

La vaccination de l'adolescent et de l'adulte contre la coqueluche

Pertussis vaccine in adolescents and adults

J. Lévy¹, B. Swennen² et Y. Van Laethem³

Services ¹de Pédiatrie et ³des Maladies infectieuses, C.H.U. Saint-Pierre, ²Département d'Epidémiologie et de Médecine préventive, Ecole de Santé Publique, U.L.B.

RESUME

En dépit de taux de couverture vaccinale élevés chez le jeune enfant, Bordetella pertussis circule toujours dans la population, causant un nombre qui semble croissant d'infections sévères chez le jeune nourrisson non encore vacciné, et un nombre important de tableaux de toux prolongée chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et le jeune adulte. La durée limitée dans le temps de la protection liée à la vaccination au cours des 2 premières années de vie est très probablement responsable du contrôle insuffisant de cette maladie. Le développement des vaccins anti-coquelucheux acellulaires a permis la vaccination de l'enfant en âge scolaire, et une formulation utilisable chez l'adolescent et l'adulte est maintenant disponible. Les indications de ce vaccin sont discutées.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 229-32

ABSTRACT

Despite high immunisation rates in infancy, Bordetella pertussis is still circulating in industrialised countries, causing severe infections in infants too young to be vaccinated, as well as an important number of long lasting cough episodes in older children, adolescents and young adults. The limited duration of the protection resulting from vaccination in the 2 first years of life is probably responsible for the insufficient control of the disease. The development of acellular pertussis vaccines has allowed immunisation of school age children, and an adult formulation is now available. The indications of this vaccine will be discussed.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 229-32

Key words : pertussis immunisation, acellular vaccine, use in adolescents and adults

INTRODUCTION

La coqueluche était une des premières causes de mortalité chez le jeune enfant dans les pays industrialisés au début du 20^{ème} siècle. La sévérité de cette affection est liée aux épisodes de toux paroxystiques suivis d'une inspiration rapide d'air - accompagnés d'un bruit caractéristique appelé "chant du coq" - qui, chez le très jeune enfant, peuvent être accompagnés de vomissements et conduire à une apnée et à un arrêt respiratoire. Ces manifestations sont le résultat d'une destruction de l'épithélium cilié de la muqueuse laryngée par des toxines produites par un coccobacille à gram négatif, *Bordetella pertussis*.

Même si, comme pour beaucoup de maladies infectieuses de l'enfant, l'amélioration des conditions socio-économiques a été associée à une réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la coqueluche, ce n'est qu'avec la généralisation de la vaccination que

cette affection a été contrôlée. La première génération de vaccins utilisés depuis les années 50, les vaccins dits "à germes entiers", ne pouvaient être administrés qu'aux enfants âgés de moins de 2 ans. Au cours des 2 dernières décennies a été développée une nouvelle génération de vaccins dits "acellulaires" parce que constitués d'antigènes purifiés. La réactogénicité moindre de ces vaccins a permis de les utiliser jusqu'à la fin de l'enfance et a ouvert, plus récemment, la voie à la production de vaccins destinés aux adolescents et aux adultes.

LE VACCIN A GERMES ENTIERS

La production du vaccin à germes entiers repose sur l'inactivation par le formol du bacille coquelucheux. Ces vaccins comportent donc un nombre élevé d'antigènes. La démonstration de leur efficacité repose sur des études cliniques, et sur l'observation de l'évolution de l'épidémiologie de la maladie en fonction de l'utilisa-

tion du vaccin. Il n'y a par contre pas de corrélaire sérologique de leur efficacité. Ces vaccins sont toujours administrés en combinaison avec les vaccins antidiphthérique et anti-tétanique.

Les vaccins anti-coquelucheux à germes entiers sont associés à une incidence élevée d'effets secondaires indésirables pour le nourrisson : des signes généraux (fièvre, irritabilité) ou locaux (rougeur, gonflement, douleur), surviennent chez environ 40 % des enfants vaccinés¹. Des effets secondaires plus sévères, quoique dans la grande majorité des cas sans conséquences au long terme, surviennent beaucoup plus exceptionnellement : épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (1/3.000 enfants vaccinés), pleurs inconsolables pendant les quelques heures qui suivent la vaccination, convulsions fébriles. La réactogénicité de ce vaccin augmente avec l'âge, raison pour laquelle il n'est pas utilisé au-delà de l'âge de 2 ans. Par ailleurs, au cours des années 70, le vaccin contre la coqueluche a été considéré comme responsable de l'apparition d'encéphalopathies sévères conduisant à des séquelles neurologiques. Ces observations, bien qu'exceptionnelles, ont conduit plusieurs pays européens, dont les pays scandinaves, l'Allemagne, la Grande-Bretagne, l'Italie et le Japon à suspendre l'utilisation de ce vaccin. Peu de temps après, chacun de ces pays était confronté à une résurgence de la maladie, avec une morbidité et une mortalité considérablement supérieures à ce qui avait été attribué au vaccin. Depuis lors, des études épidémiologiques fouillées n'ont pas permis d'établir la réalité d'une relation causale entre l'administration du vaccin anti-coquelucheux et la survenue d'une encéphalopathie sévère du nourrisson². Ces événements ont néanmoins été à l'origine d'efforts importants visant à développer de nouveaux vaccins anti-coquelucheux dénués d'effets secondaires sévères.

