

## Actualités sur la coqueluche.

Pr. Emmanuel Grimprel

*Service de pédiatrie générale et aval des urgences. Hôpital Armand Trousseau, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris.*

*emmanuel.grimprel@aphp.fr*

La coqueluche est une infection de l'épithélium respiratoire due à des bactéries à gram négatif du genre *Bordetella* : principalement *B. pertussis* mais également *B. para pertussis*. D'autres bactéries sont également retrouvées dans l'arbre respiratoire comme *B. holmesii*, considérée comme peu ou pas pathogène chez l'homme et *B. bronchiseptica*, responsable de tableaux respiratoires mais restreints aux sujets immunodéprimés.

La virulence bactérienne s'exprime essentiellement au niveau local par le biais de toxines et d'adhésines. L'infection est extrêmement contagieuse par voie respiratoire. La coqueluche est cependant une maladie complexe et nos connaissances se sont considérablement accrues depuis ces 20 dernières années : l'épidémiologie de la maladie a été bouleversée sous l'effet de la vaccination, les méthodes diagnostiques ont été améliorées et les vaccins ont évolué dans un climat de polémiques. Tous ces bouleversements nous conduisent aujourd'hui à modifier nos objectifs et nos stratégies de prévention vaccinale.

### **Epidémiologie de la coqueluche et vaccination.**

Dans le monde, selon l'OMS, la morbidité coquelucheuse représente 60 millions de cas par an avec une mortalité estimée entre 200 et 400.000 cas annuels. En l'absence de vaccination, la coqueluche est endémique avec des pics épidémiques cycliques naturels survenant tous les 4 à 6 ans. L'épidémiologie est variable selon la couverture vaccinale et le niveau nutritionnel des populations. Dans tous les pays, la maladie s'exprime de façon plus sévère chez le jeune nourrisson, principale victime des formes sévères et mortelles.

La vaccination a été développée à partir des années 50 d'abord aux États-Unis puis dans les autres pays. C'est à partir de l'expérience américaine initiale que l'on comprendra l'efficacité spectaculaire de la vaccination mais également ses limites en termes de durée de protection.

Le premier vaccin développé et utilisé à large échelle était un vaccin dit « à germes entiers » c'est-à-dire élaboré à partir de suspensions de deux souches bactériennes, inactivées par la chaleur. Son efficacité a été rapidement démontrée sur l'incidence des coqueluches qui a chuté spectaculairement en quelques années. Tous les pays qui, mettront en place une stratégie similaire de vaccination généralisée du nourrisson, observeront le même phénomène. Toutefois, après cette « lune de miel » une « résurgence » de la maladie sera observée aux États-Unis 25 ans après le début de la vaccination, résurgence qui se manifestera par une augmentation du nombre de cas d'abord chez les enfants adolescents et adultes anciennement vaccinés (témoignant ainsi du caractère limité de la durée de protection vaccinale) mais également chez les très jeunes nourrissons contaminés par leur entourage direct et proche.

## **Amélioration des techniques diagnostiques de la coqueluche.**

Pendant longtemps, le diagnostic de la coqueluche était extrêmement difficile à confirmer en pratique, rendant illusoire toute surveillance épidémiologique fine, en particulier chez l'enfant et l'adulte anciennement vaccinés dont l'expression clinique de la maladie est atténuée et non spécifique. La culture sur milieux spécifiques des sécrétions nasopharyngées en phase aiguë se révélait peu ou pas sensible. L'avènement des techniques de biologie moléculaire, comme la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) a transformé le diagnostic. La PCR coqueluche est devenue l'examen clé pour confirmer le diagnostic, lorsque les symptômes datent de moins de 3 semaines. Elle se fait sur écouvillonnage pharyngé ou liquide d'aspiration nasopharyngé. Elle a une sensibilité théorique de 90% et une spécificité de 99%. Toutefois, les techniques utilisées désormais en routine dans la quasi-totalité des laboratoires n'est pas spécifique de *B. pertussis* et détecte également d'autres bactéries non pathogènes comme *B. holmesii*. Ceci doit être connu avant d'interpréter un résultat.

La culture doit être maintenue malgré sa sensibilité très variable selon sa date de réalisation ainsi que les laboratoires car, seule, elle permet la surveillance épidémiologique des souches et l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques. La sérologie coqueluche (quelle que soit la technique utilisée) ne doit plus être utilisée compte tenu de ses piètres performances en termes de sensibilité et de spécificité. L'avènement de la PCR a permis de mieux préciser l'épidémiologie et la transmission de la coqueluche dans les pays soumis à une vaccination, en particulier chez les sujets pauci symptomatiques.

