

FAQ Coqueluche

Janvier 2018

Table des matières

Y-a-t-il une vraie recrudescence de la coqueluche dans notre pays ? Quelles en sont les causes ?	2
Comment et à qui déclarer un cas de coqueluche ?	5
Quels sont les vaccins anticoquelucheux disponibles en Belgique ?	5
Qui sont actuellement les sujets à risque de coqueluche ?	7
Quelles sont les stratégies vaccinales contre la coqueluche ?	7
1. Quelles sont les stratégies recommandées pour l'ensemble de la population ?	7
a) La vaccination des nourrissons	7
b) La vaccination de rappel à 5-7 ans	8
c) La vaccination de rappel des adolescents à 15-16 ans	9
d) Les vaccinations de rappel chez les adultes	9
2. Quelles sont les stratégies vaccinales pour éviter la maladie chez le nouveau-né de 0 à 3 mois ?	10
a) La vaccination de la femme enceinte	10
b) La vaccination « Cocoon »	11
c) Arbre décisionnel pour la protection anticoquelucheuse des Nouveau-Nés	12
Existe-t-il un risque de vacciner la femme enceinte contre la coqueluche ?	13
Existe-il un risque pour les nourrissons de mères vaccinées au cours de leur grossesse ?	13
Bibliographie	14

Y-a-t-il une vraie recrudescence de la coqueluche dans notre pays ? Quelles en sont les causes ?

La coqueluche est une infection bactérienne uniquement humaine dont l'agent infectieux est *Bordetella pertussis* (Gram négatif). Le tableau clinique de la coqueluche varie en fonction de l'âge et du degré de protection de l'individu.

Chez l'enfant, on décrit classiquement quatre phases : une phase d'incubation silencieuse (de 7 à 10 jours), la phase d'invasion (phase catarrhale – de \pm 10 jours) suivie de la phase d'état (3-4 sem) et enfin la convalescence. La durée classique de la coqueluche est de 6 à 10 semaines.

La coqueluche débute généralement par une phase d'incubation asymptomatique suivie par des symptômes modérés d'infection des voies respiratoires (phase catarrhale).

Un diagnostic de coqueluche doit être suggéré en présence d'une toux persistante qui se prolonge au-delà de 7 jours, à prédominance nocturne avec des quintes de toux associées à une reprise inspiratoire difficile (« chant du coq ») souvent suivies de vomissements ou d'accès de cyanose, généralement sans fièvre. La phase de convalescence peut durer quelques semaines.

Les signes cliniques chez les enfants de moins de 6 mois peuvent être atypiques et comportent souvent des apnées sans cri. Chez les jeunes enfants, les complications majeures sont des pneumonies ou des affections neurologiques (crises convulsives, encéphalites) ; des décès peuvent également survenir.

Chez les adolescents et les adultes, les symptômes sont souvent atypiques, le diagnostic est souvent tardif.

Des présentations « coqueluche-like » dues à *Bordetella holmesii*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica* sont rapportées dans la littérature, bien que l'incidence de ces maladies reste faible. Elles présentent un tableau clinique moins sévère et de plus courte durée que l'infection à *Bordetella pertussis*. Ces souches ne produisent pas de toxine pertussique.

La virulence du bacille coquelucheux est liée à différents facteurs antigéniques :

- La toxine coquelucheuse (PT) est une exotoxine qui est responsable de l'inflammation et de la destruction cellulaire
- Les principaux facteurs responsables de l'adhésion aux cellules trachéales et aux cellules immunitaires sont la pertactine (PRN), l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et les agglutinogènes : protéines fimbriales (FIM).

Le *Bordetella pertussis* est la seule souche à exprimer l'exotoxine pertussique (PT).

La coqueluche est une maladie à déclaration obligatoire. (voir question suivante)

La surveillance de la coqueluche se fait par l'intermédiaire des données collectées par le réseau des Laboratoires vigies, par le centre national de référence (CNR) de l'UZ Brussel et par l'Institut scientifique de santé publique (ISP) qui publie les résultats dans son rapport annuel «Maladies infectieuses pédiatriques à prévention vaccinale – Rapport annuel, 2015 » disponible sur le site web <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Surveillance/Pages/pedisurv.aspx>

En général, la coqueluche s’observe sous forme de pics épidémiques environ tous les 3 à 5 ans.

Le nombre de cas de coqueluche par région et par semestre entre 2005 et 2015 en Belgique enregistrés par les laboratoires vigies (WIV-ISP) est représenté à la figure 1.

