

**DIPLOME  
INTER-UNIVERSITAIRE INTERNATIONAL  
DE VACCINOLOGIE**



ANNEE 2015

N° 408

**COQUELUCHE DU NOURRISSON : EPIDEMIOLOGIE  
ET STRATEGIES DE PREVENTION PAR LA  
VACCINATION**

MEMOIRE SOUTENU ET PRESENTE PAR

**Dr OURO-BAGNA TCHAGBELE**

**Le 06 novembre 2015**

**MEMBRES DU JURY**

**PRESIDENT: Pr Cheikh Saad Bouh Boye**

**MEMBRES: Pr Alioune Dieye**

***Pr Ousmane Ndiaye***

**DIRECTEUR DE MEMOIRE: Pr Ousmane Ndiaye**

## SOMMAIRE

<b>PREMIERE PARTIE</b> .....	<b>5</b>
I. INTRODUCTION .....	6
II. EPIDEMIOLOGIE.....	7
2.1. <i>Epidémiologie dans les pays industrialisés</i> .....	7
2.2. <i>Epidémiologie en Afrique en dehors du Sénégal</i> .....	7
2.3. <i>Epidémiologie au Sénégal</i> .....	8
2.4. <i>Age</i> .....	8
2.5. <i>Germes responsables</i> .....	8
III. RAPPELS BACTERIOLOGIQUES .....	8
3.1- <i>Famille</i> .....	8
3.2- <i>Microbiologie</i> .....	9
3.3- <i>Hôte-Habitat</i> .....	9
3.4- <i>Physiopathologie et transmission</i> .....	9
3.5- <i>Immunité antioquelucheuse</i> .....	10
IV. SIGNES .....	10
4.1- <i>Type de description : la forme de l'enfant non vacciné</i> .....	10
4.1.1- <i>Signes Cliniques</i> .....	10
4.2- <i>Formes cliniques</i> .....	11
4.3- <i>Signes biologiques</i> .....	11
4.3.1- <i>Tests bactériologiques</i> .....	11
4.3.2- <i>Tests biologiques d'orientation</i> .....	13
4.3.3- <i>Radiographie du thorax</i> .....	13
V. DIAGNOSTIC .....	13
5.1- <i>Diagnostic positif</i> .....	13
5.2- <i>Diagnostic différentiel</i> .....	14
5.3- <i>Diagnostic étiologique</i> .....	14
5.4- <i>Diagnostic de retentissement</i> .....	14
VI. TRAITEMENT.....	15
6.1- <i>Curatif</i> .....	15

6.1.1- Buts.....	15
6.1.2- Moyens .....	15
6.1.3- Indications .....	16
6.2- Préventif.....	17
6.2.1- Buts.....	17
6.2.2- Moyens .....	17
6.2.3- Indications et modalités de vaccinations .....	20
<b>DEUXIEME PARTIE .....</b>	<b>22</b>
<b>II. RESULTATS .....</b>	<b>23</b>
2.1. <i>Efficacité des différents vaccins contre les formes sévères de coqueluche ....</i>	23
2.2. <i>Efficacités des différents vaccins par rapport à la résurgence de la coqueluche .....</i>	23
2.3. <i>Efficacité des différents vaccins par rapport à la durée de l'immunité.....</i>	24
2.4. <i>Innocuité des différents vaccins .....</i>	24
<b>III. COMMENTAIRES .....</b>	<b>24</b>
<b>III. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>26</b>
<b>IV. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>27</b>

## **LISTE DE TABLEAUX**

Tableau I : Antibiotiques utilisables en prophylaxie de la coqueluche ..... 16

Tableau II : composition du vaccin acellulaire dans les différents vaccins combinés . 18

## **LISTE DE FIGURES**

Figure 1: Période optimal des tests de diagnostic ..... 13

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ADN</b>	:	Acide desoxyribonucléique
<b>ADP</b>	:	Adénosine diphosphate
<b>AMP</b>	:	Adénosine monophosphate
<b>B</b>	:	Bordetella
<b>CPAP</b>	:	Continuous Positive Airway Pressure (ventilation en pression positive continue)
<b>DTC</b>	:	Vaccin Diphtérie-Tétanos-Coqueluche
<b>DTCa</b>	:	Vaccin Diphtérie-Tétanos-avec composante acellulaire du vaccin anticoquelucheux
<b>DTCe</b>	:	Vaccin Diphtérie-Tétanos-avec composante à germe entier du vaccin anticoquelucheux
<b>FHA</b>	:	hémagglutinine filamenteuse
<b>FIM</b>	:	les agglutinogènes
<b>Hib</b>	:	Hémophilus influenzae type b
<b>OMS</b>	:	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCR</b>	:	Polymerase Chain reaction
<b>PFC</b>	:	Plasma frais congelé
<b>PTX</b>	:	Toxine pertussique
<b>SAGE</b>	:	Strategic Advisory Group of Experts
<b>SDRA</b>	:	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
<b>SSI</b>	:	Sérum salé isotonique
<b>VIH</b>	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# PREMIERE PARTIE

## I. INTRODUCTION

La coqueluche encore appelé la toux des 100 jours est une maladie causée par une bactérie appelée *Bordetella Pertussis* ou bacille de Bordet-Gengou. Chaque année, près de 50 millions de cas de coqueluche sont rapportés causant 195 000 décès d'enfants de moins de 5 ans dans le monde [1, 2]. C'est un véritable problème de santé publique dans le monde justifiant des mesures adéquates et adaptées.