LES VACCINS ACELLULAIRES

Ces vaccins reposent sur l'utilisation de un ou plusieurs antigènes du bacille coquelucheux, purifiés et détoxifiés.

Les résultats de plusieurs études cliniques à grande échelle évaluant des vaccins acellulaires comportant 1, 2, 3 ou 5 antigènes ont été publiés au cours des années 90³. Ces études ont permis de démontrer que l'utilisation des vaccins acellulaires s'accompagne de moins d'effets indésirables généraux (fièvre) et locaux (rougeur et œdème) que les vaccins à cellules entières. Le nombre de doses administrées est néanmoins encore insuffisant pour savoir si les complications plus sévères observées en relation temporelle avec le vaccin à cellules entières (épisodes d'hypotonie-aréactivité, pleurs inconsolables) surviennent également avec les vaccins acellulaires. En ce qui concerne leur efficacité, les vaccins contenant au moins 2 ou 3 antigènes (toxoiide pertussis, hémagglutinine filamenteuse et pertactine) offrent une protection proche des vaccins à cellules entières. Les formulations pédiatriques de ces vaccins peuvent être utilisées jusqu'à l'âge de 7 ans, et pour certains d'entre eux jusqu'à

l'âge de 12 ans.

Les vaccins acellulaires ont d'abord été utilisés à large échelle dans les pays qui avaient renoncé à la vaccination par le vaccin à germes entiers comme la Suède, l'Italie, l'Allemagne et le Japon. Nombre d'autres pays industrialisés, dont la Belgique en 2000, ont remplacé le vaccin à germes entiers par une préparation acellulaire, ajoutant une dose de rappel au terme de la petite enfance.

EPIDEMIOLOGIE RECENTE DE LA COQUELUCHE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ L'ADULTE

Dans les pays industrialisés qui ont maintenu un taux élevé de couverture vaccinale par le vaccin à germes entiers, l'incidence de la maladie est restée très basse au cours des années 80. En France, où la vaccination a été introduite en 1959 et administrée très largement à partir de 1966, le nombre de cas notifiés est passé de près de 5.000 en 1967 à 86 en 1985⁴. Depuis plus de 10 ans, une augmentation du nombre de cas est rapportée dans plusieurs de ces pays. Cette augmentation a lieu essentiellement parmi les adolescents et les adultes, et témoigne de la persistance de la circulation de *Bordetella pertussis* dans la population en dépit de couvertures vaccinales élevées⁵ : on sait en effet que la protection conférée par la vaccination diminue au cours du temps et disparaît dans les 5 à 10 ans qui suivent l'administration de la dernière dose. Une étude séro-épidémiologique réalisée en Flandre met en évidence 2 pics d'anticorps anti-pertactin et anti-toxoiide tétanique, l'un dans l'enfance témoignant de la réponse à la vaccination des nourrissons, et l'autre à l'adolescence, témoignant probablement d'un nombre important d'infections coquelucheuses à cette période de la vie⁶. Dans de nombreux pays on rapporte encore un nombre élevé de cas chez des nourrissons trop jeunes que pour être protégés par la vaccination. Dans cette classe d'âge, la morbidité est importante et la mortalité significative^{4,7-9}. Dans une étude réalisée en France en 1993 et 1994, collectant les informations d'un réseau couvrant 20 % des admissions hospitalières du pays, 93 % des enfants âgés de < de 6 mois atteints de l'infection ont été hospitalisés, et 5 % des enfants âgés de moins de 4 mois ont eu une complication sévère (encéphalopathie) ou requis une ventilation mécanique⁴. Plusieurs études réalisées en Belgique et dans d'autres pays industrialisés trouvent la source de la contamination de ces jeunes enfants dans leur entourage familial, souvent vacciné dans l'enfance^{9,10}.