## **Polémiques vaccinales et passage des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires.**

Dans les années 70, plusieurs polémiques concernant les premiers vaccins coquelucheux à germes entiers verront le jour de façon quasi simultanée dans différents pays. Des décès seront rapportés au Japon dans les 24 heures suivant la vaccination et les vaccins coquelucheux seront accusés de provoquer la mort subite chez le jeune nourrisson. Plusieurs études élimineront rapidement cette hypothèse démontrant qu'il s'agissait d'une coïncidence compte tenu de l'âge de survenue de ce type d'événement.

Ensuite, le vaccin coqueluche à germes entiers utilisé sera accusé d'être inefficace, ce qui s'avèrera vrai pour quelques vaccins de ce type utilisés notamment en Suède, au Canada et aux États-Unis. Ceci était dû à la difficulté de fabrication de ce type de vaccin coquelucheux et aux dérives observées dans le mode de fabrication. Toutefois, en parallèle, d'autres vaccins de ce type s'étaient révélés jusqu'alors remarquablement efficaces et le resteront.

Enfin, en Angleterre, une série de patients atteints de maladies neurologiques graves sera publiée et suggèrera la responsabilité des vaccins coquelucheux. Ici encore, trois études successives conduites par les autorités anglaises permettront de démontrer l'absence de lien entre la vaccination et ces maladies neurologiques dont une grande partie était en réalité des syndromes de West.

Toujours est-il que pendant plus d'une dizaine d'années, ces polémiques entraîneront dans les différents pays concernés une méfiance soit des populations, des médecins, ou des autorités

de santé et une baisse de la couverture vaccinale sera systématiquement observée avec en conséquence une recrudescence du nombre de cas et de décès. Pendant cette période, de nouveaux vaccins purifiés seront mis au point au Japon. Ces vaccins purifiés seront appelés vaccins « acellulaires ». Ils contiendront un ou plusieurs antigènes et démontreront rapidement un bénéfice significatif en termes de tolérance locale et générale, chez le nourrisson et l'enfant. Ces vaccins seront progressivement utilisés dans la totalité des pays du monde, remplaçant progressivement et de façon définitive les vaccins coquelucheux à germes entiers.

En parallèle, les vaccins à germes entiers puis les vaccins acellulaires seront progressivement inclus dans des combinaisons vaccinales avec les antigènes diphtérie, tétanos, polio, Haemophilus influenzae b (Hib) puis hépatite B, permettant ainsi de diminuer le nombre d'injections chez le nourrisson et d'augmenter la couverture vaccinale. Toutefois, l'immunogénicité des combinaisons vaccinales est plus faible que celle observée avec les vaccins monovalents ou simples administrés séparément (vaccination simultanée). Ce phénomène global appelé « interférence immune » est particulièrement net avec la valence Hib et a conduit les Etats-Unis à privilégier longtemps l'administration séparée de ce vaccin. Dans les autres pays utilisant les multi combinaisons, aucun impact sur l'incidence des infections invasives à Hib n'a été observé, probablement grâce à l'installation d'une immunité de groupe durable.

### **Quelles sont les différences en termes de performance des vaccins coquelucheux à germes entiers et des vaccins acellulaires ?**

Les vaccins cellulaires sont clairement mieux tolérés sur le plan local et général. Par ailleurs, malgré le phénomène d'interférence immune secondaire à la combinaison vaccinale, ils sont plus immunogènes que les vaccins à germes entiers mais sans corrélation évidente, au contraire, avec une meilleure protection.

Nous savions en effet, dès les premiers grands essais vaccinaux comparant les vaccins acellulaires aux vaccins à germes entiers, qu'ils étaient moins efficaces en termes de protection que les meilleurs vaccins à germes entiers (avec un différentiel d'environ 10%). Cette différence d'efficacité sera objectivée plus tard sur le terrain aux États-Unis avec une recrudescence du nombre de cas chez des enfants relativement jeunes et malgré des vaccinations de rappel récentes. Il sera alors estimé que la baisse de protection pourrait diminuer d'environ 40 % chaque année. Même si ce résultat peut sembler exagéré du fait de biais importants concernant les méthodes diagnostiques de la coqueluche dans ces études américaines où la PCR utilisée n'est pas strictement spécifique de *B. pertussis* mais couvre également *B. holmesii* (qui est une bactérie de portage pharyngé), un phénomène épidémiologique semblable de protection réduite après rappel sera observé en parallèle dans de nombreux pays. Un tel phénomène n'avait pas été observé dans l'expérience américaine et française avec les vaccins à germes entiers. L'explication vient sans doute de la réponse immunitaire post vaccinale. Nous avons appris en effet appris récemment que la réponse immunitaire après primo vaccination était différente selon le type de vaccin utilisé. Lorsqu'un vaccin acellulaire est utilisé en primo vaccination, la réponse primaire initiale mais aussi secondaire aux rappels est orientée principalement vers une réponse de type TH2 qui malheureusement est dépourvue d'activité opsonisante ou bactéricide, ce qui a pour conséquences une moins bonne protection contre la colonisation et l'infection et

