

La coqueluche, une maladie plus que jamais d'actualité

N. MIELCAREK¹

RÉSUMÉ

La coqueluche est endémique dans le monde et en résurgence dans de nombreux pays. C'est une maladie qui peut être grave, voire mortelle, chez les enfants trop jeunes pour être vaccinés. L'incidence de la coqueluche chez les adolescents et les adultes est probablement largement sous-estimée ; or, les adultes asymptomatiques représentent un réservoir important et les parents sont la plupart du temps la source de contamination des nouveau-nés. En France, les vaccins acellulaires actuellement commercialisés sont efficaces pour protéger contre la maladie, mais leur capacité à protéger contre l'infection et la transmission de l'agent infectieux est actuellement remise en question. De plus, leur efficacité décroît dans le temps plus rapidement que celle des vaccins de première génération et les rappels de vaccination sont nécessaires.

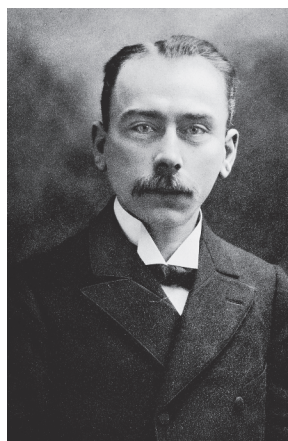
MOTS-CLÉS : *Bordetella pertussis*, réémergence, vaccins.

I. - INTRODUCTION

La coqueluche reste en 2016 une maladie infectieuse toujours d'actualité en France et dans le monde. C'est une maladie respiratoire très contagieuse, causée par une bactérie du genre *Bordetella*. La coqueluche n'est plus une maladie à déclaration obligatoire en France ; néanmoins, si des cas groupés sont détectés, et en particulier s'ils surviennent dans des établissements de santé ou des établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes (EHPAD), ceux-ci doivent être notifiés à la cellule de veille et de gestion des alertes sanitaires des Agences Régionales de Santé (ARS). En France, la surveillance de la maladie est organisée depuis 1996 autour du réseau Renacoq, composé de 44 services hospitaliers pédiatriques volontaires. Le Centre National de Référence (CNR) coqueluche et autres bordetelloses prend en charge l'identification des isolats. Entre 2010 et 2014, il a reçu 544 isolats de *B. pertussis*.

II. - L'AGENT PATHOGÈNE

Bordetella pertussis est l'agent infectieux responsable de la coqueluche. Ce microorganisme est également appelé « le bacille de Bordet et Gengou » en l'honneur des deux microbiologistes belges qui l'ont isolé pour la première



Jules Bordet (1870-1961)
(Wellcome Library, London.
Wellcome Images).



Octave Gengou (1875-1957)
(©Archives WIV-ISP, Institut
Scientifique de Santé Publique,
Belgique).

fois en 1906, en cultivant les sécrétions respiratoires du fils de Jules Bordet sur un milieu à base d'extrait de pommes de terre et de sang (1).

¹ Université de Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 8204 - CIIL - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, F-59000 Lille, France.

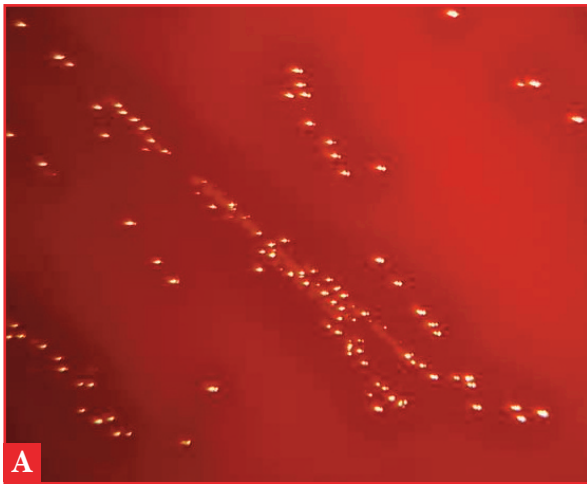


Fig. 1 - Culture de *B. pertussis* sur milieu de Bordet-Gengou incubé pendant 4 jours à 35° C et en présence d'air enrichi de 5 % de CO². Les colonies (< 1 mm de diamètre), brillantes et ressemblant à des gouttelette de mercure (A, éclairage incident), sont entourées d'une zone d'hémolyse totale (bêta) et diffuse (B, rétro-éclairage). Grossissement x 10.

B. pertussis est un pathogène strictement humain et présente un tropisme pour les voies supérieures du tractus respiratoire. C'est un coccobacille (0,5 à 1 µm) à Gram négatif et aérobic strict. Sa croissance est lente sur des milieux spécifiques enrichis tels les milieux gélosés de Bordet et Gengou et de Regan-Lowe. Le milieu de Bordet et Gengou est à base d'une infusion de pomme de terre dont l'amidon absorbe les acides gras présents dans les sécrétions nasales qui compromettent la multiplication bactérienne ; l'ajout de sang frais procure les facteurs de croissance complexes essentiels au développement microbien. *B. pertussis* et *B. parapertussis* résistant à la céphalexine, le milieu peut être rendu sélectif par addition de cet antibiotique qui inhibe la flore naso-pharyngée. Les colonies sont visibles au bout de 3 jours de culture à 35° C : leur aspect ressemble à des gouttelettes de mercure (Figure 1A) et elles sont entourées d'une plage d'hémolyse (Figure 1B). La composition du milieu de Regan-Lowe est similaire hormis la présence additionnelle de charbon actif qui, à l'instar de l'amidon, est un détoxifiant.

