

Epidémiologie récente de la coqueluche : implications pour la vaccination

Recent epidemiology of pertussis : implications for vaccination

J. Levy

Service de Pédiatrie, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

Le développement des vaccins acellulaires contre la coqueluche permet depuis plusieurs années de poursuivre, au-delà des 2 premières années de vie, la vaccination contre cette maladie. Cette avancée technologique devait conduire à un meilleur contrôle de la maladie. Cependant, en dépit de taux de couverture vaccinale élevés chez le jeune enfant, Bordetella pertussis circule toujours dans la population. Depuis 2010, une augmentation importante du nombre de cas de coqueluche chez le jeune nourrisson trop jeune que pour avoir bénéficié d'une vaccination complète, mais aussi chez l'enfant plus âgé et l'adolescent, a été rapportée dans différents états nord-américains et au Royaume-Uni. Un phénomène analogue a été observé en Belgique en 2012 et 2013. La durée limitée dans le temps de la protection liée à la vaccination est très probablement responsable du contrôle insuffisant de cette maladie. Les nouvelles approches d'utilisation des vaccins proposées pour protéger les jeunes enfants particulièrement vulnérables seront discutées.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 330-4

ABSTRACT

The development of acellular pertussis vaccines allowed since more than a decade to continue beyond the 2 first years of life the immunization against this illness. This technological progress should have led to an improvement in the control of the disease. However, despite high immunisation rates in infancy, Bordetella pertussis is still circulating in the population. Since 2010 a marked increase in the number of cases of whooping cough in infants too young to be vaccinated, as well as in older children and in teenagers, has been reported in a number of north-American states and in the United-Kingdom. A similar observation has been made in Belgium in 2012 and 2013. The limited duration of the protection resulting from vaccination is probably responsible for the insufficient control of the disease. The new approaches for the use of these vaccines that are proposed to protect the most vulnerable young infants will be discussed.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 330-4

Key words : epidemiology, vaccination, pertussis, pertussis vaccine

INTRODUCTION

La coqueluche était une des premières causes de mortalité chez le jeune enfant dans les pays industrialisés au début du 20^e 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 conduire à une apnée, voire à un arrêt respiratoire. Ces manifestations sont le résultat d'une destruction

de l'épithélium cilié de la muqueuse laryngée par les toxines produites par un coccobacille à gram négatif, *Bordetella pertussis*.

Comme pour de nombreuses maladies infectieuses de l'enfant, l'amélioration des conditions socio-économiques dans les pays industrialisés au début du 20^e siècle a été associée à une réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la coqueluche. La vaccination en routine des nourrissons avec une première génération de vaccins dits " à germes

entiers ", parce que constitués de bactéries inactivées, proposée à partir des années 1950, a été associée avec une réduction très importante de l'incidence de l'affection dans l'enfance. Ces vaccins, auxquels était associée une réactogénicité locale et systémique importante, 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 ensuite ouvert la voie à la production de vaccins destinés aux adolescents et aux adultes.

LES VACCINS CONTRE LA COQUELUCHE

Les vaccins à germes entiers (Pw)

Les vaccins à germes entiers sont composés du bacille coquelucheux inactivé et comportent donc un nombre élevé d'antigènes. Leur efficacité protectrice est clairement démontrée par l'impact que leur utilisation a eu sur l'épidémiologie de la maladie dans la 2^e moitié du 20^e siècle, mais il n'y a, par contre, pas de corollaire sérologique de leur efficacité. Ces vaccins ont toujours été administrés en combinaison avec les vaccins anti-diphtérique et anti-tétanique (DTPw).