La coqueluche est une maladie infantile et touche particulièrement les nourrissons de moins d'un an. Les formes les plus sévères surviennent chez les nourrissons de moins de 3 mois. Les adolescents et les adultes mal vaccinés sont les principales sources de contamination des nouveau-nés et des jeunes nourrissons trop jeunes pour être complètement vaccinés [3].

Dans les pays développés, l'existence des moyens de surveillances efficaces permettent de connaître l'incidence de la maladie avec un seuil au-delà duquel une alerte épidémiologique est donnée. Par exemple, en France jusqu'en 2001, la coqueluche est connue comme la première cause de mortalité infectieuse bactérienne de l'enfant de 10 j à 2 mois car c'est essentiellement dans cette tranche d'âge que survient la coqueluche maligne [4].

Dans les pays en voie de développement, l'absence des sites de surveillance corrélée à l'inexistence des moyens rapides de diagnostic et le retard de consultation constituent une barrière importante dans la surveillance épidémiologique de la coqueluche qui reste d'ailleurs peu connu. L'absence des sites sentinelles de surveillance entrave la mise en œuvre des ripostes adaptées à l'ampleur de l'épidémie lorsqu'elle s'installe.

Ainsi nous avons réalisé ce travail dans le but de rappeler l'intérêt de la cette pathologie qui tend à être oublié mais aussi d'apporter les différentes stratégies actuellement disponibles en matière de diagnostic clinique et biologique, de traitement curatif et surtout de traitement préventif.

## **II. EPIDEMIOLOGIE**

### **2.1. Epidémiologie dans les pays industrialisés**

La prévalence de la coqueluche dans les pays est connue grâce à l'existence des systèmes de surveillance efficaces.

Aux Etats Unis, malgré la présence et l'efficacité du programme élargi de vaccination, la coqueluche reste toujours présente avec des pics tous les 3 à 5 ans. En 2014, dans l'Etat de Californie, l'incidence de la maladie a atteint des chiffres record avec un taux de 174,6 pour 100 000 nourrissons de moins de 12 mois. Les nourrissons de moins de 4 mois représentaient 62% des cas hospitalisés, ce chiffre passe à 79% si l'on considère les nourrissons de moins de 12 mois [5].

En 2007, en Bulgarie et en Ukraine, l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 12 mois est respectivement de 89,3 et de 64,7 pour 100 000 nourrissons [6].

En 1999-2000, en France, la coqueluche est la troisième cause de décès par infection bactérienne communautaire dans les services de réanimation pédiatrique chez les nourrissons de 4-8 semaines [4].

### **2.2. Epidémiologie en Afrique en dehors du Sénégal**

En Afrique, l'absence des systèmes de surveillance ne permet pas d'avoir les incidences de la coqueluche dans la population et particulièrement chez les nourrissons. Cependant, il existe des données hospitalières dans la littérature qui permettent d'apprécier l'incidence de cette maladie chez les enfants présentant une toux orientant vers la coqueluche.

Au Niger, l'incidence hospitalière à l'hôpital national de Niamey est de 11,2% chez les 342 enfants présentant des symptômes respiratoires. Les enfants de moins de 12 mois représentaient 67,6% des nourrissons atteints par la maladie [7].

En Tunisie, une étude auprès de 599 nourrissons de moins de 12 mois ayant bénéficié des tests spécifiques a révélé que 21% avaient un test positif à la coqueluche [8].



### 2.3. Epidémiologie au Sénégal

Au Sénégal, entre 1983 et 2000, 8629 cas de coqueluche ont été enregistrés à Niakhar comprenant 30 villages (à 150 km environs de Dakar) dont 9 % étaient des nourrissons de moins d'un an. Parmi ces nourrissons, 73% n'étaient pas vaccinés [9].

### 2.4. Age

Tous les nourrissons peuvent être touchés par la coqueluche. Cependant, la maladie est d'autant plus sévère que l'enfant est jeune. Les nouveau-nés et les jeunes nourrissons sont ceux qui présentent les formes sévères et la plus forte mortalité.

En Californie en 2014, 33% des 275 enfants de moins de 12 mois hospitalisés avaient bénéficié des soins intensifs [5].

En France, la moyenne d'âge des décès liés à la forme maligne de la coqueluche dans les services de réanimation pédiatrique est de 6 semaines avec des extrêmes de 4 à 8 semaines [4].

### 2.5. Germes responsables

Le principal germe en cause connu est le *Bordetella Pertussis*. Cependant, de plus en plus d'autres espèces de *Bordetella* comme *B parapertussis*, *B holmesii* sont responsables et retrouvés lors des épidémies ou dans certaines études hospitalières [5, 7, 8].

## III. RAPPELS BACTERIOLOGIQUES

### 3.1- Famille

La bactérie appartient à la famille des *Alcaligenaceae*. Les *Bordetella* sont de petits bacilles à Gram négatif, aérobies stricts qui comprennent dix espèces : d'une part, *B pertussis* qui est responsable de la coqueluche, d'autre part, *B parapertussis* bovine et humaine, *B. brochiseptica*, *B Avium*, *B hinzii*, *B holmesii*, *B trematum*, *B petri* et *B ansorpii* qui sont habituellement sans pouvoir pathogène pour l'homme. Cependant, *B parapertussis*, *B holmesii* sont depuis lors incriminés dans la survenue de la coqueluche [7, 8, 10].

### 3.2- Microbiologie

Les espèces du genre *Bordetella* sont des coccobacilles gram négatif qui poussent sur des milieux aérobies à des températures optimal entre 35 et 37 degré Celsius. La différence entre les espèces est basée sur les traits phénotypiques tels que les caractéristiques de croissance et les réactions biochimiques (mobilité, production d'uréase, les réactions à l'oxydase et au catalase).