un impact beaucoup plus réduit sur la transmission chez les sujets infectés. Ceci n'est pas le cas avec les vaccins à germes entiers qui orientent la réponse vers le type TH1. Ainsi, les nouvelles générations de sujets qui ont été vaccinés depuis le début par des vaccins acellulaires ont une réponse aux rappels qui est devenue inefficace et de très courte durée par rapport aux réponses obtenues dans le passé avec les vaccins à germes entiers. Nous ne savons cependant pas si ce phénomène peut être observé également lorsque la primo vaccination a été effectuée avec un vaccin à germe entier qui a orienté initialement de façon correcte la première réponse immune. De toute façon, cette population est destinée à disparaître depuis la généralisation de l'utilisation des combinaisons acellulaires chez le nourrisson.

Ce phénomène aura un impact épidémiologique qui se manifesterá par une augmentation du nombre de cas chez les vaccinés parmi les enfants plus jeunes (quatre à six ans) phénomène qui ne se voyait pas lorsque les vaccins à germes entiers de bonne qualité étaient utilisés. De ce fait, dès à présent ou dans un futur proche, la contamination des très jeunes nourrissons par leur entourage ne sera pas restreinte aux seuls adolescents et adultes mais concernera également la jeune fratrie, rendant alors inefficace les stratégies de cocooning actuelles principalement ciblées sur les parents.

### **Compte tenu de ces éléments, quels sont aujourd'hui les objectifs raisonnables en termes de stratégie vaccinale ?**

Le premier objectif demeure la protection des très jeunes nourrissons qui sont exposés aux formes graves. Cette protection peut être mise en place par une vaccination du nourrisson la plus précoce possible (possible dès 6 semaines de vie) ou bien par la prévention de sa contamination indirecte par la vaccination de rappel itérative de son entourage (cocooning).

Les premières stratégies mises en place ciblaient la protection indirecte par le biais du cocooning en proposant des rappels tardifs chez l'adolescent et l'adulte. Hélas, compte tenu des qualités de protection des différents vaccins acellulaires désormais mieux connues, il semble illusoire d'envisager une réduction globale de la transmission et de la morbidité coquelucheuse sur l'ensemble de la population c'est-à-dire étendue à l'adulte, même avec des rappels itératifs. L'efficacité et le rapport coût bénéfice de ce type de stratégie apparaissent aujourd'hui insuffisants du fait de la difficulté d'obtenir une couverture vaccinale élevée sur une population aussi étendue et de la nécessité d'effectuer des rappels fréquents compte tenu de la durée très réduite de protection conférée en rappel par ce type de vaccins. Ainsi, l'émergence de populations vaccinées uniquement par les vaccins coquelucheux acellulaires (primo vaccination dès l'âge nourrisson puis rappels) et la démonstration dans ces populations du caractère médiocre de la protection individuelle et sans impact sur la transmission, nous pousse à envisager d'autres stratégies.

### **Après le cocooning, la vaccination de la femme enceinte ?**

L'idée de vacciner les jeunes femmes enceintes contre la coqueluche a été récemment proposée comme un appoint aux stratégies déjà mises en place. L'idée de vacciner les femmes enceintes pour protéger les nouveau-nés est ancienne. Le principe repose sur le transfert par voie transplacentaire d'une immunité nouvellement acquise (ou renforcée par un rappel) par la mère pendant la grossesse

vers son foetus. Ce transfert d'une immunité passive a pour but de protéger le jeune nourrisson pendant les premiers mois de vie, période où il est particulièrement vulnérable et en attendant qu'il ait pu développer sa propre immunité de façon active cette fois-ci, via la vaccination. Seule l'immunité humorale reposant sur les anticorps sériques est susceptible d'être ainsi transférée pendant les dernières semaines de grossesse, période où le transfert actif d'anticorps maternels est le plus important. Pour cela des études préliminaires ont été effectuées démontrant le passage important des anticorps coquelucheux in utero en fin de grossesse, et la protection des adultes par une injection de rappel. La démonstration finale d'efficacité de cette mesure a été faite sur le terrain au Royaume-Uni qui a le premier mis en place une vaccination généralisée de la femme enceinte en 2012 au décours d'une épidémie importante de coqueluche accompagnée d'une forte mortalité chez les jeunes nourrissons. L'impact de cette stratégie a été immédiat dès la première année montrant une réduction de 91% du risque de coqueluche chez le nourrisson de moins de 3 mois dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse. Différents systèmes de pharmacovigilance établis dans le monde à ce jour n'ont pas révélé de toxicité éventuelle du vaccin combiné coquelucheux dTcaP administré par inadvertance pendant la grossesse. La tolérance de la vaccination chez la femme enceinte a fait l'objet d'une surveillance attentive au Royaume-Uni pendant la campagne de vaccination et s'est révélée satisfaisante. Enfin, la fenêtre optimale de vaccination pendant la grossesse était le troisième trimestre jusqu'à ce qu'une étude récente montre que le transfert passif d'anticorps coquelucheux était meilleur lorsque la vaccination de la mère avait lieu dans le second trimestre de grossesse au lieu du troisième.