B. pertussis produit plusieurs facteurs de virulence, notamment des adhésines telles que l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN) et les fimbriae qui facilitent sa capacité à coloniser l'épithélium respiratoire de l'hôte, ainsi que des toxines telles que l'adénylate cyclase/hémolysine, la cytotoxine trachéale, la toxine dermonécrotique et la toxine pertussique (PT), cette dernière exotoxine étant responsable de la majorité des effets systémiques observés lors de la maladie (2).

Trois autres espèces du genre *Bordetella* sont également pathogènes pour l'homme : *B. parapertussis*, *B. holmesii* et *B. bronchiseptica*.

B. parapertussis, très proche de *B. pertussis*, ne produit pas, en revanche, la toxine pertussique et les symptômes résultant d'une infection par cette bactérie sont donc semblables mais beaucoup moins sévères, tant en intensité qu'en durée, que ceux induits par *B. pertussis* (3). Des co-infections avec *B. pertussis* ont été par ailleurs décrites. Des

études récentes ont révélé que la paracoqueluche est endémique aux États-Unis (4) et il est très probable que la prévalence des infections à *B. parapertussis* soit sous-estimée dans le monde.

B. holmesii a été décrite pour la première fois en 1995 et peu de données épidémiologiques sont actuellement disponibles ; toutefois, des études réalisées sur plusieurs continents ont permis sa découverte dans le naso-pharynx de patients présentant des symptômes coquelucheux (5). Comme *B. parapertussis*, *B. holmesii* ne produit pas de toxine pertussique, un fait qui peut expliquer l'intensité plus faible des symptômes chez les personnes infectées comparée à la symptomatologie d'une infection par *B. pertussis* (6). Contrairement aux autres espèces de *Bordetella*, *B. holmesii* a également été rapportée comme agent de bactériémie, notamment chez des sujets splénectomisés ou immunodéprimés (7, 8, 9).

B. bronchiseptica est une bactérie responsable d'infections respiratoires chez de nombreux animaux comme le cochon, le chien et le chat. L'infection humaine est rare mais peut être observée chez des patients immunodéprimés exposés à des animaux infectés (10). Les manifestations cliniques sont variables : pneumonie, bronchite ou sinusite ; mais l'infection peut être aussi asymptomatique.

III. - LA MALADIE

La bactérie est transmise par un malade à un sujet sain par l'intermédiaire des gouttelettes de Flügge émises lors de la toux. La maladie est très contagieuse puisqu'un malade peut contaminer, en moyenne, 15 à 17 personnes. L'incubation de la maladie, silencieuse, dure de 7 à 15 jours. Elle est suivie d'une période d'une dizaine de jours marquée par une toux sèche, un léger écoulement nasal, un malaise général et une anorexie. La fièvre est généralement absente ou modérée. Durant cette période dite catarrhale, les sécrétions respiratoires sont riches en bordetelles et le malade est donc très contagieux. La toux, qui

survient en général à la fin de cette phase, est caractéristique avec des quintes convulsives et spasmodiques, parfois cyanosantes. On parle de « chant du coq », manifestation clinique qui serait à l'origine du nom de coqueluche. L'accès peut durer 2 à 3 minutes et être entrecoupé de vomissements. Les quintes de toux sont préférentiellement nocturnes, induisant un état de fatigue important de l'enfant malade, et elles peuvent durer jusqu'à la quatrième semaine suivant le début de la phase d'état. La phase de convalescence est annoncée par la diminution du nombre et de l'intensité des quintes. La durée particulièrement longue de cette maladie a ainsi inspiré les Chinois à la nommer « la toux des 100 jours ».

Les nourrissons qui n'ont pas été encore vaccinés sont particulièrement vulnérables et risquent de développer une forme sévère, voire mortelle de la maladie. Les quintes de toux sont atypiques, sans chant du coq, mais avec des apnées transitoires accompagnées de vomissements. Des complications cliniques telles que pneumonie, otite moyenne, hypotension, déshydratation et perte de poids due aux vomissements répétés, et affections neurologiques (convulsions, encéphalopathie) (11, 12) peuvent survenir. Les formes graves peuvent être associées à une hyperlymphocytose sanguine et sont souvent mortelles. Dans plus de 90 % des cas, les enfants de moins de 2 mois dont les manifestations cliniques évoquent une coqueluche sont hospitalisés pour prévenir ou traiter les complications potentielles de la maladie (13). En dépit de ces mesures, la maladie reste en France la première cause de décès par infection bactérienne entre 10 jours et 2 mois de vie (14).