Les vaccins Pw sont associés à une incidence élevée d'effets secondaires : 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 des vaccins Pw augmente avec l'âge, raison pour laquelle ils ne sont pas utilisés au-delà de l'âge de 2 ans. Par ailleurs, au cours des années 1970, les vaccins Pw ont été associés par certains à l'apparition d'encéphalopathies sévères conduisant à des séquelles neurologiques. Ceci a conduit plusieurs pays européens, dont les pays scandinaves, l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Italie, ainsi que le Japon, à suspendre leur utilisation. Peu de temps après, ces pays étaient confrontés à une résurgence de la maladie, avec une morbidité et une mortalité considérablement supérieures à ce qui avait été attribué au vaccin². 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'encéphalopathies sévères du nourrisson³ et ces vaccins ont encore été utilisés pendant des décennies dans les pays industrialisés. Ils restent encore la pierre angulaire de la vaccination contre la coqueluche dans nombre de pays en développement. Ces événements ont néanmoins été à l'origine d'efforts importants visant à développer de nouveaux vaccins avec un meilleur profil de tolérance.

Les vaccins acellulaires (Pa)

Ces vaccins sont composés d'un ou plusieurs antigènes du bacille coquelucheux, purifiés et détoxifiés. Les résultats de plusieurs études cliniques à grande échelle évaluant ces préparations au cours des années 1990⁴ ont démontré que leur utilisation s'accompagne de moins d'effets indésirables généraux (fièvre) et locaux (rougeur et œdème) que les vaccins à germes entiers et offrent une protection similaire sur le court terme. L'excellente tolérance de ces vaccins permet leur utilisation jusqu'à l'âge de 7 ans, voire certains d'entre eux jusqu'à l'âge de 12 ans. Ils ont par ailleurs ouvert la voie au développement de vaccins combinés incluant les vaccins contre la poliomyélite, l'hépatite B et *Haemophilus influenzae*.

C'est dans les pays qui avaient renoncé à la vaccination par les vaccins à germes entiers comme la Suède, l'Italie, l'Allemagne et le Japon que les vaccins acellulaires ont d'abord été introduits dans les programmes de vaccination, et ce dès la fin des années 1990. Nombre d'autres pays industrialisés, dont la Belgique en 2001, ont par la suite remplacé le vaccin à germes entiers par une préparation acellulaire, ajoutant une dose de rappel à l'âge de 5 à 6 ans. La mesure chez les enfants vaccinés avec les formulations acellulaires des anticorps résiduels avant la 4^e dose (12 à 18 mois) et avant la 5^e dose montre une chute importante des titres, soulignant l'importance de ce rappel pour maintenir une immunité pendant l'enfance⁵.

Les vaccins acellulaires contre la coqueluche destinés aux adolescents et aux adultes

Des formulations de vaccin acellulaire contre la coqueluche destinées aux adolescents et aux adultes, contenant des quantités réduites d'antigènes coquelucheux et combinées avec les anatoxines diphtériques et tétaniques (dTpa) ont reçu leur autorisation de mise sur le marché au début des années 2000⁶. Ces vaccins provoquent une excellente réponse anamnétique comme le montrait une étude dans laquelle plus de 98 % des sujets vaccinés devenaient séropositifs pour les 3 antigènes coquelucheux après vaccination alors qu'1/3 d'entre eux n'avaient pas d'anticorps détectables contre la toxoïde pertussis ou la pertactine avant vaccination⁷. Néanmoins, comme chez les enfants, les titres d'anticorps contre la coqueluche diminuent progressivement dès la première année qui suit la vaccination.

EPIDEMIOLOGIE DE LA COQUELUCHE A L'ERE DE LA VACCINATION

Dans les pays industrialisés qui, comme la Belgique ou la France, ont maintenu un taux élevé de couverture vaccinale par le vaccin à germes entiers et n'ont pas interrompu leur programme de vaccination au cours des années 1970, l'incidence de la maladie est restée très basse jusqu'à la dernière décennie du siècle dernier. 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 1985⁸. Pendant toute cette période, on a néanmoins observé des cycles de 3 ou 4 ans au cours desquels l'incidence de l'infection augmentait, témoignant de la circulation persistante du bacille coquelucheux. De très jeunes nourrissons n'ayant pas encore bénéficié d'un nombre suffisant de doses de vaccins continuaient à être victimes de formes sévères de la coqueluche, avec une morbidité importante et une mortalité significative. A partir des années 1990, on a vu croître le nombre de cas de coqueluche rapportés dans de nombreux pays sans qu'il n'ait été possible de faire la part des choses entre une augmentation de l'incidence, une meilleure reconnaissance de la maladie liée à l'utilisation de tests diagnostiques plus sensibles, en particulier la PCR, et au diagnostic de cas moins typiques chez l'adulte⁹. Ces observations confirmaient néanmoins que l'immunité conférée par la vaccination aux jeunes enfants diminuait à l'âge adulte.