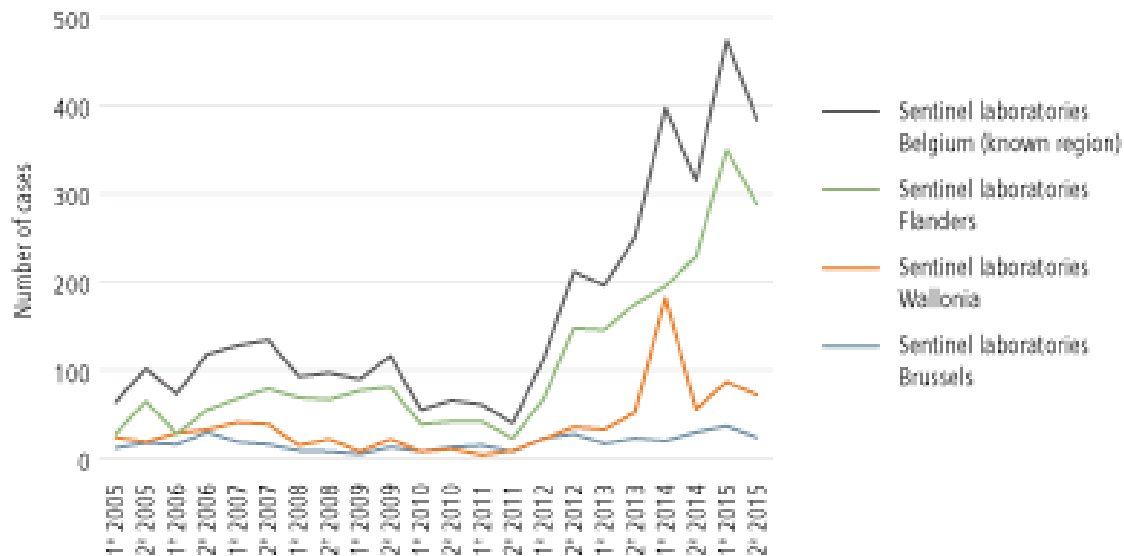


Figure 1 : Nombre de cas de coqueluche par région et par semestre entre 2005 et 2015 (laboratoires vigies, WIV-ISP)
Source : Maladies infectieuses à prévention vaccinale. Rapport annuel 2015-ISP

Depuis 2011, on observait une augmentation constante du nombre de cas de coqueluche tant en Flandres qu’en Wallonie et à Bruxelles, avec des pics épidémiques.

Pour la Belgique, au cours du second semestre 2015, quelles que soient les sources de données et toutes régions confondues, l’ISP/WIP a observé pour la première fois depuis 2011 une réduction du nombre de cas (Figure 1).

Les données des Laboratoires vigies entre 2011 et 2015 permettent de suivre l’évolution des cas en fonction de l’âge des patients (Figure 2).

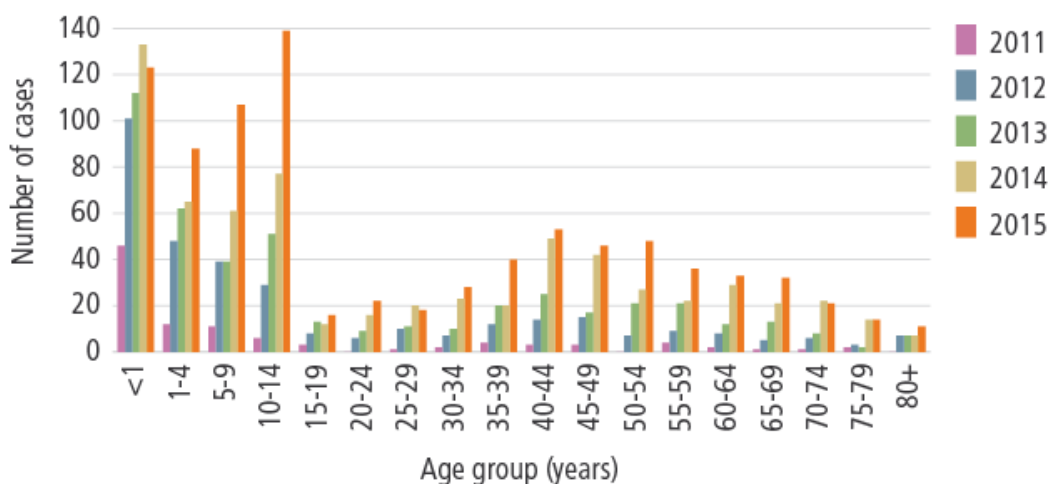


Figure 2 : Nombre de cas de coqueluche en fonction des tranches d’âges de 2011 à 2015 (laboratoires vigies, WIV-ISP)
Source : Maladies infectieuses à prévention vaccinale. Rapport annuel 2015-ISP

Entre 2011 et 2015, le groupe qui compte le plus grand nombre de cas de coqueluche est composé des enfants de moins d'un an, le nombre de cas y reste quasi stable en 2015 par rapport à 2014. Chez les enfants âgés de moins d'un an, la plupart des cas surviennent le plus souvent aux cours des quatre premiers mois de vie (soit avant l'initiation du schéma vaccinal). Depuis 2010, 1 à 5 cas de coqueluche avec issue fatale sont signalés chaque année chez les nourrissons. C'est ce groupe d'âge qui compte le plus grand nombre de décès.

En 2015, l'ISP constate une sensible diminution des cas chez les enfants de moins de 2 mois qui pourrait être en lien avec l'introduction de la vaccination de la femme enceinte

En 2015, on observe une hausse importante du nombre de cas chez les 5-14 ans, particulièrement dans la tranche des 10-14 ans, et également chez les 35- 69 ans.

Plusieurs facteurs pourraient contribuer à l'augmentation des cas de coqueluche dans notre population :

1. L'amélioration du diagnostic à différents stades de la maladie grâce à l'utilisation de meilleures techniques tels que la Polymerase Chain Reaction (PCR) et la sérologie.
2. L'amélioration de la déclaration des cas et le renforcement des programmes de surveillance permettant de mieux recenser les cas.
3. La diminution de la durée de l'immunité après la vaccination par le vaccin acellulaire qui ne serait que de 4 à 7 ans. L'immunité naturelle acquise par *Bordetella pertussis* bien que non pérenne serait comprise entre 3,5 à 30 ans et celle induite par le vaccin à cellules entières serait de 5 à 14 ans (Kilgore 2016).
4. La possibilité du maintien d'une transmission interhumaine du bacille en l'absence de forme clinique patente chez les sujets vaccinés par le vaccin acellulaire. Cela pourrait expliquer en partie le maintien de la maladie et la transmission aux nouveau-nés non ou encore insuffisamment protégés par la vaccination infantile (Warfel, 2014).
5. La modification du profil génétique de *Bordetella pertussis* en faveur de variants génomiques moins sensibles à l'immunité conférée par la vaccination (Sealey, 2016).
6. L'induction d'une réponse immunologique de type TH2 par le vaccin acellulaire alors que l'infection naturelle et la vaccination par les vaccins à cellules entières induisent une réponse en lymphocytes T helpers TH1 et TH17 de plus longue durée et protégeant à la fois contre l'infection et contre la maladie (Saadatian-Elahi 2016).
7. Une production post-vaccinale diminuée de Tfh (cellule T helper folliculaire) responsables de la persistance de l'immunité cellulaire à long terme et des cellules mémoire (Mills 1993).
8. Une couverture vaccinale insuffisante chez les enfants, les adolescents, les adultes et les femmes enceintes.