IV. - DIAGNOSTIC DE LA COQUELUCHE

Le diagnostic bactériologique est difficile mais essentiel car il permet une prise en charge précoce des sujets à risque de complications ainsi que le traitement des sujets contagieux, limitant ainsi la dissémination du pathogène dans la communauté. Par ailleurs, un diagnostic correct évite une antibiothérapie injustifiée. Trois méthodes diagnostiques sont actuellement disponibles : (a) l'isolement de la bactérie par culture sur un milieu *ad hoc*, à partir des sécrétions naso-pharyngées ; (b) le dépistage de marqueurs génétiques spécifiques dans ces mêmes produits biologiques, par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ; (c) la mise en évidence, dans le sérum, d'anticorps spécifiques. En France, seules les deux premières approches analytiques sont remboursées par l'Assurance Maladie.

La technique du prélèvement naso-pharyngée est décrite dans une vidéo proposée par le Centre National de Référence (CNR) de la coqueluche (<https://youtu.be/DBrxP7vHM3Y>). L'échantillon biologique peut être maintenu à température ambiante jusqu'à sa culture, au plus deux heures après sa collecte. La sensibilité de cette méthode diagnostique est maximale (60 %) lors de la phase catarrhale. Elle décline rapidement pour atteindre 20 % 15 jours après le début de la toux ou si le malade a suivi un traitement antibiotique. Il faut compter 7 à 10 jours pour obtenir le résultat du diagnostic.

L'analyse de l'ADN bactérien présent dans le produit naso-pharyngé est effectuée, la plupart du temps, par PCR multiplex en temps réel. Cette méthode est beaucoup plus sensible (90 %) que la précédente et sa spécificité est maximale (100 %). Plusieurs régions du génome peuvent être amplifiées, notamment la région promotrice du gène codant la toxine pertussique (spécifique de *B. pertussis*) et des séquences d'insertion répétées. La séquence d'insertion IS481 est présente en de multiples copies dans le génome de *B. pertussis* (mais également chez *B. holmesii* et parfois chez *B. bronchiseptica*), alors que la séquence d'insertion IS1001 est présente chez *B. parapertussis* (et parfois chez *B. bronchiseptica*) (15). Cette méthode diagnostique, très sensible dans les trois premières semaines suivant le début de la toux, a donc l'avantage de pouvoir différencier une infection par *B. pertussis* et *B. parapertussis* et permet ainsi au CNR de la coqueluche et autres bordetelloses de réaliser une surveillance des souches circulant dans notre pays. Le délai de rendu des résultats est de 3 jours.

Le sérodiagnostic de la coqueluche repose sur la détection d'anticorps sériques spécifiques de la toxine pertussique par ELISA. Du fait de la faible fiabilité des tests commercialisés, le sérodiagnostic ne fait plus partie de la stratégie d'identification de la coqueluche en France et n'est donc plus remboursé par l'Assurance Maladie (Rapport du Haut Conseil de la santé publique du 10 juillet 2014).

V. - TRAITEMENT

Si un nourrisson présente une coqueluche, il doit être hospitalisé (systématiquement avant 3 mois) et placé en isolement. Une oxygénothérapie, des perfusions nutritives et une surveillance respiratoire et cardiaque peuvent être nécessaires. Les formes les plus graves nécessitent l'hospitalisation du malade dans un service de réanimation pédiatrique et l'instauration d'une oxygénation extracorporelle et/ou d'une exsanguino-transfusion lors d'hyperleucocytose majeure (16).

L'antibiothérapie a pour objectif de réduire les symptômes et la contagiosité du malade. Elle est indiquée dans les 21 jours qui suivent le début de la toux. L'antibiotique de choix est l'azithromycine (3 jours de traitement) ou la clarithromycine (7 jours de traitement) (17). L'antibioprophylaxie peut être envisagée pour les populations à risque environnant un sujet malade, notamment les nourrissons et les adultes non-vaccinés.

VI. - ÉPIDÉMIOLOGIE

A) L'évolution épidémiologique de la coqueluche

La coqueluche est endémique dans tous les pays malgré une couverture vaccinale importante, plus de 86 % de la population mondiale ayant reçu les 3 doses de vaccin en 2014. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 16 millions de personnes sont affectées par la coque-

luche et qu'environ 195 000 enfants en meurent chaque année. Ces données sont probablement largement sous-estimées, notamment dans les pays en développement où la surveillance de la maladie est assez rare. La majorité des décès survient chez les nourrissons qui n'ont pas été encore vaccinés, ou qui sont trop jeunes pour avoir reçu les trois doses de vaccins nécessaires à l'obtention d'une protection optimale contre la maladie.

Depuis plusieurs années, on observe une résurgence de la coqueluche à travers le monde. En 2012, 48 277 cas de coqueluche (dont 20 mortels) ont été recensés aux États-Unis (18), un tel nombre n'avait pas été enregistré depuis 1955. La même année, au Royaume-Uni, 10 000 cas de coqueluche ont été confirmés, entraînant la mort de 14 enfants (19). La même tendance a été observée dans d'autres pays, tels que les Pays-Bas (20), la Norvège (21), l'Allemagne (22) ou encore l'Australie (23).

En France, une large étude a été réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) grâce au réseau Renacoq regroupant 44 centres hospitaliers pédiatriques de l'hexagone, couvrant environ 30 % des cas d'hospitalisation de nouveau-nés coquelucheux. Entre 1996 et 2012, ce réseau a répertorié 3 318 cas de coqueluche chez des nourrissons (24), dont 2 125 (64 %) avaient moins de 2 mois (24). Trente-trois décès sont survenus parmi ces très jeunes nourrissons, et seulement 4 parmi ceux âgés de 2 à 5 mois.

