours en moyenne dont 43 jours avec une toux violente. Les vomissements ont été observés chez 46% des sujets, la toux nocturne chez 84% et une apnée pendant 30 secondes après la toux chez 14%.

La toux chez les adultes est variable en durée. Elle peut devenir paroxystique et perturber le sommeil et entraîner des vomissements. D'autres complications incluent les malaises et les arthralgies (2).

#### **7. Diagnostic de la coqueluche**

L'agent responsable d'une infection est généralement identifié par culture cellulaire ou par détection de l'antigène ou de l'acide nucléique de l'organisme ou par mesure de la réponse immunitaire à l'organisme. Même en combinant toutes ces méthodes diagnostiques, la confirmation de l'infection par *B. pertussis* est encore l'un des défis diagnostiques les plus difficiles rencontrés par le clinicien, en particulier chez les adolescents et les adultes.

*B. pertussis* peut être détectée dans le nasopharynx en début d'infection lorsque les symptômes ressemblent à ceux d'un rhume. Cependant, quand la toux s'aggrave, le nombre de bactéries diminue et leur détection par culture ou par détection d'antigène devient de plus en plus difficile (2).

### **a. Diagnostic clinique**

Le diagnostic doit être évoqué selon la clinique puis confirmé biologiquement. En France, il repose essentiellement sur trois critères :

- Le déroulement de la maladie stéréotypé, comme vu précédemment
- Le caractère de la toux, persistante au-delà de 7 jours, avec recrudescence nocturne et insomnante
- l'identification de contamineurs : l'existence de touseurs dans l'entourage doit être systématiquement recherchée

Face à un cas suspect cliniquement, un diagnostic biologique est nécessaire pour confirmation (14). Il existe deux types d'approches pour le diagnostic biologique :

- Directe par identification du microorganisme par culture ou Polymerase Chain Reaction (PCR) dans des prélèvements rhino-pharyngés.
- Indirecte par la sérologie consistant à détecter les anticorps spécifiques dans le sérum de l'individu.

L'utilisation de l'un ou l'autre de ces tests varie selon la date de début de la toux.

### **b. Diagnostic biologique direct (14,19)**

Le prélèvement biologique le plus approprié est l'aspiration nasopharyngée réalisée le plus précocement possible. Si elle n'est pas possible, un écouvillon en dacron peut être utilisé ou une expectoration recueillie.

La culture bactérienne est considérée comme le « gold standard ». Elle est très spécifique (100%) et permet une détermination du germe. En revanche, elle est relativement peu sensible (sensibilité de l'ordre de 60 % à la période catarrhale, puis décroît rapidement) et demande des milieux de culture sélectifs.

Le prélèvement pour la culture doit être envoyé au CNR de la coqueluche et autre bordetelloses dans le strict respect de la réglementation pour l'acheminement des échantillons biologiques, afin d'analyser les souches circulantes, leur évolution et leur résistance aux antibiotiques. Ce diagnostic est pris en charge par l'Assurance maladie en France.

La PCR en temps réel est une technique moléculaire rapide avec une excellente sensibilité (70 à 99%). En effet, la détection de l'ADN permet de déceler le germe jusqu'à 3 semaines après le début de la toux. Elle est effectuée sur les mêmes prélèvements que la culture.

Contrairement à cette dernière, la PCR peut être positive même après une antibiothérapie. Les résultats doivent être interprétés en fonction de la clinique et de l'épidémiologie. Cependant, elle n'est pas spécifique de *B. pertussis*. Elle est remboursée par l'Assurance maladie en France et est pratiquée dans de nombreux laboratoires.

### **c. Diagnostic biologique indirect**

La sérologie n'est à utiliser qu'après 2 à 3 semaines de toux et n'est interprétable que si le sujet n'a pas reçu de vaccin dans les 3 ans selon le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) (14) ou 1 an selon l'OMS (19)

La période optimale est entre 2 et 8 semaines après l'apparition de la toux. Les anticorps anti-toxine pertussique, spécifiques de l'infection à *B.pertussis* doivent être recherchés par la technique de référence ELISA. Selon le HCSP, la sérologie n'a pas sa place dans la stratégie diagnostique de la coqueluche en pratique courante (14). Ceci est d'autant plus vrai que les taux d'anticorps ne reflètent pas l'état du malade. Elle n'est plus remboursée par l'assurance maladie en France.

### **d. En pratique**

Le diagnostic de la coqueluche doit être évoqué devant d'une part, une toux évoluant depuis plus de 7 jours sans cause évidente, surtout si la toux est à prédominance nocturne et associée à des quintes, aboutissant à une reprise inspiratoire difficile avec vomissements, accès de cyanose et chant du coq, et d'autre part, l'existence d'autres cas dans l'entourage du malade. La confirmation biologique repose sur la PCR ou la culture sur un prélèvement naso-pharyngé du patient dans les trois premières semaines de la maladie ou sur celui d'un cas secondaire si le patient tousse depuis plus de trois semaines.

## **8. Prévention et prise en charge thérapeutique**

Le contrôle de la maladie repose sur la détection précoce des cas et leur traitement, ainsi que sur la prophylaxie des sujets fragiles exposés, essentiellement le nourrisson non vacciné. Un guide de la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche est disponible sur les sites du Ministère de la santé et de Santé Publique France. (11)

Le traitement de la coqueluche et la prophylaxie post-exposition reposent sur l'utilisation d'antibiotiques macrolides pour éradiquer *B. pertussis* du nasopharynx chez des personnes

symptomatiques ou asymptomatiques. De plus, l'administration des macrolides au début de la maladie réduit la durée et la gravité des symptômes et diminue le potentiel infectieux.

Bien que beaucoup de sujets avec une coqueluche non traitée éliminent spontanément *B. pertussis* en 3 à 4 semaines après le début de la toux, la bactérie peut persister et être détectée chez les nourrissons non traités et non vaccinés pendant plus de 6 semaines (2).

L'érythromycine, un antibiotique macrolide, a été l'antimicrobien de choix pendant de nombreuses années, mais elle possède des effets secondaires gastro-intestinaux. D'autres macrolides comme la clarithromycine sont efficaces et présentent moins d'effets indésirables. Pour le traitement de la coqueluche, l'érythromycine, la clarithromycine ou l'azithromycine peuvent être utilisées à partir de l'âge d'un mois. Cependant, en raison de l'association de l'érythromycine avec la sténose du pyllore, les nourrissons d'un mois doivent recevoir de l'azithromycine. Chez les personnes ayant une contre-indication aux macrolides, le sulfaméthoxazole-triméthoprime constitue le traitement alternatif.

La décision d'une chimioprophylaxie post-exposition doit être déterminée en fonction de la contagiosité du patient, de la durée et de l'intensité de l'exposition, des complications de la coqueluche chez la personne exposée et de la possibilité de contact avec des personnes à risque élevé de coqueluche sévère, telles que les jeunes enfants.

Ainsi, la prophylaxie post-exposition devrait être administrée dans des circonstances d'exposition incluant des nourrissons de moins de 12 mois ou des femmes au troisième trimestre de grossesse (2).

La prophylaxie post-exposition donnée aux contacts asymptomatiques dans les 21 jours suivant l'apparition de la toux chez le patient index peut prévenir une infection symptomatique. Les contacts symptomatiques doivent être traités comme s'ils avaient une coqueluche.

Que ce soit pour le traitement ou la chimioprophylaxie post-exposition, les nourrissons de moins d'un 1 mois doivent recevoir de l'azithromycine à la même posologie de 10 mg / kg par jour pendant 5 jours.

Pour les enfants de plus d'un mois, le traitement ou la chimioprophylaxie post-exposition doit inclure l'azithromycine à la même posologie, l'érythromycine à la posologie de 40 à 50 mg / kg par jour administrée toutes les 6 heures pendant 14 jours ou la clarithromycine à 15 mg / kg par jour en deux doses fractionnées pendant 7 jours (2).

Les adultes doivent également recevoir soit l'azithromycine à 500 mg le jour 1, puis 250 mg pour les 4 jours suivants, soit l'érythromycine à 2 g/jour administré toutes les 6 heures

pendant 14 jours, soit la clarithromycine à 1 g/jour en deux doses fractionnées pendant 7 jours.

En cas de contre-indication aux macrolides ou de survenue d'effets indésirables, le sulfaméthoxazole-triméthoprime est recommandé.

Une dernière préoccupation concernant l'utilisation des macrolides, et en particulier l'érythromycine, est la résistance aux antibiotiques : la baisse de l'efficacité des traitements curatifs et de la chimioprophylaxie post-exposition contribue à l'augmentation du nombre de cas de coqueluche.

## **II- La vaccination anticoquelucheuse**

### **1. Principe de la vaccination (20)**

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection active, spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux avant toute exposition à cet agent, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse.

Elle consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée de, ou similaire à, l'agent infectieux, de manière à lui faire produire une réponse immunitaire capable de le protéger contre l'infection naturelle. Elle permet ainsi une prévention individuelle mais surtout collective, dans le but d'éradiquer une maladie infectieuse.

### **2. Les vaccins anticoquelucheux**

Les vaccins anticoquelucheux sont produits sous forme d'associations vaccinales avec d'autres antigènes et aucun vaccin contre la coqueluche seule n'est disponible aujourd'hui.(3)

Il existe deux types de vaccins anticoquelucheux : les vaccins à germes entier (Ce) et les vaccins acellulaires à teneur normale (Ca) ou réduite (ca) en antigènes.

#### **a. Les vaccins à germes entiers**

Il s'agit des premiers vaccins commercialisés, dont Vaxicoq®, vaccin anticoquelucheux monovalent commercialisé en France en 1959. Puis, la vaccination s'est généralisée à partir de 1966 avec l'association aux autres vaccins diphtérie, tétanos et poliomyélite (TétraCoq®). Les vaccins à germes entiers sont préparés à partir de suspensions de *B. pertussis* inactivées par la chaleur. Ils contiennent tous des sels d'aluminium comme adjuvant (13).

Les différents fabricants utilisent diverses souches de *B. pertussis*, dont la « généalogie » n'est pas disponible facilement.(3,21)

En effet, il est difficile de cultiver la bactérie de façon reproductible et d'obtenir une expression des facteurs de virulence similaire. Ces vaccins sont donc relativement hétérogènes entre eux, et leur production non fiable. La plupart des vaccins à germes entiers sont associés à l'anatoxine diphtérique et à des anatoxines tétaniques. Certains sont aussi associés à d'autres vaccins indiqués au cours de la petite enfance, comme les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* type b, anti-hépatite B et antipoliomyélitique inactivé. Ces vaccins ne sont pas homologués pour l'usage systématique chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte.(3) Ils ne sont plus disponibles en France depuis 2006, depuis la mise sur le marché du vaccin acellulaire, qui entraîne moins d'effets indésirables locaux, généraux (fièvre, etc.) et neurologiques (convulsions, encéphalopathie) (22). Mais ils sont encore largement utilisés dans le monde et surtout dans les pays en voie de développement.

#### **b. Les vaccins acellulaires**

C'est au Japon, en 1981, que le premier vaccin acellulaire a été préparé. Ce type de vaccin est progressivement devenu le plus utilisé dans le monde industrialisé.(3) Les vaccins acellulaires sont composés de protéines bactériennes purifiées et inactivées. Ils contiennent un ou plusieurs des antigènes suivants : toxine pertussique, hémagglutinine filamenteuse, pertactine et fimbriae de type 2 et 3. Les vaccins acellulaires actuels diffèrent les uns des autres par le nombre et la quantité des constituants antigéniques, le clone bactérien utilisé initialement pour la production, les méthodes de purification et de détoxification, les adjuvants incorporés. Aucune altération importante de l'efficacité de ces vaccins n'a été documentée quelles que soient les modifications génétiques de la bactérie au cours du temps. Ils sont disponibles sous forme combinée avec les vaccins antitétanique et antidiphtérique ainsi qu'avec les autres vaccins de la petite enfance (comme le vaccin à germes entiers).

Les spécialités du vaccin acellulaire chez le nourrisson en primo-vaccination, disponibles en France en 2017, sont les suivantes :

- Le vaccin hexavalent : Infanrix Hexa®, Hexyon® contenant un vaccin diphtérique, tétanique, poliomyélite inactivé, coqueluche acellulaire, haemophilus influenzae type B et hépatite B
- Les vaccins pentavalents (combinant tous ceux cités ci-dessus sauf le vaccin anti-hépatite B) : Infanrix Quinta®, Pentavac®

- Le vaccin quadrivalent (diphthérie, tétanos, poliomyélite inactivée, coqueluche acellulaire) : Tétravac-Acellulaire® et InfanrixTetra®

Les vaccins disponibles en France en 2017 pour les rappels sont les vaccins quadrivalents :

- InfanrixTetra® et Tétravac-Acellulaire® : rappel diphtérique, tétanique, poliomyélite inactivé et coqueluche acellulaire en concentration normale (DTPCa) chez l'enfant
- BoostrixTetra® et Repevax® : vaccins combinés avec doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTPca), destinés plus particulièrement aux adolescents et aux adultes.

Ils sont tous adsorbés sur sel d'aluminium. Il n'existe pas aujourd'hui de vaccin anticoquelucheux monovalent.

### 3. Composition des vaccins anticoquelucheux

Selon les conditions environnementales, le phénotype des espèces de *Bordetella* peut se modifier et montrer différentes expressions de facteurs de virulence. Ces facteurs comprennent (2) :

- La toxine pertussique (PT)

C'est une endotoxine sécrétée qui induit la lymphocytose, la sensibilité à l'histamine, l'activation des îlots de Langerhans et la stimulation de la réponse immunitaire

- L'hémagglutinine filamenteuse (FHA)

Elle est impliquée dans l'adhésion de la bactérie aux cellules épithéliales ciliées de l'appareil respiratoire

- La pertactine (PRN)

C'est une composante de la membrane cellulaire provoquant l'adhésion de la bactérie aux cellules épithéliales ciliées de l'appareil respiratoire

- Les fimbriae de types 2 et 3

Comme la FHA, elles sont impliquées dans l'adhésion de la bactérie aux cellules épithéliales ciliées de l'appareil respiratoire

- L'adénylate-cyclase

Toxine ayant pour rôle d'inhiber la phagocytose

- La cytotoxine trachéale

Elle provoque l'immobilisation des cellules ciliées respiratoires et possède des effets cytopathiques sur la muqueuse trachéale

- La toxine dermonécrotique ou thermolabile

Elle provoque la nécrose du derme et la vasoconstriction chez les animaux.

- Le lipo-oligosaccharide

Il contribue à la fièvre et les réactions locales chez les animaux et probablement chez les humains

- BrkA : “*Bordetella resistance to killing genetic locus, frame A*”

Il s’agit d’une protéine de membrane favorisant l’adhésion de la bactérie et sa résistance à l’action du Complément.

#### 4. Efficacité des vaccins

##### a. **Efficacité des vaccins à germes entiers (2)**

Les vaccins à germes entiers ont été utilisés pendant de nombreuses années. La plupart des autorités sanitaires des pays où ils ont été ou sont utilisés justifient leur utilisation par le déclin rapide de la morbidité et de la mortalité liée à la coqueluche, observé après la mise en place de programmes de vaccination les utilisant.