*B. pertussis* est immobile, oxydase-positif, catalase-positif avec une exigence fastidieuse pour sa culture en milieu aérobie

### 3.3- Hôte-Habitat

Découvert par BORDET et GENGOU en 1900, *B. pertussis* est un parasite strict de l'espèce humaine. Actuellement d'autres espèces notamment *B. parapertussis* et *B. holmesii* sont retrouvés chez les nourrissons présentant des symptômes de la coqueluche [7, 8, 10].

### 3.4- Physiopathologie et transmission

La transmission se fait directement d'individu à individu par voie aérienne. Les malades sont les sources principales de contamination mais il peut y avoir des porteurs sains. Le plus souvent, il s'agit des adolescents ou des adultes mal vaccinés qui, souffrant des formes bénignes de la maladie, transmettent la maladie aux nouveau-nés et jeunes nourrissons non suffisamment immunisés car trop jeunes pour être complètement vaccinés.

Deux substances jouent un rôle important dans la physiopathologie :

- La toxine pertussique qui permet la fixation (rôle d'adhésine) aux cellules ciliées de l'arbre respiratoire et provoque la transformation de l'ADP en AMP cyclique (rôle de la toxine), ce qui entraîne une hypersécrétion de mucine et la mort cellulaire.
- L'adénylate cyclase qui renforce l'action de la toxine pertussique.

Après pénétration par voie aérienne, *B. pertussis* adhère à la surface de l'épithélium trachéobronchique et s'y multiplie rapidement. Il n'y a pas de diffusion sanguine. La lyse bactérienne libère « une toxine » qui irrite les cellules superficielles (catarrhe) et provoque la lymphocytose. Plus tardivement il y a nécrose de l'épithélium avec infiltration de polynucléaires, inflammation péribronchique et pneumonie interstitielle. La surinfection secondaire par *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae* peut conduire à la pneumonie. L'obstruction des petites bronches par des bouchons muqueux est responsable d'atélectasie.

### **3.5- Immunité anticoquelucheuse**

L'immunité contre *B pertussis* après une infection naturelle ou une vaccination dure en moyenne 6 à 10 ans et comme l'immunité diminue, une réinfection est possible : c'est ce qui se passe avec les formes bénignes de l'adolescent et de l'adulte.

Les nouveau-nés et les jeunes nourrissons sont particulièrement vulnérables pour deux raisons parce que la vaccination commence autour de 2 mois et ensuite parce que les immunoglobulines maternelles ne traversent pas la barrière placentaire.

L'émergence d'autres souches dans la survenue de la coqueluche peut faussement donner une impression d'échec de la vaccination parce qu'il n'y a pas la preuve jusqu'à ce jour d'une immunité croisée.

## **IV. SIGNES**

### **4.1- Type de description : la forme de l'enfant non vacciné**

#### **4.1.1- Signes Cliniques**

- Incubation : elle dure en moyenne 10 jours avec des extrêmes de 7 et 21 jours. Elle est silencieuse.
- Phase d'invasion ou la phase catarrhale : elle dure 10 jours et est marquée par une rhinite, toux sèche d'allure banale. Le malade est très contagieux pendant cette période.
- Phase d'état ou phase des quintes dure 2-4 semaines. Elle est caractérisée par des épisodes de toux spasmodiques suivies d'apnée avec une reprise inspiratoire

bruyante donnant le classique aspect en « chant du coq ». Ces épisodes qui fatiguent considérablement le malade, peuvent être associés à des vomissements, de la cyanose et des convulsions.

- Phase de convalescence : elle peut durer de plusieurs semaines à plusieurs mois. La toux diminue en durée et en intensité et ne survient pour la plupart du temps qu'en cas de facteurs favorisants.

## **4.2- Formes cliniques**

Il s'agit des formes atypiques atténuées marquées par une toux persistante qui dure plus d'une semaine. Il s'agit d'une toux à recrudescence nocturne et insomnante. C'est souvent la forme des adolescents ou des adultes qui n'ont pas bénéficié des rappels et qui constituent une source de contagie important pour les nouveau-nés et les jeunes nourrissons.

## **4.3- Signes biologiques**

### **4.3.1- Tests bactériologiques**

Plusieurs types de tests de laboratoire sont couramment utilisés dans le diagnostic de *B pertussis*. La culture est considérée comme la méthode de référence, car elle est la seule méthode spécifique pour l'identification de la bactérie à 100%. D'autres tests comme la polymérase chain reaction (PCR) et la sérologie peuvent être effectués.

#### **➤ Culture**

Puisque la culture a une excellente spécificité, elle est particulièrement utile pour confirmer le diagnostic de la coqueluche lorsqu'une épidémie est suspectée. Beaucoup d'autres germes à tropisme respiratoire ont des symptômes similaires à la coqueluche et la co-infection est souvent possible. Les prélèvements consistent en mucosités bronchiques émises au moment de la toux et qui sont recueillies directement sur le milieu de culture devant la bouche du malade, en écouvillonnage nasal ou en aspiration des mucosités bronchiques. La culture se fait sur milieu de BORDET- GENGOU et les colonies isolées sont identifiées par agglutination sur lame. Pendant les 2 premières semaines de la maladie, les bactéries présentes dans le nasopharynx sont encore viables.

Après les 2 premières semaines, la sensibilité est réduite et le risque de faux- négatifs augmente (figure 1).

### ➤ **PCR**

Il est plus intéressant pour les professionnels de santé de l'utiliser dans le diagnostic de la coqueluche.