Toutefois les causes réelles de cette résurgence ne font pas l'unanimité et nécessitent encore de nombreuses études.

Comment et à qui déclarer un cas de coqueluche ?

La coqueluche est une maladie à déclaration obligatoire. Dès suspicion clinique elle doit être notifiée aux autorités compétentes :

- Pour la Région wallonne, la déclaration se fait à la Cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ (Agence pour la Qualité de la vie) soit via le site MATRA <https://www.wiv-isp.be/matra/CF/connexion.aspx> soit via le téléphone de garde : 071/20. 51. 05
- Pour la Région de Bruxelles-Capitale, la déclaration se fait soit via le **site internet** sécurisé de l'Enregistrement des Maladies Transmissibles (Matra-Bru) <https://www.wiv-isp.be/matra/bru/connexion.aspx> soit, en cas d'urgence, en prévenant le Service de l'Inspection de l'Hygiène de la Cocom par téléphone (02/552.01.40 ou 0478/77.77.08), en envoyant une confirmation par e-mail à l'adresse notif-hyg@ccc.irisnet.be ou par fax (02/502.59.05).

Ces deux systèmes de déclaration sont réservés aux professionnels de la santé.

Quels sont les vaccins anticoquelucheux disponibles en Belgique ?

La recommandation du CSS en 2001 de remplacer le vaccin contre la poliomyélite vivant oral par un vaccin inactivé injectable ainsi que le développement de vaccins coquelucheux acellulaires moins réactogènes ont conduit les autorités à renoncer à l'utilisation du vaccin coquelucheux à cellules entières, connu pour être très réactogène et non indiqué au-delà de l'âge de 24 mois et à lui préférer le vaccin combiné acellulaire.

Les vaccins combinés anticoquelucheux acellulaires constituent la pierre angulaire de nombreux vaccins combinés : vaccins hexavalent (DTPa-IPV-HBV-Hib), pentavalent (DTpa-IPV-Hib), tétravalent (DTPa-IPV) et trivalent (dTpa). Ils comportent entre 2 et 5 antigènes : la Toxine Pertussique (PT), l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN) et parfois 2 ou 3 agglutinogènes (fimbriae protéines-FIM).

Le tableau 1 représente les vaccins combinés anticoquelucheux acellulaires adaptés aux enfants et aux adultes qui sont disponibles en Belgique ainsi que leurs compositions et le nom du producteur.

Tableau 1: Vaccins anticoquelucheux combinés acellulaires pour enfants et pour adultes disponibles en Belgique en 2018.

Vaccins combinés acellulaires anticoquelucheux disponibles en Belgique en 2018							
	Nom de marque	Producteur	Antigènes pertussiques (µg)			Toxine Diphtérique (UI/ml)	Toxine Tétanique (UI/ml)
			PT	FHA	PRN		
Vaccins pédiatriques <13ans							
DTPa-IPV-HBV-Hib	INFANRIX HEXA® (jusque 36 mois)	GSK	25	25	8	30	40
	HEXYON® (jusque 24 mois)	Sanofi	25	25		20	40
DTPa-IPV	TETRAVAC®	Sanofi	25	25		30	40
	INFANRIX-IPV®	GSK	25	25	8	30	40
DTPa-IPV-Hib	INFANRIX-IPV-HIB®	GSK	25	25	8	30	40
Vaccins pour adolescents >13 ans et adultes							
dTpa	BOOSTRIX®	GSK	8	8	2.5	2	20
dTpa-IPV	BOOSTRIX-IPV®	GSK	8	8	2.5	2	20

DTaP-IPV-HBV-Hib : vaccin pédiatrique hexavalent : diphtérie, tétanos, pertussis acellulaire, polio, hépatite B, *haemophilus influenzae* de type b

DTaP-IPV : vaccin pédiatrique tétravalent : diphtérie, tétanos, pertussis acellulaire, polio,

DTaP-IPV-Hib : vaccin pédiatrique pentavalent : diphtérie, tétanos, pertussis acellulaire, polio, *haemophilus influenzae* de type b

dTpa : vaccin adulte : tétanos, diphtérie, pertussis acellulaire

dTpa-IPV : vaccin adulte : tétanos, diphtérie, pertussis acellulaire, polio

GSK : Glaxo Smith Kline

Sanofi : Sanofi Belgium

Comme on le voit dans ce tableau, les vaccins pédiatriques anticoquelucheux (Pa) comportent plus d'antigènes que ceux destinés aux adultes (pa) afin d'atteindre des taux suffisamment protecteurs chez le jeune enfant.

Les vaccins Hexyon®, Tetravac® et Boostrix® sont mis gratuitement à dispositions des vaccinateurs via le circuit de distribution de vaccins de la FWB pour réaliser le schéma vaccinal aux âges recommandés (adolescents compris jusqu'à l'âge de 20 ans et femmes enceintes).

Qui sont actuellement les sujets à risque de coqueluche ?

Avant l'introduction de la vaccination au milieu du XXème siècle, la coqueluche constituait un véritable fléau de l'enfance. La vaccination contre la coqueluche fut introduite en 1964 dans le calendrier vaccinal en Belgique.