Selon une enquête de l'InVS rapportée en 2013, dans plus de la moitié des cas, les parents sont responsables de la transmission infantile de *B. pertussis*, et dans un quart des cas, ce sont les frères ou sœurs des nouveau-nés qui contaminent ces derniers. Deux récentes études américaines ont identifié, en revanche, la fratrie comme source majeure de contamination (35 % des cas), les mères, pères et grands-parents n'étant impliqués que dans respectivement 20 %, 10 % et 5 % des cas (25, 26). Ces données sont à relier au changement épidémiologique observé ces dernières années, avec une augmentation du nombre de cas de coqueluche chez les enfants de 7 à 10 ans et chez les adultes, alors que la maladie touchait autrefois (c'est-à-dire préalablement à l'instauration de la vaccination) les nouveau-nés avant tout (27). Bien que le nombre de cas de coqueluche confirmés chez l'adulte reste faible, probablement du fait de la difficulté du diagnostic et d'une méconnaissance du problème, on estime que les adultes présentant peu de symptômes ou étant asymptomatiques constituent un réservoir microbien notable. Lors d'une étude française réalisée en 2002 chez des adultes consultant leur médecin généraliste pour une toux persistant depuis plus de 15 jours, le diagnostic de coqueluche a été établi chez 30 % d'entre eux (28). En moyenne, un adulte sur dix contre huit enfants sur dix serait effectivement diagnostiqué comme étant infecté par *B. pertussis* (29).

B) Comprendre les changements épidémiologiques

Une vigilance renforcée des médecins généralistes ainsi que la disponibilité de tests diagnostiques plus performants (PCR) ont certainement contribué à l'augmen-

tation du nombre de cas de coqueluche détectés chez les adolescents et les adultes. En raison de l'évolution des souches de *B. pertussis* circulant entre les périodes pré- et post-vaccinales (30), l'hypothèse a également été émise que les vaccins actuels pourraient être moins protecteurs contre une infection par des souches mutées. Selon l'OMS, il n'existe toutefois aucune donnée prouvant une telle supposition et des études complémentaires sont nécessaires pour suivre cette évolution (31). La raison principale de la résurgence actuelle de la coqueluche pourrait être liée au changement du protocole de vaccination qui recourt aujourd'hui à un vaccin comprenant des composants bactériens purifiés (vaccin de seconde génération) et non plus au vaccin constitué de bactéries entières et tuées (vaccin de première génération). En effet, de nombreuses études ont montré que l'immunité protectrice induite par le vaccin acellulaire est d'une durée beaucoup plus courte. De plus, sa capacité à protéger contre la transmission interhumaine du pathogène est mise en doute. Ce point sera développé dans le paragraphe suivant.

VII. -VACCINS

Avant l'introduction des vaccins dans les années 50, la coqueluche était la première cause de décès d'origine infectieuse chez les enfants de moins de 14 ans (32). Il a fallu attendre 1966 pour que la vaccination contre la coqueluche (combinée à celle contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite) soit généralisée en France. En 1974, l'OMS a lancé le Programme Élargi de Vaccination (PEV) la rendant accessible à tous les enfants dans le monde : il a ainsi contribué à réduire drastiquement (> 95 %) le nombre de cas de coqueluche à travers le monde. En 2013, la couverture vaccinale, à l'aide de 3 doses de vaccin nécessaires à l'obtention d'une protection optimale, a atteint 90 % dans 129 pays.

Aujourd'hui, deux types de vaccins sont disponibles : les vaccins à germes entiers, dits « cellulaires », et les vaccins « acellulaires », constitués de composants bactériens purifiés. Tous sont associés aux anatoxines diphtérique et tétanique. Certains sont également combinés à d'autres vaccins comme celui contre *Haemophilus influenzae* type B (Hib) ou contre l'hépatite B (HepB).

A) Le vaccin cellulaire

Les premiers essais pour développer un vaccin contre la coqueluche remontent au début du XX^e siècle, peu de temps après la découverte de *B. pertussis* par Bordet et Gengou. Les vaccins cellulaires sont préparés à partir d'une culture de bactéries tuées par la chaleur ou par le formol. Des sels d'aluminium sont utilisés comme adjuvant et ajoutés aux bactéries inactivées. Ce vaccin est administré par voie intramusculaire. Le premier (Vaxicoq®) a été introduit en France en 1959. En 1966, il a été combiné aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (TétraCoq®) et son utilisation a alors été généralisée. Son efficacité contre la coqueluche est estimée à 95 % après

3 injections. Néanmoins, son administration entraîne fréquemment des réactions locales (induration, érythème, douleurs) et de la fièvre. Ces effets secondaires, constatés à un moment où le nombre de cas de coqueluche avaient extrêmement diminué, ont alors conduit à une baisse de l'adhésion de la population à ce vaccin, renforcée par la suspicion qu'il serait à l'origine d'encéphalopathie. Le suivi de plus de deux millions d'enfants a démontré par la suite que l'administration du vaccin cellulaire n'augmentait pas le risque de désordres neurologiques (33). La couverture vaccinale avait entretemps baissé significativement dans de nombreux pays. De manière attendue, de nouvelles épidémies de coqueluche sont alors survenues et ont fait de nombreuses victimes, soulignant, s'il le fallait, l'efficacité des vaccins cellulaires (34). Les vaccins cellulaires contre la coqueluche, qui ne sont plus commercialisés en France, sont aujourd'hui principalement utilisés dans les pays en développement, notamment en raison de leur faible coût.