Toutefois, au cours des études sérologiques effectuées dans le cadre de la vaccination de la femme enceinte, un nouveau phénomène d'interférence immune a été observé concernant la réponse vaccinale du nourrisson lorsque la maman a été vaccinée contre la coqueluche pendant la grossesse. Chez ces nourrissons, les taux d'anticorps diphtérie et coqueluche sont plus faibles après primo vaccination mais cette différence disparaît après le rappel. L'impact clinique de ce phénomène est d'aujourd'hui inconnu et mérite d'être surveillé.

### **Quel schéma vaccinal optimal proposer chez le nourrisson ?**

La vaccination doit être débutée le plus tôt possible. En effet le risque de survenue d'une coqueluche compliquée et en particulier d'une coqueluche maligne et létale est clairement réduit chez les nourrissons, quel que soit leur âge, lorsqu'ils ont reçu au préalable une première dose de vaccin.

Certains pays continuent de débiter la vaccination à trois mois avec un schéma réduit de primo vaccination dit « scandinave » (3, 5 mois). Il a été toutefois démontré que le nombre de coqueluches survenant entre deux et trois mois était non négligeable avec cette stratégie, témoignant de l'insuffisance d'impact sur la transmission et la contamination de ces jeunes nourrissons. En France, dès 1986, la première dose du schéma de primo vaccination a été avancée à l'âge de deux mois. En 2013, dans le cadre de la simplification du calendrier vaccinal, le schéma de primo vaccination a été réduit à deux doses espacées de deux mois, selon un schéma 2, 4 mois au lieu du schéma antérieur 2, 3, 4 mois. Ce type de schéma réduit expose à une moins bonne montée des anticorps après la primo vaccination et nécessite impérativement d'avancer l'âge du rappel à l'âge de 11-12 mois.

En effet les schémas de primo vaccination ne sont pas équivalents en terme de montée des anticorps. D'une façon générale, l'immunogénicité des schémas de primo vaccination augmente lorsque la vaccination est débutée à un âge plus avancé (3 mois au lieu de 2 mois), lorsqu'elle comporte un nombre plus élevé de doses (3 doses au lieu de 2) et lorsque les doses sont plus espacées (de 2 mois au lieu de 1 mois). Bien que l'on ne dispose pas d'étude comparant la totalité des schémas proposés aujourd'hui dans le monde, le schéma le plus immunogène est sans doute le schéma américain et suisse qui comporte trois doses très espacées à 2, 4 et 6 mois. Ce schéma a l'inconvénient de retarder à 6 mois la fin de la primo vaccination et l'âge attendu de la protection optimale. Les schémas à trois doses espacées de 1 mois (type 2, 3, 4 mois) sont plus immunogènes que les schémas réduits à deux doses, même espacées de 2 mois. Et parmi les schémas réduits, celui qui débute plus tard, à 3 mois est probablement plus immunogène que celui qui débute à 2 mois.

Selon le calendrier OMS la primo vaccination peut être débutée dès l'âge de six semaines mais avec un schéma à trois doses à 6, 10 et 14 semaines mais aucune étude aujourd'hui n'a été réalisée avec un schéma réduit à 2 doses débutant à 6 semaines de vie.

### **Quelle stratégie alors semblerait aujourd'hui la meilleure ?**

En l'état actuel de nos connaissances (mais on sait combien elles peuvent être rapidement remises en question), la stratégie qui apparaîtrait la plus efficace pour répondre à l'objectif essentiel de prévention de la coqueluche grave du jeune nourrisson serait d'associer un calendrier vaccinal à début précoce débutant dès l'âge de 6 semaines à une vaccination de la femme enceinte pendant le deuxième trimestre de grossesse. Récemment, le vaccin coqueluche tétravalent dTcaP (Boostrix tétra<sup>®</sup>) a obtenu une extension d'AMM pour la femme enceinte autorisant désormais sans aucune crainte la mise en place de ce type de stratégie vaccinale.