La généralisation de la vaccination du jeune enfant et une bonne couverture vaccinale ont permis de fortement diminuer le poids de cette pathologie dans ce groupe d'âge. Mais la coqueluche reste une infection redoutable chez le très jeune nourrisson pas encore ou incomplètement vacciné.

Cependant une transition épidémiologique marque l'histoire de la coqueluche suite à l'introduction de la vaccination : de maladie essentiellement pédiatrique, elle est devenue une maladie (souvent méconnue) des adolescents et des adultes. Dans les pays industrialisés, la transmission de la coqueluche est ainsi passée du mode « enfants à enfants » au mode « adolescents ou adultes à enfants ».

Sous la pression de la vaccination, la circulation de l'infection est ralentie et les espaces inter épidémiques allongés. L'effet « booster naturel » est faible.

Les sujets à risque de coqueluche sont :

- Les enfants âgés de moins d'un an et plus particulièrement les nourrissons âgés de moins de trois mois avant le début du schéma vaccinal (à 8, 12, 16 semaines avec un rappel à 15 mois) ;
- Les personnes qui présentent un schéma vaccinal incomplet ou inexistant ;
- Les sujets dont l'immunité anticoquelucheuse s'affaiblit soit 4 à 12 ans après l'administration d'une vaccination complète soit par perte de l'immunité induite par une infection coquelucheuse antérieure (immunité non pérenne)
- Les sujets atteints de pathologies respiratoires chroniques (asthme, BPCO...) et les sujets immunodéprimés.

Quelles sont les stratégies vaccinales contre la coqueluche ?

Les recommandations de la vaccination anticoquelucheuse ont connu plusieurs évolutions au fil du temps et de la modification de l'épidémiologie de la maladie dans notre population.

D'abord introduite pour protéger les jeunes enfants du fléau de la coqueluche, la vaccination a été ensuite élargie aux vaccinations de rappels à différents âges dans le but de prévenir la perte d'immunité chez les enfants plus âgés et les adolescents.

Enfin des stratégies visant à prévenir la transmission aux très jeunes enfants qui ne peuvent encore être vaccinés ou le sont incomplètement ont été recommandées. Il s'agit d'une part de la vaccination « Cocoon » et d'autre part de celle des femmes enceintes.

1. Quelles sont les stratégies recommandées pour l'ensemble de la population ?

Pour faciliter la lecture, nous distinguons la vaccination pédiatrique (nourrissons et 5-6 ans), celle des adolescents et celle des adultes.

a) La vaccination des nourrissons

En Belgique, depuis 2004, la vaccination du nourrisson est recommandée à la 8^{ème}, 12^{ème} et 16^{ème} semaine de vie, même en cas de prématurité, suivie d'un rappel administré à l'âge de 15 mois. Elle est réalisée par le vaccin combiné acellulaire hexavalent (diphtérie, tétanos, coqueluche, polio inactivé,

hépatite B, *haemophilus influenzae* de type b (DTPa-IPV-HBV-Hib). Elle est essentiellement assurée par les consultations de l'ONE, les pédiatres et les services hospitaliers de pédiatrie.

En 2015, la couverture vaccinale mesurée par Provac est de 92,9% en Wallonie (4 doses). Pour la première dose (8 semaines) la couverture vaccinale était de 99,6% et de 99,3% à la deuxième dose (12 semaines). Elle atteint 98,8% à la troisième dose (16 semaines) mais diminue à 92,9% chez le nourrisson de 15 mois pour la quatrième dose. Le seuil critique de couverture vaccinale (c.-à-d. celui au-delà duquel le potentiel épidémique disparaît) est établi à 92-95% pour la coqueluche. Le taux de couverture atteint tout juste le seuil critique et devrait être amélioré pour cette 4^{ème} dose.

Eu égard à la gravité de la coqueluche du très jeune nourrisson, il est important de ne pas retarder le début de la vaccination (p. ex. en raison de fausses contre-indications telles qu'une température $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$, une antibiothérapie concomitante, ...) et de maintenir la couverture vaccinale à des taux élevés proches de 95%.

b) La vaccination de rappel à 5-7 ans

Entre 5 et 7 ans, la dose de rappel est administrée au moyen d'un vaccin combiné acellulaire : diphtérie, tétanos, coqueluche et polio (DTPa-IPV).

Cette vaccination est essentiellement administrée par les pédiatres, médecins traitants et au cours des consultations de l'ONE. Les services de promotion de la santé à l'école proposent cette vaccination en vaccination de rattrapage lors du bilan de santé de 2^{ème} primaire.

La figure 3 représente la couverture vaccinale par province et à Bruxelles des élèves de deuxième primaire durant l'année scolaire 2014-2015, selon la dernière enquête de couverture vaccinale menée par Provac dans cette tranche d'âge.