Le tableau clinique de la coqueluche chez l'adolescent et l'adulte a été considérablement mieux défini au cours des dernières années. Chez ceux-ci, pour la plupart vaccinés dans leur enfance, les symptômes sont moins typiques que chez le jeune enfant non vacciné. La maladie chez l'adulte se manifeste par une toux persistante, dont la durée moyenne s'étend de 36 à 48 jours selon les études⁵. Les épisodes de toux sont habituellement paroxystiques et peuvent gêner de façon très importante le sommeil. Ils peuvent être associés à des vomissements, à de fausses déglutitions, et

Tableau : Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène pour l'utilisation du vaccin anti-diphtérique, anti-tétanique et anti-coquelucheux acellulaire destiné à l'adulte.

- L'addition d'une dose unique de vaccin anti-coquelucheux à la vaccination de rappel diphtérie-tétanos actuellement recommandée à l'adolescence et à l'âge adulte devrait être proposée, comme vaccination de rattrapage, à tous les adolescents et jeunes adultes qui n'ont pas reçu de vaccination anti-coquelucheuse complète dans l'enfance (3 ou 4 doses de vaccin anti-coquelucheux à cellules entières au moins).
- L'administration d'une dose unique de vaccin anti-coquelucheux associée aux vaccinations de rappel diphtérie-tétanos doit également être discutée entre le médecin et son patient sur une base individuelle. Une attention spéciale sera donnée aux adultes en contact avec les nourrissons : les jeunes parents et les proches contacts familiaux ainsi que le personnel soignant en pédiatrie et dans les milieux d'accueil de la petite enfance. Au-delà de cette dose unique de rappel de vaccin contre la coqueluche, aucune vaccination de rappel supplémentaire ne sera préconisée tant que les données sur la durée de protection ne seront pas mieux connues.
- Ce vaccin DTPa (dosage adulte) n'est pas indiqué pour la vaccination de rappel prévue dans le calendrier vaccinal à l'âge de 5-6 ans, l'utilisation d'un vaccin DTPa-IPV (dosage pédiatrique pour DTPa et vaccin polio injectable) est, en effet, recommandée à cet âge.

être accompagnés d'un "chant du coq". D'autres manifestations, comme des épisodes de sudation profuse, des syncopes, ou des encéphalopathies ont été rapportés. Les complications de la coqueluche chez l'adulte sont le résultat des effets mécaniques de la toux : fracture de côte, hernie, incontinence, et de façon exceptionnelle, dissection de l'artère carotide.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer la part de responsabilité de la coqueluche dans l'ensemble des tableaux de toux prolongée chez l'adulte. Bien que les critères d'inclusion dans ces études soient inhomogènes, elles indiquent qu'une proportion significative de ces épisodes (entre 12 et 32 %) sont causés par *Bordetella pertussis*⁵.

Il est difficile de savoir si l'augmentation du nombre de cas de coqueluche rapportés témoigne d'une augmentation de l'incidence de la maladie, ou de facteurs confondants comme l'existence de techniques diagnostiques plus sensibles, en particulier la PCR, ou d'une meilleure connaissance du tableau clinique de la maladie chez l'adulte. Il est possible que l'augmentation observée en Amérique du Nord soit liée à une moindre efficacité du vaccin à germes entiers utilisé entre 1980 et 1997 dans cette partie du monde.

LE VACCIN ACELLULAIRE CONTRE LA COQUELUCHE DESTINE AUX ADOLESCENTS ET AUX ADULTES

La persistance d'un nombre non négligeable de coqueluches chez le nourrisson trop jeune que pour être protégé par la vaccination, infections dont est responsable la circulation de *Bordetella pertussis* parmi les grands enfants, les adolescents et les adultes dont l'immunité vaccinale s'est estompée, a amené de nom-

breux experts à proposer d'administrer des rappels au-delà de l'âge de 2 ans. Depuis plusieurs années maintenant, grâce à la bonne tolérance du vaccin acellulaire, un rappel à l'âge de 6 ans est recommandé en Belgique.

Depuis 2003, un vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire contenant la toxoïde de la diphtérie, celle du tétanos et trois antigènes de la coqueluche (toxioïde de la coqueluche, hémagglutinine filamenteuse et pertactine) destiné aux adolescents et aux adultes est disponible en Belgique. Les teneurs en antigènes de ce vaccin, appelé Boostrix®, sont réduites par rapport au vaccin pédiatrique du même producteur, Infanrix®. En effet, Boostrix® contient pour le tétanos la moitié (20 UI), pour la diphtérie le quinzième (2 UI) et pour la coqueluche le tiers de la teneur en antigènes (PT 8 µg, FHA 8 µg, PTN 2,5 µg) présents dans le vaccin pédiatrique. L'existence de ce vaccin ouvre la perspective de maintenir une immunité satisfaisante à l'âge adulte.