B) Le vaccin acellulaire

Dès les années 70, les scientifiques ont travaillé au développement d'un vaccin de seconde génération ayant l'avantage d'induire moins d'effets secondaires. Le premier vaccin acellulaire a été mis au point au Japon, par le Dr Yuji Sato. Ces vaccins acellulaires sont depuis les plus utilisés dans les pays à revenus élevés. Ils sont composés de deux à cinq constituants. La toxine pertussique détoxifiée et la FHA sont incluses dans tous les vaccins. À ces deux antigènes peuvent être ajoutés la pertactine (PRN) et les fimbriae de types 2 et 3 (35). Les vaccins acellulaires diffèrent entre eux par : la quantité de chaque antigène, le clone bactérien utilisé pour la production des antigènes, la méthode de leur purification et détoxification ou encore l'adjuvant utilisé.

Les vaccins acellulaires contre la coqueluche ont été introduits en France en 1998. Trois doses sont recommandées pour une protection optimale du nourrisson et sont administrées au deuxième, quatrième et onzième mois de vie. Un rappel de vaccination est ensuite réalisé à l'âge de 6 ans, puis entre 11 et 13 ans. Les calendriers vaccinaux peuvent différer en fonction des pays mais tous débutent à partir de l'âge de 6 semaines, avec un ou deux rappels durant l'enfance. Ces vaccins sont administrés par voie intramusculaire et sont très bien tolérés. Néanmoins, après des rappels répétés, des réactions locales (œdèmes étendus) peuvent être observées (36). Dans ce contexte, des vaccins acellulaires (Adacel® et Boostrix®) dont le contenu en antigènes est moins élevé que dans la formulation pédiatrique ont été développés pour être utilisés lors des rappels chez les adolescents et les adultes.

L'efficacité des vaccins acellulaires contre la coqueluche typique (toux \geq 21 jours) a été analysée lors de trois essais randomisés contrôlés, de grande ampleur et réalisés en double aveugle (37) : celle des vaccins comprenant au moins trois antigènes est supérieure à celle des vaccins contenant seulement deux composants (85 % contre 78 %). Dans de nombreux pays, les souches de *B. pertussis* dont la produc-

tion de pertactine est déficiente (PRN⁻), mais qui sont autant pathogènes que les souches sauvages (PRN⁺) (38), sont de plus en plus fréquemment isolées (38). En France, le premier isolat PRN⁻ a été identifié en 2007 (39), et quatre ans plus tard, 13 % des souches de bacille de Bordet et Gengou collectées par le CNR présentaient ce phénotype (40). Cette même tendance est constatée dans de nombreux autres pays européens et de telles souches représentent aujourd'hui 85 % des isolats australiens et américains (41, 42). Une récente étude menée aux États-Unis a révélé que les personnes vaccinées avec le vaccin acellulaire contre la coqueluche avaient deux à quatre fois plus de risque d'être infectées par une souche de *B. pertussis* PRN⁻ que par une souche sauvage (PRN⁺) (41).

C) La réponse immunitaire vaccinale

L'infection naturelle par *B. pertussis* induit une réponse immunitaire systémique de type Th1, avec notamment la production d'interféron- γ et d'interleukine (IL)-2 par les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ (43). Le rôle des cellules Th17, dans l'immunité protectrice contre la coqueluche, a été démontré chez la souris, mais leur implication chez l'homme doit encore être confirmée (44). Les anticorps dirigés contre les antigènes de *B. pertussis* participent également à la protection contre la maladie (45). De manière similaire à l'infection naturelle, le vaccin cellulaire contre la coqueluche déclenche une réponse de type Th1 chez l'homme et une réponse Th1/Th17 chez la souris et le babouin. Quant au vaccin acellulaire, il conduit à une réponse immunitaire principalement de type Th2, avec production d'IL-4 et d'IL-5 (46), mais également de type Th17 (44).

Il est maintenant bien établi que la protection contre la coqueluche résultant de l'administration du vaccin acellulaire est d'une durée beaucoup plus courte que celle induite par le vaccin cellulaire (47). Aux États-Unis, une étude a montré que les adolescents ayant reçu le même nombre de doses ont six fois plus de risque de contracter la coqueluche avec le vaccin acellulaire plutôt que celui cellulaire (48). Ce risque est réduit significativement si la vaccination primaire est réalisée avec le vaccin cellulaire avant l'âge de 2 ans et si le vaccin acellulaire n'est utilisé que pour les rappels (48-50). Cette diminution rapide de la réponse immunitaire protectrice joue certainement un rôle important dans la recrudescence de la coqueluche chez l'adolescent et le jeune adulte, mais la raison de cette baisse reste encore peu connue. Une étude récente a révélé que des lymphocytes T mémoires spécifiques de *B. pertussis* étaient détectés chez des pré-adolescents plusieurs années après leur dernier rappel vaccinal, mais que l'amplitude et la qualité des réponses contrôlées par les lymphocytes T différaient entre les enfants ayant reçu, lors de leur vaccination primaire, l'un ou l'autre type de vaccin (51).