Le PCR est un test rapide et a une excellente sensibilité. Cependant la spécificité du PCR est variable et donc il faudra confirmer au moins un cas suspect par la culture des prélèvements nasopharyngés à chaque fois qu'il y a suspicion d'une épidémie de coqueluche. Les résultats doivent être interprétés en tenant compte des symptômes cliniques et des données épidémiologiques.

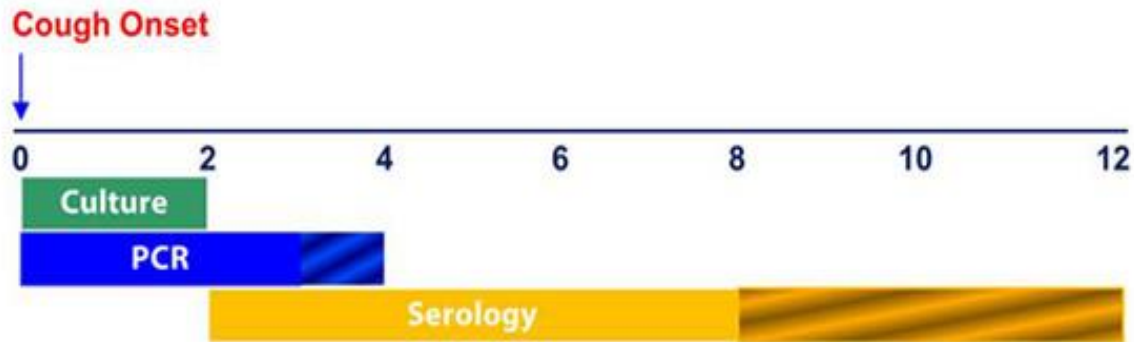
Le PCR se fait à partir de spécimens nasopharyngés prélevés à 0-3 semaines après le début de la toux, mais peut fournir des résultats précis pour un maximum de 4 semaines (figure 2). Après la quatrième semaine, la quantité d'ADN bactérienne diminue rapidement, ce qui augmente le risque d'obtenir des résultats faussement négatifs. Les PCR qui comprennent plusieurs séquences d'ADN permettent d'identifier les différentes espèces de *Bordetella*.

La grande sensibilité de la PCR augmente le risque de faux-positif.

### ➤ **La sérologie**

Il existe plusieurs tests sérologiques commercialisés. Généralement, les tests sérologiques sont plus utiles pour le diagnostic dans les deuxième et troisième phases de la maladie. Le moment optimal pour les prélèvements est de 2 à 8 semaines après le début de la toux car c'est à cette période que les titres d'anticorps sont à leur plus haut niveau. Toutefois, la sérologie peut être effectuée sur les échantillons prélevés jusqu'à 12 semaines après l'apparition de la toux (figure 1).

# Optimal Timing for Diagnostic Testing (weeks)



**Figure 1: Période optimal des tests de diagnostic [11]**

## 4.3.2- Tests biologiques d'orientation

L'hémogramme montre une lymphocytose pouvant atteindre 16 à 30 000 lymphocytes.

## 4.3.3- Radiographie du thorax

Elle peut souvent retrouver une atelectasie en rapport avec une obstruction des petites bronches par du bouchon muqueux.

## V. DIAGNOSTIC

### 5.1- Diagnostic positif

Il repose sur les éléments de la clinique, avec la présence d'une toux spasmodique avec reprise inspiratoire en « chant de coq » avec des tests de laboratoire positifs.

En pratique, le diagnostic est clinique (quintes + lymphocytose) et épidémiologique (notion de contagé).

La définition des cas pour la surveillance sentinelle, c'est une toux qui dure au moins depuis 2 semaines avec des épisodes paroxystiques, une reprise inspiratoire avec ou sans des vomissements sans d'autres causes apparente.

## 5.2- Diagnostic différentiel

Le diagnostic de la forme classique est facile à reconnaître. Cependant, les formes atypiques peuvent faire discuter les pathologies suivantes :

- Une crise d'asthme modérée mal traitée: la toux a recrudescence nocturne non fébrile. La présence de sibilants chez un sujet asthmatique connu permet d'écarter le diagnostic. Ce diagnostic est difficile si c'est une crise inaugurale chez le nourrisson
- Une rhinopharyngite virale : le prélèvement de laboratoire permet de faire le diagnostic. Le diagnostic est souvent difficile dans notre contexte d'exercice d'où l'intérêt de la création d'une cellule de surveillance de la coqueluche pour avoir des données épidémiologiques.
- Infections pulmonaires graves à d'autres germes (*Streptocoque pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*)
- Les autres causes de syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA)

## 5.3- Diagnostic étiologique

- Terrain : nouveau-né et nourrisson particulièrement exposés à la forme grave
- Voie de transmission : La transmission se fait directement d'individu à individu par voie aérienne.
- Germes en cause : il s'agit principalement de *B pertussis* mais aussi de *B parapertussis* et de *B homesii*.

## 5.4- Diagnostic de retentissement

- troubles de la ventilation
- choc hémodynamique
- Surinfection

## **VI. TRAITEMENT**

### **6.1- Curatif**

L'utilité des antibiotiques pour traiter la coqueluche est controversée. Ce traitement ne permet de faire régresser les symptômes mais réduit leur durée et leur sévérité [12]

#### **6.1.1- Buts**

- Soulager le patient
- Prévenir les complications
- Traiter la cause

#### **6.1.2- Moyens**

- **Réanimation**
  - Abord veineux de bon calibre
  - Remplissage vasculaire avec du sérum salé isotonique (SSI) ou du plasma frais congelé (PFC)
  - Oxygénation : par continuous positive airway pressure (CPAP) ou aux lunettes
  - Ventilation artificielle
  - Sonde nasogastrique
- **Moyens médicamenteux**

Il s'agit essentiellement des antibiotiques en particulier les macrolides qui sont utilisés pour le traitement selon les recommandations de 2004 [13].