L'arrivée des vaccins acellulaires, puis de leurs formulations utilisables chez l'adulte a ouvert la possibilité de donner des rappels vers l'âge de 5 à 7 ans, et de mettre en place des stratégies de vaccination chez l'adolescent et l'adulte. En Belgique, les formulations pédiatriques des vaccins acellulaires sont utilisées depuis 2001. En 2004 la vaccination avec la formulation adulte est introduite pour le rattrapage des adolescents qui n'auraient pas bénéficié d'une vaccination complète dans l'enfance. A partir de 2008, une dose de rappel est recommandée entre 14 et 16 ans chez tous les adolescents. Une utilisation plus ciblée des formulations de vaccin pour adultes est également proposée pour tenter de protéger les jeunes nourrissons non encore ou insuffisamment vaccinés, le groupe le plus vulnérable : la vaccination de leur entourage proche, parents et grands-parents, ainsi que les personnes en contact professionnel avec ces jeunes enfants¹⁰. Cette approche, appelée " vaccination cocoon ", est basée sur l'observation que l'infection de ces jeunes nourrissons est en général acquise à partir d'un membre de leur entourage proche, le plus souvent la maman^{11,12}. L'implémentation de la vaccination cocoon, recommandée en Belgique en 2009, se heurte malheureusement à des difficultés opérationnelles¹³. De plus, cette stratégie de vaccination laisse une fenêtre de susceptibilité pour l'entourage du nouveau-né au cours du 1^{er} mois de vie.

En 2010 et 2011, plusieurs états nord-américains font état d'une augmentation importante du nombre de cas de coqueluche rapportés, atteignant localement des taux d'incidence comparables à ceux des années 1950, alors que leur programme de vaccination recommande un premier rappel entre 4 et 6 ans et un 2^e rappel à 12 à 14 ans. En Californie, 9.105 cas sont rapportés en une année (2010). L'incidence est la plus élevée chez les nourrissons de moins de 6 mois, atteignant 445/10⁵ dans la population de cette classe d'âge avec 74 % d'hospitalisations¹⁴. Dix bébés de moins de 2 mois décèdent. Au Royaume-Uni, dont le programme de

vaccination ne comporte qu'un rappel à 3 ans, une situation comparable est rapportée en 2012, avec 10 décès de nourrissons de moins de 3 mois au cours des 10 premiers mois de l'année². En Belgique, le nombre de cas confirmés par culture et/ou PCR par le laboratoire de référence pour *Bordetella pertussis*, inférieur à 100 au cours des années 2010 et 2011, passe à 180 en 2012 et à plus de 300 en 2013, témoignant également d'une augmentation marquée de l'incidence de l'affection dans notre pays, malgré la recommandation d'administrer des rappels jusqu'à l'adolescence (D. Pierard, communication personnelle).

POURQUOI CETTE RECRUESCENCE DE LA MALADIE ?