La récurrence de la maladie dans les pays où la vaccination avec des vaccins à germes entiers a été interrompue ainsi que la réduction des taux d’infection suite à l’augmentation du nombre d’enfants immunisés versus non immunisés dans des situations endémiques et épidémiques sont des facteurs appuyant l’efficacité des vaccins à germe entiers dans la protection contre la coqueluche.

Bien que de nombreux enfants du monde soient immunisés avec des vaccins anticoquelucheux à germes entiers produits localement, il existe peu de données permettant de comparer leur innocuité, leur immunogénicité et leur efficacité (2). On pensait initialement que ces vaccins avaient le même profil d’immunogénicité et d’efficacité. Cependant, lorsque des différences significatives dans les réponses immunitaires ont été notées avec des vaccins anticoquelucheux à germes entiers issus de différents fabricants aux États-Unis et au Canada, il est devenu clair que les vaccins à germes entiers n’avaient pas tous le même profil d’efficacité. Il est donc possible que les vaccins à germes entiers produits dans certains pays soient moins efficaces que dans d’autres pays, ce qui peut expliquer la propagation de la maladie et son fardeau dans le monde.

En France, jusqu’en 1967, environ 5000 cas de coqueluche ont été rapportés chaque année. Avec l’arrivée des programmes de vaccination à germes entiers, le nombre de cas a chuté avec moins de 1000 cas par an après 1970 puis 86 cas et 7 morts/an après 1980)

(21,23). Le programme de vaccination français est si réussi que dès 1985, la coqueluche cesse d'être une maladie à déclaration obligatoire.

La coqueluche ayant été longtemps considérée comme une maladie infantile, on sait peu de choses sur l'efficacité vaccinale chez les adultes.(3)

Bien que la reproductibilité du vaccin soit peu fiable, les vaccins à germes entiers continuaient d'avoir une efficacité élevée après plus de 30 ans d'utilisation en France (23).

Malgré la disponibilité des vaccins acellulaires, des vaccins à germes entiers restent les plus largement utilisés à l'échelle mondiale. Les vaccins à germes entiers produits localement dans de nombreuses régions du monde, sont généralement efficaces et peu coûteux à produire.

Certains vaccins à germes entiers sont disponibles en association avec le vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), le vaccin contre le poliovirus inactivé (IPV) ou le vaccin de l'hépatite B (VHB).

#### **b. Efficacité des vaccins acellulaires (24)**

Les vaccins acellulaires sont constitués de plusieurs antigènes. Les données de surveillance suédoises de 1996 (début de la vaccination anticoquelucheuse) à 2004 montrent que deux doses au moins sont nécessaires pour conférer une protection suffisante contre la maladie (5) : de 2001 à 2004, les taux d'incidence de la coqueluche pour 100 000 personnes étaient de 225 chez les non vaccinés, 212 après une dose (3 mois), 31 après deux doses (5 mois) et 19 après trois doses (12 mois).

Du fait de la variabilité antigénique des *Bordetella*, il existe un polymorphisme de la bactérie selon les régions et le temps. Ainsi, l'efficacité des vaccins anticoquelucheux actuels pourrait progressivement s'estomper (25).

Il est très important de procéder à l'isolement des bactéries et à l'analyse génétique des souches circulantes par les laboratoires afin de suivre leur évolution et adapter la stratégie vaccinale.

#### **5. Effets indésirables (2,26)**

La vaccination par les vaccins entiers est fréquemment associée à des réactions indésirables telles que :

- Rougeur et tuméfaction locales
- Induration
- Fièvre

- Agitation
- Pleurs prolongés et convulsions fébriles moins souvent

C'est en partie à cause de ces effets indésirables que les vaccins acellulaires ont été développés.

Les vaccins à germes entiers ne sont pas recommandés en rappel chez l'adolescent ni l'adulte. Avec les vaccins acellulaires, les effets indésirables locaux et systémiques sont comparables à ceux observés avec le placebo ou le vaccin DT, quel que soit le nombre de constituants antigéniques. Une revue Cochrane de 2012 retrouve que les événements indésirables systémiques et locaux sont nettement moins fréquents avec les vaccins acellulaires qu'avec les vaccins à germes entiers que ce soit en primo-vaccination ou en rappel (27). Par ailleurs, aucun des vaccins combinés n'a provoqué de manifestations indésirables qui n'auraient pas été déjà observées avec l'un des constituants utilisé séparément. Cependant, les vaccins acellulaires en rappel de la primo-vaccination ont tendance à provoquer plus de réactions locales, bien qu'elles disparaissent toujours spontanément. Cette observation a conduit à la mise au point de vaccins acellulaires contenant une concentration antigénique réduite, afin de diminuer la réactogénicité des rappels chez l'adolescent et l'adulte. Deux études en 2010, l'une en Australie (28) et l'autre en Finlande (29), ont évalué la tolérance d'un rappel à 3 composantes dTca (vaccin composé de concentration réduite en vaccin contre la diphtérie et la coqueluche acellulaire) chez des adultes qui avaient reçu auparavant ce même vaccin dTca étant adolescent. Le pourcentage de réactions générales après la dose de rappel est comparable à celui rapporté lors de l'administration 10 ans avant. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans ces 2 études. Des réactions locales au site d'injection ont été observées plus fréquemment lors de l'administration décennale : gonflement et rougeurs.

## 6. Précautions et contre-indications

Les contre-indications des vaccins coquelucheux acellulaires et à germes entiers sont :

- antécédent de réactions d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin, ou consécutive à une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite ou la coqueluche
- antécédent de complications neurologiques suivant une immunisation antérieure par l'un des antigènes contenus dans le vaccin

- antécédent d'encéphalopathie d'étiologie inconnue qui serait survenue dans les sept jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse.

En cas de forte réaction survenue dans les 48h suivant une injection vaccinale antérieure (fièvre supérieure ou égale à 40 °C, syndrome du cri persistant, convulsion fébrile ou non, syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) avec le vaccin acellulaire, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant une valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée (30).

La vaccination doit être différée chez des sujets atteints d'une affection fébrile sévère aiguë. Les vaccins à germes entiers sont également contre-indiqués chez les sujets présentant un déficit immunitaire, une affection maligne, une infection en cours et âgés de plus de 65 ans.

## 7. Durée de la protection vaccinale

L'immunité infectieuse, qu'elle soit naturelle ou vaccinale, ne dure pas toute la vie. Dans la population non vaccinée, la maladie survient vers 4-5 ans. Les adultes ayant des contacts naturels tout au long de leur vie sont généralement immuns (13).

Dans la population vaccinée, « la recherche épidémiologique appuie l'hypothèse selon laquelle le fait que l'immunité diminue avec l'âge explique au moins en partie l'augmentation des cas de coqueluche que l'on observe chez l'enfant scolarisé, les adolescents et les jeunes adultes ». )

### a. Chez l'enfant

D'après les réseaux de surveillance en France, la durée de protection induite par le vaccin acellulaire est similaire à celle induite par le vaccin à germes entiers, soit environ 7 ans, chez les enfants ayant reçu 3 doses et un rappel. De même en Suède, la protection des enfants contre la coqueluche, après une primo-vaccination avec 2 doses de vaccin acellulaire et un rappel à 12 mois, est d'environ 5 ans.

La surveillance aux Etats-Unis montre, en 2010, une augmentation de l'incidence de la coqueluche chez les 7-10 ans préalablement vaccinés par un vaccin acellulaire. La Californie a recensé le nombre de cas le plus important depuis 52 ans, alors que le taux de couverture vaccinal des nourrissons est élevé. Ces données suggèrent qu'une primo-vaccination suivie d'un rappel ne procure pas une protection au-delà d'environ 6-7 ans, d'où la nécessité d'un rappel à l'entrée à l'école. (3)

Parallèlement, en Californie, les taux de coqueluche les plus élevés sont retrouvés chez les nourrissons de moins de 6 mois (168/100000).(3) Ceci suggère que ce sont les sujets qui ne sont plus immunisés qui transmettent la coqueluche aux jeunes nourrissons non vaccinés.

Plus récemment, une étude prospective au Royaume-Unis publiée en 2014 (31), a évalué la fréquence et la sévérité clinique de la coqueluche chez des enfants d'âge scolaire présentant une toux persistante, suite à l'introduction du rappel vaccinal coqueluche chez les enfants d'âge préscolaire. La coqueluche a été diagnostiquée chez un cinquième des enfants d'âge scolaire qui présentaient une toux persistante en soins primaires. Le risque de coqueluche était 3 fois plus élevé chez les enfants qui avaient reçu le rappel contre la coqueluche en préscolaire il y a 7 ans ou plus, que chez ceux qui l'avaient reçu dans les 7 dernières années. Cette dernière étude ainsi que celle de Koepke de 2014 (32), confirment que la durée de protection induite par le vaccin acellulaire est courte et suggèrent la nécessité d'un rappel à l'adolescence.

#### **b. Chez l'adolescent et l'adulte**

Il n'existe pas d'études de qualité permettant d'évaluer la protection clinique conférée par la vaccination anticoquelucheuse chez l'adulte, en revanche, il y a de nombreuses études sur l'immunogénicité.

Une étude cas-témoin effectuée lors d'une épidémie en 2006 dans une école militaire, retrouve (33) une efficacité vaccinale de 79 % chez les adolescents et jeunes adultes dont le dernier rappel avait été effectué dans un délai de 6 ans (5ème dose à 11-13 ans). La protection chute rapidement ensuite, avec une efficacité vaccinale de 32 % au-delà de 7 ans.

#### **8. Recommandations générales de vaccination contre la coqueluche**

Plus de 80 calendriers de vaccination anticoquelucheux différents sont utilisés dans le monde.(3)

La plupart des schémas de vaccination contre la coqueluche comprennent 2 à 3 doses chez les nourrissons, un premier rappel chez le jeune enfant et un autre chez l'adolescent et l'adulte. Des stratégies comme le cocooning et la vaccination de la femme enceinte ont été mises en place plus récemment dans certains pays industrialisés afin de lutter contre la résurgence de la coqueluche observée dans les dernières années.

Le cocooning vient de l'anglais « cocoon », qui, lui-même, vient du français « cocon ». Lorsqu'on dispose d'un vaccin efficace mais que son usage est délicat pour une personne

donnée, car elle est difficile à vacciner correctement comme le nourrisson qui n'est pas encore suffisamment âgé pour recevoir les doses de vaccins nécessaires pour une protection optimale, on peut réduire le risque de cette personne d'être infectée en vaccinant son entourage le plus proche. De cette façon, on minimise le nombre de gens susceptibles de transmettre l'infection (34).

La vaccination de la femme enceinte quant à elle est une stratégie recommandée dans certains pays afin d'assurer une protection directe du nourrisson via le transfert d'anticorps maternels. Elle est recommandée au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et permet de protéger le nourrisson pendant les premières semaines de sa vie, lorsqu'il n'est pas encore éligible à recevoir les doses nécessaires de vaccin anticoquelucheux. Elle lui assure également une protection indirecte, grâce à la diminution de son risque de contracter la maladie suite au contact fréquent avec sa mère potentiellement infectée.

## **PARTIE 2 : COMPARAISON ET EVALUATION DES STRATEGIES VACCINALES**

# **I. Matériel et méthode**

## **1. Comparaison des recommandations vaccinales : choix des pays**

Afin de réaliser une comparaison pertinente des recommandations vaccinales, le choix des pays était important.

Tout d'abord, des pays industrialisés ont été choisis parce qu'ils utilisent tous des vaccins anticoquelucheux acellulaires, le vaccin à germe entiers n'étant plus sur le marché dans ces pays-là. Des biais liés à une éventuelle différence d'immunité conférée par un type de vaccin plutôt qu'un autre pourrait fausser la comparaison de l'efficacité des stratégies vaccinales mises en place.

Le second biais proviendrait de la couverture vaccinale qui n'est pas similaire entre pays en voie de développement et pays développés en raison des problèmes d'accès aux vaccins dans le deuxième groupe. Ces pays n'ont donc pas été inclus dans l'analyse, d'autant plus que les données et les études disponibles pour ces pays sont limitées.

. Les pays choisis pour la comparaison des stratégies vaccinales sont :

- La France
- L'Allemagne
- Le Royaume Uni
- Le Canada
- Les Etats-Unis
- L'Australie.

Le continent asiatique n'a pas été représenté pour plusieurs raisons dont la différence des politiques de santé et la disponibilité très limitée de données en langue anglaise.

## 2. Méthode de recherche

Pour comparer les recommandations vaccinales dans les pays, une recherche des recommandations officielles de vaccination contre la coqueluche a été réalisée en utilisant les sites internet des autorités nationales compétentes de chaque pays, chargées d'établir, de mettre à jour et de diffuser les calendriers vaccinaux (Tableau I).

Au Canada, chaque province établit ses propres recommandations en termes de santé, ce qui fait que les calendriers de vaccination varient selon la province ou le territoire (35). Les différences ne sont pas très marquées ; elles portent essentiellement sur le moment du rappel tétanos-diphtérie-coqueluche acellulaire chez les adolescents (36).

Afin de réaliser la comparaison du calendrier vaccinal général, les recommandations vaccinales du Québec ont été choisies parce que c'est la province pour laquelle elles étaient le plus détaillées par tranche d'âge.

Les recommandations utilisées correspondent aux dernières mises à jour établies par autorité : 2017 pour la France, l'Allemagne et les Etats-Unis, ainsi que les recommandations vaccinales du Québec et 2016 pour le Royaume Uni, l'Australie et les recommandations pour les populations à risque (cocooning et vaccination de la femme enceinte) pour le Canada.

Pays	Autorités Nationales Compétentes
France	Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)
	Ministère des Affaires Sociales et de la Santé
	Santé Publique France (qui regroupe INPES, InVS et EPRUS)
Allemagne	Standing Committee on Vaccination in Germany (STIKO)
Royaume Uni	National Health Service (NHS)
	Public Health England (PHE)
Canada	Santé Canada
	Public Health Agency of Canada (PHAC)
	National Advisory Committee on Immunization (NACI)
	Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec
Etats Unis	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
	Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
Australie	Australian Government Department of Health
	National Centre for Immunisation Research and Surveillance of Vaccine Preventable Diseases (NCIRS)

**Tableau I :** Liste des sites des autorités compétentes en termes d'établissement, de mise à jour ou de diffusion des recommandations vaccinales dans les six pays étudiés

En plus des sites internet des autorités de santé, la base de données PubMed a été utilisée pour compléter les données collectées sur les sites des autorités nationales, notamment en ce qui concerne les stratégies de cocooning et de vaccination de la femme enceinte.

Pour chaque recherche, les mots-clés suivants ont été utilisés :

“pertussis” OR “whooping cough” AND “vaccination”

“pertussis” OR “whooping cough” AND “cocooning” AND country

“pertussis” OR “whooping cough” AND “pregnancy” AND country

“pertussis” OR “whooping cough” AND “epidemic” AND country

Les études cohortes réalisées suite à des épidémies dans les pays, ainsi que des revues de littérature évaluant la stratégie de cocooning et la vaccination maternelle dans l'ensemble des pays développés ont été retenues.