**Tableau I : Antibiotiques utilisables en prophylaxie de la coqueluche [13]**

	Age	Posologie	Durée traitement (jours)
<b>Erythromycine</b>	Chez le nourrisson	30-50mg/kg/j en 2-3 doses	14
<b>Josamycine</b>	Chez le nourrisson	50mg/kg en 2 doses	14
<b>Clarithromycine</b>	Chez le nourrisson	20mg/kg/j en 2 doses	7
<b>Azithromycine</b>	Dès la naissance	10mg/kg en une dose	5
<b>Deuxième intention</b>			
<b>Cotrimoxasole</b>	Dès 2 mois de vie	8mg/kg/j en 2 doses	14

➤ **Moyens adjuvants**

- Alimentation
- Antipyrétiques
- Antiémétiques
- Kinésithérapie respiratoire

**6.1.3- Indications**

L'isolement de malade est primordial dès la suspicion de la coqueluche.

➤ **Formes sévères :**

- Hospitalisation
- isolement du malade
- Mesures de réanimation
- Antibiotiques en fonction de l'état clinique
- Vaccination des personnes exposées (adolescents, personnes âgées)

➤ **Formes modérées et légères**

- Traitement à domicile
- Macrolides
- Vaccination des personnes exposées (adolescents, personnes âgées)

## **6.2- Préventif**

### **6.2.1- Buts**

- Protéger la population à risque
- Eviter la réinfection
- Eviter les épidémies

### **6.2.2- Moyens**

Les moyens sont essentiellement constitués de la vaccination. Il existe deux types de vaccin : le vaccin à germe entier et le vaccin acellulaire.

➤ **Le vaccin à germe entier**

- Les vaccins à germe entier sont préparés à partir de cultures normalisées de quelques souches de *B. pertussis*, qui sont ensuite tuées
- Tous les vaccins à germe entier contiennent des sels d'aluminium comme adjuvants et certains contiennent également du thiomersal ou d'autres conservateurs dans les présentations multidoses
- Les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux à germe entier ne doivent pas être congelés mais conservés entre 2 °C et 8 °C
- La vaccination par les vaccins entiers est fréquemment (1 pour 2 à 10 injections) associée à une rougeur et une tuméfaction locale, une induration, de la fièvre et une agitation. Des pleurs prolongés et des convulsions fébriles surviennent moins d'une fois sur 100 et des épisodes hypotoniques-hyporéactifs moins d'une fois sur 1000 à 2000. A ce jour, rien ne permet de penser que les vaccins anticoquelucheux entiers puissent provoquer des lésions cérébrales ou un quelconque trouble neurologique grave. Les réactions locales ont tendance à

augmenter avec l'âge et le nombre d'injections reçues ; les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux entier ne sont pas recommandés chez l'adolescent et l'adulte

➤ **Le vaccin acellulaire**

- Les vaccins anticoquelucheux acellulaires contiennent 1 à 5 des constituants bactériens suivants : toxine coquelucheuse (PTX), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine, fimbriae de types 2 et 3, adénylate cyclase, cytotoxine trachéale, lipooligosaccharide et endotoxine de *B. pertussis*. Le rôle exact joué par chacun des différents antigènes dans la protection n'est pas clairement établi. Les vaccins acellulaires actuels diffèrent les uns des autres pour ce qui est du nombre des constituants antigéniques, du choix du clone bactérien utilisé pour la production primaire d'antigènes, de la purification et de la détoxification, des adjuvants et des conservateurs comme le thiomersal (tableau II).

**Tableau II : composition du vaccin acellulaire dans les différents vaccins combinés [14]**

	<b>Infanrix® Tetra® Infanrix® Quinta® Infanrix Hexa®</b>	<b>Tetravac® acellulaire® Pentavac®</b>	<b>Repevax®</b>	<b>Boostrixtetra®</b>
<b>Toxine pertussique</b>	25 µg	25 µg	2,5 µg	8 µg
<b>FHA</b>	25 µg	25 µg	5 µg	8 µg
<b>Protéine de membrane externe 69 kd ou Pertactine</b>	8 µg		3 µg	2.5 µg
<b>FIM (agglutinogènes)</b>			5 µg	

- Les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire ne doivent pas être congelés mais conservés entre 2 °C et 8 °C
- Les vaccins anticoquelucheux acellulaires sont moins réactogéniques que les vaccins à germes entiers et la fréquence des manifestations indésirables à la suite de la primo-vaccination par le vaccin acellulaire est comparable à celle observée dans les groupes de contrôle, quel que soit le nombre de constituant. Après la première série d'injections, les réactions locales ont tendance à être plus fréquentes et plus graves lors de chacune des doses successives. Après l'injection de doses de rappel contenant le vaccin acellulaire, une tuméfaction transitoire, bénigne et non douloureuse, s'étendant parfois à l'ensemble du membre, se produit chez 2 % à 6 % des enfants. Elle disparaît toujours spontanément sans laisser de séquelles. Pour diminuer la réactogénicité des rappels chez l'adolescent et l'adulte, on a mis au point des vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire ayant des concentrations antigéniques réduites

➤ **Vaccins anticoquelucheux combinés**

- **Le vaccin à germe entier** : il est combiné aux vaccins antidiphtérique et antitétanique sous forme de DTC.
- **Le vaccin acellulaire** : Les vaccins acellulaires disponibles en France par exemple sous forme combinée [14] :
  - aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé, Hib et hépatite B sous forme d'Infanrix Hexa® ;
  - aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé, Hib sous forme d'Infanrix Quinta®, Pentavac® ;
  - aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé sous forme d'Infanrix Tetra® et Tetravac acellulaire® (pour les enfants), ou de Repevax® et Boostrixtetra® (pour les adultes).