Un biais lié à une meilleure reconnaissance de la maladie, et à la qualité des tests diagnostiques ne peut plus être invoqué pour expliquer cette recrudescence importante de la coqueluche. Il n'y a pas d'arguments pour penser qu'une souche particulièrement virulente circule actuellement. L'hypothèse la plus probable est que la recrudescence de la maladie soit liée à une moindre durée de protection par les vaccins acellulaires qu'on ne pensait lorsque ces vaccins ont été développés. Les courbes d'incidence de la coqueluche en fonction de l'âge lors de ces poussées épidémiques montrent que, à l'exception de la première année de vie au cours de laquelle l'incidence est la plus élevée, l'augmentation d'incidence est la plus manifeste dans les classes d'âge distantes de la vaccination (4 ans, 9 à 11 ans aux USA), suggérant ainsi que la protection conférée par la vaccination diminue avec le temps¹⁵. Ces données sont confirmées par celles, toutes récentes, d'une étude prospective de cohorte recherchant l'étiologie d'épisodes de toux persistante chez des enfants¹⁶. Dans cette étude réalisée au Royaume-Uni, les auteurs démontrent par sérologie que 20 % de ces épisodes de toux sont causés par la coqueluche, le risque étant 3 fois plus élevé chez les enfants qui ont reçu leur rappel plus de 7 ans auparavant. De plus, un groupe nord-américain a pu établir, en étudiant les cohortes d'enfants nés en 1999 et 2001, alors que la vaccination avec les vaccins acellulaires remplaçait progressivement ceux à germes entiers, que le risque de développer une coqueluche au cours de l'enfance et de l'adolescence était considérablement plus important parmi ceux ayant reçu 4 doses de vaccin acellulaire pendant leurs 2 premières années de vie que parmi ceux vaccinés avec 4 doses de vaccin à germes entiers. Ces données suggèrent une moindre persistance de la protection avec cette classe de vaccins¹⁷. Les études portant sur les adultes vaccinés avec les formulations acellulaires à contenu antigénique réduit montrent également une réduction de l'effectivité de ces vaccins après 3 ou 4 ans.

IMPLICATIONS POUR LA VACCINATION

Les connaissances acquises à la lumière des recrudescences épidémiques récentes suggèrent donc qu'avec les formulations actuelles de vaccins

acellulaires, le maintien d'une immunité protectrice dans la population nécessite des rappels réguliers à intervalles de 5 à 10 ans au plus. Ceci correspond bien au programme de vaccination de l'enfant et de l'adolescent dans de nombreux pays industrialisés : en Belgique par exemple, 5 doses de vaccin acellulaire sont recommandées dans l'enfance (2, 3 et 4 mois, avec un 1^{er} rappel à 15 mois, et un 2^e rappel à 6 ans) et à l'adolescence (1 rappel à 14 à 16 ans). Le Conseil Supérieur de la Santé a recommandé en 2013 d'administrer une dose de dTpa à titre de rappel à tous les adultes¹⁸. Par contre, l'option d'administrer des rappels réguliers à l'ensemble de la population adulte, bien que proposée par certains experts, n'est actuellement pas retenue. Face aux recrudescences épidémiques décrites plus haut à partir de 2010, et à leurs conséquences dramatiques chez les très jeunes enfants, les autorités sanitaires américaines, suivies de celles du Royaume-Uni ont décidé de recommander la vaccination de la future mère pendant la grossesse^{2,19}. La base rationnelle de cette approche, qui avait déjà montré son efficacité et sa sécurité pour le contrôle du tétanos néonatal dans les pays en développement, est double : d'une part la mère sera elle-même efficacement protégée contre la coqueluche au cours des premiers mois de vie de son enfant, et d'autre part le nouveau-né bénéficiera dès la naissance d'une protection passive grâce à la transmission transplacentaire de titres élevés d'anticorps maternels. Les données publiées concernant la sécurité de l'utilisation du vaccin dTpa pendant la grossesse, bien que limitées lorsque cette recommandation a été émise^{19,20}, ne mettent en évidence aucun signal défavorable sur le plan de la sécurité et sont confirmées par la pharmacovigilance en cours depuis que ce vaccin est utilisé à très large échelle pendant la grossesse aux USA et au Royaume-Uni. De nombreuses études ont été initiées, dont certaines sont maintenant publiées, pour documenter de façon rigoureuse l'immunogénicité et la sécurité de l'administration du dTpa pendant la grossesse²¹, pour confirmer que les titres d'anticorps mesurés chez les nouveau-nés dont la mère est vaccinée pendant la grossesse sont élevés²², que la vaccination au cours de grossesses successives est bien tolérée²³, et qu'il n'y a pas d'impact défavorable de cette pratique sur la réponse à la vaccination des nourrissons²⁴.