Pour des informations d'ordre plus général, la 6ème édition de « Vaccines » de Plotkin a été consultée et essentiellement le chapitre 23 dédié aux vaccins contre la coqueluche (2).

## II. Résultats

### 1. Synthèse des recommandations vaccinales contre la coqueluche dans l'ensemble des pays étudiés

Le tableau ci-dessous synthétise les recommandations vaccinales contre la coqueluche dans les six pays comparés :

Pays	France	Allemagne	Royaume Uni	Canada (Québec)	Etats-Unis	Australie
Vaccination chez le nourrisson	8 semaines	2 mois	8 semaines	2 mois	2 mois	2 mois
	4 mois	3 mois	12 semaines	4 mois	4 mois	4 mois
	11 mois	4 mois	16 semaines	6 mois	6 mois	6 mois
11-14 mois		18 mois		15-18 mois	15-18 mois	
Rappel chez le jeune enfant	6 ans	5-6 ans	3 ans et 4 mois	4-6 ans	4-6 ans	4 ans
Rappel chez l'adolescent	11-13 ans	9-17 ans	NA	3 <sup>e</sup> année de secondaire (14-16 ans)	11-12 ans	10-15 ans
Rappel chez l'adulte	25 ans (si dernière dose depuis moins de 5 ans (rattrapage possible jusqu'à 39 ans))	Tous les 10 ans	Non	10 ans après dernière dose administrée	Tous les 10 ans à partir de 19 ans	Tout adulte non vacciné, personnes > 65 ans si dernière dose > 10 ans
Cocooning	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Vaccination en milieu professionnel	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Vaccination de la femme enceinte	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui

**Tableau II :** Comparaison des recommandations vaccinale contre la coqueluche dans 6 pays industrialisés selon les dernières mises à jour disponibles. (P : primovaccination, R : Rappel)

## **2. Comparaison des recommandations vaccinales contre la coqueluche entre les pays**

### **a. Vaccination du nourrisson**

Parmi les pays comparés, la France et le Royaume Uni sont les seuls à adopter un schéma simplifié de vaccination du nourrisson, c'est-à-dire comprenant 3 doses de vaccin anticoquelucheux au lieu de 4. Elles sont recommandées à 2 mois, 4 mois et 11 mois en France (37) et à 2 mois, 3 mois et 4 mois au Royaume Uni (38) avec un vaccin combiné hexavalent comprenant une composante coquelucheuse acellulaire.

Dans les autres pays, le calendrier vaccinal national comporte 4 doses de vaccin contre la coqueluche chez le nourrisson : au Québec, aux Etats-Unis et en Australie, elles sont recommandées à 2 mois, 4 mois puis 6 mois, ensuite une 4<sup>ème</sup> dose est administrée entre 15 et 18 mois pour les Etats-Unis (39) et l'Australie (40) et à 18 mois pour le Québec (35).

Le calendrier vaccinal allemand comporte également 4 doses, mais réparties différemment : la première dose à 2 mois, la deuxième à 3 mois au lieu de 4 mois ce qui modifie la suite du schéma vaccinal : la 3<sup>ème</sup> dose à 4 mois et la 4<sup>ème</sup> entre 11 et 14 mois afin d'assurer une protection immunitaire adéquate (41).

Les vaccins recommandés dans tous ces pays sont à teneur normale en antigènes coquelucheux.

### **b. Rappel anticoquelucheux chez le jeune enfant**

Il est en général autour des 4-6 ans : à 6 ans en France (37) et entre 5 et 6 ans en Allemagne (41). Au Royaume Uni, la dernière vaccination du nourrisson étant à 4 mois, un premier rappel est administré plus tôt donc à l'âge de 3 ans et 4 mois (38). Au Québec et aux Etats Unis, le rappel est administré entre 4 et 6 ans (à l'entrée scolaire) (35,39). En Australie, le rappel se fait à 4 ans (40).

Le vaccin administré est à teneur normale en antigènes coquelucheux en France et en Australie (37,40). En Allemagne, elle se fait avec des vaccins à teneur réduite en antigènes coquelucheux car les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche sont plus susceptibles de provoquer des réactions locales chez les enfants plus âgés (42).

Au Canada, le NACI (*National Advisory Committee on Immunization*) ne recommande pas un vaccin plutôt qu'un autre (à teneur normale ou réduite en composantes antigéniques) pour le rappel chez le jeune enfant. Le Québec est la seule province qui utilise le vaccin à teneur réduite en antigènes, dTPCa pour ce rappel (36). Enfin, le Royaume Uni comme le Canada ne

différencie pas vaccin à teneur normale de réduite pour cette tranche d'âge. Deux vaccins sont utilisés pour les jeunes enfants au Royaume Uni sans préférence : Infanrix® et Repevax®. Infanrix® est à teneur normale en antigènes diphtériques et coquelucheux alors que Repevax® est à teneur réduite (38).

### **c. Rappel anticoquelucheux chez l'adolescent**

Il est mis en place dans tous les pays sauf le Royaume Uni.

En France, ce rappel est recommandé entre 11 et 13 ans (37) alors qu'en Allemagne, il est recommandé entre 9 et 17 ans (41). Au Québec, le rappel chez l'adolescent est recommandé en 3<sup>ème</sup> année de secondaire, ce qui correspond à 14-16 ans (35,43). Les Etats-Unis quant à eux recommandent la vaccination des adolescents contre la coqueluche entre 11 et 12 ans (44) et l'Australie entre 10 et 15 ans (40)

Le vaccin utilisé chez les adolescents est à doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux en France (dTcaPolio) (37), au Québec (45), aux Etats Unis (dTca) (44) et en Australie (dTca) (40). En Allemagne, les calendriers de vaccination ne précisent pas la combinaison de valences à administrer chez l'adolescent.

### **d. Vaccination des adultes**

Pour ce qui est de l'adulte, les stratégies de vaccination anticoquelucheuse diffèrent entre les pays :

En France, à l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel comprenant le vaccin coquelucheux avec le vaccin quadrivalent dTcaPolio est recommandé à l'âge fixe de 25 ans et ceci depuis 2013(6,20). Pour les personnes âgées de plus de 25 ans n'ayant pas reçu ce rappel, un rattrapage avec un vaccin dTcaPolio pourra être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolus. L'immunité coquelucheuse après maladie naturelle est de l'ordre d'une dizaine d'années. Il n'y a donc pas lieu de revacciner les personnes éligibles à la vaccination moins de 10 ans après une coqueluche documentée. En revanche, une injection de rappel est recommandée aux personnes éligibles ayant contracté la maladie plus de 10 ans auparavant (37).

En Allemagne, la vaccination est recommandée chez l'adulte avec le vaccin dTca ou dTcaPolio à teneur réduite en antigènes coquelucheux si indiqué (42) (en complément de la stratégie de cocooning). En plus, le rappel chez l'adulte est recommandé si la dernière

vaccination remonte à 10 ans chez les femmes en âge de procréer considérées comme population à risque (46).

Au Royaume Uni, la vaccination de l'adulte ne figure dans le calendrier vaccinal que lorsqu'il s'agit d'une femme enceinte. La vaccination de l'adulte n'est donc pas recommandée de manière systématique (38).

Au Canada, la vaccination 10 ans après la dernière dose administrée en secondaire est recommandée avec le vaccin trivalent à teneur réduite en antigènes (dTca) (36).

Aux Etats-Unis, un rappel est réalisé à partir de l'âge de 19 ans tous les 10 ans avec le vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche à teneur réduite en antigènes afin de maintenir une protection immunitaire suffisante chez cette population (44).

En Australie, le NCIRS (*National Center for Immunisation Research and Surveillance*) a établi une mise à jour des recommandations vaccinales. En ce qui concerne la coqueluche, pour tout adulte qui n'a pas été précédemment vacciné, il est recommandé une vaccination avec dTca, vaccin trivalent à teneur réduite en antigènes. En raison de l'augmentation de la morbidité chez les personnes âgées, les personnes de plus de 65 ans doivent être vaccinées par une dose de dTca si elles n'ont pas été vaccinées depuis 10 ans ou plus (47).

En plus de ces recommandations, des stratégies ont été implémentées dans certains pays afin de lutter contre le changement d'épidémiologie de la coqueluche, affectant de plus en plus les adultes et les nourrissons âgés de moins de 2 mois : le cocooning et la vaccination de la femme enceinte.

#### **e. Le cocooning**

Le cocooning est recommandé dans tous les pays sauf le Royaume Uni. Ses modalités diffèrent entre chaque pays :

En France, le cocooning est implémenté depuis 2004 chez les personnes suivantes (37) :

- Chez les adultes ayant un projet parental
- Au cours de la grossesse pour :
  - Les enfants de la fratrie et le conjoint
  - les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois. Ceci peut concerner les grands-parents, les baby-sitters etc.

- En post-partum immédiat pour :
  - La mère, qu'il conviendrait idéalement de vacciner avant la sortie de la maternité, même si elle allaite.
  - Les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois si la mise à jour de la vaccination n'a pas été faite antérieurement.

La vaccination dans le cadre du cocooning se fait selon les modalités suivantes :

- Les personnes non antérieurement vaccinées contre la coqueluche recevront une dose de vaccin dTcaPolio.
- Pour les personnes antérieurement vaccinées :
  - Les adolescents et les jeunes adultes de moins de 25 ans, recevront une dose de rappel si la dernière injection de vaccin anticoquelucheux date de plus de 5 ans.
  - Les adultes de plus de 25 ans et à nouveau en situation d'être en contact étroit et répété avec des nourrissons âgés de moins de 6 mois, recevront une dose de rappel de vaccin dTcaPolio si la vaccination coquelucheuse antérieure remonte à 10 ans ou plus.

En Allemagne, la stratégie de cocooning est mise en place depuis 2004 également. Elle consiste à administrer une dose de vaccin acellulaire aux adultes en contact étroit avec les nourrissons. Le STIKO (*Standing Committee on Vaccination in Germany*) recommande également depuis 2004 la vaccination des personnes amenées à s'occuper des enfants en âge périscolaire et pour les professionnels de santé en pédiatrie, gynécologie et soins obstétricaux. En 2009, elle a été étendue au personnel travaillant dans les écoles et autres institutions centrés sur des enfants plus âgés ainsi qu'à tous les professionnels de santé (48).

La vaccination est recommandée si possible 4 semaines avant sa naissance (46). Dans un contexte de cluster de cas de coqueluche, dans une même famille ou en collectivité, la vaccination des enfants et des adolescents en contact étroit avec les personnes infectées peut être mise en place si la dernière dose remonte à plus de 5 ans (46).

Dans le cas où la vaccination n'est pas à jour, la mère doit se faire vacciner dans les premiers jours suivant l'accouchement afin d'assurer la protection de son nouveau-né d'une contamination potentielle (46).

Au Canada, le NACI (*National Advisory Committee on Immunization*) recommande depuis 2012 que tous les adultes (18 ans et plus) reçoivent une dose de vaccin dTca s'ils ne l'ont pas eu pendant leur âge adulte et surtout ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec les nourrissons. Idéalement, la vaccination devrait se faire 2 semaines avant le contact avec le nourrisson ou le nouveau-né (45).

Aux Etats-Unis, l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) recommande depuis 2006 que les adolescents et les adultes, surtout ceux en contact étroit avec des nourrissons, reçoivent une dose unique de dTca (50).

En Australie, le cocooning des nourrissons par vaccination de leur entourage est recommandé depuis 2011 par le *Western Australian Department of Health* dans tous les départements de l'Australie (51).

#### **f. Recommandations pour certaines catégories professionnelles**

Pour optimiser davantage la protection des nourrissons, certains pays ont élaboré des recommandations de vaccination contre la coqueluche spécifiques à certaines professions :

En France, la vaccination contre la coqueluche est recommandée pour les professionnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Les personnes travaillant en contact étroit et répété avec les nourrissons âgés de moins de 6 mois (maternité, service de néonatalogie et de pédiatrie) devraient être vaccinées en priorité, les étudiants des filières médicales et paramédicales, les professionnels chargés de la petite enfance, les assistants maternels, les personnes effectuant régulièrement du baby-sitting (37).

En Allemagne, la vaccination des professionnels de santé contre la coqueluche est recommandée.(52,53)

Au Royaume Uni, la vaccination des professionnels de la santé a été considérée par le JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunization*) dans le cadre des mesures de contrôle lors de l'épidémie de coqueluche de 2012. Le comité a convenu que la première priorité était d'optimiser la protection des enfants trop jeunes pour être vaccinés en proposant un vaccin contre la coqueluche chez les femmes enceintes. Certains professionnels de santé pourraient être infectés par la coqueluche et transmettre l'infection aux nouveau-nés et aux jeunes enfants. La vaccination post-exposition des travailleurs de la santé dans des environnements à haut risque est recommandée dans le cadre d'une lutte contre une épidémie connue. Cependant, à l'heure actuelle, la vaccination proactive des professionnels de la santé n'est pas

recommandée de manière systématique en raison de l'approvisionnement limité en vaccins (54).

Au Canada, tous les professionnels de santé devraient recevoir une dose unique de vaccin à antigènes réduits contre la coqueluche si elle n'a pas été administrée à l'âge adulte. Les bénévoles adolescents dans les établissements de santé devraient recevoir leur dose de rappel de routine du vaccin (45).

Aux Etats-Unis, les professionnels de santé (médecins, infirmières, personnel travaillant dans les urgences) doivent recevoir une dose de vaccin tétanos, diphtérie et coqueluche acellulaire à teneur réduite en antigènes (dTca) s'ils n'ont pas été précédemment vaccinés. Les professionnelles de santé enceintes doivent également recevoir une dose du même vaccin pendant chaque grossesse (55).

En Australie, les professionnels de santé et le personnel travaillant dans les institutions scolaires et de soin des enfants (instituteurs, nourrices etc.) sont à risque d'exposition professionnelle et doivent se faire vacciner contre la coqueluche si la dernière dose remonte à plus de 10 ans (56).

#### **g. Vaccination de la femme enceinte**

Une deuxième stratégie mise en place plus récemment pour assurer la protection des nourrissons est la vaccination de la femme enceinte.

Elle est recommandée au Royaume Uni, aux Etats Unis et en Australie.

Au Royaume Uni, un programme de vaccination de la femme enceinte a été mis en place en Octobre 2012 en réponse à une épidémie de coqueluche. Le but de ce programme était d'assurer une immunisation passive des nouveau-nés trop jeunes pour avoir commencé ou complété leur primo-vaccination (57). Il a été prolongé jusqu'en 2019 (58).

Aux Etats Unis, la vaccination de la femme enceinte non précédemment vaccinée contre la coqueluche est recommandée après la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) depuis juin 2011. En Octobre 2012, cette recommandation a été étendue à chaque grossesse entre 27 et 36 semaines, quel que soit le statut vaccinal antérieur de la femme (59).

En Australie, la vaccination par une dose unique de vaccin est recommandée depuis mars 2015 chez la femme enceinte durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de chaque grossesse entre la 28<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> semaine de grossesse. La formulation recommandée est celle spécifique aux adultes, qui contient moins d'antigènes de diphtérie et de tétanos que la formulation pour enfant (56).