L'objectif de la vaccination anti-coquelucheuse doit être, non seulement de protéger le vacciné contre la maladie, mais aussi de réduire la circulation de son agent causal dans la population. Le nourrisson, trop jeune pour être

vacciné, est particulièrement susceptible de développer une forme grave de coqueluche, et le cercle familial proche est la principale source contaminante. Pour réduire ce risque, un rappel vaccinal des contacts proches du nourrisson a été instauré dans plusieurs pays (dont la France) depuis une dizaine d'années. Cette stratégie, qualifiée de *cocooning* par les Anglo-saxons, a été appliquée en France dès 2004 et pourtant, près de dix ans plus tard, seulement un couple de parents sur quatre était correctement vacciné contre la coqueluche (52). Des données récentes obtenues chez le babouin ont toutefois démontré que les vaccins acellulaires, bien que protégeant effectivement contre la maladie, sont incapables de prévenir l'infection de ces primates par *B. pertussis*, ni d'empêcher sa transmission inter-individuelle (53). Ces informations expérimentales sont à juxtaposer au constat de l'absence d'une réduction du nombre de cas de coqueluche chez les nourrissons américains de moins de 6 mois, en dépit de la mise en place de la stratégie de *cocooning* (54). Si l'inefficacité des vaccins acellulaires à prévenir la transmission de *B. pertussis* est prouvée de manière irréfutable, la circulation permanente de l'agent pathogène dans la population, alors même que la couverture vaccinale est très élevée, pourrait alors être en grande partie expliquée.

D) Les nouvelles stratégies vaccinales

1) La vaccination maternelle

Plusieurs pays (Belgique, Royaume-Uni, États-Unis, Argentine, etc.) ont mis en place la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse en utilisant les vaccins acellulaires à formulation « adulte », c'est-à-dire contenant des doses réduites d'antigènes. L'objectif est de protéger le nouveau-né contre la coqueluche pendant les premières semaines de vie grâce aux anticorps maternels, et indirectement grâce à un risque réduit pour la mère de contracter la coqueluche pendant cette période. Plusieurs études ont montré que cette vaccination est sûre et bien tolérée pendant la grossesse (55) et des anticorps sont présents dans le sang de cordon et dans le sang du nourrisson avant la primo-vaccination (56). L'efficacité de la vaccination maternelle pour protéger les nouveau-nés contre la coqueluche a été évaluée à 90 % dans une étude conduite en Angleterre (57). Cependant, une interférence des anticorps maternels avec la réponse immunitaire déclenchée par la primo-vaccination des nourrissons a été mise au jour (56, 58), corroborant des résultats obtenus dans un modèle expérimental (59) ; son impact sur l'efficacité de la vaccination des nouveau-nés reste à évaluer.

2) La vaccination néonatale

La vaccination à la naissance avec des vaccins acellulaires monovalents (vaccin uniquement contre la coqueluche) a été évaluée. Les résultats obtenus indiquent qu'ils sont sûrs et bien tolérés, et qu'ils induisent la production d'anticorps dirigés spécifiquement contre *B. pertussis* (60, 61). En

parallèle, une étude a montré que les enfants vaccinés à la naissance avec un vaccin acellulaire contre la coqueluche combiné aux anatoxines diphtériques et tétaniques ont, après les rappels vaccinaux à 2, 4 et 6 mois, une réponse humorale plus faible que les enfants qui n'ont pas été vaccinés à la naissance, et que cet effet se maintenait jusqu'à l'âge de 18 mois (62). D'autres investigations sont nécessaires pour définir l'impact de cette interférence sur la réponse à d'autres vaccins.

3) Le développement de nouveaux vaccins

Plusieurs stratégies sont actuellement explorées pour améliorer les vaccins acellulaires existant, soit en ajoutant de nouveaux antigènes protecteurs, soit en modifiant la formulation, ou encore en changeant l'adjuvant utilisé pour moduler le type de réponse immunitaire induite (35). *B. pertussis* induisant une réponse protectrice de longue durée contre une infection secondaire, mimer l'infection naturelle par une souche dont la virulence est atténuée est une alternative originale. Une telle souche (dénommée BPZE1) a été créée par inactivation des gènes codant la toxine pertussique et la toxine dermonécrotique et par modification du gène codant pour un transporteur membranaire permettant ainsi de réduire drastiquement la quantité de toxine cytotrachéale libérée par la bactérie. Son innocuité a été prouvée dans plusieurs modèles animaux y compris chez des souris immuno-déficientes. Administrée par voie nasale à la souris, elle induit chez cet animal une immunité protectrice à long terme (63, 64). Ce vaccin vivant a été testé chez des adultes volontaires lors d'un essai clinique de phase 1. L'étude a montré l'innocuité de la souche BPZE1 après administration nasale d'une dose de 10^7 bactéries et sa capacité à coloniser le tractus naso-pharyngé et à induire une réponse immunitaire spécifique anti-*B. pertussis* (65, 66). Le développement clinique de ce nouveau vaccin est actuellement en cours.