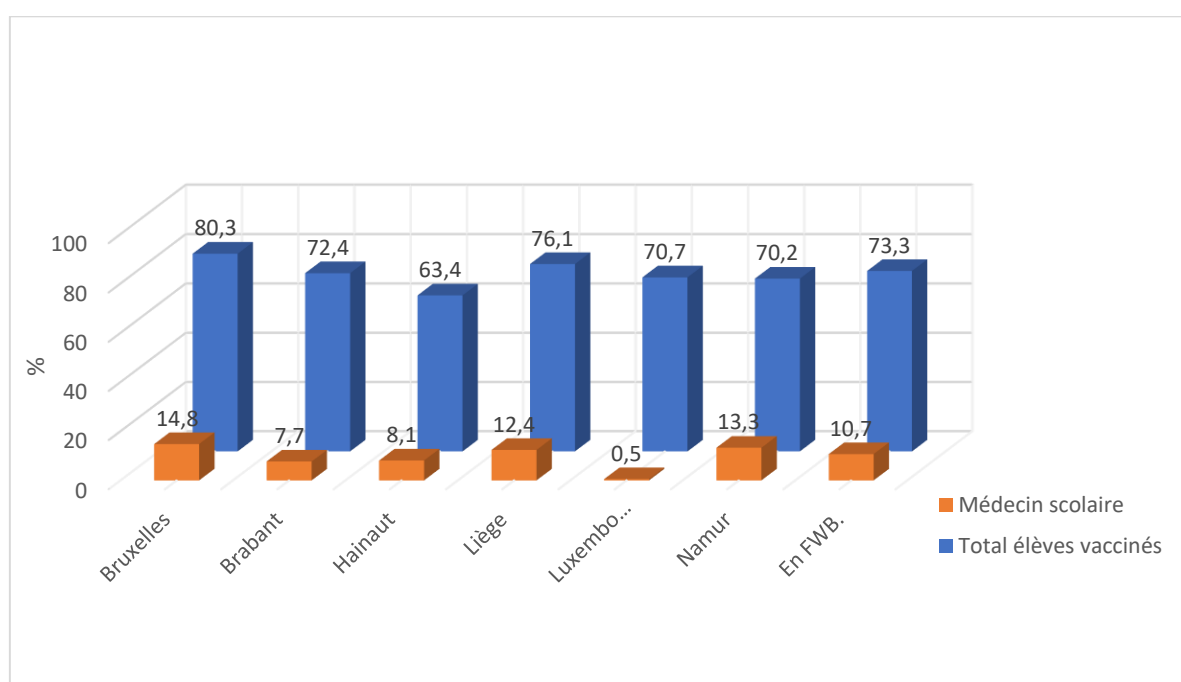


Figure 3 : Couverture vaccinale(%) des élèves de 2^{ème} primaire en FWB en 2014-2015 pour la vaccination de rappel de 5-6ans (DTPa-IPV) par provinces/Bruxelles.(Source : Rapport Provac_ 2014-2015)

En 2015 en Fédération Wallonie Bruxelles (FWB), la couverture vaccinale du rappel DTPa-IPV, tout vaccinateur confondu, n'atteignait que 73% (avec de fortes variations entre provinces allant de 63,4% dans le Hainaut à 80,3% à Bruxelles). La vaccination de rattrapage réalisée par les Services et Centres de Promotion de la Santé à l'École, en deuxième primaire, a permis d'améliorer la couverture du rappel de 11% en moyenne.

L'objectif de couverture vaccinale de 90% entre 5 et 7 ans n'est donc pas encore atteint.

c) La vaccination de rappel des adolescents à 15-16 ans

Un deuxième rappel de vaccination anticoquelucheuse est recommandé, depuis 2009, pour les adolescents à 15-16 ans en raison de la perte progressive d'immunité vaccinale.

Le vaccin utilisé est le vaccin trivalent dTpa pour adulte (Boostrix®) dont le dosage en anatoxine diphtérique est réduit et le dosage en antigènes coquelucheux acellulaires réduit au tiers de la dose par rapport au vaccin administré chez le nourrisson.

Les adolescents et les adultes sont devenus les principales sources de contamination des enfants en bas âge qui ne sont pas encore ou incomplètement vaccinés. Ainsi on estime qu'ils sont responsables de la transmission de la maladie, dans 67 à 83 % des cas, aux nouveau-nés et aux nourrissons avec qui ils sont en contact. Il est donc important de s'assurer de ce rappel à cet âge.

La dernière enquête de couverture menée par Provac en 2013-2014 auprès des élèves de 4^{ème} secondaire relevait un taux de couverture, à cet âge, de 53,4% seulement.

d) Les vaccinations de rappel chez les adultes

Chez l'adulte, on sait qu'après une vaccination complète dans l'enfance, l'immunité résiduelle diminue progressivement. Des études montrent que jusqu'à 30% des cas de toux prolongée chez des adolescents et des adultes sans autres causes seraient dues à une infection par Bordetella pertussis (Kilgore 2016). La perte d'immunité chez l'adulte joue donc un rôle important dans la transmission intrafamiliale de la coqueluche aux jeunes enfants non encore vaccinés ou en cours de vaccination.

La vaccination de l'adulte contre la coqueluche se fait par le vaccin dTpa car il n'existe pas sur le marché de vaccin anticoquelucheux monovalent. L'administration d'une seule dose de dTpa est recommandée dans tous les pays développés quels que soient les antécédents de vaccination contre la coqueluche mais aussi et surtout pour tous ceux qui entrent en contact avec des nourrissons. C'est le principe de la vaccination « Cocoon » (p. ex. futurs ou jeunes parents, grands-parents et les contacts familiaux proches ainsi que le personnel soignant des services de pédiatrie, de maternité et des milieux d'accueil de la petite enfance) (Broder 2006).

En raison du retrait du vaccin dT (dT proadulto®) du marché belge depuis le **premier juillet 2017**, le CSS propose de réaliser la vaccination décennale contre le tétanos au moyen du vaccin dTpa amenant de facto à administrer un rappel anticoquelucheux tous les dix ans à tous les adultes.

En raison du déclin de l'immunité attendue chez les adultes et de la mauvaise couverture vaccinale chez les adultes, ces rappels généralisés de vaccination anticoquelucheuse de tous les adultes ne constituent pas la méthode la plus efficace ni la plus rentable pour éviter de nombreux cas de coqueluche chez les jeunes enfants.