C'est sur ces bases qu'au vu de l'augmentation alarmante du nombre de cas de coqueluche rapportés en Belgique à la fin de 2012 et en 2013, le Conseil Supérieur de la Santé a décidé de recommander l'administration d'un rappel du vaccin aux femmes enceintes entre les semaines 24 et 32, et ce pour chacune des grossesses. La vaccination cocoon reste recommandée¹⁸.

CONCLUSIONS

Alors que le développement des formulations de vaccin acellulaire contre la coqueluche, permettant la vaccination des enfants en âge scolaire, des adolescents et des adultes, permettait d'espérer un

meilleur contrôle de la maladie, les flambées récentes observées des deux côtés de l'Atlantique ont montré que l'immunité conférée par ces vaccins est de courte durée. L'augmentation du nombre de cas parmi les nourrissons non encore ou insuffisamment vaccinés, les plus sévèrement atteints, a amené les autorités de santé à cibler leurs efforts sur la protection de ce groupe d'âge. Deux stratégies ont été proposées : la vaccination cocoon, qui s'adresse à l'entourage proche des nouveau-nés, et plus récemment la vaccination des femmes enceintes. Ces approches doivent être associées à une vigilance accrue pour le maintien de taux de couverture vaccinale élevée dans l'enfance et l'adolescence. Au-delà de ces mesures immédiates, les épidémies récentes doivent amener à intensifier la recherche en vue de développer de nouveaux vaccins plus immunogènes capables de limiter la circulation de *Bordetella pertussis*.

Conflits d'intérêt : néant.

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. Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H : Pertussis immunization and control in England and Wales, 1957 to 2012. *Euro Surveil* 2013 ; 18 : pii=20587
3. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics : The relationship between pertussis vaccine and brain damage : reassessment. *Pediatrics* 1991 ; 88 : 397-400
4. Schmitt HJ : Acellular pertussis vaccines : the final countdown. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 74-6
5. Guerra FA, Blatter MM, Greenberg DP *et al.* : Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a preschool booster dose : a randomized clinical trial. *Pediatr* 2009 ; 123 : 301-12
6. Van Damme P, Burgess M : Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004 ; 22 : 305-8
7. 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
8. 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
9. Pertussis : United States, 1997-2000. *MMWR* 2002 ; 51 : 73-6
10. Healy CM, Rench MA, Baker CJ : Implementation of cocooning against pertussis in high risk population. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 157-62
11. 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
12. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB : Source of pertussis infection in young infants : a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.052>

13. Skowronski DM, Janjua NZ, Sonfack Tsafack EP *et al.* : The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 318-27
14. Winter K, Harriman K, Zipprich J *et al.* : California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012 ; 161 : 1091-6
15. Pertussis epidemic : Washington 2012. *MMWR* 2012 ; 61 : 517-22
16. Wang K, Fry NK, Campbell H *et al.* : Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination : prospective cohort study. *BMJ* 2104 ; 248 : g3668 doi: 10.1136/bmj.g3668
17. Klein N, Bartlett J, Fireman B *et al.* : Comparative effectiveness of acellular versus whole cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatr* 2013 ; 13 : e1716
18. Conseil Supérieur de la santé. Vaccination de l'adulte : 8. Vaccination antioquelucheuse. Révision 2013. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19086993_fr.pdf
19. Advisory Committee on Immunizations practices (ACIP) : Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contacts with an infant aged < 12 months. *MMWR* 2011 ; 60 : 1424-6
20. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK *et al.* : Adverse events reported after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 207 : 59.e1-7
21. Munoz FM, Bond NH, Maccato M *et al.* : Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; 311 : 1760-9
22. Gall SA, Myers J, Pichichero M : Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine : effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 334.e1-5
23. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D : How soon after prior tetanus diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine ? *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 195-200
24. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD *et al.* : Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32 : 1257-60

Correspondance et tirés à part :

J. LEVY
 C.H.U. Saint-Pierre
 Service de Pédiatrie
 Rue Haute 322
 1000 Bruxelles
 E-mail : jack_levy@stpierre-bru.be

Travail reçu le 24 juin 2014 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2014.