Dans des études réalisées chez des sujets ayant reçu une dose de la formulation du vaccin anti-coquelucheux acellulaire pour adultes, plus de 98 % des sujets vaccinés étaient séropositifs pour les 3 antigènes coquelucheux alors qu'un tiers d'entre eux n'avaient pas d'anticorps détectables contre la toxoïde pertussis ou la pertactine avant vaccination¹¹. Bien qu'il y ait encore un recul insuffisant pour juger de la durée de la persistance de ces anticorps, un travail récent, extrapolant à partir de la diminution du titre d'anticorps mesuré sur une période de 18 mois, suggère leur persistance à un niveau quantifiable pour une durée de 2 à 9 ans¹². La protection contre la coqueluche conférée à l'adulte par la vaccination n'a encore été évaluée que dans un nombre limité d'études. L'impact de la vaccination sur le portage du bacille coquelucheux n'est pas connu.

En ce qui concerne l'immunogénicité de la valence anti-tétanique, une étude randomisée en simple aveugle a montré que la réponse au vaccin Boostrix® est similaire à celle d'un vaccin anti-tétanique simple en termes de pourcentage de répondeurs et en termes de titre d'anticorps¹³. Ces données indiquent non seulement que ce vaccin peut être utilisé pour le rappel systématique de la vaccination anti-tétanique, mais également en cas de vaccination dans le cadre de la prise en charge d'une plaie à risque de tétanos. Dans cette étude, la tolérance du vaccin était comparable à celle du vaccin anti-tétanique.

INDICATION DU VACCIN CONTRE LA COQUELUCHE CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE

L'indication du vaccin, telle que reprise dans sa notice scientifique, est la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche des patients âgés de 4 ans et plus. Boostrix® n'est pas destiné à l'immunisation primaire.

Plusieurs stratégies d'utilisation du vaccin ont été

proposées, dont les évaluations en termes de rapport coût-efficacité sont en cours^{14,15}. Ces stratégies vont de programmes maximalistes où des vaccinations de rappel seraient administrées à tous les adolescents et aux adultes à intervalles réguliers tout au long de la vie en même temps que les rappels anti-tétaniques et anti-diphthériques, à des interventions plus ciblées destinées aux adolescents, aux adultes en contact, au niveau familial ou en raison de leur profession, avec des jeunes enfants.

Sur la base des informations actuellement disponibles, la section vaccination du Conseil Supérieur d'Hygiène a émis des recommandations pour l'utilisation de ce vaccin en Belgique (Tableau).

BIBLIOGRAPHIE

1. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD et al : Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981 ; 68 : 650-60
2. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics : The relationship between pertussis vaccine and brain damage : reassessment. *Pediatrics* 1991 ; 88 : 397-400
3. Schmitt HJ : Acellular pertussis vaccines : the final countdown. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 74-6
4. Baron S, Njamkepo E, Grimprel E et al : Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994 : thirty years after a routine vaccination. *Pediatr Infect Dis* 1998 ; 17 : 412-8
5. Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M et al : Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 744-50
6. Van der Wielen M, Van Damme P, Van Herck K : Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in Flanders (Belgium). *Vaccine* 2003 ; 21 : 2412-7
7. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T et al : Severe and unrecognised : pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 802-6
8. Vitek Charles R, Brian Pascual F, Baughman Andrew L et al : Increase in deaths from pertussis among young infants in the

United States in the 1990s.
Pediatr Infect Dis J 2003 ; 22 : 628-34

9. Elliott E, McIntyre P, Ridley G et al : National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23 : 246-52
10. De Schutter I, Malfroot A, Dab I et al : Molecular typing of *Bordetella pertussis* isolates recovered from Belgian children and their household members. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 1391-6
11. Van Damme P, Burgess M : Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004 ; 22 : 305-8
12. Le T, Cherry JD, Chang SJ et al : Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine : the APERT study. *J Infect Dis* 2004 ; 190 : 535-44. Epub 2004 Jul
13. Hoel T : Boostrix® used for management of tetanus-prone wounds. 21st ESPID meeting, Taormina, Italy, 2003 : abstract 259
14. Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K et al : Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation : rationale and strategies for consideration. *Vaccine* 2002 ; 20 : 641-6
15. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF et al : Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults : a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 20-8. Epub 2004 Jun 14

Correspondance et tirés à part :

J. LEVY
C.H.U. Saint-Pierre
Service de Pédiatrie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles

Travail reçu 22 juillet 2004 ; accepté dans sa version définitive le 27 juillet 2004.