2. Quelles sont les stratégies vaccinales pour éviter la maladie chez le nouveau-né de 0 à 3 mois ?

Les enfants, particulièrement ceux âgés de 0 à 6 mois ont un risque accru de développer la maladie suite à la transmission des proches contacts. L'incidence, estimée en 2015 par l'ISP à partir des déclarations de cas était de 87,7/100.000 chez les enfants de moins d'un an, de 74,5/100.000 chez les enfants de 11 ans et de près de 20/100.000 chez les plus de 30 ans d'après le rapport de l'ISP en 2015. De plus, en cas de maladie, les jeunes enfants présentent un risque accru de complications et de mortalité.

Il y a donc toutes les raisons de développer des stratégies vaccinales permettant de protéger les nourrissons particulièrement au cours de leurs six premiers mois d'existence lorsqu'ils sont encore trop jeunes pour être vaccinés ou insuffisamment protégés par les premières doses de leur propre vaccination.

Deux stratégies font actuellement l'objet d'un consensus international : la vaccination des femmes durant la grossesse qui protège directement l'enfant par le transfert passif des anticorps de la mère à l'enfant et la vaccination « Cocoon » qui protège indirectement l'enfant par la vaccination des contacts proches qui sont souvent source d'infection.

a) La vaccination de la femme enceinte

C'est la vaccination la plus efficace pour protéger le nouveau-né dès la naissance. Elle repose sur le principe altruiste : la mère se vaccine essentiellement pour protéger son enfant.

Depuis le début de la décennie, elle est ainsi recommandée dans un nombre croissant de pays (p ex. le Royaume-Uni, les USA, la Belgique, la Nouvelle-Zélande, Israël, l'Argentine...).

Pour être efficace, la vaccination doit être réalisée au minimum 2 à 3 semaines avant la naissance (et de préférence plus) afin de permettre aux taux d'anticorps maternels d'augmenter suffisamment pour atteindre un seuil suffisant protecteur chez le nouveau-né (Leuridan 2017, Kilgore 2016).

En Belgique depuis 2013, la vaccination dTpa (Boostrix®) est recommandée, à chaque grossesse, entre la 24^{ème} et la 32^{ème} semaine indépendamment du statut vaccinal anti coquelucheux acquis antérieurement et même si la femme a reçu précédemment une vaccination de rappel ou lors d'une précédente grossesse. Ce vaccin peut également être administré aux femmes enceintes qui envisagent d'allaiter. Le vaccin dTpa est mis gratuitement à disposition des femmes enceintes via le circuit de la FWB.

L'efficacité vaccinale de cette vaccination sur la protection des nourrissons a été calculée, en Angleterre, sur base d'une étude cas-témoins, elle est estimée à 90% chez les enfants de moins de 2 mois et à 91% chez les enfants de 3 mois. (Amirthalingam et al., 2014)

En 2016, Maertens et al. ont démontré dans une étude cas-témoin menée en Belgique qu'au moment de l'accouchement, les taux de tous les anticorps anti coquelucheux des mères d'un groupe vacciné étaient statistiquement supérieurs à ceux des mères du groupe témoin (non vaccinées). Des taux significativement plus élevés étaient mesurés, parmi les femmes vaccinées, pour tous les anticorps dans le sang de cordon ombilical. (Amirthalingam et al. 2014, Halperin et al. 2011). D'autres études montrent aussi que le lait maternel des femmes enceintes vaccinées par le dTpa contient un taux d'IgA

anti PT (anti pertussis-toxine) significativement supérieur à celui des mères non vaccinées (Leuridan, 2017).

Toujours selon Maertens et al., en dépit d'une baisse des taux d'anticorps entre la naissance et l'âge de 8 semaines, la concentration de tous les anticorps restait significativement plus élevée chez les enfants dont la mère avait été vaccinée durant la grossesse en comparaison avec les enfants nés de mères du groupe témoin. Un mois après la 3^e dose de vaccin hexavalent, les taux d'anticorps dirigés contre les toxines pertussique et diphtérique étaient significativement plus bas parmi les enfants du groupe vacciné. Ce phénomène est la conséquence de l'émoussement de la réponse immunitaire (« blunting »). Cependant, les taux d'anticorps contre ces deux antigènes avaient augmenté entre la 8^{em} semaine et le 5^e mois. Pour les anticorps anti-Prn, anti-FHA et antitétaniques, aucune différence n'était relevée entre les deux groupes à l'âge de 5 mois, mais la concentration moyenne des anticorps décroissaient entre la 8^{em} semaine et le 5^{em} mois parmi les enfants issus des mères du groupe vacciné.

La vaccination pendant la grossesse permet donc de fermer efficacement la fenêtre à risque d'infection des jeunes nourrissons avant leur primovaccination à l'âge de 2 mois (Bolotin, 2015, Maertens, 2016).

Dans une étude de cohorte rétrospective de la Kaiser permanente, l'efficacité de la vaccination dTpa de la femme enceinte à protéger les nourrissons de la coqueluche était de 91% au cours des deux premiers mois de vie et de 69,0% au cours la première année. (Baxter R, 2017)

En 2016, Eberhardt et al. ont démontré que les taux sanguins maternels d'anticorps anti-toxine pertussis (anti-PT) et anti filaments d'hémagglutinine (anti-FHA) des femmes enceintes vaccinées entre 13 et 25 semaines de grossesse étaient significativement supérieurs aux taux obtenus chez les femmes vaccinées après 25 semaines de grossesse. Le développement des anticorps ayant eu le temps de progresser suffisamment car une quinzaine de jours est nécessaire atteindre un taux significatif.