➤ **Contre-indications**

Les vaccins coquelucheux sont contre-indiqués chez les personnes ayant présenté :

- des réactions d'hypersensibilité consécutives à une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche ou la poliomyélite
- des réactions d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin, aux substances présentes à l'état de traces, telles que certains antibiotiques ou le formaldéhyde ;
- des complications neurologiques (pour les convulsions ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, suivant une immunisation antérieure par l'un des antigènes contenus dans le vaccin ;
- une encéphalopathie d'étiologie inconnue qui serait survenue dans les sept jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse.

### **6.2.3- Indications et modalités de vaccinations**

Pour les deux types de vaccins les protocoles de vaccination restent les mêmes selon les recommandations de l'OMS.

#### ➤ **Interchangeabilité des vaccins et associations vaccinales**

Le fait d'interchanger les vaccins anticoquelucheux entiers ou acellulaires est peu susceptible d'interférer avec l'innocuité ou avec l'immunogénicité de ces vaccins. Une surveillance doit être mise en œuvre dans les pays qui introduisent des associations vaccinales, surtout lorsqu'on utilise des associations contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire.

#### ➤ **Primo-vaccination**

L'OMS recommande une primo-vaccination en 3 doses, la première étant administrée à l'âge de 6 semaines et les autres espacées de 4 à 8 semaines, entre 10 et 14 semaines et entre 14 et 18 semaines. La dernière dose de cette série doit avoir été administrée avant l'âge de 6 mois.

Tous les nourrissons, y compris les sujets VIH-positifs, doivent être vaccinés contre la coqueluche.

➤ **Doses de rappel et interruption de la série de vaccinations**

La durée de protection suivant la primo-vaccination varie considérablement en fonction de facteurs tels que l'épidémiologie locale de la maladie, le calendrier d'administration et le choix du vaccin. On recommande 1 dose de rappel chez les enfants de 1 à 6 ans, de préférence au cours de la deuxième année, afin de renforcer la protection après la primovaccination, de pouvoir effectuer des vaccinations de rattrapage et d'utiliser un vaccin associé contenant les antigènes de la coqueluche et de Hib. Le rappel doit être administré au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination. Ce calendrier (primo-vaccination plus rappel) devrait conférer une protection contre la coqueluche d'au moins 6 ans. Les enfants dont la série de vaccinations a été interrompue doivent pouvoir la reprendre sans répéter les doses antérieures. Les enfants dont l'âge est compris entre 1 an et 7 ans ou plus qui n'ont jamais été vaccinés doivent recevoir 3 doses de vaccin anticoquelucheux entier ou acellulaire, espacées de 2 mois entre la première et la deuxième dose et de 6 à 12 mois entre la deuxième et la troisième dose.

➤ **Vaccination des femmes enceintes et des contacts familiaux**

Actuellement, on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche. Bien que plusieurs pays aient recommandé de vacciner les contacts familiaux proches et les personnes s'occupant de femmes enceintes (« cocooning »), des difficultés programmatiques importantes et une efficacité non prouvée ont conduit l'OMS à conclure que, jusqu'ici, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour recommander cette stratégie. Les mérites relatifs de la vaccination néonatale et de la vaccination maternelle méritent d'être étudiés

# DEUXIEME PARTIE

## **I. MATERIEL ET METHODES**

Nous avons effectué nos recherches sur pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) en utilisant les combinant les mots par les opérateurs booléens dans “pertussis AND vaccines”, “pertussis AND vaccines AND Africa”, “pertussis AND epidemiology” et “pertussis AND epidemiology AND Africa”. Nous avons également utilisé le moteur de recherche de google. Nous avons recherché les informations relatives à l’épidémiologie de la coqueluche, la composition des vaccins, leur efficacité, leur innocuité et les différentes stratégies mises en œuvre dans la lutte contre la coqueluche du nouveau-né et du nourrisson.

Dans cette partie, nous présenterons les aspects liés à l’usage de l’un ou l’autre vaccin dans la prévention de la coqueluche et les dernières recommandations de l’OMS en la matière.

## **II. RESULTATS**

### **2.1. Efficacité des différents vaccins contre les formes sévères de coqueluche**

L’administration d’une série primaire c’est-à-dire les trois premières doses à 6, 10 et 14 semaines de vaccins à germe entier ou acellulaire permet de protéger les nourrissons et les jeunes enfants contre les formes sévères de coqueluche [15, 16].

### **2.2. Efficacités des différents vaccins par rapport à la résurgence de la coqueluche [16]**

Il ressort de l’étude des données épidémiologiques provenant de 19 pays industrialisés et en développement appartenant à diverses régions du monde utilisant dans leur programme de vaccination les vaccins à germe entier ou acellulaires avec des taux de couverture très élevés que les deux vaccins sont efficaces dans la lutte contre la coqueluche.

Cependant, une résurgence de la coqueluche s’est produite dans 5 des 19 pays dont 4 utilisent exclusivement des vaccins anticoquelucheux acellulaires. Dans certains pays l’hypothèse d’une association entre le passage du vaccin anticoquelucheux à germe entier au vaccin anticoquelucheux acellulaire et la résurgence de la coqueluche a été



évoquée. De même, les vaccins antidiphtériques – anticoquelulucheux – antitétaniques à composante acellulaire (DTCa) sont moins efficaces que les vaccins antidiphtériques – anticoquelulucheux – antitétaniques à cellules entières (DTCe).