VIII. - CONCLUSION

La coqueluche est une maladie toujours d'actualité en France et dans le monde. Son incidence dans notre pays est probablement sous-estimée, notamment chez les adolescents et les adultes, malgré la disponibilité de moyens diagnostiques performants. La vigilance des médecins et des pédiatres est plus que jamais nécessaire pour évaluer l'incidence réelle de cette maladie en France. L'information des jeunes couples souhaitant avoir un enfant est particulièrement importante et la vaccination reste encore et toujours la meilleure arme pour prévenir la coqueluche.

Déclaration de conflit d'intérêt : N.M. déclare avoir une activité de consultance et des intérêts financiers dans l'entreprise ILLAD Biotechnologies, LLC. NM a participé à l'essai clinique de phase 1 de BPZE1.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* (Paris) 1906 ; **20** : 731-41.
- (2) Loch C, Coutte L, Mielcarek N. The ins and outs of pertussis toxin. *FEBS J* 2011 ; **278** (23) : 4668-82.
- (3) Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Lorenz C, Rost R, Christenson PD, *et al.* Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella parapertussis* compared with illness caused by *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; **13** (4) : 306-9.
- (4) Koepke R, Bartholomew ML, Eickhoff JC, Aylee RA, Rodd D, Kuennen J, *et al.* Widespread *Bordetella parapertussis* infections-Wisconsin, 2011-2012: clinical and epidemiologic features and antibiotic use for treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 2015 ; **61** (9) : 1421-31.
- (5) Pittet LF, Emonet S, Schrenzel J, Siegrist CA, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: an under-recognised *Bordetella* species. *Lancet Infect Dis* 2014 ; **14** (6) : 510-9.
- (6) Bottero D, Griffith MM, Lara C, Flores D, Pianciola L, Gaillard ME, *et al.* *Bordetella holmesii* in children suspected of pertussis in Argentina. *Epidemiol Infect* 2013 ; **141** (4) : 714-7.
- (7) Abouanaser SF, Srigley JA, Nguyen T, Dale SE, Johnstone J, Wilcox L, *et al.* *Bordetella holmesii*, an emerging cause of septic arthritis. *J Clin Microbiol* 2013 ; **51** (4) : 1313-5.
- (8) Couturier AP, Dahl K. *Bordetella holmesii* endocarditis: case report and review of literature. *Pediatr Infect Dis J* 2014 ; **33** (6) : 661-4.
- (9) Humphrey JM, Lacaillie SN, Patel K, Thompson E, Tulumba S, Healey JH, *et al.* Prosthetic-joint-associated *Bordetella holmesii* infection. *Open Forum Infect Dis* 2015 ; **2** (4) : ofv169.
- (10) Wernli D, Emonet S, Schrenzel J, Harbarth S. Evaluation of eight cases of confirmed *Bordetella bronchiseptica* infection and colonization over a 15-year period. *Clin Microbiol Infect* 2011 ; **17** (2) : 201-3.
- (11) Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997 ; **100** (6) : e10.
- (12) Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr* 2000 ; **159** (12) : 898-900.
- (13) Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis* and other species. In: Principles and practice of pediatric infectious diseases, 2nd ed. S. Long, L. Pickering & C. Prober (Eds), *Churchill Livingstone*, Philadelphia; 2003 : 880-8.
- (14) Floret D. Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units. *Arch Pediatr* 2001 ; **8** (Suppl 4) : 705s-11s.
- (15) Koidl C, Bozic M, Burmeister A, Hess M, Marth E, Kessler HH. Detection and differentiation of *Bordetella* spp. by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2007 ; **45** (2) : 347-50.
- (16) Chantreuil J, Fakhri N, Labarthe F, Saliba E, Favrais G. Coqueluche maligne et exsanguino-transfusion. *Arch Pediatr* 2015 ; **22** (1) : 84-7.
- (17) Floret D. Quel traitement pour la coqueluche ? *Méd Théor / Pédiat* 2006 ; **9** (3) : 170-4.
- (18) Centers for Disease Control and Prevention. 2012 pertussis surveillance report: <http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertussis-surr-report-2012.pdf>
- (19) Public Health England. Pertussis: guidance, data and analysis 2015: <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-laboratory-confirmed-cases-reported-in-england-2015>
- (20) van der Maas NA, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GA, Spaendonck MA, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013 ; **31** (41) : 4541-7.
- (21) Lavine JS, Bjørnstad ON, de Blasio BF, Storsaeter J. Short lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine. *Vaccine* 2012 ; **30** (3) : 544-51.
- (22) Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, *et al.* The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect Dis* 2009 ; **9** : 22.
- (23) Dey A, Knox S, Wang H, Beard FH, McIntyre PB. Summary of national surveillance data on vaccine preventable diseases in Australia, 2008-2011. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2016 ; **40** (Suppl) : S1-70.
- (24) Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Guiso N, 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. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; **34** (8) : 814-20.
- (25) Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, *et al.* Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 2015 ; **136** (4) : 635-41.
- (26) Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013 ; **31** (4) : 618-25.
- (27) Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). 2014 <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>
- (28) Gilbert S, Njamkepo E, Du Châtelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, *et al.* Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002 ; **186** (3) : 415-8.
- (29) Sanstead E, Kenyon C, Rowley S, Enns E, Miller C, Ehresmann K, Kulasingam S. Understanding trends in pertussis incidence: an agent-based model approach. *Am J Public Health* 2015 ; **105** (9) : e42-7.
- (30) Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001 ; **7** (3 Suppl) : 526-8.
- (31) World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. *WER* 2015 ; **35** : 433-60.
- (32) Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997 ; **16** (4 Suppl) : S85-9.
- (33) Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, *et al.* Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; **25** (9) : 768-73.
- (34) Storsaeter J, Wolter J, Loch C. Pertussis vaccines. In: *Bordetella Molecular Microbiology*. C Loch (ed.), *Horizon Scientific Press*, Poole ; 2007 : 245-88.
- (35) Loch C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012 ; **66** (2) : 121-33.
- (36) Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003 ; **14** (3) : 196-8.
- (37) Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; **9** : CD001478.
- (38) Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis* 2013 ; **19** (3) : 471-4.
- (39) Bouchez V, Brun D, Cantinelli T, Dore G, Njamkepo E, Guiso N. First report and detailed characterization of *B. pertussis* isolates not expressing pertussis toxin or pertactin. *Vaccine* 2009 ; **27** (43) : 6034-41.
- (40) Hegerle N, Paris AS, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guillot S, *et al.* Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetella* not expressing pertactin. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; **18** (9) : E340-6.
- (41) Lam C, Octavia S, Ricafort L, Sintchenko V, Gilbert GL, Wood N, *et al.* Rapid increase in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Australia. *Emerg Infect Dis* 2014 ; **20** (4) : 626-33.
- (42) Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, *et al.* Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis* 2015 ; **60** (2) : 223-7.
- (43) Mascart F, Verscheure V, Malfroot A, Hainaut M, Piérard D, Temerman S, *et al.* *Bordetella pertussis* infection in 2-month-old infants promotes type 1 T cell responses. *J Immunol* 2003 ; **170** (3) : 1504-9.
- (44) Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, Allen AC, Walsh K, Misiak A, *et al.* Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to *Bordetella pertussis*: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine. *PLoS Pathog* 2013 ; **9** (4) : e1003264.
- (45) Mills KH, Ryan M, Ryan E, Mahon BP. A murine model in which protection correlates with pertussis vaccine efficacy in children reveals complementary roles for humoral and cell-mediated immunity in protection against *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1998 ; **66** (2) : 594-602.
- (46) Ausiello CM, Urbani F, la Sala A, Lande R, Cassone A. Vaccine- and antigen-dependent type 1 and type 2 cytokine induction after primary vaccination of infants with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Infect Immun* 1997 ; **65** (6) : 2168-74.