Selon ces auteurs, un élargissement de la fenêtre vaccinale chez les mères permettrait d'augmenter la couverture des femmes enceintes et assurerait une meilleure protection du nouveau-né jusqu'au 3^{eme} mois après la naissance. Le nouveau-né serait ainsi protégé jusqu'au début de sa vaccination (8 semaines). Bien que le Conseil Supérieur d'Hygiène ne recommande pas actuellement d'abaisser à 13 semaines de gestation la vaccination des femmes enceintes, certains obstétriciens belges ont déjà adopté ce schéma plus précoce et vaccinent au cours du deuxième trimestre de grossesse.

b) La vaccination « Cocoon »

La vaccination « Cocoon » est recommandé en Belgique depuis 2009, elle est réalisée avec le vaccin dTpa.

La vaccination « Cocoon » a pour but d'établir une barrière de protection anticoquelucheuse autour du nouveau-né. Elle est certainement recommandée aux deux parents (si la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse) ainsi qu'aux membres non-vaccinés de la fratrie, et aux adultes en contact avec le nourrisson (p ex : grands-parents, gardiennes d'enfants, pédiatres, personnels soignants de nourrissons) afin d'éviter qu'ils ne soient les vecteurs de l'infection, cette vaccination protégeant indirectement l'enfant par l'immunité de groupe (herd immunity) (Kretsinger 2006). La plupart des études confirment que les jeunes enfants atteints de coqueluche ont été contaminés par un proche : les parents et surtout la mère (>50% des cas) sont les premières sources, suivies par les membres de la fratrie.

Si la stratégie de la vaccination « Cocoon » semble donc pertinente d'un point de vue immunologique, il faudra néanmoins attendre 15 jours pour que les réponses immunologiques atteignent des taux

suffisamment protecteurs. Si elle est réalisée en post-partum chez la mère, elle ne sera donc pas directement efficace.

De plus la vaccination « Cocoon » souffre de lourdes difficultés opérationnelles : il faut recenser tous les proches, vérifier leur statut vaccinal et, le cas échéant, les vacciner. Cela implique de nombreux et divers prestataires de soins ainsi qu'un coût non négligeable.

Pour les enfants et les adolescents, le vaccin peut être obtenu gratuitement auprès de la FWB.

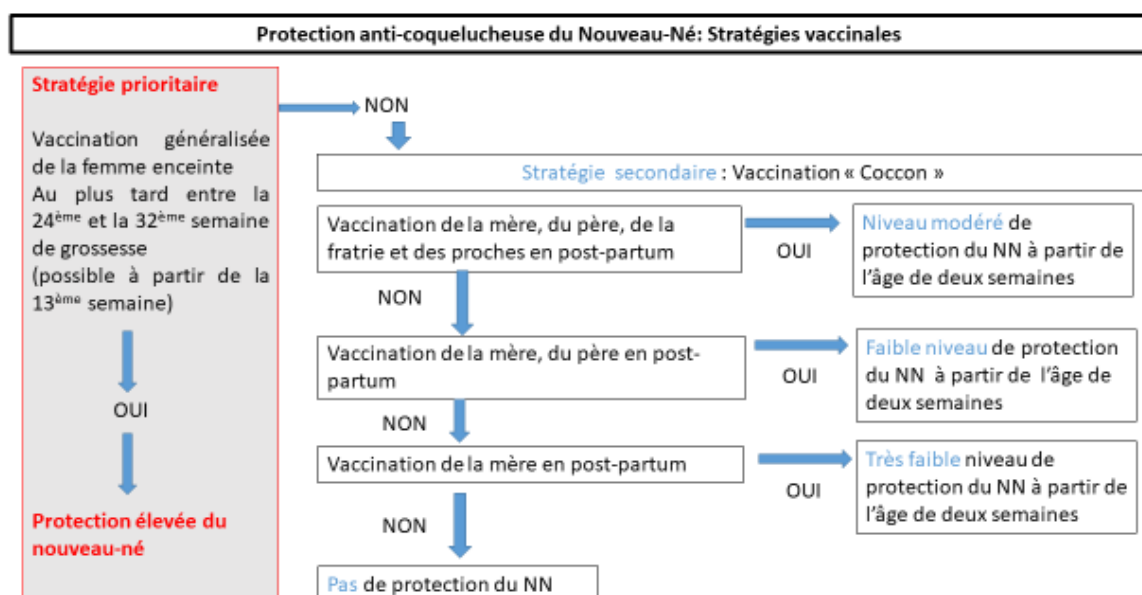
Dans le cadre de la vaccination cocoon, l'INAMI, après accord du médecin conseil, accorde un remboursement du vaccin pour les membres de la fratrie âgés de plus de 16 ans qui n'ont pas atteint 18 ans et non à jour pour la vaccination dTpa ainsi que pour les parents ou futurs parents du nouveau-né qui n'ont pas reçu de rappel de dTpa à l'âge de 14-16 ans. Dans ce cas, seul un ticket modérateur de 6,56€ ou de 3,91€ (pour les BIM) leur sera réclamé. Le formulaire de demande de remboursement peut être trouvé à l'adresse http://www.cbip.be/inami_pdfs/5050000_FormDem_FR.pdf

Pour les grands-parents ou autres proches de l'enfant, le vaccin (de 23,59€) ne sera pas remboursé à moins d'être pris en charge via la mutuelle complémentaire qui accorde généralement une somme de 25-30€ par an/ par personne pour des vaccins.

c) Arbre décisionnel pour la protection anticoquelucheuse des Nouveau-Nés

Pour protéger efficacement les nouveau-nés deux stratégies sont proposées : la vaccination « cocoon » qui n'est pas facile à mettre en œuvre et la stratégie de vaccination de la femme enceinte qui semble plus efficace pour fermer la fenêtre à haut risque de coqueluche au cours des deux premiers mois de vie des nourrissons.