### **2.3. Efficacité des différents vaccins par rapport à la durée de l'immunité**

En 1990, les essais cliniques ont montré l'immunité acquise avec le DTCa dure aussi bien longtemps que celle acquise avec le DTCe [17-19]. Ces essais ont été remis en cause pendant les épidémies de coqueluche en Californie de 2010 et 2014 où l'incidence de la maladie était plus élevée chez les enfants exclusivement vaccinés par le DTCa [5, 20].

Une étude menée au Sénégal dans la région de Niakhar comparant la durée de l'immunité entre le DTCa et le DTCe entre 1990 et 1994 a trouvé que risque relatif  $RR_{DTCa/DTCe}$  de la maladie est de 1,54 (IC 95%, 1,23-1,93) chez les enfants âgés de 28 jours: ce risque est respectivement de 1,16 (IC 95%, 0,77-1,73) et de 1,76 (IC 95%, 1,33-2,33) chez les enfants de moins de 18 mois et plus de 18 mois. Ce résultat suggère une durée de protection plus courte avec le vaccin acellulaire [21].

### **2.4. Innocuité des différents vaccins**

Les vaccins acellulaires ont une meilleure innocuité que les vaccins à germe entier. En effet, les effets systémiques sont majeurs avec le vaccin à germe entier [16].

La présence d'effets systémiques majeurs avec ces vaccins à germe entier ferait obstacle à l'obtention d'une couverture vaccinale plus étendue dans certaines régions. Dans ce cas, l'OMS préconise que ces vaccins à germe entier soient remplacés par les vaccins acellulaires afin d'améliorer la couverture vaccinale. C'est l'un des principaux arguments de l'OMS justifiant le passage des vaccins à germe entier aux vaccins acellulaires [16].

## **III. COMMENTAIRES**

Eu égard des controverses face à l'usage de l'un ou de l'autre type de vaccin, le SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) de l'OMS a formulé les recommandations suivantes :

- Le but principal de la vaccination anticoquelucheuse est de réduire le risque de coqueluche sévère chez le nourrisson et le jeune enfant en raison de la mortalité provoquée par cette maladie dans cette tranche d'âge. Tous les enfants dans le monde devraient être vaccinés contre la coqueluche et chaque pays devrait s'efforcer de pratiquer une vaccination précoce et en temps utile (débutée à 6 semaines ou plus et au plus tard à 8 semaines) et de maintenir des taux de couverture élevés ( $\geq 90\%$ ) par au moins 3 doses de vaccin anticoquelucheux de qualité garantie.
- L'administration d'une série primaire de 3 doses du vaccin anticoquelucheux à germe entier ou acellulaire permet d'obtenir une protection contre la coqueluche sévère chez les nourrissons et les jeunes enfants.
- Bien qu'une réactivité locale ou systémique soit courante avec les vaccins à germe entier, les vaccins renfermant l'un ou l'autre type de vaccin contre la coqueluche présentent d'excellents profils d'innocuité.
- Les éléments disponibles indiquent que les vaccins acellulaires homologués fournissent une moindre efficacité initiale, une immunité disparaissant plus rapidement et potentiellement un impact plus limité sur la transmission que les vaccins à germe entier actuellement disponibles sur le marché international.
- Lorsqu'ils envisagent de passer des vaccins à germe entier aux vaccins acellulaires, les pays doivent tenir compte de l'objectif global de leur programme de vaccination. La mortalité par la coqueluche au cours de la première année de vie peut être notablement réduite par une série primaire de vaccinations avec un vaccin à germe entier ou acellulaire,
- Une surveillance doit être mise en œuvre dans les pays qui introduisent des associations vaccinales, surtout lorsqu'on utilise des associations contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire.
- Actuellement, on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche. Bien que plusieurs pays aient recommandé de vacciner les contacts familiaux proches et les personnes s'occupant de femmes enceintes (« cocooning »), des

difficultés programmatiques importantes et une efficacité non prouvée ont conduit l'OMS à conclure que, jusqu'ici, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour recommander cette stratégie. Les mérites relatifs de la vaccination néonatale et de la vaccination maternelle méritent d'être étudiés.

- La vaccination des agents de santé, avant tout pour prévenir une transmission nosocomiale de la coqueluche à des nourrissons ou à des personnes immunodéprimées, est peut-être rentable si l'on obtient des taux de couverture élevés. Les pays dans lesquels la transmission nosocomiale est attestée sont encouragés à mettre en œuvre cette vaccination en mettant l'accent sur le personnel des maternités et des services de pédiatrie, si cela est faisable sur le plan économique et logistique.

### **III. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

La coqueluche surtout dans sa forme sévère est une maladie évitable par la vaccination.

Si dans certains pays où la surveillance est maximale la coqueluche est connue un problème de santé publique, l'absence des sites de surveillance et les limites dans les investigations des patients dans les pays en développement et particulièrement en Afrique subsaharienne ne permettent pas de connaître l'ampleur de la maladie chez les nourrissons et les jeunes enfants.

La mise en place des sites de surveillances et l'amélioration des moyens diagnostics constituent une alternative non seulement dans le diagnostic mais aussi dans la riposte vaccinale afin d'éviter des épidémies.

La mise en cause d'autres types de Bordetella dans la survenue de la coqueluche doit orienter vers de nouvelles perspectives vaccinales.

Au terme de notre étude, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

- Faire la promotion des rappels du vaccin anticoquelucheux pendant la première année de vie et avant l'entrée à l'école.