Au Canada, plusieurs provinces et territoires y compris La Colombie Britannique, le Yukon, et le New Brunswick ont établi des recommandations temporaires de vacciner les femmes enceintes pendant le dernier trimestre de grossesse, ou bien avant la sortie de la maternité suite à l'accouchement (49). Cependant, le NACI ne recommande pas la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte de façon systématique (60). Dans des situations particulières comme une épidémie régionale, la vaccination pourrait être réalisée chez les femmes enceintes à partir de la 26<sup>ème</sup> semaine de grossesse, sans tenir compte de leur statut vaccinal (49).

### **3. Epidémiologie de la coqueluche par pays : motifs justifiant les changements de stratégies vaccinales et résultats suite à leur implémentation**

#### **a. Epidémiologie de la coqueluche en France**

En France, grâce à l'introduction de la vaccination anticoquelucheuse en 1959 et sa généralisation pour les jeunes enfants à partir de 1966, le nombre de cas de coqueluche a très fortement baissé dans les années 1970, passant de plusieurs milliers à quelques centaines de cas par an chez les moins de 18 ans (20).

Dès les années 1990, il a été démontré que la vaccination à 3, 4, et 5 mois avec un rappel à 2 ans protégeait pendant environ une dizaine d'années (23). Sans immunisation par la maladie et sans rappel vaccinal, la coqueluche devenait ainsi une maladie de l'adolescent et de l'adulte, ces populations constituant les contamineurs des nouveau-nés. Pour cette raison, des rappels vaccinaux coquelucheux ont été ajoutés à l'adolescence en 1998 et à l'âge adulte avec notamment la mise en place de la stratégie du cocooning en 2004 (12).

D'après les données de suivi des cas de coqueluche du réseau RENACOQ présentées dans le tableau III (61), entre 1996 et 2015, le nombre de cas de coqueluche chez les sujets inférieurs à 17 ans a été recueilli : 198 cas de coqueluche ont été déclarés en 1996 dont 33% chez les nourrissons inférieurs à 3 mois. La présence d'un contamineur était notée pour 98/198 cas (49,5%) constitués essentiellement des parents (44%) et de la fratrie (35%). Le nombre de cas a augmenté jusqu'à 466 en 2000 avec 41% des malades inférieurs à 3 mois. La part des contamineurs a également grimpé à 54,5% des cas en étant toujours composée de parents (52%) et de la fratrie (31%). Ensuite en 2004, la stratégie de cocooning a été implémentée. L'activité de la coqueluche ne semble pas se stabiliser : 333 cas ont été déclarés chez les personnes inférieures à 17 ans avec 51% de nourrissons âgés de moins de 3 mois atteints. La contamination a par contre baissé avec des contamineurs dans 27,6% des cas

seulement. En 2012, un pic de 472 cas avec 32% de nourrissons atteints indique une résurgence de la maladie et une proportion de nourrissons n'échappant pas à l'infection, mais un niveau de contamination par les parents et la fratrie qui diminue toujours avec 24,7% de cas où des contamineurs sont détectés. Les derniers chiffres disponibles de l'année 2015 indiquent 128 cas de coqueluche dont 32% des nourrissons âgés de moins de 3 mois.

RENACOQ	>03/96	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
<b>Suivi des tendances*</b>																					
< 17 ans	198	391	133	268	466	249	127	97	255	333	226	118	120	299	157	234	472	428	239	128	
< 3 mois	33%	32%	41%	37%	41%	43%	49%	49%	50%	51%	46%	49%	44%	30%	31%	42%	32%	36%	29%	32%	
<b>Cas de moins de 6 mois documenté par une fiche pédiatrique</b>																					
Nombre	184	338	181	192	277	121	63	59	100	173	132	62	56	83	49	89	200	165	84	47	
Cas cliniques	31%	25%	28%	13%	7%	6%	11%	5%	4%	1%	1%	0%	2%	1%	2%	2%	1%				
Cas biologiques	66%	70%	67%	85%	92%	93%	89%	95%	96%	99%	99%	100%	98%	99%	98%	98%	100%	100%	100%	100%	
Cas épidémiologiques	3%	6%	5%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%				
Sexe	H/F	45%	49%	51%	53%	53%	45%	46%	51%	54%	45%	47%	47%	52%	52%	51%	51%	54%	50%	54%	53%
Cas documentés < 3 mois		59%	58%	60%	59%	65%	64%	65%	66%	79%	74%	77%	79%	54%	61%	49%	70%	64%	68%	69%	66%
<b>Biologie</b>																					
Culture	Demandée	86%	85%	77%	66%	55%	56%	44%	63%	64%	66%	52%	69%	52%	49%	45%	51%	44%	42%	39%	36%
	Positive	34%	41%	35%	35%	38%	34%	43%	43%	67%	64%	62%	44%	52%	51%	55%	64%	59%	58%	70%	47%
PCR	Demandée	47%	50%	61%	81%	89%	90%	90%	97%	97%	90%	98%	100%	98%	100%	100%	97%	100%	100%	100%	100%
	Positive	93%	88%	79%	95%	93%	96%	95%	96%	96%	98%	97%	100%	96%	99%	98%	100%	99%	99%	100%	100%
Sérologie	Demandée	27%	23%	24%	16%	12%	14%	19%	8%	9%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	2%				
	Séroconversion	60%	58%	68%	48%	76%	85%	25%	67%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%				
<b>Description clinique</b>																					
Quintes		99%	96%	98%	96%	96%	87%	84%	85%	92%	83%	72%	67%	81%	75%	83%	80%	72%	72%	69%	62%
Toux de plus de 21 jours		92%	90%	90%	87%	88%	86%	86%	73%	77%	74%	74%	52%	57%	63%	68%	65%	72%	58%	67%	62%
Hospitalisation		92%	96%	94%	95%	96%	98%	98%	98%	94%	98%	96%	95%	100%	99%	94%	95%	94%	94%	95%	89%
	En réanimation	16%	17%	18%	17%	24%	14%	16%	13%	12%	16%	17%	17%	21%	18%	11%	27%	23%	30%	20%	38%
Décès		1%	1%	1%	2%	3%	2%	0%	7%	1%	3%	2%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	1%	0%	0%
<b>Présence d'un contamineur</b>																					
Type de contamineurs		98	169	85	105	146	60	36	25	64	92	94	23	30	48	23	56	117	99	49	25
	Parents	44%	56%	53%	55%	52%	60%	53%	72%	67%	58%	54%	65%	70%	48%	52%	61%	63%	67%	57%	56%
	Fratrie	35%	27%	27%	22%	31%	22%	25%	4%	17%	23%	16%	13%	13%	21%	22%	27%	27%	27%	20%	40%
	Grand-parents																		7%	6%	8%
	Autres	21%	17%	20%	18%	14%	18%	19%	24%	16%	18%	28%	22%	17%	31%	26%	13%	9%	19%	20%	4%
	Inconnu	0%	0%	0%	5%	3%	0%	3%	0%	0%	1%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Conformément aux années précédentes suivant l'année 2004, les contamineurs sont responsables de 25/128 cas (19,5%).

**Tableau III :** Principales caractéristiques des cas de coqueluche identifiés par le réseau Rénacoq, 1996-2015.

Donc, ces données montrent que la part des contamineurs avait diminué entre 1996 et 1998 (date de l'introduction de la vaccination de rappel chez l'adolescent) et 2008 et 2012 (années suivant la recommandation du cocooning en France).

D'autres données du réseau Rénacoq indiquent que la part des contamineurs âgés de 10 à 19 ans avait diminué contrairement à celle des contamineurs de plus de 30 ans (62).

Les estimations de la couverture vaccinale contre la coqueluche des parents en France dans le cadre de la stratégie vaccinale de cocooning sont peu nombreuses (63). L'ensemble des données de la littérature indique que la couverture vaccinale des futurs parents est toujours inférieure à 50% avant la naissance (64).

Donc, l'épidémiologie de la coqueluche en France confirme le risque pour les nourrissons et la nécessité de la vaccination anticoquelucheuse au bon moment. Les parents et fratrie restent la principale source d'infection, malgré l'ajout de rappels les ciblant. L'amélioration de la couverture vaccinale chez les adultes en contact avec les nourrissons est alors nécessaire.

#### b. Epidémiologie de la coqueluche en Allemagne

La vaccination anticoquelucheuse systématique des enfants a été recommandée en Allemagne depuis les années 60. Dans les années 1980, trois doses de vaccin à germes entiers étaient recommandées à l'âge de 2, 3 et 6 mois, avec une quatrième dose à 3 ans. Entre 1974 à 1991, la vaccination systématique a été arrêtée uniquement en Allemagne de l'ouest suite à des notifications d'effets indésirables sur le système nerveux central. L'incidence de la coqueluche a diminué à moins de 1 cas/100 000 habitants en république démocratique d'Allemagne avant la réunification en 1991, alors qu'en Allemagne de l'ouest, où la coqueluche n'était plus à déclaration obligatoire à partir de 1961, et où la vaccination était suspendue, l'incidence a été estimée à 160-180 cas/100 000 habitants dans les années 1970-1980 (65).

Après l'introduction de vaccins anticoquelucheux acellulaires en 1995, la couverture vaccinale a augmenté de façon marquée chez les jeunes enfants, mais est restée faible chez les adolescents malgré la mise en place d'une vaccination de rappel pour les 9 -17 ans en 2000 (65). En 2004, la stratégie vaccinale dite de cocooning a été recommandée en Allemagne. Par la suite, l'incidence de la coqueluche ne semblait pas baisser : de 2004 à 2007, l'incidence était la plus élevée chez les enfants de 5 à 14 ans, alors qu'une proportion importante de cette population avait reçu la vaccination complète selon les recommandations officielles. En 2006, un rappel chez le jeune enfant a été ajouté au calendrier national de vaccination afin de protéger cette population. Cependant, malgré la stratégie de cocooning et le rappel chez le jeune enfant mis en place en 2006, l'incidence de la coqueluche a continué à augmenter : en 2002-2004, l'incidence de coqueluche était de 7-10 cas sur 100 000 habitants, puis est passée à 30 par 100 000 habitants en 2007. L'âge moyen des personnes atteintes a augmenté de 15 ans en 1995 à 42 ans en 2008 avec une augmentation concomitante de la proportion de sujets de plus de 19 ans (20 % à 75 %) (65). Ce changement dans l'épidémiologie ainsi que l'augmentation des hospitalisations de nourrissons jusqu'à 94/100000 en 2007 a conduit à la modification du calendrier vaccinal avec l'ajout d'un rappel chez l'adulte (48) : En 2009, un rappel chez l'adulte a été recommandé en complément de la stratégie de cocooning mise en place en Allemagne depuis 2004. Cette stratégie consistait à administrer une dose de

vaccin acellulaire aux personnes amenées à s'occuper d'enfants d'âge périscolaire et aux professionnels de santé en pédiatrie, gynécologie et soins obstétricaux. En 2009, et suite à l'augmentation de l'âge moyen des personnes atteintes, la stratégie de cocooning a été étendue au personnel travaillant dans les écoles et autres institutions centrées sur des enfants plus âgés ainsi qu'à tous les professionnels de santé.

En 2014, l'Allemagne a fourni pour la première fois des données sur le nombre de cas de coqueluche signalés pendant l'année à l'ECDC (*European Center for Disease Control and Prevention*) : 12 339 cas correspondant à 15,3 cas pour 100 000 habitants) (66). Les sujets infectés étaient pour la plupart âgés de plus de 30 ans (67). Cela n'a pas changé pour l'année 2015 où 9000 cas ont été enregistrés (67). Cela appuie le fait que la stratégie de cocooning et le rappel chez l'adulte récemment implémentés ne sont pas des approches suffisantes pour contrôler la coqueluche.

### c. Epidémiologie de la coqueluche au Royaume Uni

Au Royaume Uni, les vaccins contre la coqueluche ont été utilisés depuis 1957, avec un programme de vaccination accéléré avec 3 doses à 2, 3 et 6 mois depuis 1990, et en utilisant les vaccins acellulaires depuis 2004. Une couverture vaccinale élevée durant les 20 dernières années, associée à l'introduction d'un rappel à l'âge périscolaire (3 ans et 4 mois) ont contribué à contrôler la maladie sans rappel vaccinal à des âges plus avancés comme dans d'autres pays européens (68). Cependant, en 2011, une augmentation d'incidence de coqueluche a été constatée initialement chez les adolescents et les adultes, puis en 2012 cette augmentation a également touché les nouveau-nés (69). Le nombre de cas confirmés de coqueluche est arrivé jusqu'à 1565 en octobre 2012 (68), avec les nouveau-nés de moins de 3 mois constituant la population la plus affectée. Les admissions à l'hôpital étaient également les plus élevées pour ce groupe d'âge et 14 décès liés à la coqueluche ont été enregistrés cette année (70).

Pour toutes ces raisons, en octobre 2012, le JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunization*) a recommandé la vaccination de la femme enceinte entre la 28<sup>ème</sup> et la 38<sup>ème</sup> semaine de grossesse (68) avec Repevax®, un vaccin quadrivalent contenant une valence de coqueluche acellulaire à teneur réduite en antigènes. Cette recommandation a été faite dans un contexte d'urgence et semble avoir été acceptée avec une couverture vaccinale de 60%, supérieure à celle enregistrée pendant les programmes de vaccination des femmes enceintes contre la grippe (68).

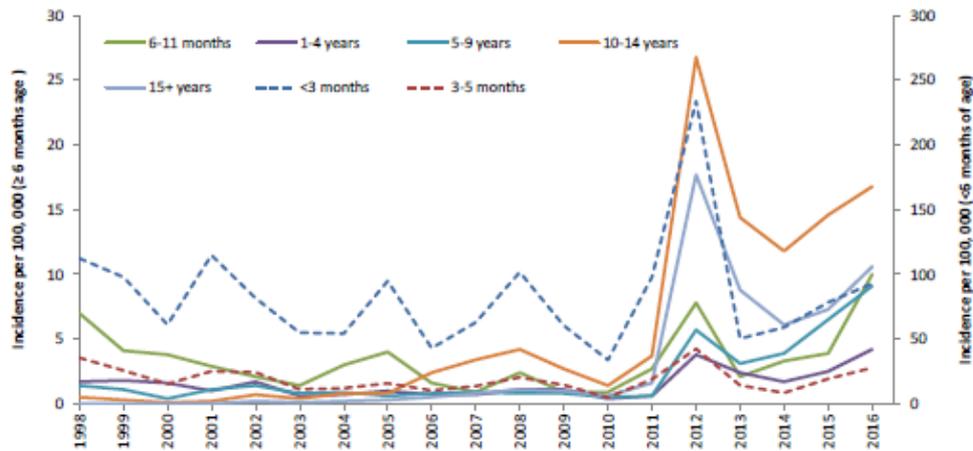
Le nombre de cas de coqueluche au Royaume Uni reporté à l'ECDC (Tableau IV) montre 11986 cas reportés en 2012 dont 6,5% âgés de moins d'un an puis une nette diminution jusqu'à 6077 cas seulement un an plus tard avec 2,4% de nourrissons de moins d'un an atteints. En 2014, le Royaume Uni a enregistré 4043 cas de coqueluche dont 3,4% étaient des nourrissons, puis 5482 cas dont 4,6% correspondant à des nourrissons âgés de moins d'un an (67).