- (47) Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis* 2012 ; **54** (2) : 1730-35.
- (48) Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics* 2013 ; **131** (6) : e1716-22.
- (49) Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA* 2012 ; **308** (5) : 454-6.
- (50) Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis* 2013 ; **56** (9) : 1248-54.
- (51) Smits K, Pottier G, Smet J, Dirix V, Vermeulen F, De Schutter I, *et al.* Different T cell memory in pre-adolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination. *Vaccine* 2013 ; **32** (1) : 111-8.
- (52) Cohen R, Gaudelus J, Denis F, Stahl JP, Chevaillier O, Pujol P, *et al.* Pertussis vaccination coverage among French parents of infants after 10 years of cocoon strategy. *Méd Mal Infect* 2016 ; **46** (sous presse).
- (53) Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; **111** (2) : 787-92.
- (54) Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; **34** (1) : 22-6.
- (55) Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway AL, *et al.* Maternal Tdap vaccination: coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013. *Vaccine* 2016 ; **34** (7) : 968-73.
- (56) Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, *et al.* Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine* 2016 ; **34** : (sous presse).
- (57) Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014 ; **384** (9953) : 1521-8.
- (58) Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, *et al.* Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* 2015 ; **61** (11) : 1637-44.
- (59) Feunou PF, Mielcarek N, Loch C. Reciprocal interference of maternal and infant immunization in protection against pertussis. *Vaccine* 2016 ; **34** (8) : 1062-9.
- (60) Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F, *et al.* Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003 ; **111** (5) : 1042-5.
- (61) Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, *et al.* Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008 ; **152** (5) : 655-60.
- (62) Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008 ; **153** (3) : 327-32.
- (63) Mielcarek N, Debré AS, Raze D, Bertout J, Rouanet C, Younes AB, *et al.* Live attenuated *B. pertussis* as a single-dose nasal vaccine against whooping cough. *PLoS Pathog* 2006 ; **2** (7) : e65.
- (64) Feunou PF, Kammoun H, Debré AS, Mielcarek N, Loch C. Long-term immunity against pertussis induced by a single nasal administration of live attenuated *B. pertussis* BPZE1. *Vaccine* 2010 ; **28** (43) : 7047-53.
- (65) Thorstenson R, Trollfors B, Al-Tawil N, Jahnmatz M, Bergström J, Ljungman M, *et al.* A phase I clinical study of a live attenuated *Bordetella pertussis* vaccine-BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS One* 2014 ; **9** (1) : e83449.
- (66) Jahnmatz M, Amu S, Ljungman M, Wehlin L, Chiodi F, Mielcarek N, *et al.* B-cell responses after intranasal vaccination with the novel attenuated *Bordetella pertussis* vaccine strain BPZE1 in a randomized phase I clinical trial. *Vaccine* 2014 ; **32** (27) : 3350-6.