- Faire la promotion des rappels du vaccin anticoquelucheux chez les adolescents et les adultes sources de contamination des nourrissons et des jeunes enfants.
- Mettre en place une surveillance épidémiologique active de la coqueluche comme pour toutes les autres maladies évitable par la vaccination et rendre effectif le partage des résultats sur l'identification des souches de Bordetella.
- Mettre en place une surveillance communautaire active pour une surveillance épidémiologique plus efficace.

#### IV. BIBLIOGRAPHIE

- 1- WHO – recommended surveillance standard of pertussis. Disponible à [http://www.who.int/immunisation\\_monitoring/diseases/pertussis\\_surveillance/en/index.html](http://www.who.int/immunisation_monitoring/diseases/pertussis_surveillance/en/index.html). Consulté le 15 Juillet 2015 à 22 heures
- 2- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: A systematic analysis. *Lancet*. 2010; 375(9730):1969-87.
- 3- Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25:2634-42.
- 4- Floret D, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique. Les décès par infection bactérienne communautaire, enquête dans les services de réanimation pédiatrique français. *Arch Pediatr*. 2001; Suppl 4:705s-711s.
- 5- Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K. Pertussis epidemic--California, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(48):1129-32.
- 6- Guiso N, Liese J, Plotkin S. The Global Pertussis Initiative: meeting report from the fourth regional roundtable meeting, France, April 14-15, 2010. *Human Vaccines*. 7 (4) : 481-488.
- 7- Jusot V, Aberrane S, Alé F, Laouali B, Moussa I, Alio SA, et al. Prevalence of Bordetella infection in a hospital setting in niamey, niger. *J Trop Pediatr*. 2014; 60(3):223-30.

- 8- Zouari A, Smaoui H, Brun D, Njamkepo E, Sghaier S, Zouari E, et al. Prevalence of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections in Tunisian hospitalized infants: results of a 4-year prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 72(4):303-17.
- 9- Broutin H, Rohani P, Guégan JF, Grenfell BT, Simondon F. Loss of immunity to pertussis in a rural community in Senegal. *Vaccine*. 2004; 22 (5-6):594-6
- 10-Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*-Ohio, 2010-2011. *Clin Infect Dis* 2013; 56:322–31.
- 11- Centers for Disease Control and Protection. Pertussis diagnosis confirmation. Disponible à <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>. Consulté le 20 Juillet 2015 à 23heures 20 minutes.
- 12-Leber AL. Pertussis: relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med* 2014 Jun;34(2):237-55.
- 13- Floret D. Antibioprophylaxie de la coqueluche, nouvelles recommandations. *Med Mal Infect* 2004; 34 (Suppl 1):S71-3.
- 14- Direction Générale de la Santé de France/ Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations édition 2012. Disponible à [http:// inpes.sante.fr](http://inpes.sante.fr). consulté le 18 Août 2015 à 22 heures 30 minutes.
- 15-Grading of scientific evidence: Table I efficacy and effectiveness, with key references; [http://www.who.int/entity/immunization/pertussis\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_efficacy.pdf).
- 16- Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014 Jul 25;89(30):337-40. Review.
- 17- Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, Stehr K. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr* 2002, 161:142-146.
- 18- Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component

acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001, 108:E81.

19-Taranger J, Trollfors B, Lagergård T, Lind L, Sundh V, Zackrisson G, et al. Unchanged efficacy of a pertussis toxoid vaccine throughout the two years after the third vaccination of infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, 16:180-184.

20-Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012, 161:1091-1096.

21-Préziosi MP, Yam A, Wassilak SG, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. *Am J Epidemiol.* 2002;155(10):891-6.

## Résumé

**Introduction :** La coqueluche est une maladie infantile et touche particulièrement les nourrissons de moins d'un an.

**Objectif :** Nous avons réalisé ce travail dans le but de rappeler l'intérêt de la cette pathologie qui tend à être oublié mais aussi d'apporter les différentes stratégies actuellement disponibles en matière de diagnostic clinique et biologique, de traitement curatif et surtout de traitement préventif.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons effectué nos recherches sur pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) en utilisant les combinant les mots par les opérateurs booléens dans "pertussis AND vaccines", "pertussis AND vaccines AND Africa", "pertussis AND epidemiology" et "pertussis AND epidemiology AND Africa". Nous avons également utilisé le moteur de recherche de google. Nous avons recherché les informations relatives à l'épidémiologie de la coqueluche, la composition des vaccins, leur efficacité, leur innocuité et les différentes stratégies mises en œuvre dans la lutte contre la coqueluche du nouveau-né et du nourrisson.

**Résultats :** La coqueluche reste toujours présente aussi bien dans les bien développés qu'en voie de développement. Son incidence est bien connue dans les pays disposant dans sites sentinelles de surveillance adéquats.

La prévention des formes sévères repose sur l'administration d'une série primaire c'est-à-dire les trois premières doses à 6, 10 et 14 semaines de vaccins à germe entier ou acellulaire permet de protéger les nourrissons et les jeunes enfants contre les formes sévères de coqueluche. L'immunité à longue durée est beaucoup plus acquise avec les vaccins à germes entiers. Malgré la vaccination répandue contre la coqueluche, la résurgence reste toutefois possible quel que soit le type de vaccin utilisé. Le vaccin acellulaire présente une bonne innocuité.

**Conclusion :** La coqueluche surtout dans sa forme sévère est une maladie évitable par la vaccination. Les vaccins acellulaires offrent une meilleure innocuité même si la durée de l'immunité conférée par ces derniers reste fugace.

**Mots-clés :** coqueluche, nourrisson, vaccin anticoquelucheux, prévention.