Country	2010		2011		2012		2013		2014					
	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	National data	Report type	Reported cases	Rate	ASR	Confirmed cases
France** *	49	-	92	-	196	-	166	-	N	C	83	-	-	83
Germany	.	.	.	.	.	.	.	.	Y	C	12339	15,3	16	11969
United Kingdom	517	0,8	1256	2	11986	18,9	6077	9,5	Y	C	4043	6,3	6,3	4043

**Tableau IV :** Cas de coqueluche reportés : nombre et taux pour 100000. Source : *European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2015. Pertussis. Stockholm : ECDC; 2016.*

Le tableau ci-dessus compare le nombre de cas de coqueluche reportés en France, en Allemagne et au Royaume Uni. Il est à noter que la France reportait ses cas via le réseau hospitalier RENACOQ donc ses données ne concernent que les nourrissons âgés de moins de 6 mois. En plus, les données de 2015 n'ont pas été transmises à l'ECDC. L'Allemagne a fourni des données épidémiologique pour la première fois en 2014, donc les données antérieures ne sont pas disponibles (66). Cela rend la comparaison difficile.

Des données plus récentes provenant de *Public Health England* (71) montrent que l'incidence des cas de coqueluche confirmés au laboratoire chez les nourrissons de moins de 3 mois est de nouveau en augmentation à partir de 2013. (Figure 4)



**Figure 4 :** Incidence des cas de coqueluche confirmés au laboratoire au Royaume Uni entre 1998 et 2016

Pour toutes ces raisons, le JCVI a recommandé la prolongation du programme de vaccination de la femme enceinte jusqu'en 2019, dans l'attente d'une évaluation médico-économique de la stratégie vaccinale.

#### d. Épidémiologie de la coqueluche au Canada (72)

Dans la province de Québec, l'épidémiologie de l'infection a suivi celle des pays qui ont bénéficié de la mise en place d'un programme universel de vaccination contre la coqueluche. Avant l'ère vaccinale, le nombre de cas était estimé à plus ou moins 20 000 cas/an. A la suite de l'introduction du vaccin à germes entiers, le taux d'incidence a diminué de plus de 90%, entre 1947 et 1970. La couverture vaccinale obtenue, alors, était de 60%. Le nombre annuel de cas déclarés est passé, durant cette même période, de 7184 à 679 cas, ce qui correspond à une chute de l'incidence de 228,5 à 5,4 cas/100 000 personnes-année. Le taux d'incidence est au plus bas entre 1971 et 1989, et, il est précisément de 3,8 cas/100 000 personnes-année pour la période de 1983 à 1989.

Au cours de la décennie 90, l'incidence de la coqueluche a ré-augmenté à 37,2 cas/100000 personnes-année entre 1990 et 1997. Durant cette même période, la province de Québec a enregistré quelques épisodes de forte activité au cours desquels plus de 4000 cas ont été rapportés. En 1998, l'incidence de la coqueluche culmine à 66,9 cas/100000 personnes-année avec 4880 cas déclarés. Les adolescents constituaient un réservoir majeur de

la maladie et étaient une source importante de transmission aux nourrissons. Suite à ces observations dans plusieurs provinces, le NACI (*National Advisory Committee on Immunization*) a recommandé en 2003 un rappel avec la formulation du vaccin pour adolescent / adulte de la coqueluche chez les adolescents en 3<sup>ème</sup> année de secondaire. Cette recommandation a été incorporée dans les programmes de vaccination à travers le Canada à la fin de 2004. Le NACI a également recommandé que tous les adultes reçoivent une dose de dTca s'ils ne sont pas vaccinés au préalable (36).

L'incidence a considérablement diminué au cours des années 2000-2010 et, même si des pics sont survenus en 2001, 2005 et 2009, le nombre de cas était moindre et l'incidence toujours inférieure à 20 cas/100 000 personnes-année. En 2010, l'incidence est de 1,4 cas/100 000 et 70% des cas sont survenus chez des individus de moins de 15 ans. L'année 2012 montre, de nouveau, une recrudescence du nombre de cas qui semble correspondre à un pic lié au caractère cyclique de la maladie. Plusieurs provinces du Canada font d'ailleurs une observation similaire. Le taux d'incidence atteint 8,6 cas/100 000 personnes au Québec, et de nouveau, ce sont les enfants de moins de 15 ans qui sont les plus touchés. Dans la province de Québec, durant la période s'étendant de 1989 à 1998, 4665 patients atteints de coqueluche ont été hospitalisés, soit un taux d'hospitalisation de 4,2 cas/100 000 personnes-année : 66% des cas hospitalisés avaient moins d'un an, soit un taux d'hospitalisation de 217,5 cas/100 000 personnes-année dans cette tranche d'âge.

Actuellement, la coqueluche reste donc une infection endémique dans la province de Québec. Elle conserve son caractère saisonnier et son activité cyclique, avec des pics d'incidence tous les trois à cinq ans et ceci malgré les stratégies vaccinales classiques recommandées à ce jour au Canada, dont le cocooning.

#### e. Epidémiologie de la coqueluche aux Etats-Unis

Les vaccins à germes entiers contre la coqueluche sont devenus disponibles aux Etats Unis dans années 1920 et utilisés systématiquement chez les enfants depuis les années 1940-50 (36).

En conséquence, l'incidence de la coqueluche reportée aux Etats-Unis a considérablement diminué avec une chute massive de plus de 265000 cas en 1934 jusqu'à 1010 cas en 1976 (73).

En 1991, le vaccin DTCa acellulaire moins réactogène a été autorisé pour administration en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> dose de la série de vaccination (jeunes enfants). Ensuite, en 1996, il a été autorisé

pour les trois premières doses de vaccination chez le nourrisson. En 1997, le Comité consultatif sur les pratiques de vaccination (ACIP) a recommandé que le vaccin acellulaire remplace complètement le vaccin à germes entiers DTP dans le programme de vaccination à 5 doses pour les nourrissons et les jeunes enfants aux âges respectifs de 2 mois, 4 mois, 6 mois, 15-18 mois et 4-6 ans (50). Depuis, le nombre de cas reporté a commencé à augmenter : en 2005, plus de 25000 cas dont plus de 3000 en Californie. Parmi ces cas en Californie, 8 décès ont survenu sur des nourrissons de plus de 3 mois (50).

Afin de protéger cette population, l'immunisation des contacts proches ou cocooning a été recommandée par l'ACIP en 2006 (74) .

Cependant, l'incidence de la coqueluche continue à augmenter ; en 2010, la Californie a connu l'incidence la plus élevée de coqueluche depuis plus de 60 ans. Plus de 9000 cas dont la plupart touchant des nourrissons âgés de moins de 6 mois ont été enregistrés dans l'année. 809 hospitalisations surtout chez les nourrissons de moins de 3 mois et 10 décès ont survenu.

Une autre stratégie a donc été mise en place afin d'assurer une protection directe aux nourrissons : la vaccination de la femme enceinte. Elle a été recommandée par le CDPH en juillet 2010 suite au pic d'incidence de coqueluche sur cette année, et ensuite par l'ACIP en juin 2011 avec la recommandation de vacciner après la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse. En Octobre 2012, l'ACIP a étendu cette recommandation pour chaque grossesse entre 27 et 36 semaines de grossesse (59). Les femmes enceintes doivent désormais recevoir ce vaccin durant chaque grossesse pour protéger leur nouveau-né pendant les premières semaines de vie. Selon les recommandations du CDC, la période assurant une protection optimale est entre la 27<sup>ème</sup> et la 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse (75).

En conséquence, en 2012, 48277 cas de coqueluche ont été reportés, dont 10,3% âgés de moins de 12 mois, et 21,6% des cas chez les sujets âgés de plus de 21 ans. 15 décès chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois et 1 décès chez les nourrissons entre 3 et 11 mois ont survenu cette année (76,77). En 2016, le nombre de cas de coqueluche a diminué avec 15737 cas reportés aux Etats-Unis dont 8% âgés de moins de 6 mois, 3,4% entre 6 et 11 mois, et 22,1% âgés de plus de 20 ans. 6 décès chez les nourrissons âgés de moins d'un an ont survenu cette année (77).

#### f. Epidémiologie de la coqueluche en Australie

Bien que le vaccin contre la coqueluche soit disponible depuis les années 1940 et les programmes de vaccination utilisant le vaccin combiné contre la diphtérie, tétanos et coqueluche depuis le milieu des années 1950, la coqueluche a été la maladie évitable par vaccination la plus notifiée en Australie au cours des 20 dernières années.

Les hospitalisations et les décès liés à la coqueluche ont diminué de façon dramatique en Australie suite à l'introduction des programmes de vaccination, atteignant leur minimum dans les années 1970 et 1980. Cependant, depuis 1998, les notifications de coqueluche ont dépassé celles de toute autre maladie évitable par la vaccination.

Des changements importants se sont produits dans le programme national de vaccination (NIP) entre 1995-2005. À partir de 1978, le calendrier vaccinal australien de la coqueluche utilise des vaccins à germes entiers pour 3 doses primaires à 2, 4 et 6 mois. Une dose de rappel qui était recommandée à 18 mois a été supprimée puis réintroduite en 1985.

En 1994, une cinquième dose à 4-5 ans (entrée à l'école) était conseillée. En 1997, les vaccins contre la coqueluche acellulaires ont remplacé les vaccins à germes entiers pour les doses de rappel et pour toutes les doses par la suite (1999).

Depuis 2004, une formulation pour adolescent/adulte (dTca) a remplacé la dose du vaccin dT pour adulte à 15-17 ans. Cette dernière modification a été motivée par l'augmentation des notifications de la coqueluche dans ces groupes d'âge (78).

Entre 2006 et 2012, le taux moyen de notification annuelle était supérieur à 2,8 fois celui de la décennie précédente (79). Le profil de notification spécifique à l'âge a considérablement changé : En 2011, une augmentation d'incidence de coqueluche a été constatée initialement chez les adolescents et les adultes, puis en 2012 cette augmentation a également touché les nouveau-nés. Le nombre de cas confirmés de coqueluche est arrivé jusqu'à 1565 en octobre 2012, avec les nouveau-nés âgés de moins de 3 mois constituant la population la plus affectée. Les admissions à l'hôpital étaient également les plus élevées pour ce groupe d'âge et 14 décès liés à la coqueluche ont été enregistrés cette année (70).

C'est pour cela qu'en 2011, le « *Western Australian Department of Health* » a introduit le cocooning à tous les états d'Australie du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2012 (80).

Ensuite la vaccination chez la femme enceinte durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse a été recommandée en 2015 (47). Les données sur l'incidence de la coqueluche en Australie après 2012 ne sont pas disponibles, ce qui rend l'évaluation de l'efficacité du cocooning et de la vaccination de la femme enceinte difficile.

#### **4. Efficacité de la stratégie de cocooning**

Malgré l'implémentation du cocooning dans plusieurs pays, des pics d'épidémies continuent à survenir. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : le remplacement des vaccins à germes entiers par les vaccins acellulaires moins réactogènes mais aussi moins efficaces, la baisse plus rapide de l'immunité avec les vaccins acellulaires et l'amélioration de la capacité à détecter la coqueluche grâce à la sensibilisation des professionnels de santé et la confirmation biologique des cas (73).

De nombreuses études ont évalué l'efficacité de la stratégie de cocooning dans les pays où elle était appliquée. Une étude cherchant à estimer la couverture vaccinale et la manière dont la vaccination est perçue chez les nouveaux-parents en France a utilisé un questionnaire destiné aux parents de nourrissons de moins de 12 mois pour montrer que 10 ans après la recommandation de la stratégie de cocooning en France, la couverture vaccinale chez les parents reste insuffisante (81). En 2013, seulement 1 couple sur 4 était adéquatement vacciné contre la coqueluche. De la même manière, une étude menée dans un hôpital d'obstétrique-pédiatrie à Montréal au Canada a révélé que les connaissances sur la sévérité de la maladie chez l'enfant ainsi que sur les recommandations vaccinales pour les adultes étaient médiocres. Elle a également montré que la couverture vaccinale chez les parents était supérieure quand elle leur était proposée avant la sortie de la maternité suite à l'accouchement.

Plusieurs autres obstacles à l'application réussite de la stratégie de cocooning ont été identifiés : la disponibilité du personnel soignant pour assurer l'éducation thérapeutique et l'administration des vaccins à l'entourage du nouveau-né, l'impossibilité dans certains hôpitaux d'administrer des vaccins à des personnes qui ne sont pas leurs patients les obligeants à les référer à d'autres cliniques et centres médicaux ce qui diminue l'observance sans oublier le coût des vaccins qui est un facteur contribuant important dans certains pays comme les Etats Unis (74).

En Allemagne, les professionnels de santé de différentes catégories ont été interrogés en 2010 sur leur statut vaccinal durant les 10 dernières années ainsi que sur leur point de vue concernant la vaccination anticoquelucheuse. Leurs réponses variaient d'une absence de connaissances des recommandations chez l'adulte jusqu'au constat qu'ils ne sont pas à risque particulier d'attraper la maladie. Cette méconnaissance de la maladie et du vaccin est grave parce les professionnels de santé peuvent transmettre la maladie à leurs patients et provoquer une épidémie au sein des services de soin. Ceci est d'autant plus dangereux dans le cas d'une maternité. Des campagnes de vaccinations ciblées sur les professionnels de santé dans les

hôpitaux pourraient contribuer à renforcer la sensibilisation sur les recommandations pour la vaccination des adultes (82).

En Australie, une étude a été réalisée en 2015 sur des nourrissons : 68% avaient un parent avec un historique de vaccination contre la coqueluche (dans la majorité des cas c'était la mère) tandis que 32% n'avaient aucun parent vacciné. L'incidence de la coqueluche a été comparée entre ces 2 groupes et aucune réduction significative de l'incidence de coqueluche chez les nourrissons de moins de 6 mois n'a été observée dans le groupe où les parents étaient vaccinés parents dans les 4 semaines suivant la naissance (51). Cette étude est la première à comparer l'incidence de coqueluche chez les nourrissons de parents vaccinés *versus* non vaccinés **sur une même période**, alors que la plupart des études ont comparé l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons sur deux périodes, avant et après l'application de la stratégie du cocooning.