En résumé, l'arbre décisionnel émis par le « Global pertussis initiative » montre que la stratégie de vaccination de la femme enceinte est devenue prioritaire car elle offre la meilleure protection au nouveau-né et au jeune enfant avant l'initiation de sa vaccination contre la coqueluche à l'âge de 8 semaines.



Adapté de K Forsyth et al, 2015

Existe-t-il un risque de vacciner la femme enceinte contre la coqueluche ?

Dans le cadre de la sécurité du vaccin combiné acellulaire chez la femme enceinte, une vaste étude prospective de cohorte a été menée en Angleterre sur 20.074 femmes enceintes vaccinées pendant leur grossesse contre la coqueluche. Celle-ci n'a pas montré d'augmentation du risque d'hémorragie à l'accouchement, de détresse fœtale, de rupture utérine, de placenta prævia, de césarienne, de faible poids à la naissance ou d'insuffisance rénale chez la femme enceinte vaccinée par le vaccin acellulaire anticoquelucheux (Donagan 2014).

Aux USA, une autre étude de cohorte menée sur 123.494 femmes vaccinées pendant la grossesse ne montre pas d'augmentation du risque de mort-nés, de décès néonataux et maternels, de pré-éclampsie. Si un faible risque de chorioamniotite (RR: 1,19) avait été enregistré dans le groupe des mères vaccinées, après investigation par les experts aucun lien direct avec l'administration du vaccin n'a pu être démontré (Kharbanda 2014).

Dans l'étude prospective contrôlée menée en Belgique par Maertens et al. (2016), parmi les 57 femmes enceintes du groupe vacciné 50 effets indésirables ont été rapportés chez 46 femmes. La plupart des symptômes étaient légers à modérés, limités dans le temps et résolus dans les 72 heures. Les indurations au site d'injection étaient le plus souvent décrits (N=42), suivi par un gonflement léger au site d'injection. Onze complications sévères ont été observées dans le groupe des femmes enceintes vaccinées et 3 dans le groupe témoin des femmes enceintes non vaccinées. Au total, citons : prééclampsie (5), contractions précoces (4), hypertension artérielle (3), oligohydramnios (1) et placenta prævia (1). Après expertise, aucun de ces effets indésirables sévères n'a été mis en relation avec la vaccination parmi le groupe des femmes enceintes vaccinées.

Le vaccin anticoquelucheux acellulaire est peu réactogène et non tératogène.

Existe-il un risque pour les nourrissons de mères vaccinées au cours de leur grossesse ?

Munoz et al. (2014) ont suivi deux groupes de nourrissons : les premiers dont les mères étaient vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse et les seconds dont les mères ont été vaccinées après l'accouchement. La croissance des nourrissons (circonférence fronto-occipitale, poids et taille) a été mesurée à 2,7 et 13 mois et le « Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development Third Edition Screening Test (PsychCorp) au 13^{ème} mois. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée. Les scores d'Apgar et l'évaluation néonatale des nouveau-nés étaient également comparables.

Durant toute la durée de l'étude prospective contrôlée, menée par Maertens et al. (2016) sur une cohorte d'enfants nés de mères vaccinées pendant la grossesse et ceux du groupe témoin (femmes enceintes non vaccinées depuis > 10 ans par le vaccin anticoquelucheux), les investigateurs n'ont noté aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le nombre d'hospitalisations des nourrissons (pneumonie à la naissance (1), suspicion de méningite (1), infection par rotavirus (1), excrèse de naevus (1), déshydratation (1), cas de convulsions fébriles (4)). Le « test développemental de Van Wiechen » a été réalisé sur 54 nourrissons nés de mère vaccinée pendant la grossesse et sur 24 nourrissons du groupe contrôle, 15 et 16 mois après la naissance. Ce test est un indicateur du développement neurologique qui évalue le développement moteur, l'adaptation et le comportement social et la communication. Les résultats quoique difficilement interprétables ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes.

Bibliographie

- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014; 384(9953):1521–1528
- Baxter R, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics*. 2017 May;139(5). pii: e20164091..
- Bolotin S, Harvill ET et al. Crowcroft NS. What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine. Mini review. *Pathog Dis*. 2015 ; 73(8):ftv057.
- Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1–37.
- Donegan K, King B, Bryan P; Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014 ;349:g4219.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combesure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):829-36.
- Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von König KH. Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. *Pediatrics*. 2015 ; 135(6):e1475-82.
- Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS et al: Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014;312(18):1897-904.
- Kilgore PE, Salima AM, Zervos MJ and Schmitt HJ, Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention *Clin. Microbiol. Rev.*2016; 29 :449-486
- Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: the state of art *Vaccine*. 2017;35(35 Pt A):4453-4456
- Mendes da Costa E, Grammens T, Litzroth A, Maes V, Muyldermans G, Quoilin S, Sabbe M et al. Maladies infectieuses pédiatriques à prévention vaccinale. Rapport annuel 2015. Institut scientifique de Santé publique, Bruxelles. 2016. D/2016/2505/46
- Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*. 2016;34(1):142-50
- Mills KH, Barnard A, Watkins J, Redhead K. Cell-mediated immunity to *Bordetella pertussis*: role of Th1 cells in bacterial clearance in a murine respiratory infection model. *Infect Immun*. 1993;2:399-410.
- Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, 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(17):1760-9.
- Saadatian-Elahi M, Plotkin S, Mills KH, Halperin SA, McIntyre PB, Picot V, Louis J, Johnson DR. Pertussis: Biology, epidemiology and prevention. *Vaccine*. 2016;34(48):5819-5826.
- Sealey KL, Belcher T, Preston A. *Bordetella pertussis* epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence. *Infect Genet Evol*. 2016;40:136-43.
- Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *P Natl Acad Sci USA* 2014;111:787–92