#### 5. Efficacité de la vaccination de la femme enceinte

Les difficultés associées à la stratégie de cocooning ont conduit certains pays à adopter d'autres approches pour protéger les nourrissons de la survenue de la coqueluche pouvant avoir des complications graves chez eux. La vaccination de la femme enceinte protège les nouveau-nés durant les premières semaines de vie à travers la transmission transplacentaire d'anticorps maternels durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Elle permet également la protection indirecte du nourrisson en diminuant le risque de transmission mère-nourrisson via la vaccination de la mère (58). Cette stratégie, déjà recommandée dans un nombre de pays, semble être efficace et bien tolérée. Une étude cas-témoins réalisée entre octobre 2012 et juillet 2013 (83) en Angleterre et au pays de Galles regroupait 55 cas (nourrissons âgés de moins de 8 semaines avec une coqueluche confirmée par PCR ou culture cellulaire) et 58 contrôles (nourrissons sains). Le statut vaccinal des mères a révélé que 71% des mères des contrôles étaient vaccinées pendant la grossesse contre seulement 17% des mères des cas. D'autres données montrent qu'il est établi que 9 nouveau-nés sur 10 seraient protégés contre la coqueluche si leurs mères ont reçu le vaccin au moins 7 jours avant l'accouchement (56). Concernant la sécurité d'emploi des vaccins, une étude observationnelle au Royaume Uni a démontré que la vaccination de la femme enceinte n'augmente pas le risque de mortinatalité, décès néonatal ou décès de la mère, pré-éclampsie ou éclampsie, hémorragies, rupture utérine, poids faible à la naissance, etc. (84).

Une analyse coût-efficacité est nécessaire au Royaume Uni avant d'envisager une recommandation systématique de vacciner la femme enceinte contre la coqueluche : la durée de protection conférée par le vaccin diffère entre le nouveau-né et la femme enceinte : le nouveau-né est immunisé passivement par les anticorps de sa mère jusqu'à ce qu'il développe sa propre immunité active suite à l'administration de la première dose de vaccin à 2 mois. La mère quant à elle, sera protégée par ce rappel vaccinal si elle a déjà été vaccinée dans le passé pour une durée estimée à 3 ans pour une femme avec des grossesses espacées. Cependant, les titres d'anticorps baissent rapidement après la première année de vaccination, donc il est nécessaire de renouveler le vaccin pendant chaque grossesse, sans tenir compte de l'historique de vaccination et afin d'assurer une immunisation passive du futur nourrisson. Il est vrai que le programme d'immunisation protège les femmes enceinte plus longtemps que les nourrissons (5 ans vs 3 mois) mais les conséquences de l'absence de vaccination sont plus dramatiques chez le deuxième groupe : un nourrisson atteint de la coqueluche est très souvent hospitalisé et nécessite des interventions invasives comme la ventilation assistée tandis que chez la mère, les symptômes sont moins graves se caractérisant surtout par une toux gênante nocturne (85).

Aux Etats Unis, entre décembre 2012 à avril 2013, immédiatement après la mise en place de la vaccination de la femme enceinte, les facteurs associés à l'intention de recevoir des vaccins contre la coqueluche pendant la grossesse ont été évalués, en mettant l'accent sur la perception de la gravité de la coqueluche (86). Elle a montré que même si les femmes enceintes non vaccinées sont conscientes des risques que la coqueluche pose à eux-mêmes et à leurs nourrissons, beaucoup restent réticentes à recevoir des vaccins. Pour améliorer l'acceptation des vaccins en maternité, le développement d'interventions de promotion des vaccins basées sur des données probantes qui mettent l'accent sur la sécurité des vaccins pendant la grossesse et mentionnant la gravité de la maladie dans la petite enfance est préconisé..

Enfin, l'OMS (Organisation Mondiale de Santé) a publié une note de synthèse concluant que la vaccination des femmes enceintes est probablement la stratégie la plus rentable pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés et semble être plus efficace et favorable que le cocooning (3). Cependant, des inconvénients pourraient être associés à cette stratégie, comme pour tout comme tout vaccin administré pendant la grossesse, on ne peut écarter l'hypothèse d'une vaccination potentiellement moins efficace pour les nourrissons lorsqu'ils atteignent l'âge d'éligibilité à la vaccination.

### III. Discussion

L'objectif de mon travail de thèse est de présenter les différentes stratégies mises en place pour lutter contre le changement du mode de transmission de la maladie et comment elles n'ont pas réussi à conférer une protection suffisante aux nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois. L'accent est mis sur deux stratégies : le cocooning chez l'adulte dans l'entourage du nourrisson et la vaccination de la femme enceinte.

Pour cela, les recommandations vaccinales entre 6 pays développés ont été comparées : France, Allemagne, Royaume Uni, Canada, Etats Unis et Australie. Ces pays utilisent tous le même le vaccin acellulaire contre la coqueluche depuis plus de 50 ans et présentent une bonne couverture vaccinale ce qui permet de réduire les biais et réaliser une meilleure évaluation de l'efficacité des stratégies vaccinales mises en place.

Cependant, la disponibilité de données épidémiologiques globales était une vraie limite pour ce travail, surtout des chiffres récents sur l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois permettant ainsi d'évaluer l'efficacité des dernières stratégies implémentées. La nature de la notification (spontanée versus obligatoire) dans les pays contribue au manque de données. La France déclare les cas de coqueluche via le réseau hospitalier RENACOQ donc les données concernent uniquement les nourrissons alors que les données disponibles pour les autres tranches d'âge proviennent de notifications spontanées et ne sont donc pas exhaustives. La notification de cas de coqueluche en Allemagne par exemple n'est obligatoire que depuis mars 2013 (66) ce qui a permis d'évaluer la stratégie de cocooning et d'arriver à la conclusion que la vaccination de la femme enceinte devrait se mettre en place.

Les résultats montrent que malgré la mise en place de programmes de vaccination contre la coqueluche couvrant une grande partie de la population, nourrissons, jeunes enfants, adolescent et adultes, avec des taux de couverture vaccinale élevés dans les pays développés, des pics épidémiques continuent à survenir tous les 3-4 ans. Cette résurgence de la maladie pourrait être associée à plusieurs facteurs dont l'amélioration des méthodes de diagnostic (sérologie et PCR), la formation des professionnels de santé à mieux détecter un cas de coqueluche, la baisse de l'immunité conférée par la maladie ou par les vaccins acellulaires par rapport aux vaccins à germes entiers qui ne sont plus utilisés dans les pays développés. Le polymorphisme subi par la bactérie *B. pertussis* a également été décrit est probablement lié à la résurgence de la maladie (68). Les nourrissons sont les plus affectés par cette maladie qui peut être dramatique chez eux et conduit très souvent à leur hospitalisation et leur décès. La

transmission de la coqueluche au nourrisson se fait surtout par l'entourage familial (parents et fratrie) ce qui a conduit les autorités sanitaires à implémenter la stratégie de cocooning visant à vacciner toute personne amenée à être en contact fréquent et étroit avec le nourrisson pendant ses premières semaines de vie. Cependant, le cocooning n'a pas réussi à réduire l'incidence de la coqueluche chez le nourrisson en vaccinant son entourage et ainsi diminuant le risque de transmission de la maladie. Cette stratégie semble difficile à appliquer d'un point de vue logistique. Les professionnels de santé ont un rôle important à jouer dans l'éducation des nouveaux parents et de l'entourage du nouveau-né sur la gravité de la coqueluche et l'importance du cocooning.

La vaccination de la femme enceinte est recommandée de manière systématique dans un ensemble de pays comme le Royaume Uni, les Etats-Unis et l'Allemagne. Elle semble être efficace et plus réalisable d'un point de vue pratique que le cocooning.

L'avantage principal de la vaccination de la femme enceinte est la double protection qu'elle assure : protection directe du nouveau-né par le transfert d'anticorps maternels lui conférant une immunité anticoquelucheuse pendant ses premières semaines de vie, avant qu'il ne soit éligible à recevoir les doses de vaccin nécessaires, et protection indirecte par la vaccination de la mère donc la réduction du risque de transmission de la maladie à son nouveau-né.

Bien que cette stratégie présente moins de contraintes pratiques d'application, il existe des réticences envers la vaccination pendant la grossesse dans tous les pays analysés. Afin d'améliorer l'acceptabilité des vaccins en maternité, le développement d'interventions de promotion des vaccins basées sur des données probantes qui mettent l'accent sur la sécurité des vaccins pendant la grossesse et mentionnant la gravité de la maladie dans la petite enfance est préconisé (86). Cette notion est très importante surtout dans les pays comme la France, qui ont connu nombreux scandales sanitaires, rendant les parents de plus en plus sceptiques envers la sécurité des produits de santé.

Plusieurs raisons peuvent expliquer les différentes recommandations vaccinales contre la coqueluche entre les pays. Une fois l'AMM obtenue pour un vaccin, le pays où il est autorisé est libre d'établir ses propres recommandations en fonction de l'épidémiologie de la coqueluche et son évolution au niveau national. La divergence des systèmes de soins et de prise en charge thérapeutique est également un facteur contribuant à une meilleure maîtrise de la maladie dans un pays par rapport à un autre.

De nombreuses études comparent le cocooning à la vaccination pendant la grossesse et arrivent à la conclusion que la seconde stratégie est à privilégier. L'OMS a même conclu que

la vaccination des femmes enceintes est probablement la stratégie la plus rentable pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés et semble être plus efficace et favorable que le cocooning (3).

Cependant, au vu de l'épidémiologie complexe de la coqueluche, il est important de considérer ces deux stratégies vaccinales comme complémentaires et les appliquer parallèlement afin d'assurer une protection maximale aux nourrissons. Il est important de continuer les études sur la vaccination anticoquelucheuse chez la femme. Des inconvénients pourraient être associés à cette stratégie tout comme tout vaccin administré pendant la grossesse comme une vaccination potentiellement moins efficace pour les nourrissons lorsqu'ils atteignent l'âge l'impact du transfert des anticorps maternels sur la réponse immunitaire primaire du nouveau-né.

## **IV. Conclusion**

Cette comparaison des recommandations vaccinales montre que le cocooning est la vaccination de la femme enceinte sont tous les deux associés à des contraintes limitant leur application. Le cocooning est difficile à appliquer d'un point de vue pratique et a donc du mal à se mettre en place en France.

La vaccination chez la femme enceinte semble être plus réalisable mais nécessite des actions d'éducation et de sensibilisation des parents ainsi que des professionnels de santé. La poursuite des études évaluant l'efficacité de cette approche est nécessaire afin de comprendre comment elle impacte la réponse immunitaire du nourrisson suite à ses premières vaccinations.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kuchar E, Karlikowska-Skwarnik M, Han S, Nitsch-Osuch A. (2016) Pertussis: History of the Disease and Current Prevention Failure. Dans : Pokorski M, éditeur. Pulmonary Dysfunction and Disease. Cham: Springer International Publishing; p. 77-82.
2. Edwards KM, Decker MD. 23 - Pertussis vaccines (2013) - Plotkin, Stanley A. in: Ore World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper-August 2015. (2015)
3. WHO Wkly Epidemiological Record. 90(35): 433-60. Disponible sur: [http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/nstein WA, Offit PA, Vaccines \(Sixth Edition\). London: W.B. Saunders; p. 447-92.](http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/nstein WA, Offit PA, Vaccines (Sixth Edition). London: W.B. Saunders; p. 447-92.)
4. Jacques M. Vaccination contre la coqueluche : quels vaccins ? quelle stratégie ? 2014; Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/news/5689-vaccination-contre-la-coqueluche-quels-vaccins-quelle-strategie>
5. Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term Follow-up of Swedish Children Vaccinated With Acellular Pertussis Vaccines at 3, 5, and 12 Months of Age Indicates the Need for a Booster Dose at 5 to 7 Years of Age. Pediatrics. 2006; 118:978.
6. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé; 2013. Calendrier des vaccinations-Point sur les principales nouveautés. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1447.pdf>
7. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet.2010; 375:1969-87.
8. WHO/UNICEF coverage estimates 2016, revision July 2017, Map production: Immunization Vaccines and Biologicals (IVB): World Health Organization. 194 Member States. Date of slide: 19 July 2017
9. Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants: The role of adults as reservoirs of infection. Am J Dis Child 1978; 32: 371 73
10. Baron S, Haeghebaert S, Lévy-Bruhl D, Laurent E, Guiso N. Épidémiologie de la coqueluche en France. Med Mal Inf 2001;31:12-9.
11. Haut Conseil de la Santé Publique. 2012. Simplification du calendrier vaccinal. Collection Avis et Rapport, Paris.

12. Beaufils E, Dommergues M-A, Gaillat J, Guiso N, Knezovic-Daniel N, Pinquier D, et al. Coqueluche : où en est-on en France 10 ans après la mise en place de la stratégie vaccinale du cocooning ? *Gynecol Obstet Fertil* 2016 ; 44 : 591-7
13. Guiso N. Coqueluche : physiopathologie, diagnostic et prévention. *EMC - Maladies infectieuses* 2013 ; 10(1) : 1-10 [Article 8-017-B-10]
14. Haut Conseil de la Santé Publique. Commission spécialisée sécurité sanitaire. Comité technique des vaccinations. Rapport relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. 2008.
15. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997; 100:e10
16. Grant CC, McKay EJ, Sci DM, Simpson A, Buckley D. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics* 1998; 102:986.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis-United States, 1997-2000. *Morbidity and Mortality Wkly Report (MMWR)*. 2002; 51(04):73-6.
18. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1691-7.
19. Guillot S., Guiso N. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*-*Bordetella parapertussis*. *Immunization, Vaccines and Biologicals*, World Health Organization. 1978, Update 2014
20. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. La vaccination contre la coqueluche. Dans: *Guide des vaccinations* Édition 2012.
21. Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*. 2002; 20:1290-4.
22. Pertussis Vaccines. in: Sweetman S, ed . *Martindale. The Complete Drug Reference*. 37th Ed. London: Pharmaceutical Press; 2011
23. Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos J-C, Drucker J, et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 412-8
24. Antoine V. Quelle stratégie pour une meilleure couverture vaccinale des parents contre la coqueluche en périnatalité ? Evaluation de deux pratiques professionnelles en maternité.,

Médecine humaine et pathologie. 2016. <dumas-01306101>. These Med, Univ. Bordeaux, 2016

25. Guiso N. Bordetella pertussis: Why is it still circulating? *J Infection*. 2014; 68:S119-24.
26. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*. 2003; 21:2003-14.
27. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9):CD001478.
28. Booy R, Van Der Meeren O, Ng S-P, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet J-M. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix<sup>TM</sup>) is immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine*. 2010; 29(1):45-50.
29. Mertsola J, Van Der Meeren O, He Q, Linko-Parvinen A, Ramakrishnan G, Mannermaa L, et al. Decennial Administration of a Reduced Antigen Content Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine in Young Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(6):656-62.
30. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé; 2017. Résumé des caractéristiques du produit-Tetravac acellulaire. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66543281&typedoc=R&ref=R0292295.htm>
31. 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. *The BMJ*. 2014;348:g3668.
32. 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. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(6):942-53.
33. Berger F, Njamkepo E, Minaberry S, Mayet A, Haus-Cheymol R, Verret C, et al. Investigation on a pertussis outbreak in a military school: Risk factors and approach to vaccine efficacy. *Vaccine*. 2010;28(32):5147-52.
34. Cohen D. Qu'est-ce qu'une « stratégie de cocooning »? *Questions de comptoir. Le Moniteur des Pharmacies*. 2008; (2731).

35. Portail santé mieux-être (2017). Programme québécois d'immunisation. Disponible sur: <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-d-immunisation/#calendrier-vaccination>
36. National Advisory Committee on Immunization (NACI); 2014. Statement on the Booster for 4-6 year-olds for Protection against Pertussis - An Advisory Committee Statement (ACS)
37. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé (2017). Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Disponible sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2017.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf)
38. National Health System (NHS); 2016. When to have vaccinations.
39. Centers for Disease Control and Prevention (2017). Recommended Immunization for Children from Birth through 6 years Old.
40. Australian Government Department of Health (2016). National Immunization Program-Schedule
41. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) recommendations. Vaccination Schedule 2016/17
42. Wiese-Posselt M, Tertilt C, Zepp F. Vaccination Recommendations for Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011; 108:771-80.
43. Éducation au Québec. 2017. Disponible sur: Éducation au Québec
44. Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Recommended Immunizations for Children 7-18 Years Old
45. Public Health Agency of Canada (2015). Canadian Immunization Guide: Part 4 - Active vaccines-Pertussis Vaccine
46. Robert Koch Institut Epidemiologisches Bulletin (2015). Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute/Effective: August 2015.
47. National Centre for Immunisation Research & Surveillance (NCIRS); 2015. Immunization recommendations for adults in Australia
48. Wiese-Posselt M, Hellenbrand W. Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: Background, rationale and implementation. *Euro Surveill*. 2010; 15: pii=19548.

49. National Advisory Committee on Immunization (NACI); 2014. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Update on Pertussis Vaccination in Pregnancy
50. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2006; Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2006; 55 (RR-3):1–43.
51. 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; 33:5654–61.
52. Maltezou HC, Wicker S, Borg M, Heininger U, Puro V, Theodoridou M, et al. Vaccination policies for health-care workers in acute health-care facilities in Europe. *Vaccine*. 2011; 29:9557–62.
53. Haviari S, Bénet T, Saadatian-Elahi M, André P, Loulergue P, Vanhems P. Vaccination of healthcare workers: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11:2522–37.
54. Public Health England, 2013. Whooping cough (pertussis): immunization of healthcare workers. Disponible sur: <https://www.gov.uk/guidance/whooping-cough-pertussis-immunisation-of-healthcare-workers>
55. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Recommended Vaccines for Healthcare Workers.
56. National Centre for Immunization Research & Surveillance (NCIRS); 2015. Vaccinations during pregnancy protect expectant mothers and their babies: Fact Sheet.
57. Amirthalingam G, Brown CS, Campbell H, Chand MA, Fry NK. New Public Health England guidelines for managing pertussis in England. *J Infect*. 2016; 74:202–4.
58. Public Health England; 2016. Vaccination against pertussis (Whooping cough) for pregnant women: Information for healthcare professionals
59. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2013; 62(07):131–5.
60. Gilley M, Goldman RD. Protecting infants from pertussis. *Canadian Family Physician*. 2014; 60(2):138–40.

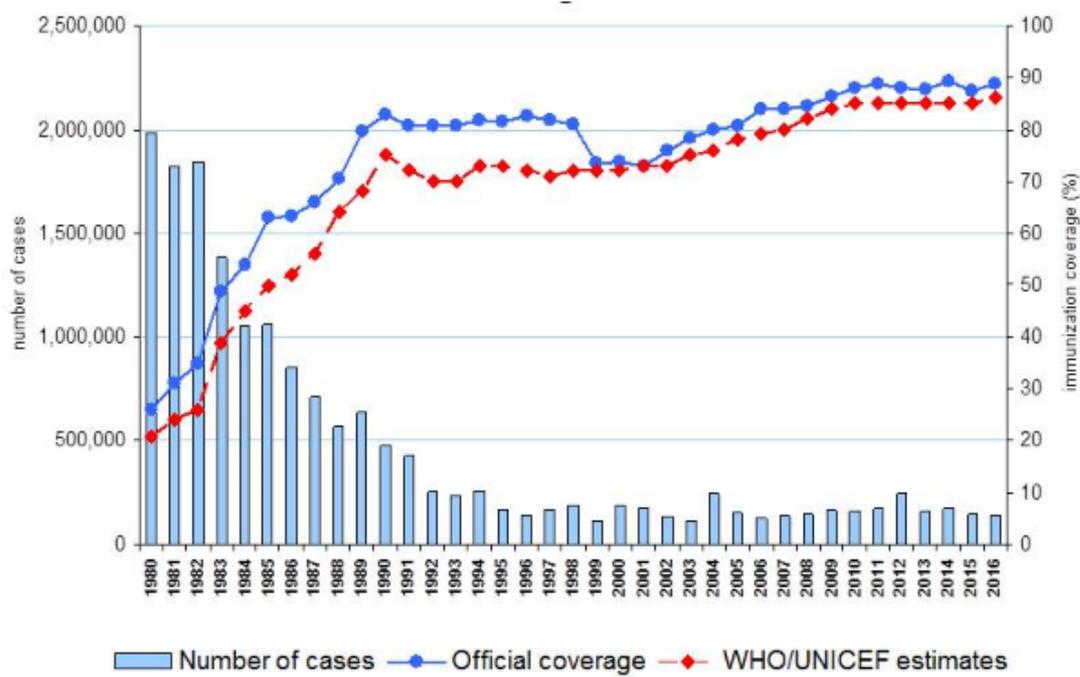
61. Institut National de Veille Sanitaire; 2016. Principales caractéristiques des cas de coqueluche identifiés par le réseau Renacoq, 1996-2015 Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Coqueluche/Donnees-epidemiologiques>
62. Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Lévy-Bruhl D, Renacoq participants. Monitoring the Impact of Vaccination on Pertussis in Infants Using an Active Hospital-based Pediatric Surveillance Network: Results from 17 Years' Experience, 1996-2012, France. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015; 34(8): 814-20
63. Haut Conseil de la Santé Publique; 2014. Avis relatif à la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez l'adulte dans le cadre du cocooning et dans le cadre professionnel.
64. de La Rocque F, Grimprel E, Gaudelus J, Lécuyer A, Wollner C, Leroux M-C, et al. Enquête sur le statut vaccinal des parents de jeunes nourrissons. *Archives de Pédiatrie*. 2007;14(12):1472-6.
65. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9:22-22.
66. European Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Pertussis - Annual Epidemiological Report (Surveillance Report). Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2016-2014-data#copy-to-clipboard>
67. European Center for Disease Control and Prevention. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Pertussis reported cases per year. Disponible sur: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
68. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet*. 384(9953):1521-8.
69. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Archives of Disease in Childhood*. 2013; 98(7):552-5.
70. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016; 63(Suppl 4):S236-43.

71. Public Health England; 2017. Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme in England: annual report for 2016
72. Frère J. Stratégie de vaccination familiale contre la coqueluche (méthode de cocooning) à la maternité: analyse cout-efficacité d'un programme provincial. Mémoire présenté à la faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.SC)]. Université de Montréal; 2013. Disponible sur : [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/11220/Frere\\_Julie\\_2013\\_memoire.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/11220/Frere_Julie_2013_memoire.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
73. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California Pertussis Epidemic, 2010. *The Journal of Pediatrics*. 161(6):1091-6.
74. Blain AE, Lewis M, Banerjee E, Kudish K, Liko J, McGuire S, et al. An Assessment of the Cocooning Strategy for Preventing Infant Pertussis - United States, 2011. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(suppl\_4):S221-6.
75. Centers for Disease Control and Prevention (2017). Recommended Immunizations for Adults: By Age
76. Centers for Disease Control and Prevention (2013). 2012 Final Pertussis Surveillance Report
77. Centers for Disease Control and Prevention; (2017). 2016 Provisional Pertussis Surveillance Report
78. Quinn H, McIntyre P. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995–2005 - trends by region and age group. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2007; 31(2):205-15.
79. Pillsbury A, Quinn H, McIntyre P. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: pertussis, 2006–2012. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2014; 38(3):E179-94.
80. Bertilone C, Wallace T, Selvey L. Department of Health | Finding the 'who' in whooping cough: vaccinated siblings are important pertussis sources in infants 6 months of age and under. *Comm Dis Intell Q Rep* 2014; 38(3):E195–E200.
81. Cohen R, Gaudelus J, Denis F, Stahl J-P, Chevaillier O, Pujol P, et al. Pertussis vaccination coverage among French parents of infants after 10 years of cocoon strategy. *Med Mal Infect*. 2016;46: 188-93.
82. Wicker S, Rose MA. Health Care Workers and Pertussis: An Underestimated Issue. *Medizinische Klinik*. 2010;105(12):882-6.

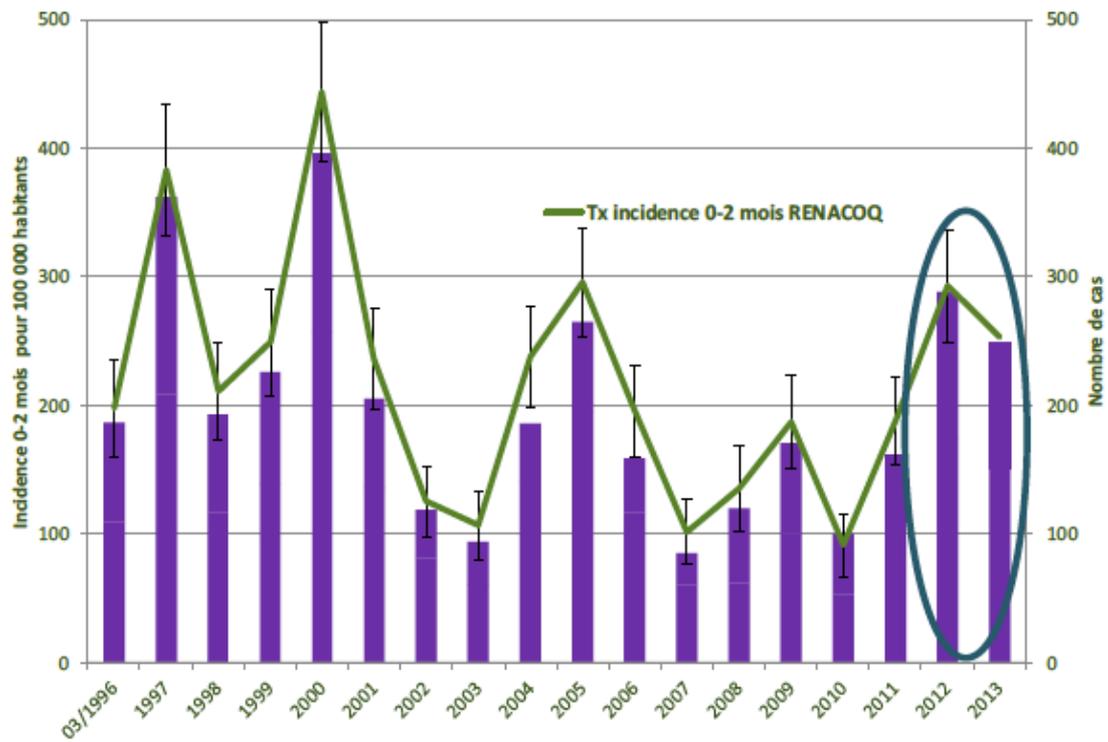
83. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A Case-Control Study to Estimate the Effectiveness of Maternal Pertussis Vaccination in Protecting Newborn Infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2015;60(3):333-7.
84. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *The BMJ*. 2014;349:g4219.
85. van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *Journal of Infection*. 2016; 73(1):28-37.
86. Chamberlain AT, Seib K, Ault KA, Orenstein WA, Frew PM, Malik F, et al. 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 Currents*. 2015 Feb 25. Edition 1. doi: 10.1371/currents.outbreaks.d37b61bceebae5a7a06d40a301cfa819.
87. World Health Organization 2017. Pertussis global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2016.
88. Guiso N. La coqueluche en 2015: Qui faut-il vacciner? Quelles sont les recommandations ? 7ème réunion du Groupe Vaccination Prévention de la SPILF (2015).

## ANNEXES

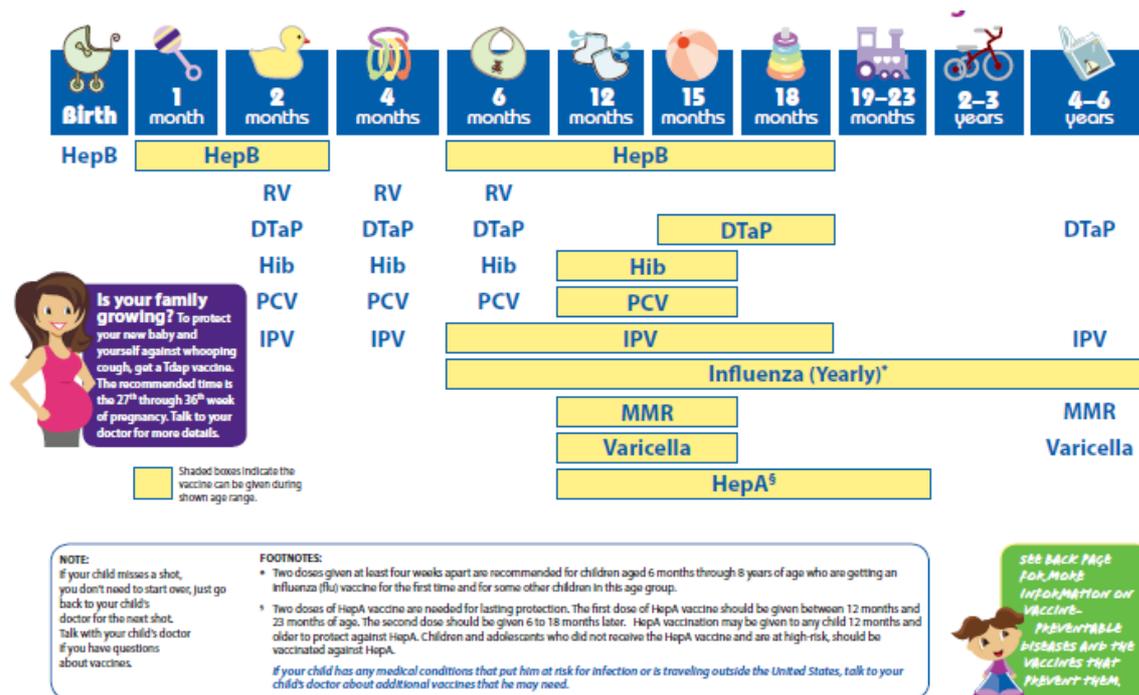
**Annexe 1:** Cas de coqueluche reportés globalement et couverture vaccinale par le DTP, 1980-2016. Source: WHO/IVB database, 2016. 194 WHO Member States. Data as of 19 July 2017 (87)



**Annexe 2 :** Nombre de cas de coqueluche chez les nourrissons de 0-5 mois et incidence de la coqueluche chez les nourrissons de 0-2 mois de 1996 à 2013 selon les données RENACOQ. Source: Guiso N. 7ème réunion du groupe vaccination prévention de la SPILF. La coqueluche en 2015. Qui faut-il vacciner? Quelles sont les recommandations? 2015 (88)



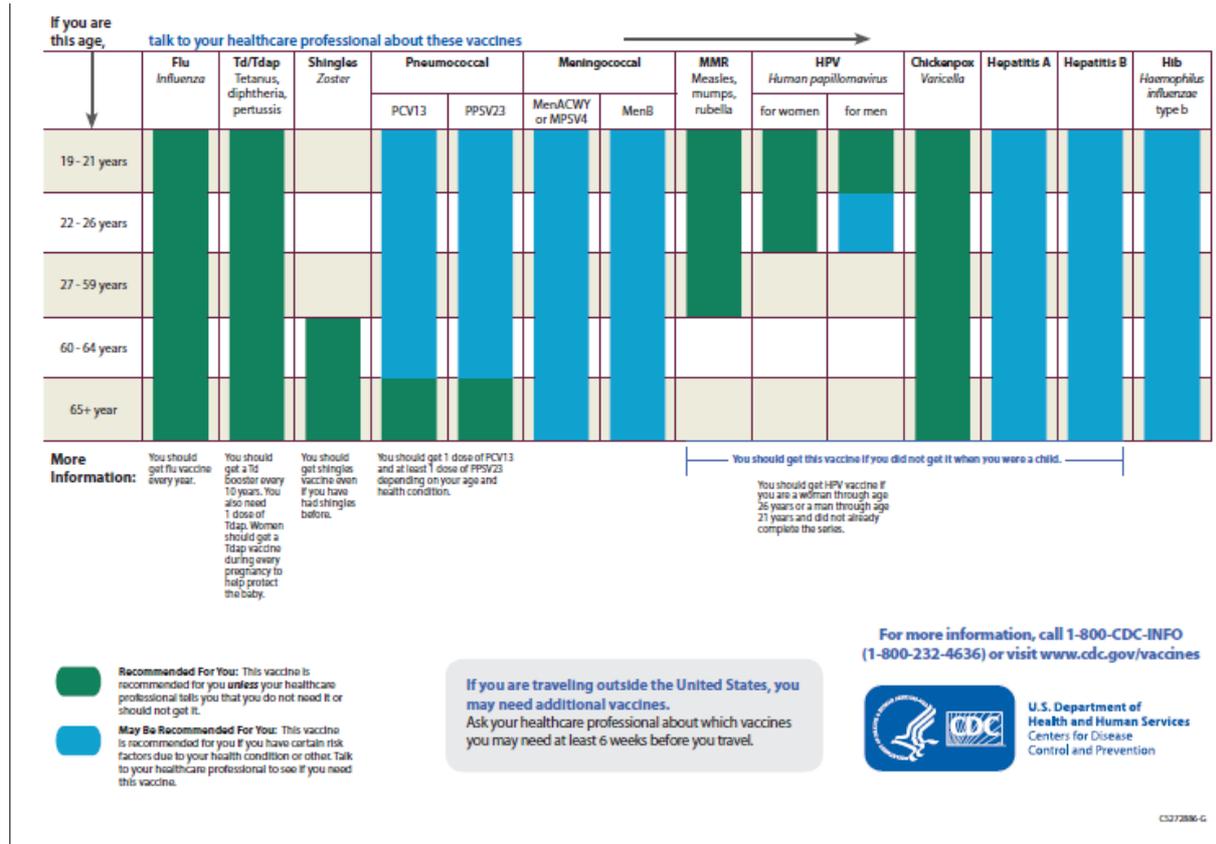
**Annexe 3: Recommandations vaccinales du CDC pour les nourrissons et les enfants jusqu'à 6 ans.** Source: Centers for Disease Control and Prevention. « 2017 Recommended Immunization for Children from Birth through 6 years Old » (39).



**Annexe 4:** Recommandations vaccinales du CDC pour les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans. Source: Centers for Disease Control and Prevention. « 2017 Recommended Immunizations for Children 7-18 Years Old » (44)

	Flu <i>Influenza</i>	Tdap Tetanus, diphtheria, pertussis	HPV Human papillomavirus	Meningococcal		Pneumococcal	Hepatitis B	Hepatitis A	Inactivated Polio	MMR Measles, mumps, rubella	Chickenpox <i>Varicella</i>
				MenACWY	MenB						
7-8 Years	Green	Orange		Purple		Purple	Orange	Purple	Orange	Orange	Orange
9-10 Years	Green	Orange	Blue	Green		Purple	Orange	Purple	Orange	Orange	Orange
11-12 Years	Green	Orange	Green	Green		Purple	Orange	Purple	Orange	Orange	Orange
13-15 Years	Green	Orange	Orange	Orange		Purple	Orange	Purple	Orange	Orange	Orange
16-18 Years	Green	Orange	Orange	Orange	Blue	Purple	Orange	Purple	Orange	Orange	Orange
<b>More Information:</b>	Proteens and teens should get a flu vaccine every year.	Proteens and teens should get one shot of Tdap at age 11 or 12 years.	All 11-12 year olds should get a 2-shot series of HPV vaccine at least 6 months apart. A 3-shot series is needed for those with weakened immune systems and those age 15 or older.	All 11-12 year olds should get a single shot of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY). A booster shot is recommended at age 16.	Teens, 16-18 years old, may be vaccinated with a MenB vaccine.						

**Annexe 5:** Recommendations vaccinales du CDC chez les adultes par âge. Source: Centers for Disease Control and Prevention. « 2017 Recommended Immunizations for Adults: By Age » (75)



**Annexe 6:** Calendriers de vaccination dans les différents territoires du Canada (2011) (36)

Source: National Advisory Committee on Immunization (NACI); 2014. Statement on the Booster for 4-6 year-olds for Protection against Pertussis - An Advisory Committee Statement

Province/ Territory	DTaP-HB- IPV-Hib	DTaP-IPV-Hib	DTaP- IPV	Tdap- IPV	Tdap
<b>NACI recommendation</b>		2, 4, 6, 18 months	4-6 years (either product may be used)		10 years after the previous booster (14-16 years in general)
<b>BC</b>	2, 4, 6 months	18 months	4-6 years		Grade 9, Jan 2004
<b>AB</b>		2, 4, 6, 18 months	4-6 years		Grade 9, Sep 2004
<b>SK</b>		2, 4, 6, 18 months	4-6 years		Grade 8, Sep 2003
<b>MB</b>		2, 4, 6, 18 months	4-6 years		14-16 years, Aug 2003
<b>ON</b>		2, 4, 6, 18 months	4-6 years		14-16 years, Dec 2003
<b>QC</b>		2, 4, 6, 18 months		4-6 years <sup>b</sup>	Grade 9, Sep 2004
<b>NL</b>		2, 4, 6, 18 months	4-6 years		Grade 9, Sep 1999
<b>NB</b>		2, 4, 6, 18 months	4 years		Grade 9 (Sep 2004) changed to Grade 7 in (Sep 2012)
<b>NS</b>		2, 4, 6, 18 months	4-6 years		Grade 7, Sep 2007

**Annexe 7 :** Calendrier de vaccination pour les jeunes enfants au Québec (35). Source : Portail santé mieux-être (2017). Programme québécois d'immunisation

Vaccin qui protège contre :	À 2 mois	À 4 mois	À 6 mois	À 12 mois	À 18 mois
Diphtérie-coqueluche-tétanos-hépatite B-polio-Hib	X	X			X
Diphtérie-coqueluche-tétanos-polio-Hib			X		
Pneumocoque	X	X		X	
Rotavirus	X	X			
Grippe (automne-hiver)			X <sup>1</sup>		
Méningocoque C				X	
Rougeole-rubéole-oreillons				X	X
Varicelle					X

**Annexe 8 :** Calendrier de vaccination pour les enfants d'âge scolaire au Québec (35) .

Source : Portail santé mieux-être (2017). Programme québécois d'immunisation.

<b>Vaccin qui protège contre :</b>	<b>Entre 4 et 6 ans</b>	<b>En 4<sup>e</sup> année du primaire</b>	<b>En 3<sup>e</sup> année du secondaire</b>
Méningocoque C			X
Varicelle	X <sup>2</sup>		
Diphtérie-coqueluche-tétanos-polio	X		
Diphtérie-coqueluche-tétanos			X
Hépatite B		X <sup>3</sup>	
Virus papillome humain		X <sup>4</sup>	

**Annexe 9 :** Calendrier de vaccination pour les adultes au Québec (35). Soucre : Portail santé mieux-être (2017). Programme québécois d'immunisation.

Vaccin qui protège contre :	Âge recommandé
Pneumocoque	65 ans et plus
Grippe (automne-hiver)	Tous les ans à partir de 60 ans
Diphtérie-coqueluche-tétanos	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10 ans après la dose reçue en 3<sup>e</sup> année du secondaire</li><li>• Par la suite, le <a href="#">vaccin contre la diphtérie et le tétanos</a> est recommandé tous les 10 ans.</li></ul>

**Annexe 10 :** Calendrier vaccinal en Allemagne (2016) (41) Source : German Standing Committee on Vaccination (STIKO) recommendations. Vaccination Schedule 2016/17

VACCINATION	AGE		Infants (in months)				Toddlers		Children (in years)			Adolescents		Adults	
	(in weeks)		2	3	4	11-14	15-23	2-4	5-6	7-8	9-14	15-17	from 18	from 60	
	6			U4		U6	U7	U7A/8	U9	U10	J1				
Tetanus			G1	G2	G3	G4	N		A1	N	A2		A (every 10 years, N if required)	f	
Diphtheria			G1	G2	G3	G4	N		A1	N	A2		A (every 10 years, N if required)	f	
Whooping cough Pertussis			G1	G2	G3	G4	N		A1	N	A2		A (N if required)	f	
Polio Poliomyelitis			G1	G2 <sup>ⓐ</sup>	G3	G4	N				A1		N (if required)		
Hepatitis B			G1	G2 <sup>ⓐ</sup>	G3	G4	N								
Hib <i>Haemophilus influenzae type b</i>			G1	G2 <sup>ⓐ</sup>	G3	G4	N								
Pneumococcal disease <sup>ⓐ</sup>			G1		G2	G3	N							S <sup>ⓐ</sup>	
Rotaviruses		G1 <sup>ⓑ</sup>	G2	(G3)											
Meningococcal disease Serogroup C						G1 (from 12 months)		N							
Measles						G1	G2	N						S <sup>ⓓ</sup>	
Mumps Rubella						G1	G2	N							
Chicken pox Varicella						G1	G2	N							
Flu Influenza														S (annually)	
HPV Human papillomavirus es										G1 e	G2 e	N <sup>ⓔ</sup>			

**Annexe 11: Programme national d'immunisation – Département Australien de Santé-  
Novembre 2016 (40). Source : Australian Government Department of Health (2016). National  
Immunization Program-Schedule**

Child programs	
Age	Vaccine
<b>Birth</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis B (hepB)<sup>a</sup></li> </ul>
<b>2 months</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis B, diphtheria, tetanus, acellular pertussis (whooping cough), <i>Haemophilus influenzae</i> type b, inactivated poliomyelitis (polio) (hepB-DTPa-Hib-IPV)</li> <li>Pneumococcal conjugate (13vPCV)</li> <li>Rotavirus</li> </ul>
<b>4 months</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis B, diphtheria, tetanus, acellular pertussis (whooping cough), <i>Haemophilus influenzae</i> type b, inactivated poliomyelitis (polio) (hepB-DTPa-Hib-IPV)</li> <li>Pneumococcal conjugate (13vPCV)</li> <li>Rotavirus</li> </ul>
<b>6 months</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis B, diphtheria, tetanus, acellular pertussis (whooping cough), <i>Haemophilus influenzae</i> type b, inactivated poliomyelitis (polio) (hepB-DTPa-Hib-IPV)</li> <li>Pneumococcal conjugate (13vPCV)</li> <li>Rotavirus<sup>b</sup></li> </ul>
<b>12 months</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Haemophilus influenzae</i> type b and meningococcal C (Hib-MenC)</li> <li>Measles, mumps and rubella (MMR)</li> </ul>
<b>18 months</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough) (DTPa)</li> <li>Measles, mumps, rubella and varicella (chickenpox) (MMRV)</li> </ul>
<b>4 years</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diphtheria, tetanus, acellular pertussis (whooping cough) and inactivated poliomyelitis (polio) (DTPa-IPV)</li> </ul>
School programs	
<b>10–15 years</b> (contact your State or Territory Health Department for details)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varicella (chickenpox)<sup>c</sup></li> <li>Human papillomavirus (HPV)<sup>d</sup></li> <li>Diphtheria, tetanus and acellular pertussis (whooping cough) (dTPa)</li> </ul>
At-risk groups	
Aboriginal and Torres Strait Islanders	
<b>12–18 months</b> (in high risk areas) <sup>e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumococcal conjugate (13vPCV)</li> </ul>
<b>12–24 months</b> (in high risk areas) <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis A</li> </ul>
<b>6 months to less than 5 years</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Influenza (flu)</li> </ul>
<b>15 years and over</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Influenza (flu)</li> <li>Pneumococcal polysaccharide (23vPPV) (medically at risk)</li> </ul>
<b>50 years and over</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumococcal polysaccharide (23vPPV)</li> </ul>
Other at-risk groups	
<b>6 months and over</b> (people with medical conditions placing them at risk of serious complications of influenza)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Influenza (flu)</li> </ul>
<b>12 months</b> (medically at risk) <sup>e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumococcal conjugate (13vPCV)</li> </ul>
<b>4 years</b> (medically at risk) <sup>e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumococcal polysaccharide (23vPPV)</li> </ul>
<b>Pregnant women</b> (at any stage of pregnancy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Influenza (flu)</li> </ul>
<b>65 years and over</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Influenza (flu)</li> <li>Pneumococcal polysaccharide (23vPPV)</li> </ul>
<b>70 years</b> (a free single catch-up dose is available for adults aged 71–79 years until 31 October 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herpes Zoster (shingles)</li> </ul>

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



## **RESUME en français:**

La coqueluche est une infection respiratoire bactérienne strictement humaine et très contagieuse touchant aujourd'hui les nouveau-nés et les nourrissons trop jeunes pour se faire vacciner. L'objectif de mon travail de thèse est de présenter les différentes stratégies mises en place pour lutter contre le changement du mode de transmission de la maladie et comment elles n'ont pas réussi à conférer une protection suffisante aux nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois. L'accent est mis sur deux stratégies : le cocooning qui consiste à vacciner l'entourage du nourrisson et la vaccination de la femme enceinte.

Pour cela, les recommandations vaccinales entre 6 pays développés ont été comparées : France, Allemagne, Royaume Uni, Canada, Etats Unis et Australie. Cette comparaison des recommandations vaccinales montre que malgré la mise en place de programmes de vaccination contre la coqueluche couvrant différentes tranches d'âge de la population, des pics épidémiques continuent à survenir tous les 3-4 ans. Le cocooning et la vaccination de la femme enceinte sont tous les deux associés à des contraintes limitant leur application : le cocooning est difficile à appliquer d'un point de vue pratique et a donc du mal à se mettre en place en France. La vaccination chez la femme enceinte semble être plus réalisable mais nécessite des actions d'éducation et de sensibilisation des parents ainsi que des professionnels de santé. La poursuite des études évaluant l'efficacité de cette approche est nécessaire afin de comprendre comment elle impacte la réponse immunitaire du nourrisson suite à ses premières vaccinations.

**DISCIPLINE :** Pharmacie

## **MOTS-CLES (en français) :**

Coqueluche - recommandations vaccinales – cocooning - vaccination pendant la grossesse

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R ou DU LABORATOIRE**

U.F.R des Sciences Pharmaceutiques

146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux