

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Solène Billard

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2013

***Epidémiologie, prévention et prise en charge thérapeutique de la
coqueluche : le point en 2013***

Président : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Santé Publique et Pharmacie clinique

Directeur de Thèse : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie

Membres du jury : Mme Anne HAIE, Pharmacien d'Officine

A Papa, Maman,

A Nicolas, Typhaine, Alexandre, Adrien et Valentine,

A Matthieu,

Remerciements

A Madame Nathalie Caroff, dont l'aide précieuse, m'a permis de réaliser ce travail de fin d'études.

A Madame Ballereau, qui préside ce jury et que je remercie.

A Madame Haie, qui a gentiment accepté d'être membre de mon jury et pour tous ses conseils tout au long de mon stage de 6^{ème} année.

Sommaire

Liste des Figures.....	7
Liste des Tableaux.....	9
Liste des Abréviations.....	10
Introduction.....	13
A/ Généralités.....	14
I- Historique de la maladie.....	14
II- La bactérie.....	15
II-1- L'agent causal.....	15
II-2- Caractères morphologiques.....	15
II-3- Caractères cultureux.....	16
II-4- Résumé des caractères cultureux, biochimiques et structuraux qui orientent le diagnostic des Bordetelles.....	18
II-5- La transmission.....	18
III- Pouvoir pathogène de <i>Bordetella pertussis</i>	19
III-1- Action sur l'arbre respiratoire.....	20
III-2- Bactérie intra ou extracellulaire ?.....	21
III-3- Déterminants de virulence.....	21
IV- Réponse immunitaire à l'infection naturelle.....	25
IV-1- Immunité locale.....	27
IV-2- Immunité innée.....	27
IV-3- Immunité adaptative.....	28
IV-4- Propriétés immunomodulatrices des facteurs de virulence.....	28
V- Manifestations cliniques.....	29
V-1- Définitions.....	29
V-2- La présomption clinique.....	30
V-3- Les symptômes cliniques.....	30
VI- Critères diagnostiques.....	33
VI-1- Diagnostic clinique.....	33
VI-2- Diagnostic biologique.....	34

B/ Situation épidémiologique et surveillance de la maladie.....	40
I- Définition des cas.....	40
I-1- Cas isolé.....	40
I-2- Cas groupés.....	40
II- Surveillance de la coqueluche	41
II-1- Déclaration de la coqueluche	41
II-2- CNR.....	41
II-3- Réseau sentinelle	41
II-4- Signalement à l'Agence Régionale de Santé de cas groupés.....	42
III- Données épidémiologiques	42
III-1- Les différentes phases de la coqueluche au cours du temps	42
III-2- la coqueluche : une maladie d'évolution cyclique.....	45
III-3- Les contamineurs.....	46
III-4- Données épidémiologiques actuelles : différentes situations épidémiologiques dans le monde	47
III-5- Les hypothèses de cette recrudescence de coqueluche	55
C/ Prévention de la coqueluche	58
I- La vaccination	58
I-1- Deux générations de vaccins anticoquelucheux.....	58
I-2- Efficacité et immunogénicité des vaccins	60
I-3- La tolérance.....	62
I-4- Les modalités d'administration.....	63
I-5- Un candidat vaccin : le vaccin nasal.....	64
I-6- Recommandations vaccinales françaises.....	65
I-7- Acteurs et outils de la vaccination	73
II- Antibio prophylaxie.....	78
II-1- A qui s'adresse l'antibio prophylaxie ?	78
II-2- A quel moment l'antibio prophylaxie doit elle être appliquée ?.....	79
II-3- Quels sont les antibiotiques utilisés ?.....	79
III- Eviction.....	81
IV- Mesures d'hygiène préventives	81
D/ Le traitement	82

I- L'hospitalisation	82
II- Le traitement antibiotique.....	82
II-1- Les macrolides.....	82
II-2- Les autres antibiotiques.....	85
III- Les traitements symptomatiques	86
III-1- Corticoïdes	86
III-2- Bronchodilatateurs β_2 mimétique.....	87
III-3- Immunoglobulines spécifiques	87
III-4- Antihistaminiques	88
III-5- Antitussifs.....	88
III-6- Fluidifiants.....	88
III-7- Antiémétiques.....	89
Conclusion.....	90
Bibliographie.....	92

Liste des Figures

Figure 1 : Aspect microscopique de *Bordetella pertussis* après coloration de Gram objectif 60 (Grosjean J *et al*, 2011).

Figure 2 : Aspect des colonies de *B. pertussis* sur gélose de Bordet-Gengou (<http://www.hitechmedicalcollege.blogpost.fr>).

Figure 3 : Culture de *B. parapertussis* après 72h d'incubation sur milieu au charbon (Bonacorsi S, 2011).

Figure 4 : Pigment brun produit par *B. parapertussis* sur gélose nutritive ordinaire (Bonacorsi S, 2011).

Figure 5 : Résultat de la culture en fonction des différentes phases cliniques de la coqueluche (Waggoner-Fontaine L *et al*, 2005).

Figure 6 : L'adhérence de *B. pertussis* sur l'épithélium cilié bronchique (Tozzi AE *et al*, 2005).

Figure 7 : Le système immunitaire face à *B. pertussis* chez la souris (Higgs R *et al*, 2012).

Figure 8 : Cinétique des acteurs de l'immunité au cours de l'infection à *B. pertussis* (Higgs R *et al*, 2012).

Figure 9 : Chronologie de la coqueluche (Moniteur des pharmacies, 2011).

Figure 10 : Présentation clinique de la coqueluche selon l'âge (Posfay-Barbe KM, 2006).

Figure 11 : Noyau fendu des lymphocytes observés au cours de la coqueluche (Bonacorsi S, 2011).

Figure 12 : Diagnostics biologiques et différentes phases de la coqueluche (Bonacorsi S, 2011).

Figure 13 : Représentation du nombre de cas et de décès dus à la coqueluche durant les dernières décennies en fonction de la mise en place de la vaccination (Inpes, 2012).

Figure 14 : Impact de la vaccination coquelucheuse généralisée (Guiso N, 2007).

Figure 15 : Incidence de la coqueluche chez les adultes et les adolescents en fonction de l'âge, au Canada entre 1987 et 2004 (Site web de Public Healthy Agency of Canada).

Figure 16 : Adultes : principaux contamineurs hors hôpital (Wendelboe AM *et al*, 2007).

Figure 17 : Nombre de cas confirmés biologiquement et incidence de coqueluche chez les enfants de 0-17 ans et de 0-3 mois d'après le réseau Renacoq entre 1996 et 2012 (Inpes, 2012).

Figure 18 : Incidence de la coqueluche en 2009 à l'échelle européenne pour 100000 habitants (Bacci S *et al*, 2009).

Figure 19 : Inversion de l'âge des sujets infectés par la coqueluche en Europe depuis 1998 (Inpes, 2012).

Figure 20 : Incidence des cas de coqueluche par groupe d'âge en 2009 (Bacci S *et al*, 2009).

Figure 21 : Inversion de la courbe des âges de survenue de la coqueluche (Begué P *et al*, 1995).

Figure 22 : Représentation mondiale du niveau de couverture vaccinale en 2010 (Site web de World Health Organization).

Figure 23 : Relation entre le niveau de couverture vaccinale et le nombre de cas de coqueluche entre 1980 et 2005 (Site de La caisse des français à l'étranger, 2009).

Figure 24 : Comparaison du nombre de cas confirmés et probables dans l'Etat de Washington entre 2011 et 2012 (CDC, 2012).

Figure 25 : Nombre et incidence des cas confirmés et probables de *B. pertussis* parmi les enfants de moins de 19 ans (CDC, 2012).

Figure 26 : Comparaison entre les Etats-Unis et les Etats-Unis excluant Washington de l'incidence du nombre de cas confirmés et probables parmi les enfants de moins de 19 ans (CDC, 2012).

Figure 27 : Les différents mécanismes induits par le vaccin cellulaire et acellulaire (Higgs R *et al*, 2012).

Figure 28 : Comparaison des objectifs de couvertures vaccinales chez l'adolescent et les couvertures effectivement retrouvées dans l'enquête vaccinoscopie 2011 (Cohen R *et al*, 2012).

Figure 29 : Calendrier vaccinal 2013 simplifié (Inpes, 2013).

Figure 30 : Structure des macrolides (Schleiss MR *et al*, 2000).

Figure 31 : Inhibition de la peptidyltransférase par l'érythromycine et la télithromycine (Faure S, 2008).

Liste des Tableaux

Tableau I : Caractéristiques des différentes espèces de *Bordetella* (Grosjean J *et al*, 2011 ; Bonacorsi S, 2011).

Tableau II : Caractéristique des isolats de *B. pertussis* à Philadelphie (Queenan AM *et al*, 2013).

Tableau III : Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale) (Inpes, 2012).

Tableau IV : Couverture vaccinale en 2008 des parents (Gaudelus. RICAI, Paris, 2011).

Tableau V : Niveau de couverture vaccinale des professionnels de santé en établissement de soins français (Site web de l'infectiologie).

Tableau VI : Age de dispensation des vaccins dTcaP sur une période de 6 mois (expérience officinale).

Tableau VII : Composition des vaccins anticoquelucheux acellulaires combinés et âge d'administration (Inpes 2012 ; HCSP, 2008).

Tableau VIII : Tableau des posologies de l'antibioprophylaxie (Floret D, 2004 ; Pilly E, 2010).

Tableau IX : CMI des différentes quinolones vis-à-vis de *B. pertussis* (Cohen R *et al*, 2001).

Liste des Abréviations

AC-Hly : Adenylcyclase-hémolysine

ACIP : Advisory Commitee Immunization Practices

ADP : Adénosine diphosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

BRKA : Bordetella Resistance serum factor

CDC : Center for Disease Control and Prevention

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre National de Référence

CR3 : Complement Receptor 3

CRD : Domaine de Reconnaissance des Carbohydrates

CTV : Comité Technique des Vaccinations

DC : Cellule Dendritique

DP : Dossier Pharmaceutique

dTcaP ou dTaP : vaccin contre la diphtérie, le Tétanos, la coqueluche et la Poliomyélite

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EOHH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière

FHA : Antigène de l'Hémagglutinine Filamenteuse

FIM : Fimbriae

HPST : Hôpital-Patient-Santé-Territoire

IFN : Interféron

Ig: Immunoglobuline

IL : Interleukine

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

LPS : Lipopolysaccharide

LRI/IAP : Leucocyte Respons Integrin/Integrin –associated protein

MO : Macrophage

NK : Natural Killer

NLR : Nod Like Receptor

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMPS : Pathogen Associated Molecular Patterns

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

PMI : Protection Maternelle Infantile

PRN : Pertactine

PT : Toxine Pertussique

RAR : Rapidly Adapting Receptors

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGD : Arginine-glycine-acide aspartique

T : Cellule T

TCT : Toxine cytotrachéale

TDN : Toxine Dermo-Nécrotique

Th1 : T helper type 1

Th17 : T helper type 17

Th2 : T helper type 2

Thp : T helper précurseur

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TPS : Two Partner Secretion

Tr1 : Cellule régulatrice de type 1

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloid

VLA-5 : Very Late Antigen 5

VRS : Virus Respiratoire Syncithial

Introduction

La coqueluche est une maladie respiratoire très contagieuse pouvant être gravissime pour le nourrisson même si aujourd'hui les moyens de réanimation disponibles en France rendent les décès rares. Les premières descriptions de cette pathologie remontent au XVI^es. L'agent principal responsable, *Bordetella pertussis*, colonise le tractus respiratoire provoquant ainsi une toux caractéristique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on dénombre chaque année 40 à 60 millions de cas de coqueluche dans le monde et près de 300 000 décès survenant essentiellement chez les nourrissons. Pourquoi une maladie pour laquelle il existe une vaccination est-elle toujours responsable d'épidémies ?

La généralisation de la vaccination anticoquelucheuse à certes permis de faire chuter la maladie, laissant croire que la coqueluche n'était plus d'actualité dans les pays industrialisés. Cependant, nous assistons actuellement à une résurgence de la maladie dans les pays où la couverture vaccinale est élevée. Ainsi, aux Etats-Unis et dans beaucoup de pays industrialisés la maladie reste difficile à contrôler et continue de sévir. Dans ces pays le mode de transmission de la maladie a changé : c'est l'adulte qui contamine le jeune nourrisson.

Après un certain nombre de rappels sur cette pathologie, nous aborderons la situation épidémiologique actuelle, en France et dans le monde. Les classes d'âge actuellement les plus atteintes par la maladie sont différentes de celles précédant la mise en place de la vaccination et différentes d'un pays à l'autre en fonction des politiques vaccinales appliquées par chaque pays. Enfin, nous évoquerons les moyens préventifs et curatifs utilisés dans la prise en charge de la maladie. La prévention de cette maladie contagieuse repose sur la vaccination et la sensibilisation au diagnostic de cette infection qui se transmet par voie aérienne.

I- Historique de la maladie

La coqueluche est une infection bactérienne de l'arbre respiratoire inférieur, rarement fébrile mais d'évolution longue et très contagieuse (Floret D *et al*, 2005). Elle est causée par les bactéries du genre *Bordetella*. Il existe 9 espèces de *Bordetella* dont 4 sont responsables de pathologies respiratoires chez le mammifère : *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* et *B. holmesii*. Les 5 autres espèces de *Bordetella* sont très rarement rencontrées chez l'homme et ne seront pas abordées ici (Bonacorsi S, 2011 ; Caro V, 2006).

L'espèce bactérienne animale, *Bordetella bronchiseptica*, responsable d'infections respiratoires chez les mammifères se serait adaptée à l'homme pour donner les deux espèces *B. pertussis* et *parapertussis*. Cette hypothèse a été soutenue par le séquençage des génomes des trois espèces bactériennes (Guiso N *et al*, 2004). La taille du génome de *B. bronchiseptica* est de 5,34 Mb alors que celle des souches de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* est respectivement de 4,09 et 4,77 Mb. Il existe des similitudes importantes entre *B. bronchiseptica* et *B. parapertussis*, malgré quelques réarrangements notamment des séquences d'insertion chez *B. parapertussis* : IS1001 et IS1002. Des réarrangements encore plus nombreux ont eu lieu chez *B. pertussis*, le plus important est la séquence d'insertion : IS481. Ces séquences sont importantes car le diagnostic par PCR repose sur l'amplification de ces régions comme nous le verrons plus tard (Caro V, 2006).

La coqueluche a été décrite pour la première fois par Guillaume de Baillou en 1578, à la suite d'une épidémie à Paris.

Il existe deux hypothèses concernant l'étymologie du mot coqueluche : la première est celle du mot « *cucullum* » qui signifie « capuchon » en latin, désignant les personnes atteintes de coqueluche qui se protégeaient du froid en portant un capuchon. La seconde hypothèse vient du mot « coquelinier » car les personnes souffrant de coqueluche toussent d'une manière ressemblant au chant du coq (Grosjean J *et al*, 2011).

Ce n'est qu'à partir du XIX^e siècle que la coqueluche fut décrite cliniquement en France, en Allemagne et en Angleterre, comme une maladie comprenant trois périodes : la période d'invasion (*stadium*

catarrhale) comparable à un rhume ordinaire avec une toux sèche, la période convulsive (*stadium convulsivum*) et enfin la période d'expectorations (*stadium miasmaticum*) (Guiso N *et al*, 2005).

C'est en 1900 que Jules Bordet identifia l'agent de la coqueluche dans l'expectoration d'un enfant de 5 mois atteint de coqueluche, mais ce n'est qu'en 1906 qu'il arriva à isoler la bactérie avec l'aide d'Octave Gengou grâce à la mise au point d'un milieu particulier contenant de l'amidon de pomme de terre et du sang défibriné de cheval (milieu Bordet-Gengou) (Guiso N *et al*, 2005).

II- La bactérie

II-1- L'agent causal

La coqueluche est une toxi-infection causée par des bactéries à Gram négatif du genre *Bordetella*. Parmi elles, on retrouve majoritairement *Bordetella pertussis* et plus rarement *Bordetella parapertussis* (5% des cas) ou *Bordetella holmesii* (1%). *B. pertussis* est le principal agent pathogène responsable de la coqueluche, dont le réservoir est strictement humain. *B. parapertussis* est voisin de *B. pertussis* mais ne secrète pas de toxine pertussique (PT). *B. parapertussis* est tout de même responsable d'un syndrome coquelucheux qui est généralement moins sévère que celui occasionné par à *B. pertussis*. Pour cette raison, la maladie causée par *B. parapertussis* peut être appelée paracoqueluche. De plus, *B. parapertussis* peut également toucher les ovins. *B. bronchiseptica* est responsable de pathologies respiratoires chez les mammifères et particulièrement chez le chien (« toux des chenils »). Chez l'homme, on retrouve *B. bronchiseptica* chez les patients immunodéprimés, fumeurs ou qui souffrent de pathologies respiratoires chroniques comme la mucoviscidose. Enfin *B. holmesii* est probablement responsable de symptômes respiratoires semblables à ceux de la coqueluche. Cette espèce de plus en plus isolée mais bien moins connue provoque également des bactériémies survenant généralement chez des patients aspléniques ou drépanocytaires (Guiso N *et al*, 2005 ; Guiso N, 2010 ; Guiso N *et al*, 2004 ; Bonacorsi S, 2011 ; Denis F *et al*, 2011).

II-2- Caractères morphologiques

Les bactéries responsables de la coqueluche sont des petits coccobacilles à Gram négatif (figure 1). Ces bactéries sont immobiles à l'exception de *Bordetella bronchiseptica* qui possède une ciliature péritriche.

Ces filaments mobiles permettent à la bactérie de se déplacer en tournoyant, on parle de mobilité « hésitante » (Denis F *et al*, 2011 ; Guiso N *et al*, 2005 ; Guiso N, 2001 ; Grimprel E *et al*, 2006).

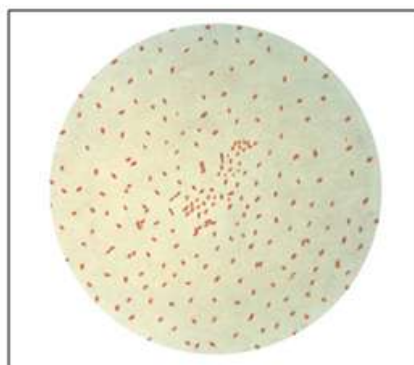


Figure 1 : Aspect microscopique de *Bordetella pertussis* après coloration de Gram objectif 60 (Grosjean J *et al*, 2011).

II-3- Caractères cultureux

Ces coccobacilles sont aérobies stricts et présentent une température optimale de croissance de 35-36°C. Les *Bordetelles* sont généralement cultivées sur des milieux additionnés de 15% de sang de mouton ou de cheval qui permet de neutraliser les inhibiteurs de la croissance bactérienne tels que les acides gras. Le milieu de Bordet-Gengou (figure 2) et le milieu de Regan-Low (figure 3) à base de charbon (moins performant) sont les deux milieux de référence pour la culture.

La croissance de *Bordetella pertussis* est lente, les colonies apparaissent à partir de 72h d'incubation. Au bout de 3 à 7 jours d'incubation, les colonies de *B. pertussis* apparaissent luisantes, grisâtres, et sont comparables à des gouttelettes de mercure. De plus, le sang permet de visualiser un halo de β -hémolyse autour des colonies bactériennes mais ce caractère n'est pas visible sur le milieu Regan-Low (Bonacorsi S, 2011 ; Muller FM *et al*, 1997).



Figure 2 : Aspect des colonies de *B. pertussis* sur gélose de Bordet-Gengou (<http://www.hitechmedicalcollege.blogpost.fr>).



Figure 3 : Culture de *B. parapertussis* après 72h d'incubation sur milieu au charbon (Bonacorsi S, 2011).

La croissance est plus rapide pour *B. parapertussis*. Les caractères culturaux sont proches de *B. pertussis*. En revanche, *B. parapertussis* produit un pigment brun sur gélose ordinaire (figure 4) (Bonacorsi S, 2011 ; Guiso N *et al*, 2005).



Figure 4 : Pigment brun produit par *B. parapertussis* sur gélose nutritive ordinaire (Bonacorsi S, 2011).

II-4- Résumé des caractères cultureux, biochimiques et structuraux qui orientent le diagnostic des Bordetelles

Les caractéristiques des espèces de Bordetelle sont résumées dans le tableau I (Grosjean J *et al*, 2011).

	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. holmesii</i>
Mobilité	-	-	+	-
Milieu adapté	Bordet-Gengou Regan-Low	Bordet-Gengou Regan-Low Gélose au sang	Ordinaire Gélose au sang	Gélose au sang
Délais de culture	≥ 72h	48 à 72h	24h	48h
Hémolyse	+	+	Variable	-
Catalase	+	+	+	Variable
Oxydase	+	-	+	-
Uréase	-	+	+	-
Nitrate réductase	-	-	+	-
Pigment brun	-	+	-	+
Pénicillinase	-	+	+	?

Tableau I : Caractéristiques des différentes espèces de *Bordetella* (Grosjean J *et al*, 2011 ; Bonacorsi S, 2011).

II-5- La transmission

La coqueluche est une maladie extrêmement contagieuse qui touche le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. La transmission s'opère par voie aérienne, par l'intermédiaire de gouttelettes de Pflügge, au contact d'un sujet qui tousse (Pinquier D, 2007). Si le contact est proche, le taux d'attaque est d'environ 70%. Cette transmission interhumaine est principalement intrafamiliale ou intra-collectivité (Floret D *et al*, 2005).

La contagiosité est maximale au début de la maladie c'est-à-dire pendant la phase catarrhale où la culture est largement positive (figure 5). Or, cette première phase passe souvent inaperçue sur le plan clinique. Puis la contagiosité diminue en même temps que l'évolution de la maladie (Pinquier D, 2007). La contagiosité peut persister jusqu'à 3 semaines après le début des signes cliniques en l'absence de traitement antibiotique.

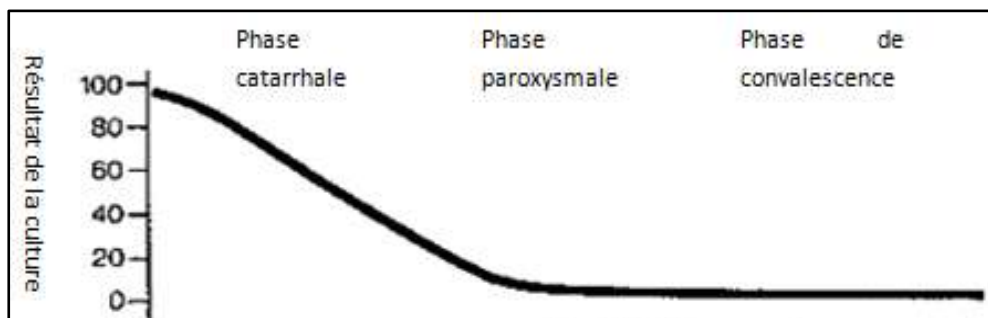


Figure 5 : Résultat de la culture en fonction des différentes phases cliniques de la coqueluche (Waggoner-Fontaine L *et al*, 2005).

Au total, le risque de contamination est d'autant plus important que :

- × l'exposition aux sécrétions émises pendant la toux est prolongée et répétée
- × la transmission se déroule dans une structure confinée
- × le contamineur est dans la phase précoce de la maladie. (HCSP, 2008)

III- Pouvoir pathogène de *Bordetella pertussis*

Les bactéries de la coqueluche sont transmises par voie aérienne et sont capables d'adhérer aux cellules de l'épithélium cilié bronchique. Elles paralysent les cils et activent les sécrétions muqueuses. Il se produit alors une nécrose de la muqueuse respiratoire grâce à l'intervention de nombreuses adhésines et toxines. La toxine pertussique (PT) joue un rôle clé dans la virulence de *Bordetella pertussis* : elle favorise l'adhésion, la colonisation et supprime la réponse immunitaire (Kayser FH *et al*, 2008 ; Denis F *et al*, 2011).

III-1- Action sur l'arbre respiratoire

La coqueluche est l'association d'un syndrome infectieux et toxinique. Comme la majorité des infections dues à un agent pathogène bactérien, l'infection causée par *Bordetella pertussis* comporte 4 étapes : l'adhérence, l'échappement aux défenses immunitaires de l'hôte, les manifestations locales et enfin les manifestations systémiques.

B. pertussis exprime une série de facteurs de virulence qui interviennent à différentes étapes de la maladie et sont à l'origine de l'expression de cette maladie.

Dès son entrée au niveau de la muqueuse respiratoire, la bactérie interagit avec les cellules trachéales ciliées. *B. pertussis* adhère à la partie proximale des cils grâce à l'expression de l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et de la pertactine (PRN) : adhésines situées sur la paroi de la bactérie ce qui lui permet de coloniser le tractus respiratoire.

B. pertussis se multiplie localement et ses adhésines lui permettent d'interférer avec les cellules du système immunitaire de l'hôte. A ce stade, elle commence à sécréter des toxines pour échapper au système de défense. Pour cela, la bactérie se fixe à la surface du macrophage alvéolaire et libère l'adénylcyclase-hémolysine (AC-Hly) qui va pouvoir pénétrer dans le macrophage via un récepteur par un mécanisme de macropinocytose. La toxine inhibe la fonction phagocytaire, est responsable du phénomène d'apoptose des macrophages et modifie la paroi cellulaire des cellules ciliées ; ainsi les bactéries pénètrent dans les cellules ciliées et envahissent le tractus. La toxine cytotrachéale (TCT) colonise le tractus respiratoire puis participe à la destruction de l'épithélium bronchique. Cette destruction se manifeste par une réaction inflammatoire. Dans le même temps, l'hémagglutinine filamenteuse, la toxine pertussique et l'adénylate-cyclase hémolysine inhibent cette inflammation, permettant à la bactérie d'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte dirigés par les cellules phagocytaires, neutrophiles et macrophages. L'ensemble de ces interactions est possible grâce à l'homologie de structure entre les protéines humaines et bactériennes. Ainsi, la toxine pertussique interagit avec les sélectines, l'adénylate-cyclase hémolysine avec les calmodulines, les fimbriae avec la fibronectine et enfin la toxine pertussique et les fimbriae activent les intégrines des leucocytes pour que l'hémagglutinine filamenteuse s'y fixe.

Ensuite, les toxines sont responsables des manifestations locales comme la destruction et l'élimination des cellules ciliées, l'accumulation du mucus et la réaction inflammatoire. L'accumulation du mucus est due à la paralysie des cellules ciliées et à l'activation de l'expression des gènes MUC2 et MUC5Ac.

Enfin, les effets systémiques sont essentiellement limités à l'hyperlymphocytose.

Cet agent pathogène est certes ancien mais les mécanismes moléculaires qui interviennent dans sa virulence n'ont pas tous été élucidés (Guiso N, 2001 ; Guiso N, 2006 ; Caro V, 2006 ; Mills KHG, 2001).

III-2- Bactérie intra ou extracellulaire ?

On a longtemps cru que *Bordetella pertussis* était une bactérie extracellulaire mais elle peut adhérer et pénétrer dans les cellules. L'internalisation se fait par un processus d'endocytose et la bactérie se retrouve dans une vacuole. On peut émettre l'hypothèse qu'une localisation intracellulaire pourrait permettre à *B. pertussis* d'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte (Guiso N, 2006).

III-3- Déterminants de virulence

Bordetella pertussis synthétise de nombreuses protéines qui jouent un rôle dans l'infection de l'arbre respiratoire. Ces protéines secrétées par la bactérie sont classées en adhésines et toxines (Guiso N *et al*, 2004).

III-3-1- Les adhésines

La virulence de *Bordetella pertussis* dépend tout d'abord de sa capacité d'adhérence aux cellules de l'hôte infecté. Les adhésines majeures sont l'hémagglutinine filamenteuse, les fimbriae, la pertactine et la toxine pertussique. Outre leur capacité d'adhérence cellulaire, ces molécules sont dotées de propriétés immunomodulatrices.

- Hémagglutinine filamenteuse ou FHA

L'hémagglutinine filamenteuse est une protéine considérée comme l'adhésine majeure. Cette protéine de 367 kDa subit deux protéolyses au moment de sa sécrétion pour ne former plus qu'un fragment

monomérique replié en épingle à cheveux de 220 kDa (Caro V, 2006). La sécrétion de l'hémagglutinine filamenteuse dépend d'une protéine membranaire, FHA C, qui intervient dans son transport et sa sécrétion. L'interaction entre la FHA et la FHA C forme un système de sécrétion des bactéries à Gram négatif appelée TPS (two-partner secretion system) facilitant la sécrétion de la FHA (Jacob-Dubuisson F *et al*, 2001).

Elle possède plusieurs domaines d'adhérence indépendants :

- Le domaine de reconnaissance des carbohydrates (CRD) assure la liaison aux cellules ciliées trachéales par l'intermédiaire d'un récepteur glycolipidique (Ishibashi Y *et al*, 2002).
- Un site RGD (arginine-glycine-acide aspartique) permet de fixer la FHA aux leucocytes, aux neutrophiles, aux monocytes et aux macrophages limitant ainsi la phagocytose de la bactérie. Cette fixation est possible grâce à l'affinité entre le peptide RGD et les intégrines CR3 (complement receptor 3) via le complexe LRI/IAP (leucocyte response integrin/integrin-associate protein) (Ishibashi Y *et al*, 2002). Le motif RGD permet également l'adhérence aux cellules épithéliales bronchiques, par homologie avec l'intégrine VLA-5 (very late antigen 5) ce qui permet ensuite l'entrée de la bactérie dans les cellules (Avril JL *et al*, 2000 ; Caro V, 2006).

La FHA favorise ainsi la fixation et l'accumulation des bactéries (Serra DO *et al*, 2011). Elle interagit avec d'autres adhésines telles que les fimbriae, la pertactine et la toxine pertussique.

▪ Fimbriae ou FIM

Il existe deux protéines fimbriales: FIM2 et FIM3. Situées à la surface de *Bordetella pertussis*, elles permettent l'adhérence de la bactérie aux cellules épithéliales par homologie avec la fibronectine et facilitent la colonisation de la partie supérieure des voies respiratoires. L'unité terminale de FIM (FIM D) se fixe sur une intégrine, nommée VLA-5, à la surface des cellules phagocytaires (monocytes et macrophages) avec pour conséquence la diminution de l'activité phagocytaire.

Ces protéines sont responsables de la production d'agglutinines qui sont des anticorps agglutinant les bactéries au cours de l'infection (Guiso N *et al*, 2004 ; Guiso N, 2001).

▪ Pertactine ou PRN

Bordetella pertussis sécrète à sa surface des protéines comme la pertactine qui sont capables de diriger leur propre transport ; on les appelle les autotransporteurs. Cette protéine sécrétée à la surface de la bactérie, possède un motif RGD permettant à la bactérie de se fixer aux cellules épithéliales de l'hôte (Caro V, 2006 ; Guiso N *et al*, 2004). Elle interagit avec la toxine pertussique et l'adénylcyclase-

hémolysine (AC-Hly) dans l'invasion des cellules ciliées trachéobronchiques (Bassinat L *et al*, 2000). La pertactine avec la FHA est nécessaire à la persistance de la bactérie (Guiso N, 2006). Néanmoins, des souches qui ne produisent plus de pertactine ont été décrites récemment et ne semblent pas présenter de différence de virulence majeure (Bodilis H *et al*, 2013).

- Toxine pertussique ou PT

Cette protéine est une toxine de type A-B sécrétée par un système de sécrétion de type IV. La partie B est responsable de l'interaction avec les cellules de l'hôte (adhésine) et la partie A est responsable de l'activité enzymatique (toxique) dans les cellules. Cette toxine est sécrétée exclusivement par *Bordetella pertussis*. La partie A est composée du polypeptide S1 et la partie B des polypeptides S2, S3, S4 et S5 (S4 étant présente en double).

Le domaine B, se fixe spécifiquement sur les cellules eucaryotes et permet ainsi l'entrée de la partie A. Les sous unités S2 et S3 possèdent une homologie de structure avec les sélectines de la surface des leucocytes. Ainsi la toxine pertussique peut s'y fixer et inhiber le phénomène de diapédèse, c'est-à-dire la migration des leucocytes vers le site de l'inflammation. La partie B se fixe également sur les macrophages grâce au motif CRD porté par les sous-unités S2 et S3 de l'oligomère B. De plus, elle se fixe aux monocytes et aux neutrophiles ce qui permet l'entrée de la bactérie dans ces cellules (Guiso N *et al*, 2004 ; Guiso N, 2001 ; Avril JL *et al*, 2000 ; Caro V, 2006 ; Bonacorsi S, 2011 ; Yshibashi Y *et al*, 2002 ; Locht C *et al*, 2011 ; de Gouw *et al*, 2011).

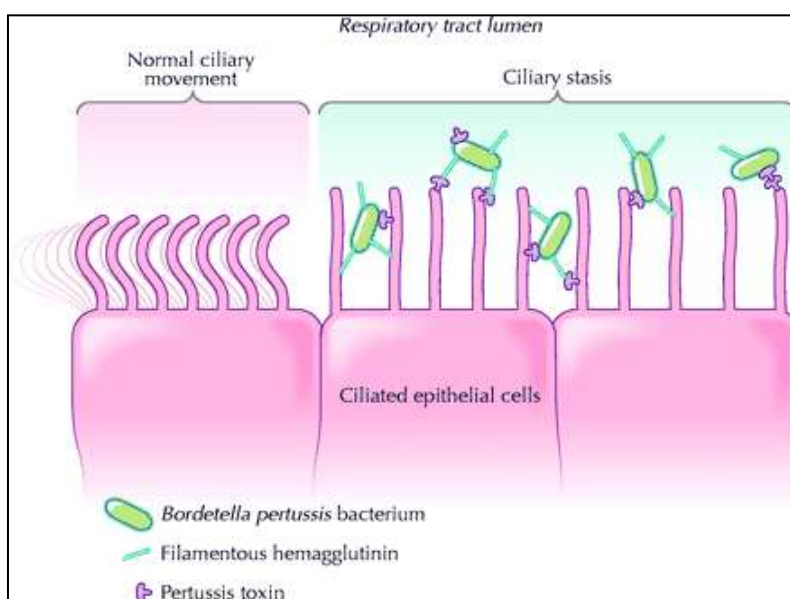


Figure 6 : L'adhérence de *B. pertussis* sur l'épithélium cilié bronchique (Tozzi AE *et al*, 2005).

III-3-2- Les toxines

En plus de ces adhésines, *Bordetella pertussis* synthétise plusieurs toxines : la toxine cytotrachéale (TCT), la toxine pertussique (PT), et enfin l'adényl-cyclase-hémolysine (AC-Hly). La toxine cytotrachéale va détruire l'épithélium respiratoire cilié et durant cette phase de destruction, les bactéries se multiplient et secrètent la toxine pertussique et l'adénylate cyclase hémolysine pour protéger l'agent des défenses immunitaires de l'hôte.

- Toxine cytotrachéale ou TCT

C'est un peptide sécrété par la bactérie qui paralyse les cils vibratiles et détruit l'épithélium respiratoire cilié. La TCT est responsable de la synthèse de l'interleukine 1 α dans les cellules non ciliées ce qui entraîne la production d'une NO synthétase dans ces cellules. Par conséquent, la TCT induit une augmentation de production de NO qui détruit les cellules ciliées voisines et inhibe le mécanisme de clairance. Durant cette période de destruction, les bactéries se multiplient et produisent les autres toxines (PT et AC-Hly) (Guiso N *et al*, 2004 ; Caro V, 2006 ; Loch C, 2001).

- Toxine pertussique ou PT

Après fixation de l'oligomère B sur la cellule eucaryote, la sous-unité S1 représentant le protomère A va s'introduire dans la cellule et être responsable des effets toxiques via l'expression de son activité enzymatique ADP-ribosyl-transférase. Ainsi la partie A inactive la protéine Gi cellulaire ce qui conduit à la transformation de l'ADP (adénosine diphosphate) en l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) intracellulaire et s'accompagne de phénomènes pathologiques : hypersécrétion de mucine et mort cellulaire (Guiso N *et al*, 2004 ; Guiso N, 2001 ; Avril JL, 2000 ; Caro V, 2006 ; Bonacorsi S, 2011).

- Adényl cyclase-hémolysine ou AC-Hly

Cette protéine produite par *Bordetella pertussis* se fixe grâce à son domaine hémolysine calcium dépendant et pénètre dans les cellules de l'hôte (monocytes, macrophages, neutrophiles). A l'intérieur, elle augmente la concentration en AMPc via son activité adényl cyclase. Il en résulte un dysfonctionnement cellulaire entraînant notamment un phénomène d'apoptose des macrophages en contact avec la bactérie ce qui conduit à une diminution de l'activité phagocytaire (Caro V, 2006 ; Guiso N *et al*, 2004 ; Guiso N, 2001).

- Lipopolysaccharide ou LPS

C'est une endotoxine pyrogénique présente chez toutes les bactéries à Gram négatif. Le LPS est normalement constitué du lipide A, d'un oligosaccharide et d'un long polysaccharide appelé antigène O. En revanche, *Bordetella pertussis* est dépourvue de l'antigène O. La bactérie exprime deux types de LPS, A et B, qui agissent en synergie avec la toxine cytotrachéale dans la destruction de l'épithélium cilié respiratoire (Avril JL, 2000 ; Guiso N *et al*, 2004).

Les autres espèces de *Bordetella* possèdent les mêmes facteurs de virulence à l'exception de la toxine pertussique qui n'est exprimée que par *B. pertussis*. Ainsi cette toxine ne semble pas être responsable de la toux. En effet, *B. parapertussis* et *bronchiseptica* possèdent les gènes de la PT mais ne l'expriment pas et peuvent malgré cela provoquer de la toux. Chez ces espèces la toxine n'est pas exprimée en raison de l'accumulation de changement de nucléotides dans la région promotrices du gène (Locht C *et al*, 2011).

B. bronchiseptica libère la toxine dermonécrotique ou TDN responsable de lésions pulmonaires dans le modèle murin. Cette espèce produit plus de facteurs de virulence que *B. pertussis* (Buyuktanir O *et al*, 2012).

IV- Réponse immunitaire à l'infection naturelle

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes complexes de l'immunité anti *Bordetella pertussis*. Les études chez l'homme ont été complétées par des études sur des modèles murins (figure 7). Bien que ceux-ci ne soient pas parfaits pour reproduire la maladie humaine, notamment la toux, ils fournissent des outils utiles pour disséquer le rôle des différents aspects de l'immunité innée et adaptative (Higgs R *et al*, 2012).

La cinétique d'intervention des différents acteurs de l'immunité innée et adaptative est rapportée sur la figure 8.

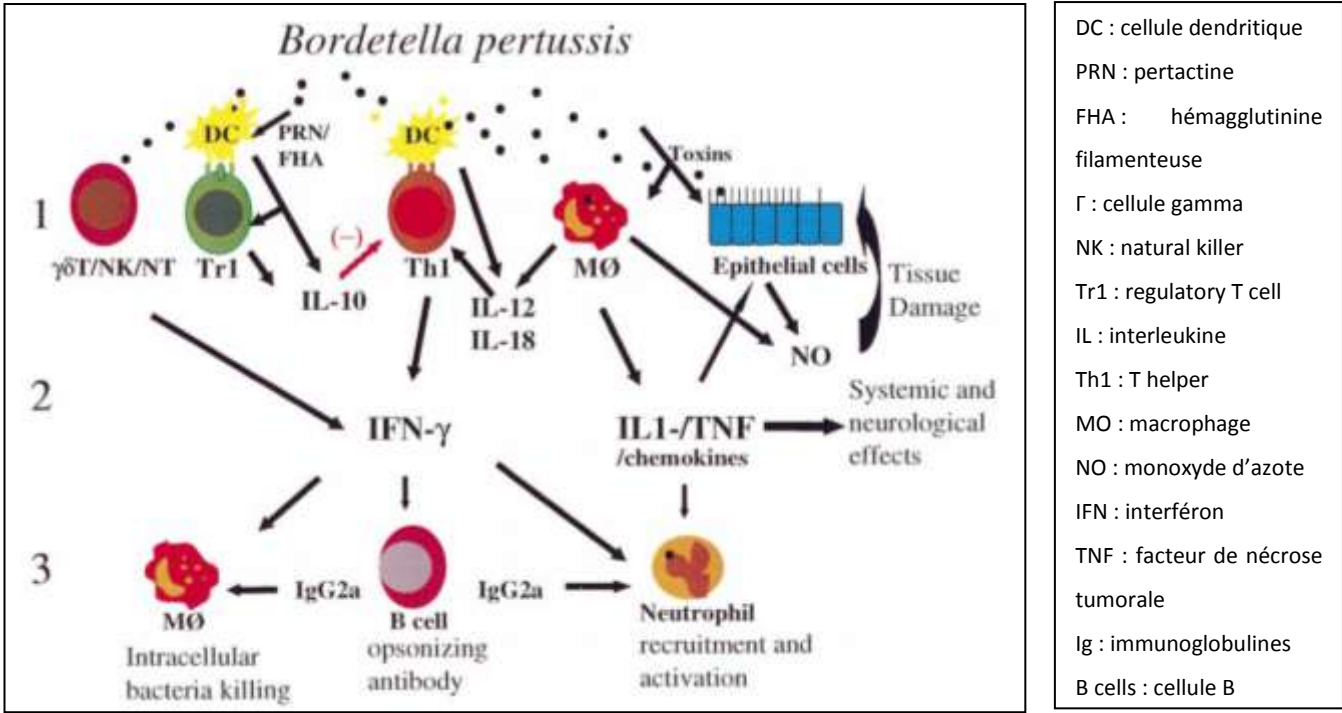


Figure 7 : Le système immunitaire face à *B. pertussis* chez la souris (Higgs R *et al*, 2012).

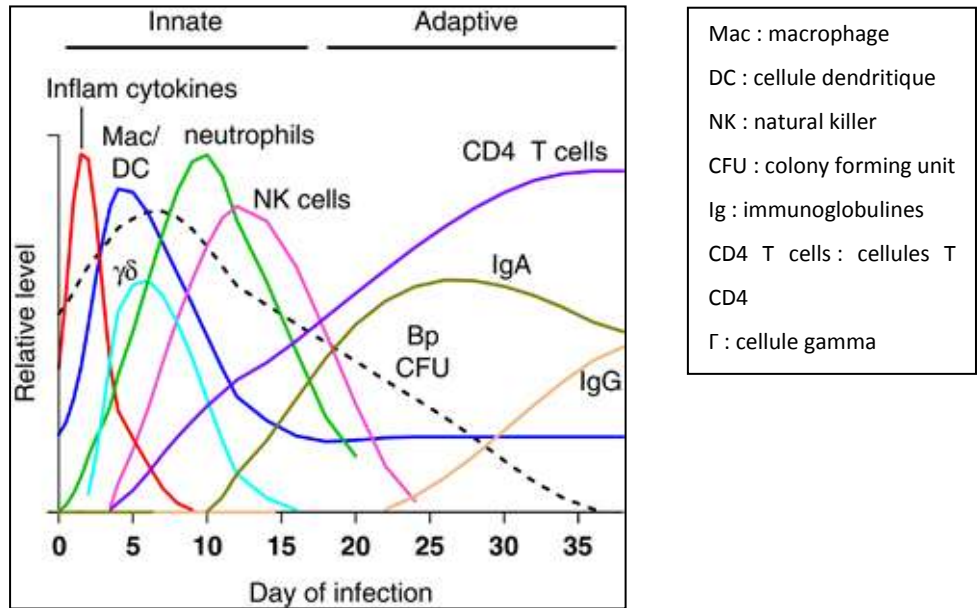


Figure 8 : Cinétique des acteurs de l'immunité au cours de l'infection à *B. pertussis* (Higgs R *et al*, 2012).

Les études sur l'immunité cellulaire ont montré que la guérison après une coqueluche était associée à l'induction de cellules Th1 productrices d'IFN γ . Des études complémentaires chez la souris ont montré que l'IFN γ était nécessaire au contrôle de l'infection du tractus respiratoire ; les souris dépourvues de cette cytokine ou de son récepteur développent une infection disséminée ou létale.

IV-1- Immunité locale

Bordetella pertussis se lie aux cellules de la trachée, des bronches, bronchioles et des bactéries intracellulaires ont été détectées dans les cellules épithéliales et les macrophages pulmonaires des enfants et des souris infectées. Les macrophages et cellules dendritiques sont les premières cellules à répondre à l'infection à *B. pertussis*. Chez la souris, l'infection s'accompagne d'un infiltrat inflammatoire pulmonaire, avec afflux de cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles, macrophages et lymphocytes.

Des IgA sécrétoires et des IgG sont aussi détectées dans les poumons des souris infectées.

IV-2- Immunité innée

Elle constitue la première ligne de défense non spécifique contre les pathogènes. Les principaux acteurs sont le complément, les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques.

- Le complément

La protéine BrKA (*Bordetella* resistance serum factor) confère un haut niveau de résistance à la lyse par la voie classique du complément, en interférant avec le dépôt de composants du complément à la surface des bactéries. Toutefois, la sensibilité des souches reste très variable. L'inhibition de la voie classique est aussi réalisée par d'autres mécanismes comme le recrutement de l'inhibiteur de C1 estérase ou de la C4bp (Marr N *et al*, 2007).

- Les macrophages

Bordetella pertussis peut entrer, survivre et persister dans les macrophages. Immédiatement après l'infection, une grande proportion des bactéries ingérées est détruite dans les compartiments acides, mais certaines peuvent échapper à la destruction et se répliquer dans les macrophages. Il a été montré qu'une déplétion en macrophages résidents des voies respiratoires stimule l'infection par *B. pertussis* (Carbonetti NH *et al*, 2007). Les chimiokines sécrétées par ces macrophages vont recruter des neutrophiles initiant la réponse inflammatoire.

- Les cellules dendritiques

Leur rôle est de présenter l'antigène aux cellules T et de produire des cytokines capables de promouvoir la différenciation des cellules T naïves. Les cellules dendritiques du tractus respiratoire reconnaissent des motifs associés aux bactéries (PAMPS) via des Toll-like récepteur (TLR). Ainsi la liaison du LPS au TLR4 stimule leur maturation. La sécrétion d'IL12 et d'IFN γ , induit une réponse de type Th1.

IV-3- Immunité adaptative

Celle-ci va permettre d'éliminer *Bordetella pertussis* de façon spécifique.

- Immunité humorale

L'immunité humorale est une réponse immunitaire qui fait intervenir des lymphocytes. Ils se transforment en plasmocytes lorsqu'ils reconnaissent un antigène de la bactérie. Ces derniers fabriquent des anticorps dirigés contre les antigènes. L'infection des souris et des humains induit la production d'IgG antitoxines et anti-adhésines et d'IgA anti-FHA et anti-PRN. Les IgA sécrétoires sont détectées dans les sécrétions muqueuses (nasales ou salivaires) avant les IgG dans le sérum, suggérant qu'elles pourraient jouer un rôle important dans le contrôle de l'infection. Par ailleurs, les IgG et IgA peuvent être acquises par voie transplacentaire et pourraient être protectrices.

- Immunité cellulaire

Elle est assurée par la présence de lymphocytes T CD4+ qui se fixent sur les antigènes portés par les cellules contaminées et libèrent des cytokines. Après infection, il a été mis en évidence la sécrétion de l'IL12 et de l'IFN γ mais pas ou peu d'IL4 ou IL5, suggérant que l'infection naturelle par *B. pertussis* induit une réponse de type Th1, producteur d'IFN γ .

Des études récentes ont aussi montré que des cellules Th17 sont également induites en réponse à l'infection par *B. pertussis* et des études chez la souris ont montré qu'elles pouvaient jouer un rôle dans l'immunité protectrice (Ross PJ *et al*, 2013).

IV-4- Propriétés immunomodulatrices des facteurs de virulence

Bordetella pertussis provoque une infection persistante du tractus respiratoire, durant plusieurs semaines ou mois. Les réponses adaptatives sont lentes à se mettre en place. La bactérie a donc développé des stratégies pour se multiplier dans différents environnements cellulaires et extracellulaires pour échapper aux réponses immunitaires. En utilisant ses nombreux facteurs de virulence, la bactérie est capable de créer une niche pour la colonisation des voies respiratoires humaines. Le succès de sa persistance est directement lié à ses capacités à interférer avec la plupart des aspects des éléments du système immunitaire, de l'inhibition du complément ou de la phagocytose, à la suppression des réponses B et T. Le nombre et la nature des facteurs de virulence nécessaires pour effectuer ces stratégies et les systèmes de régulation qui contrôlent l'expression des gènes de virulence sont le résultat d'une co-évolution de la bactérie et de l'hôte (Higgs R *et al*, 2012).

Ainsi, l'hémagglutinine filamenteuse est capable d'induire la production d'IL6 et d'IL10 et de supprimer la production d'IL12 par les macrophages, induisant la production de cellules Treg productrices d'IL10 qui suppriment la production d'IFN γ et par conséquent inhibent la génération de cellules Th1.

De la même façon, la toxine pertussique contribue à l'effet immunomodulateur sur les cellules hôtes, et peut soit stimuler soit inhiber la réponse immunitaire. La sous-unité A inactive des protéines G cytoplasmiques, ce qui inhibe certaines voies de signalisation de certaines chémokines, inhibant le chimiotactisme des neutrophiles, macrophages et lymphocytes (Carbonetti NH, 2010). Toutefois d'autres études ont montré que la toxine pertussique stimulait la production d'IgG, et les réponses cytokiniques Th1, Th2 et Th17.

L'adénylate cyclase hémolysine serait capable d'induire l'apoptose des cellules de l'immunité innée, empêchant leur action antibactérienne, mais également de moduler les fonctions de présentation de l'antigène et l'induction des réponses cellulaires T.

Les mécanismes mis en jeu par *B. pertussis* pour échapper à la détection et à l'élimination par le système immunitaire sont donc nombreux et complémentaires (de Gouw D *et al*, 2011).

V- Manifestations cliniques

L'expression clinique de l'infection à *Bordetella pertussis* est variable d'un sujet à l'autre. La toux est un motif fréquent de consultation d'adultes en médecine générale. *B. pertussis* est retrouvée chez 20 à 25% des adultes qui présentent une toux de plus d'une semaine (Bonacorsi S, 2011).

V-1- Définitions

Selon l'OMS, il s'agit d'une toux quinteuse de plus de 21 jours, alors que pour le CDC (Centers for Disease Control and Prevention), c'est une toux d'une durée de plus de 14 jours, sans cause évidente, associée à l'une des caractéristiques suivantes : quintes, chant du coq, vomissements (Riffelmann M *et al*, 2005 ; Gilberg S *et al*, 2001).

V-2- La présomption clinique

Elle est établie selon trois critères :

- Une toux spasmodique et paroxystique, en quinte, peu ou pas fébrile, sans autre signe respiratoire ;
- Une toux persistante ou s'aggravant au bout de 7 jours ;
- Un sujet qui tousse dans l'entourage (Grimprel E, 2007).

V-3- Les symptômes cliniques

Les manifestations cliniques de la coqueluche sont variables selon les sujets et on distingue plusieurs formes.

V-3-1- La forme classique typique de l'enfant non vacciné

Les symptômes de la coqueluche évoluent en 4 phases (figure 9).

Tout d'abord, la période d'incubation dure 10 à 20 jours.

Lui succède la phase d'invasion comprise entre 5 et 10 jours. Cette période de contagiosité se caractérise par une toux banale. C'est une phase catarrhale qui se manifeste par une infection des voies aériennes supérieures, avec rhinorrhée, éternuements, injection conjonctivale et toux modérée. Cette toux banale au lieu de s'améliorer va devenir quinteuse.

Ensuite, apparaît la période d'état pendant environ 3 semaines. La toux va progressivement devenir insistante, émétisante et cyanosante, à prédominance nocturne et devenir caractéristique par la survenue des quintes. La quinte se traduit par une toux paroxystique sans respiration efficace pendant 1 minute, entraînant une turgescence du visage avec rougeur conjonctivale. Les dernières secousses peuvent libérer une expectoration muqueuse. La quinte est sonore, à prédominance nocturne, se terminant par un chant du coq à la reprise inspiratoire, parfois marqué par un vomissement laissant le sujet exténué. Dès les premières quintes, la contagiosité diminue.

Enfin, il y a la phase de convalescence qui peut durer plusieurs semaines et durant laquelle les quintes seront moins sévères, moins fréquentes puis disparaîtront. Cette phase est marquée par une toux non quinteuse spontanée ou provoquée par l'effort, le froid, les cris etc... La persistance de cette toux témoigne d'une hyper-réactivité bronchique (Bonacorsi S, 2011 ; HCSP, 2008 ; Guiso N *et al*, 2004 ; Floret D *et al*, 2005).

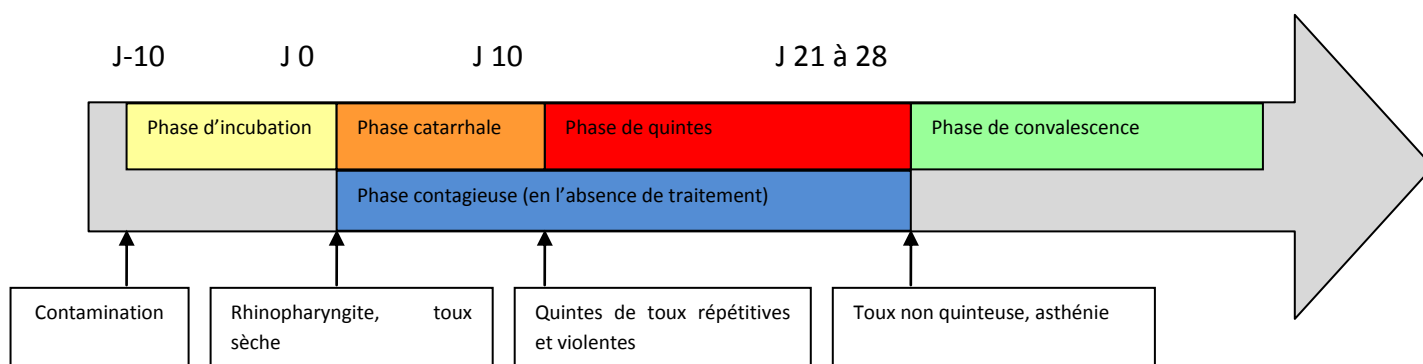


Figure 9 : Chronologie de la coqueluche (Moniteur des pharmacies, 2011).

V-3-2- La forme clinique de l'enfant anciennement vacciné et de l'adulte

L'immunité vaccinale et l'immunité liée à la maladie naturelle, sont perdues progressivement ce qui explique la grande variété de sévérité de la maladie. Ainsi, chez les adolescents anciennement vaccinés et les adultes, des tableaux de gravité variable sont observés, allant de la forme typique décrite ci-dessus à une toux banale (figure 10).

Chez l'adulte, une toux prolongée de plus d'une semaine doit faire évoquer le diagnostic de coqueluche. Le plus souvent il s'agit d'une toux sans cause évidente, persistante, s'aggravant au-delà d'une semaine. Le diagnostic doit être évoqué surtout s'il y a la notion de contagion et que la toux présente un caractère coquelucheux (insomnante, nocturne) (Bonacorsi S, 2011 ; HCSP, 2008).

	Nourrisson	Enfant	Adolescent 10-19 ans	Adulte > 19 ans
Toux paroxystique	+++	+++	+++	+++
Chant du coq (whoop)	+	+++	+	+
Etat fébrile	rare	rare	rare	rare
Apnée	+++	++	+	++
Cyanose	+++	+	rare	rare
Vomissements	+++	+++	++	++
Toux > 4 semaines	+	++	++	+++
Convulsions	++	+		
Perte pondérale	++	+	rare	rare
Pneumonie	++	+	rare	rare
Hospitalisation	+++	+	rare	rare

Figure 10 : Présentation clinique de la coqueluche selon l'âge (Posfay-Barbe KM, 2006).

V-3-3- Les complications

Elles sont devenues rares dans les pays industrialisés en raison de l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène. Elles touchent principalement les nourrissons.

- Complications nutritionnelles

Les complications nutritionnelles (déshydratation et dénutrition), sont devenues exceptionnelles grâce à la prise en charge hospitalière des nourrissons les plus à risque.

- Complications mécaniques

Elles sont dues à l'hyperpression thoraco-abdominale lors de la toux. Chez l'adulte, ce sont essentiellement des complications mécaniques telles que des fractures de côtes et des douleurs musculaires qui sont observées.

- Complications broncho-pulmonaires

Elles peuvent être liées à une surinfection à pyogènes, ou à une extension de l'infection provoquée par *B. pertussis*, on parle de bronchopneumopathie spécifique ou « pneumocoqueluche ».

Chez certains enfants, une véritable maladie asthmatique se développe dans les suites de l'infection par *B. pertussis*. Cependant, le lien entre coqueluche et développement d'un asthme séquellaire n'a jamais été formellement démontré. Les sujets asthmatiques représentent un groupe à risque de complications,

en effet ils ont modifié l'architecture des voies respiratoires (augmentation de la production de mucus, altération de l'épithélium qui a un rôle de barrière) et ont diminué leur immunité acquise et innée ce qui permet aux microorganismes de pénétrer (Wang K *et al*, 2011 ; Capili CR *et al*, 2012).

- Complications neurologiques

Les complications neurologiques sont le résultat de plusieurs mécanismes sur l'encéphale, notamment la toxine sur le centre végétatif entraînant des microhémorragies (pétéchies), une hypoxie, ou un œdème.

- Coqueluche maligne

La coqueluche maligne se caractérise par une détresse respiratoire grave associée à d'autres signes cliniques et biologiques. Sur le plan clinique, on note une tachycardie, une hypoxie, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et une défaillance multiviscérale. Sur le plan biologique, on note une hyperleucocytose majeure avec hyperlymphocytose. L'hyperleucocytose serait secondaire à l'obstruction des vaisseaux pulmonaires par les leucocytes. En effet, au niveau pulmonaire des thrombus de leucocytes obstruent la lumière des artères, veines et vaisseaux lymphatiques, on parle de leucostase. La coqueluche maligne survient généralement chez les jeunes enfants de moins de 6 mois et est susceptible d'entraîner un décès. Afin d'éviter cette évolution fatale, le moyen thérapeutique possible est la leucoréduction en s'aidant soit d'une exsanguino-transfusion soit d'une leucopherèse (Guiso N *et al*, 2004 ; Grimpel E, 2007 ; Grimpel E *et al*, 2006 ; Berthomieu L *et al*, 2010 ; Menif K *et al*, 2010).

VI- Critères diagnostiques

VI-1- Diagnostic clinique

- Les signes cliniques

Le diagnostic clinique est essentiel car il permet une prise en charge précoce des sujets contagieux afin de limiter la transmission. Il repose sur trois critères : l'enchaînement des étapes de la maladie, l'aspect de la toux et l'identification de contaminateurs.

- × La maladie commence par des signes discrets d'infection des voies respiratoires supérieures semblables à une rhinopharyngite. Puis la toux s'amplifie au lieu de s'améliorer.

- × La toux de coqueluche est caractéristique comme il a été vu dans les symptômes cliniques. Toutefois, les signes cliniques courants ne permettent pas une orientation diagnostique fiable ce qui confirme la complexité à détecter la coqueluche de l'adulte.
- × L'identification du contaminateur doit être faite systématiquement pour déterminer l'existence de cas dans l'entourage. La date de survenue de la toux permet de définir les cas :
 - Primaires qui ont une toux qui survient 23 à 30 jours avant le cas index ;
 - Secondaires qui ont une toux qui survient 7 à 30 jours après celle du cas index (Bonacorsi S, 2011 ; HCSP 2008 ; Lasserre A *et al*, 2011).
 - Les signes radiologiques

Chez l'adulte, la radiographie pulmonaire reste généralement normale dans la forme non compliquée mais est indispensable pour le diagnostic différentiel (Guiso N *et al*, 2004).

Le diagnostic clinique doit être confirmé par des tests biologiques.

VI-2- Diagnostic biologique

VI-2-1- Les méthodes diagnostiques

De nos jours, les laboratoires utilisent des méthodes variées pour le diagnostic de la coqueluche. Les principales méthodes sont la culture, la PCR, la sérologie par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou Western-Blot (immunoempreinte) (Grimprel E, 2007).

VI-2-1-1- Le prélèvement : de sa réalisation à son stockage

Le prélèvement pour l'analyse bactériologique est un élément essentiel du diagnostic. Le prélèvement recommandé pour le diagnostic de la coqueluche est l'aspiration nasopharyngée. Les prélèvements nasaux et oro-pharyngés sont à exclure. Le prélèvement est effectué à l'aide d'une sonde d'aspiration nasopharyngée d'une quinzaine de centimètres via la voie per-nasale. Cette sonde est reliée à une seringue ou à un piège à aspiration où sont recueillies les sécrétions qui sont mises dans un flacon stérile. Les sécrétions sont plus abondantes et riches chez le nourrisson que chez l'adulte. Si les sécrétions sont très abondantes, le prélèvement peut être exceptionnellement réalisé à l'aide d'un écouvillon nasopharyngé qui retient les mucosités pharyngées. Dans ce cas, l'écouvillon

préférentiellement utilisé est l'écouvillon Dacron avec milieu Amies qui n'interfère pas avec les performances de la PCR. Il n'est pas recommandé d'utiliser les écouvillons en coton ou Rayon car ils sont toxiques pour la bactérie, ni en alginate car ils sont inhibiteurs de la PCR. Ces techniques de prélèvements sont des gestes simples et indolores.

Bordetella pertussis est une bactérie fragile, c'est pourquoi l'écouvillon ou l'aspiration nasopharyngée doivent être envoyés au laboratoire dans les quatre heures suivant le prélèvement, à température ambiante et sur des milieux qui protègent la bactérie. Pour une meilleure sensibilité, l'ensemencement et la pré-incubation peuvent être réalisés avant le transport. Après acheminement le laboratoire pratiquera la culture associée à la PCR. La culture doit être réalisée dès réception. La réalisation de la PCR peut être différée, il faut alors conserver le prélèvement à -20°C. S'il n'y a que la PCR à réaliser, le prélèvement peut être acheminé dans les 24h et conservé à 4°C (Bonacorsi S, 2011 ; Barkoff AM, 2012 ; Riffelmann M *et al*, 2005).

VI-2-1-2- La culture

La culture est délicate en raison de la fragilité de la bactérie et de ses exigences nutritives. C'est une méthode peu sensible mais très spécifique qui doit être réalisée durant la première semaine de toux. En effet, au-delà d'une semaine de quintes, le taux de positivité s'effondre et après 3 jours de traitement par azithromycine ou 5 jours de traitement par un autre macrolide, la culture se négative.

La culture est réalisée à 35-36°C en air ambiant sur des milieux spécifiques des *Bordetelles*: Bordet-Gengou ou Regan-Low. La gélose Bordet-Gengou est un milieu solide utilisé pour la croissance et l'isolement de *Bordetella pertussis* et *parapertussis*. Il est composé d'infusion de pommes de terre et de glycérol qui sont des éléments essentiels pour la croissance des *Bordetelles*. La gélose Regan-Low est un milieu solide utilisé pour la croissance de *Bordetella pertussis* et *parapertussis* à partir de prélèvements nasopharyngés. Il est constitué d'acide nicotinique qui est un élément nutritif, de charbon et d'amidon qui absorbent les éléments inhibiteurs de la croissance. A ces milieux, est additionné du sang de mouton ou de cheval qui permet de mettre en évidence les réactions hémolytiques qui aident à l'identification de *B. pertussis*. Il peut également être ajouté de la céfalexine (milieu sélectif) pour inhiber la flore oropharyngée mais cela peut ralentir la croissance d'isolats de *B. pertussis*. Les caractéristiques de culture et d'identification des différentes espèces ont été décrites précédemment.

Les inconvénients de sensibilité et de croissance lente, ont amené certains laboratoires à abandonner la culture. Cependant, les laboratoires qui appartiennent au réseau RENACOQ continuent d'adresser leurs souches au CNR (Centre National de Référence) car la culture reste indispensable pour le typage moléculaire de *B. pertussis* et pour suivre l'évolution des souches circulantes soumises à la vaccination. Le CNR vérifie également si certaines souches émergentes ne deviennent pas résistantes aux antibiotiques (Bonacorsi S, 2011 ; Riffelmann M *et al*, 2005).

VI-2-1-3- La PCR en temps réel : sensible et rapide

À l'aide de kits commercialisés, l'ADN est extrait à partir d'un échantillon naso-pharyngé.

La détection de *Bordetella pertussis* repose sur l'amplification de deux cibles différentes: la région promotrice de la PT (ptxA-pr) et la séquence d'insertion IS481. La première est spécifique de *B. pertussis* mais n'est pas très sensible car elle est présente sous forme de simple copie dans le génome. La seconde est présente sous forme de multiples copies dans le génome de *B. pertussis*, c'est pourquoi elle a une meilleure sensibilité que ptxA-pr. La détection de *B. pertussis* par PCR doit donc être basée sur l'amplification de l'IS481. Toutefois, elle n'est pas parfaitement spécifique de *B. pertussis*. En effet, cette région est présente chez *B. holmesii* et *B. bronchiseptica*. Si le résultat de la PCR est IS481 positif et qu'il n'y a pas de confirmation par PCR de ptxA-pr, il est donc considéré qu'il y a présence d'ADN de *Bordetella* sans en préciser l'espèce. Si la PCR de ptxA-pr est positive alors il y a évidemment confirmation qu'il s'agit d'ADN de *B. pertussis* (Bonacorsi S, 2011 ; Barkoff AM *et al*, 2012 ; André P *et al*, 2008).

La PCR en temps réel est utilisée pour des raisons pratiques et pour son faible risque de contamination (Riffelmann M *et al*, 2005).

Depuis février 2011, le diagnostic de la coqueluche par PCR est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. Il est remboursé et mentionne que *B. pertussis* et *parapertussis* doivent être recherchés. En effet, *B. parapertussis* est également responsable de syndrome coquelucheux. L'amplification de la séquence IS1001 permet le diagnostic de *B. parapertussis*, bien qu'elle ne soit pas parfaitement spécifique puisqu'on peut également la retrouver chez *B. bronchiseptica*. De même que pour la séquence IS481, si la PCR de IS1001 est positive alors l'analyse ne précisera pas de quelle espèce il s'agit. À l'issue d'études récentes, certains auteurs proposent d'amplifier par PCR la séquence IS1002

qui est spécifique de *B. pertussis* et *parapertussis* qui sont les deux espèces majoritairement responsables de la coqueluche (Bonacorsi S, 2011 ; Tatti KM *et al*, 2011).

V-2-1-4- La sérologie

La sérologie est basée sur deux techniques sensibles et spécifiques : immunoenzymatique (ELISA) et immunoempreinte (Western-Blot). Seuls les anticorps dirigés contre la toxine pertussique sont spécifiques des infections à *Bordetella pertussis* et n'apparaissent qu'après 4 semaines de toux chez une personne non vaccinée. De plus, il n'est pas possible de différencier les anticorps naturels des anticorps vaccinaux, c'est pourquoi la sérologie doit être abandonnée dans le diagnostic de la coqueluche.

Depuis la publication du Journal Officiel du 15 février 2010, la sérologie n'est plus inscrite à la nomenclature, elle ne doit plus être pratiquée mais remplacée par la PCR. La sérologie est exceptionnellement utilisée et repose sur la détection par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay serology) d'IgG anti-toxine pertussique. D'ailleurs hormis le CNR, aucun laboratoire ne possède des tests sérologiques validés et leur qualité semble médiocre. Dans les rares cas où la sérologie est utilisée, elle n'est interprétable que si le sujet tousse depuis plus de 3 semaines et si le vaccin a été fait il y a plus de trois ans (Bonacorsi S, 2011 ; Barkoff AM *et al*, 2012 ; HCSP 2008 ; Denis F *et al*, 2011).

V-2-1-5- La numération formule sanguine

La numération de la formule sanguine montre souvent une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose, et thrombocytose. Elle s'accompagne parfois d'une hyponatrémie. L'hyperlymphocytose se caractérise par des lymphocytes de morphologie très particulière dont le noyau est « fendu » (figure 11) et annonceurs d'un pronostic souvent dramatique. Cette hyperlymphocytose est due au passage systémique de la toxine pertussique (Bonacorsi S, 2011).

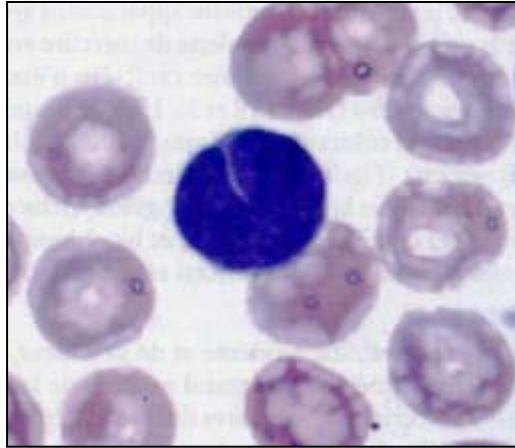


Figure 11 : Noyau fendu des lymphocytes observés au cours de la coqueluche (Bonacorsi S, 2011).

V-2-2- En pratique

Les diagnostics cliniques et biologiques ne sont pas simples, ils peuvent engendrer des risques d'erreurs car les signes ne sont pas systématiquement typiques. Afin de valider le diagnostic de coqueluche, il faut rassembler les informations suivantes :

- La description clinique du cas :

Il s'agit de connaître la date de début des symptômes, de reconnaître les caractéristiques de la toux, de demander le statut vaccinal et de savoir s'il y a une notion de contagio avec une durée d'incubation de 7 à 21 jours.

- La confirmation biologique pour les cas isolés et pour les premiers cas secondaires en situation de cas groupés qui ont été contaminés par un cas primaire (sujet index) :

Il sera abordé ici, seulement les modalités pratiques qui s'appliquent aux enfants, adolescents et adultes. En fonction de la date de début de la toux, deux schémas de prise en charge biologique s'appliquent (figure 12).

- × Si le malade tousse depuis moins de 21 jours, la culture et la PCR sont les deux méthodes de référence appropriées au diagnostic dans le stade précoce de la maladie. Au-delà de 3 semaines de toux, la PCR ne doit pas être prescrite, de même la culture n'est pas recommandée au-delà de 1 semaine de quinte. D'autre part, la culture n'a pas lieu d'être si le sujet est préalablement traité sauf s'il est immunodéprimé ou bien pour mettre en évidence un échec thérapeutique. La recherche d'anticorps anti-PT ne peut être utilisée à ce stade car il n'y a pas encore l'ascension de ces anticorps. De plus, cette méthode n'est

pas validée sauf quand elle est pratiquée au CNR.

- × Si le malade tousse depuis plus de 21 jours, la culture et la PCR ne sont plus recommandées. La recherche d'anticorps anti-PT est réalisable si le rappel vaccinal remonte à plus de trois ans. Ce test ELISA n'est utile que s'il est effectué à un stade tardif. L'infection est confirmée si le taux d'anticorps anti-PT entre deux sérums fait à un mois d'intervalle augmente de 100% ou diminue de 50%. Parfois une sérologie est acceptée si le titre en anticorps anti-PT est très élevé (100 U/mL ELISA) ou s'il y a détection d'anticorps anti-PT par immunoempreinte. Cependant, comme dit précédemment seul le CNR dispose de techniques validées pour ce test.

La confirmation biologique repose en priorité sur la culture et la PCR pour les sujets qui toussent depuis moins de 21 jours et pour les cas secondaires contaminés quand le cas index tousse depuis plus de 21 jours (Bonacorsi S, 2011 ; Barkoff AM *et al*, 2012 ; HCSP, 2008 ; Guiso N *et al*, 2004).

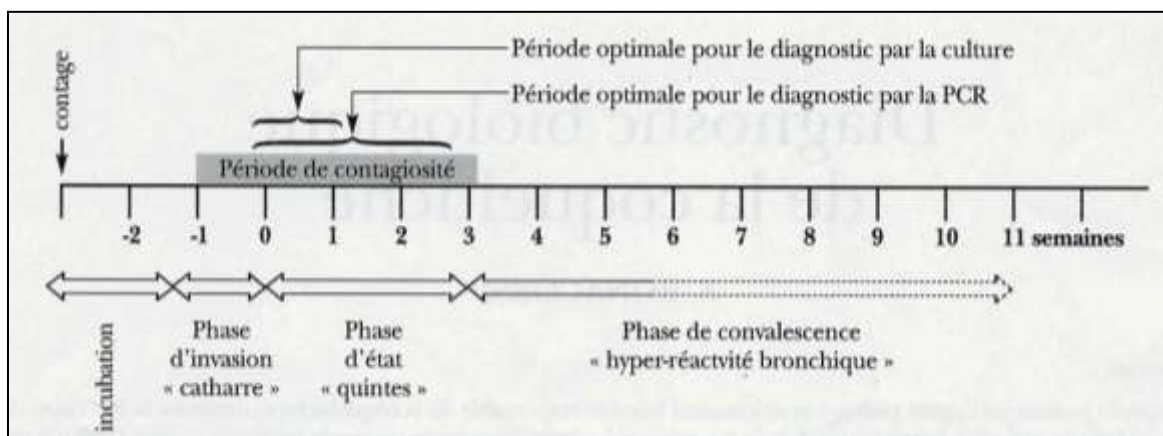


Figure 12 : Diagnostics biologiques et différentes phases de la coqueluche (Bonacorsi S, 2011).

La PCR a été un apport majeur pour le diagnostic. En conséquence, la PCR, depuis le 15 février 2011 est remboursée et est actuellement la méthode de référence pour le diagnostic de la coqueluche. Son remboursement se fait si et seulement si le patient est vacciné depuis plus de 3 ans ou si son statut vaccinal est inconnu et si la toux est apparue il y a moins de 3 semaines. Il est donc important de connaître sa juste prescription pour l'interpréter correctement. De plus, la double détection de *Bordetella pertussis* avec *B. parapertussis* permettra de mieux connaître l'épidémiologie de ce dernier (Riffelmann M *et al*, 2005 ; Bonacorsi S, 2011 ; JO 2011).

B/ Situation épidémiologique et surveillance de la maladie

Selon les chiffres de l’OMS, on estime que la maladie atteint entre 45 et 60 millions de personnes dans le monde et provoque 300 000 décès par an, mais ces chiffres sont très probablement sous-estimés.

I- Définition des cas

I-1- Cas isolé

- Cas suspect de coqueluche

Un cas est suspect s’il présente une toux caractéristique de la coqueluche depuis plus de 8 jours et en l’absence d’une autre étiologie.

- Cas confirmé de coqueluche

Un cas suspect est confirmé s’il présente :

- × Une toux quinteuse d’au moins 14 jours en l’absence d’une autre étiologie
 - = Cas clinique
- × Ou une culture positive et/ou une PCR positive
 - = Cas confirmé biologiquement
- × Ou si un de ses contacts dans les 3 semaines avant le début de sa toux (contaminateur potentiel) a été confirmé biologiquement ou si une personne en contact avec lui pendant sa période de contagiosité (cas secondaire potentiel) a été elle aussi confirmée au laboratoire
 - = Cas confirmé épidémiologiquement

I-2- Cas groupés

Au moins 2 cas confirmés (cliniquement, biologiquement ou épidémiologiquement) sur une même unité géographique avec une période de contagiosité compatible. Un cas sera confirmé épidémiologiquement

s'il a eu un contact dans les 3 semaines précédant le début de sa toux avec un cas confirmé biologiquement.

L'identification de sujets qui toussent (sujets contacts) dans l'entourage du patient (cas index) est donc essentielle car elle conforte le diagnostic et permet de mettre en place les mesures préventives nécessaires (Grimprel E *et al*, 1995 ; HCSP 2008).

II- Surveillance de la coqueluche

Les données des études, ainsi que celles des réseaux de surveillance ont permis de caractériser l'épidémiologie de la coqueluche (Baron S, 2001). La surveillance épidémiologique est indispensable à l'élaboration, l'évaluation et l'adaptation des politiques de contrôle, de lutte et de prévention (Grimprel E *et al*, 1995).

II-1- Déclaration de la coqueluche

La coqueluche a été surveillée en France par notification de 1903 à 1986. Depuis cette date, il n'y a plus de déclaration obligatoire de la coqueluche.

II-2- CNR

En 1993, le Centre National de Référence a été mis en place à l'Institut Pasteur : il assure l'identification et la surveillance des souches qui lui sont adressées par l'ensemble des laboratoires français et contribue à la surveillance (HSCP, 2008).

II-3- Réseau sentinelle

Un réseau hospitalier (RENACQ) de pédiatres et de bactériologistes a été constitué en 1996 pour la surveillance de la coqueluche en pédiatrie en milieu hospitalier (Inpes, 2012). Les 42 hôpitaux qui participent à ce réseau notifient les cas de coqueluche à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) (Bonacorsi S, 2011) et apportent des informations plus détaillées, notamment en ce qui concerne la date d'apparition,

le statut vaccinal, l'âge, la confirmation au laboratoire, les cas dans la famille et l'issue de la maladie (guérison ou décès).

II-4- Signalement à l'Agence Régionale de Santé de cas groupés

Il n'y a pas de surveillance de la coqueluche « en ville » ; en revanche, les cas groupés de coqueluche doivent être signalés. En effet, la coqueluche se manifeste principalement sous la forme de cas sporadiques, mais elle peut également prendre la forme de foyers de cas groupés qui doivent être notifiés au médecin inspecteur de santé publique du département. Entre 2000 et 2005, 67 foyers ont ainsi été déclarés, dont la moitié dans des établissements de santé et pour lesquels la contamination des patients était principalement due aux personnels (Inpes, 2012).

III- Données épidémiologiques

III-1- Les différentes phases de la coqueluche au cours du temps

La coqueluche est une maladie infectieuse dont l'épidémiologie à l'échelle mondiale peut être séparée en quatre phases successives (Simondon F *et al*, 2001).

Durant les dernières décennies, on remarque que la coqueluche peut se manifester chez l'adulte, aussi bien dans les pays où l'infection est épidémique (absence de vaccination dans l'enfance) que dans les pays, où elle est endémique (vaccination dans l'enfance) (Mayaud C *et al*, 2001).

III-1-1- La phase d'introduction

L'origine de la coqueluche serait liée à l'adaptation chez l'homme d'une bactérie d'origine animale, et ce par similitude des ADN des différentes bactéries du genre *Bordetella*.

On retrouve dans l'analyse historique des épidémies, une vaste dispersion géographique de la coqueluche sur les différents continents.

III-1-2- La phase d'expansion

Elle correspond à une transmission interhumaine associée à une augmentation des densités de population, une urbanisation, et aux échanges par transport. L'augmentation des densités de population est en lien avec les descriptions faites des épidémies de coqueluche dans les capitales, comme à Paris en 1578 décrite par Guillaume de Baillou. Puis la diffusion de la maladie au XVIII^es a suivi l'expansion coloniale européenne. Le passage sur le continent américain, par voie maritime, serait associé aux liaisons avec l'Angleterre. La coqueluche est devenue endémique à la fin du XIX^es sur tous les continents avec des cycles épidémiques tous les 3-4 ans. Le développement des villes a sûrement joué un rôle dans l'épidémiologie de la coqueluche.

III-1-3- La phase de contrôle

La baisse importante de l'incidence et de la mortalité est associée à la mise en place de la vaccination. Il existe une situation de contrôle dans les pays industrialisés ; en revanche dans les pays en développement, c'est une situation de persistance de la maladie associée à une faible couverture vaccinale (Simondon F *et al*, 2001 ; Begué P *et al*, 1995).

En France, de 1903 à 1960 la maladie était surveillée par notification. Chaque année 5000 cas environ étaient notifiés avec des cycles épidémiques tous les 3-4 ans. La maladie était alors une maladie infantile fréquente dont le pic d'incidence se situait vers l'âge de 5 ans.

Le premier vaccin anticoquelucheux (VAXICOQ[®]) a été mis en place en 1959 en France. Il s'agissait d'un vaccin dit « à germe entier » composée d'une souche de *Bordetella pertussis* inactivée et tuée par la chaleur. Puis la vaccination a été généralisée en 1966 grâce à l'introduction d'un vaccin anticoquelucheux (TETRACOQ[®]) associé aux vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique. Ainsi, à partir de 1967 le nombre de cas a rapidement diminué, avec 1000 cas déclarés en 1970 et 86 en 1985. De ce fait en 1986 la déclaration de la coqueluche est arrêtée car la maladie paraît contrôlée (Baron S, 1998 ; Baron S, 2001).

La figure 13 témoigne de l'existence d'une étroite relation entre l'introduction des vaccins et l'incidence de la coqueluche en France. La diminution de l'incidence lors de l'introduction des vaccins montre l'efficacité de ces derniers.

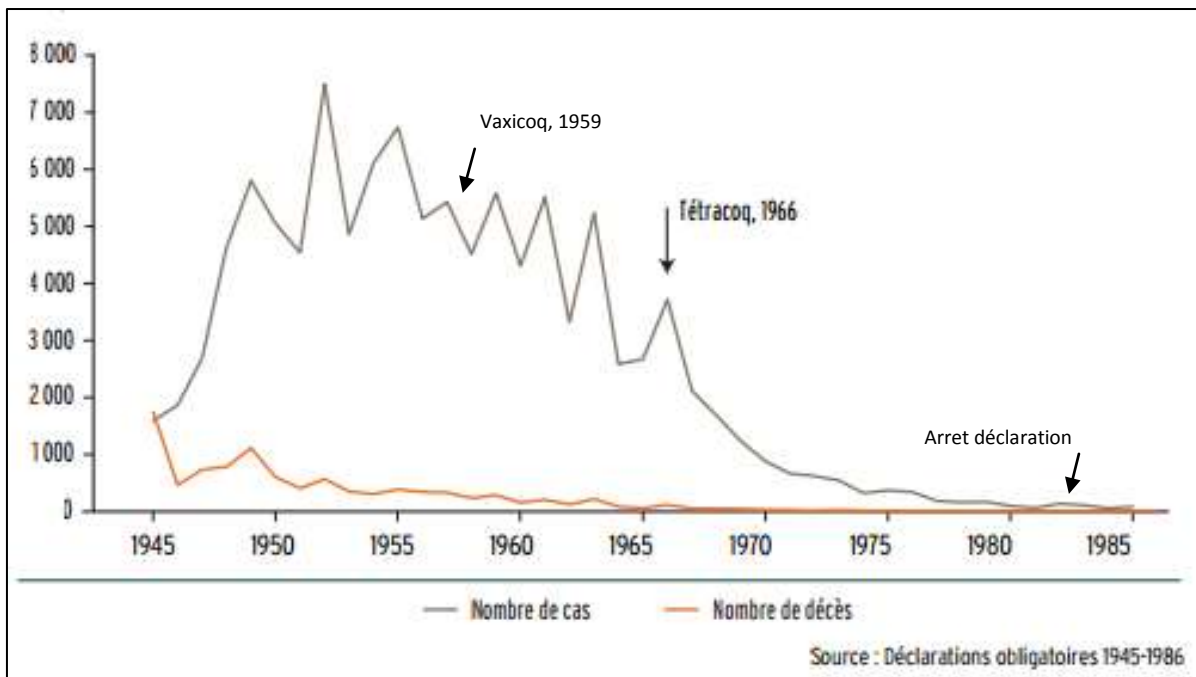


Figure 13 : Représentation du nombre de cas et de décès dus à la coqueluche durant les dernières décennies en fonction de la mise en place de la vaccination (Inpes, 2012).

III-1-4- La phase de ré-émergence

La politique de vaccination efficace et forte a permis une baisse de l'incidence de la maladie, mais celle-ci n'a pas été éradiquée et elle touche aujourd'hui des tranches d'âge différentes de celles touchées à la phase pré-vaccinale. Ceci est lié au fait que l'immunité vaccinale (et même l'immunité naturelle) ne sont pas définitives. Même des niveaux de couverture vaccinale élevés chez l'enfant ne permettent pas de rompre la chaîne de transmission de la coqueluche. En revanche, la vaccination modifie l'âge médian de survenue des coqueluches (figure 14). On observe ainsi une augmentation du nombre de cas de coqueluche chez les adolescents et les adultes car il y a une diminution de l'immunité protectrice du fait :

- De l'absence de rappels alors que la protection vaccinale est d'une durée maximale de 10 ans.
- De la diminution de rappels naturels car il y a une réduction de la circulation de la bactérie.

En conséquence, il s'est formé un réservoir de grands enfants et de jeunes adultes. Là où la couverture vaccinale est élevée, ce réservoir constitue la principale source de contamination des nourrissons.

Face à cette ré-émergence, en France, un rappel a été instauré à l'âge de 11-13 ans en 1998 (Bonacorsi S, 2011 ; Simondon F *et al*, 2001), puis en 2004 a été mis en place la stratégie du cocooning et en 2008 la vaccination systématique des adultes en âge de devenir parents. Ces différentes stratégies vaccinales seront évoquées dans la partie III.

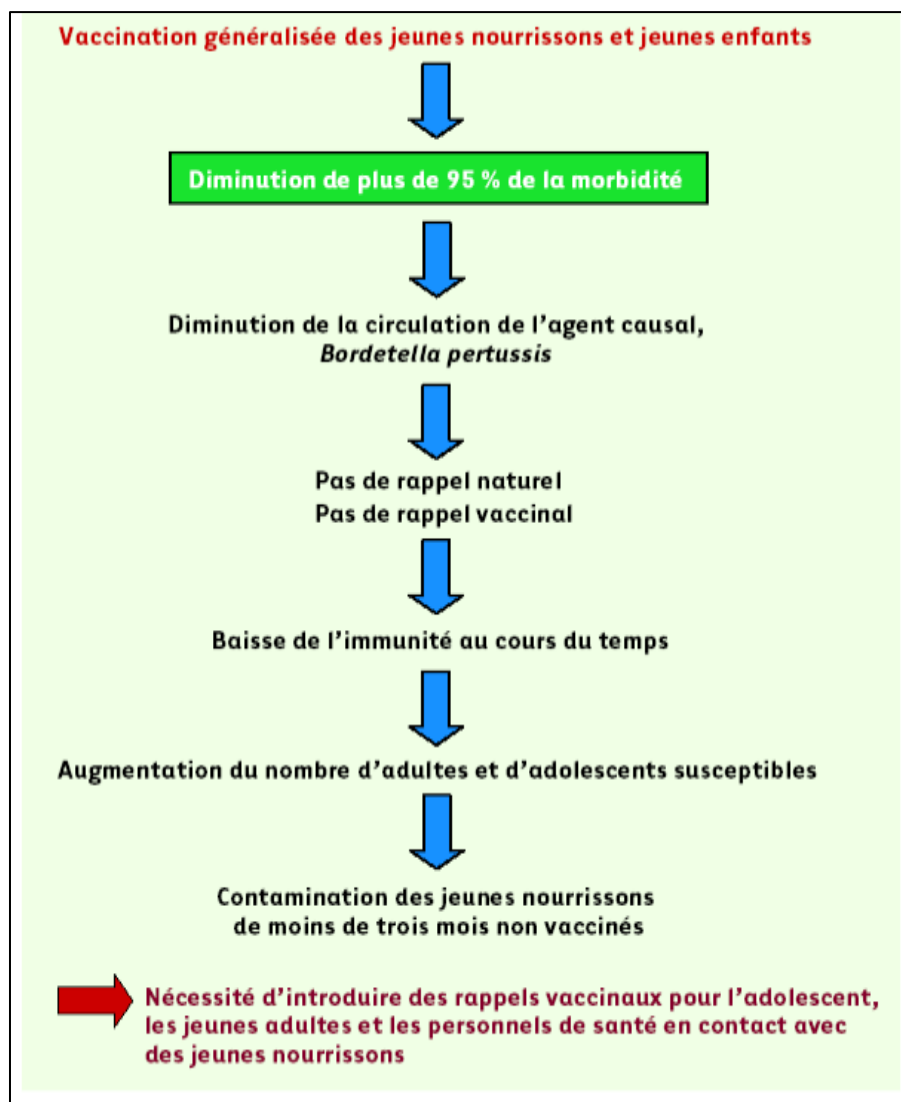


Figure 14 : Impact de la vaccination coquelucheuse généralisée (Guiso N, 2007).

III-2- la coqueluche : une maladie d'évolution cyclique

La coqueluche est une maladie très contagieuse, évoluant sur un mode endémique, avec des cycles épidémiques périodiques survenant tous les 2 à 5 ans (Baron S, 2001). La figure 15 représentant le taux déclaré d'incidence de la coqueluche chez les adolescents et les adultes au Canada et montre bien que

les pics surviennent tous les 4 à 5 ans et que la population la plus touchée est le jeune adulte dont l'immunité vaccinale s'épuise en une dizaine d'année (Simondon F *et al*, 2001 ; Begué P *et al*, 1995).

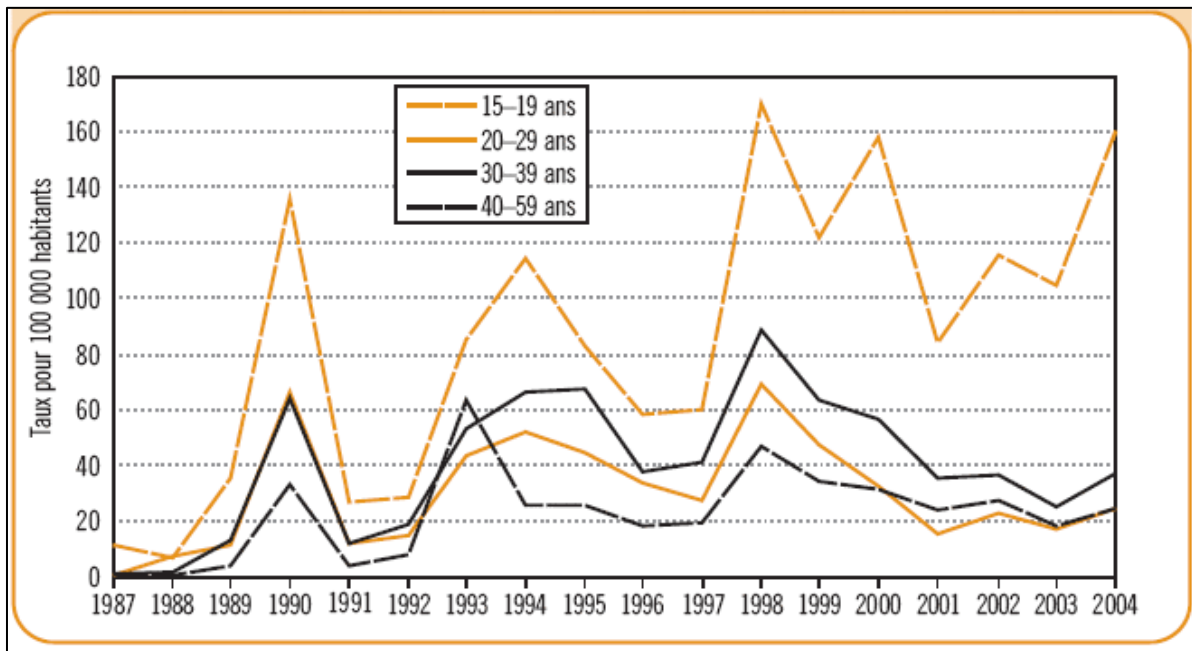


Figure 15 : Incidence de la coqueluche chez les adultes et les adolescents en fonction de l'âge, au Canada entre 1987 et 2004 (Site web de Public Healthy Agency of Canada).

III-3- Les contamineurs

On sait maintenant que la nouvelle épidémiologie de coqueluche est en partie due à la transmission des adolescents et adultes vers l'enfant. Les principales sources de contamination des nourrissons sont représentées dans la figure suivante (figure 16) (Wendelboe AM *et al*, 2007 ; Bonmarin I *et al*, 2007). Les nourrissons sont dans la majorité des cas contaminés par un membre proche d'où la nécessité d'appliquer la vaccination dans son entourage (stratégie du cocooning). Les membres de la famille et particulièrement la mère sont responsables de la transmission de la coqueluche au nourrisson (Bechini A *et al*, 2012).

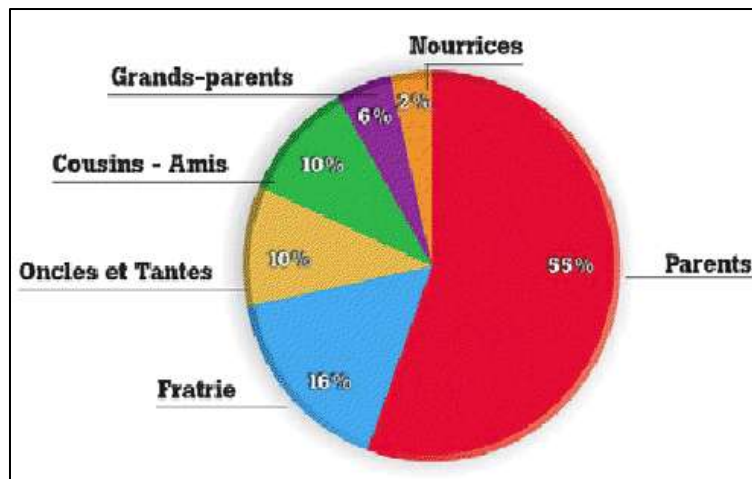


Figure 16: Adultes : principaux contamineurs hors hôpital (Wendelboe AM *et al*, 2007).

Depuis quelques années d'importantes éclosions de coqueluche se sont produites dans des établissements de santé au sein du personnel de centre d'accueil pour jeunes handicapés et de services de pédiatrie. Entre 2001 et 2007, 48 épisodes nosocomiaux de coqueluche ont ainsi été déclarés à l'InVS (CCLIN Sud-Est, 2009). Parmi ces épisodes, l'obstétrique et la néonatalogie représentaient la moitié des services concernés et 88% des cas se sont manifestés chez les adultes. Le point commun à toutes ces épidémies est que le cas index est généralement un professionnel de santé. Les coûts directs de la gestion d'un épisode de coqueluche (prélèvements, consultations, moyens humains) sont estimés à 50 000 euros. En plus de ces coûts directs, on doit évoquer les coûts indirects, tels que les arrêts de travail des soignants et la perte d'activité qui en découle ou encore, la perte de confiance des patients.

Il est essentiel, notamment en service d'obstétrique, que le personnel soit sensibilisé au risque qu'il fait courir aux patients à chaque fois qu'il présente une toux, même débutante. Une consultation auprès du médecin du travail s'impose. Le port du masque, dès les premiers symptômes, est la première mesure réflexe qu'un professionnel de santé devrait appliquer afin d'éviter une diffusion trop rapide de l'agent pathogène impliqué (BEH, 2012).

III-4- Données épidémiologiques actuelles : différentes situations épidémiologiques dans le monde

Ces différentes situations épidémiologiques sont en lien très étroit avec les politiques vaccinales des différents pays.

III-4-1- Données françaises actuelles

Elles émanent essentiellement du réseau RENACOQ. Comme partout dans le monde, on observe des pics d'incidence tous les 3, 4 ou 5 ans (figure 17). Le nombre de filles et de garçons touchés est à peu près identique (entre 1996 et 2010, 49% de garçons) (InVS, 2012). Les diagnostics sont aujourd'hui posés par la PCR. Les données de ce réseau révèlent que les contamineurs restent majoritairement les parents (57%) et que l'âge moyen des contamineurs est en augmentation (21,6 ans entre 1996 et 1998 contre 28,7 ans entre 2007 et 2010). Peu de décès sont rapportés (0 à 1% par an ces dernières années) (InVS, 2012).

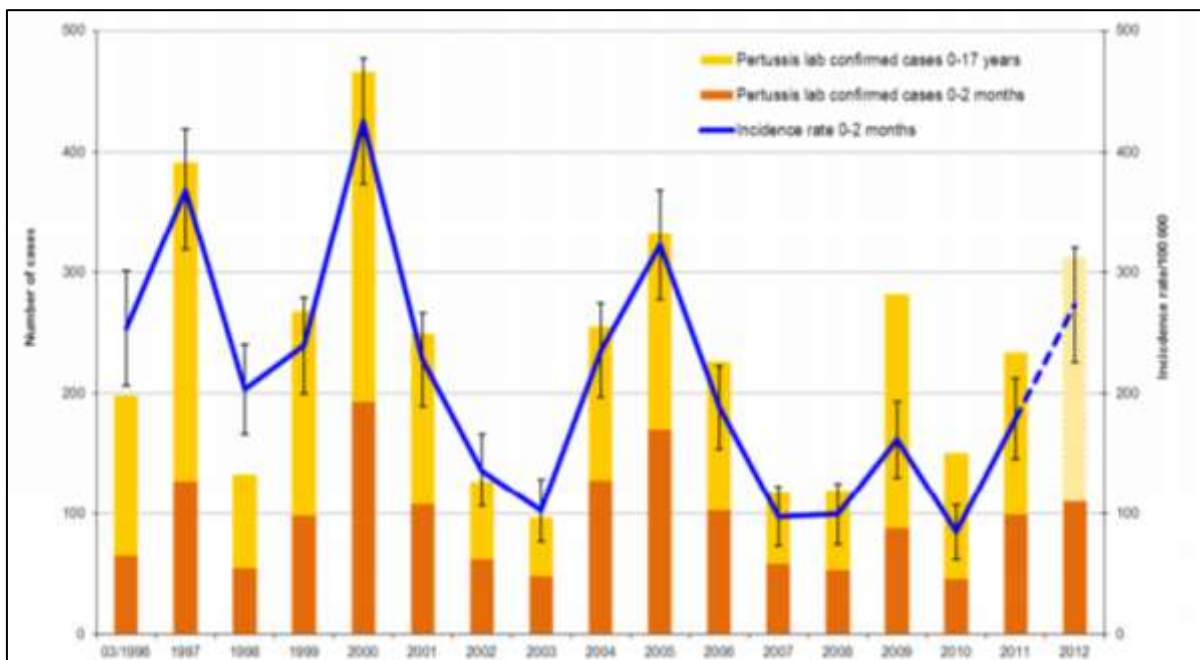


Figure 17 : Nombre de cas confirmés biologiquement et incidence de coqueluche chez les enfants de 0-17 ans et de 0-3 mois d'après le réseau Renacoq entre 1996 et 2012 (Inpes, 2012).

Par ailleurs, plusieurs études réalisées en France chez des adultes qui toussent depuis plus d'une semaine ont révélé un pourcentage de coqueluche très élevé, de l'ordre de 20% (Guiso N, 2010 ; Bonacorsi S, 2011 ; Lasserre A *et al*, 2011 ; Begué P *et al*, 1995).

III-4-2 En Europe

En Europe tous les pays ne pratiquent pas la même politique vaccinale. La définition des cas, la stratégie, la couverture vaccinale, les méthodes diagnostiques et les systèmes de surveillance diffèrent d'un pays à l'autre ce qui rend les comparaisons d'incidence difficiles (Lasserre A *et al*, 2011). Ainsi, certains pays disposent d'un laboratoire de référence, d'autres non. Certains pays utilisent encore la culture ou même la sérologie comme méthode de diagnostic de la coqueluche (Bacci S *et al*, 2009).

En 2009, 20591 cas ont été déclarés en Europe. Ces cas ont été en majorité notifiés par les Pays-Bas (31%), la Norvège (27%), l'Estonie et la Slovénie (Bacci S *et al*, 2009). Cependant, les comparaisons entre les pays doivent être interprétées avec prudence en raison des différents systèmes de santé.

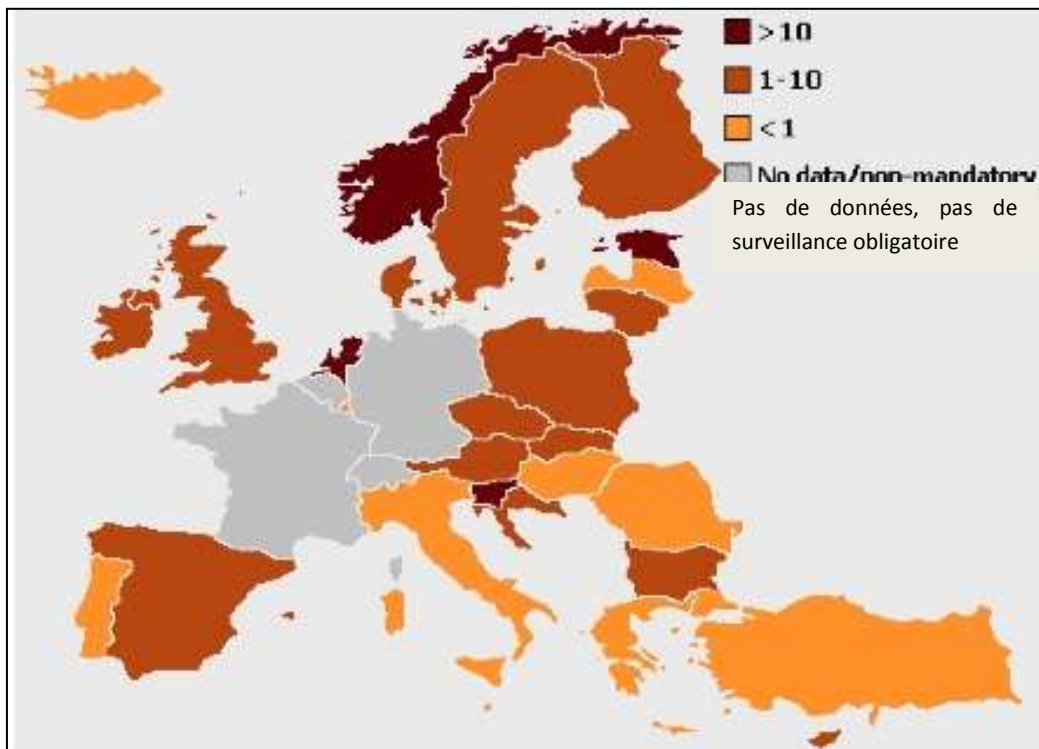


Figure 18 : Incidence de la coqueluche en 2009 à l'échelle européenne pour 100000 habitants (Bacci S *et al*, 2009).

La figure 19 montre l'évolution au niveau européen des tranches d'âge touchées, avec là aussi une relative stabilité du nombre de cas chez les nourrissons mais une nette augmentation chez les grands enfants (>10ans) et les adolescents (>14ans).

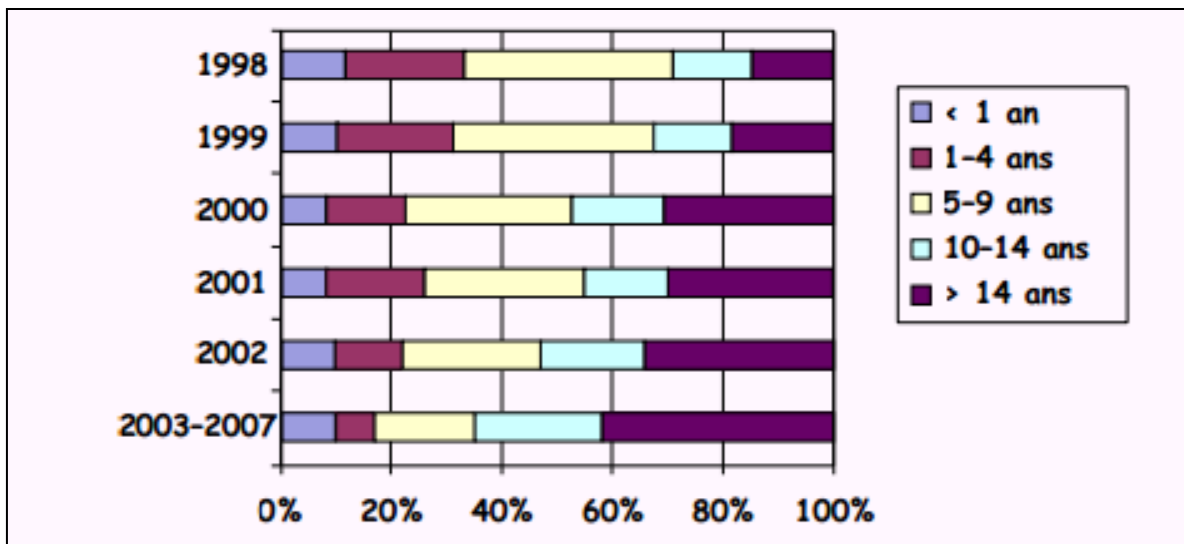


Figure 19 : Inversion de l'âge des sujets infectés par la coqueluche en Europe depuis 1998 (Inpes, 2012).

En 2010, d'après les données du réseau EUVAC (figure 20), les tranches d'âge les plus touchées seraient donc les nourrissons et les adolescents (Bacci S *et al*, 2009).

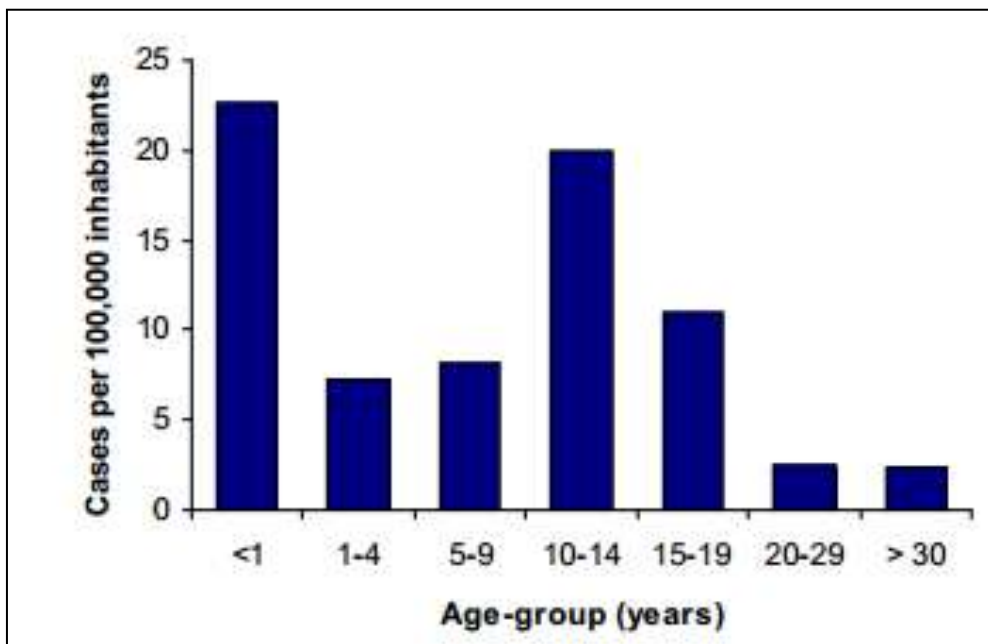


Figure 20 : Incidence des cas de coqueluche par groupe d'âge en 2009 (Bacci S *et al*, 2009).

La couverture vaccinale est très variable : élevée en France, en Hollande, en Grande-Bretagne et au Danemark, moyenne dans beaucoup de pays comme l'Allemagne, et faible en Italie. La Grande-Bretagne a connu deux épidémies et a depuis repris une vaccination active (Health Protection Report, 2013). On observe que le relâchement ou l'abandon de la vaccination entraîne une résurgence de la maladie. Dans

les années 90, une étude avait comparé l'âge de survenue de la coqueluche dans une population non ou mal vaccinée contre une population vaccinée (figure 21). Elle montrait que l'âge des populations les plus touchées est différent en fonction des politiques vaccinales appliquées.

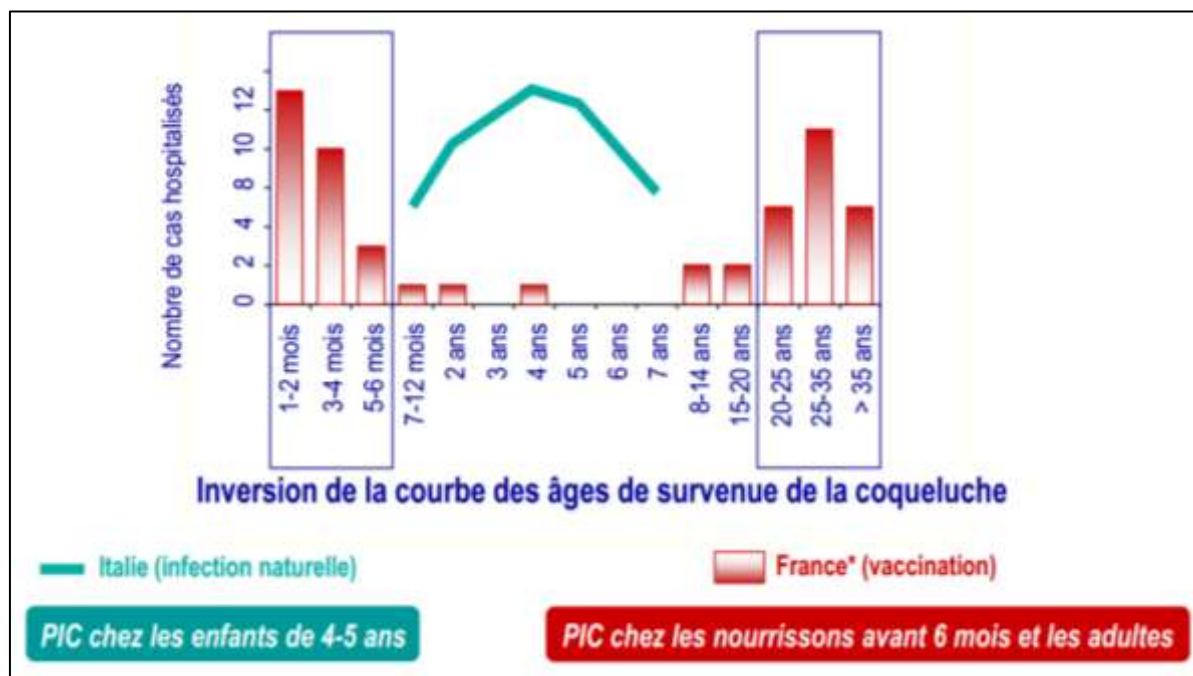


Figure 21 : Inversion de la courbe des âges de survenue de la coqueluche (Begué P *et al*, 1995).

III-4-3- Hors Europe

III-4-3-1- La situation des pays en voie de développement

En 1974, l'OMS a lancé un grand programme de vaccination appelé programme élargi de vaccination pour diminuer la mortalité infantile dans les pays en voie de développement.

En 2008, selon l'OMS, 106 millions d'enfants de moins de un an avaient reçu trois doses du vaccin contre la diphtérie, le tétanos, et la coqueluche (DTC3) (figure 22). En effet en 2008, 82% des nourrissons étaient vaccinés par DTC3 contre 75% en 1990.

Les pays à large couverture vaccinale sont les plus nombreux, leur couverture vaccinale est supérieure à 90%. Le nombre de pays assurant une couverture vaccinale d'au moins 90% avec trois doses de diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC3) en 2008 est de 120 pays, contre 117 en 2007.

Le nombre des pays qui assurent une couverture vaccinale d'au moins 80% avec trois doses de diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC3) en 2008 est de 151 contre 150 en 2007.

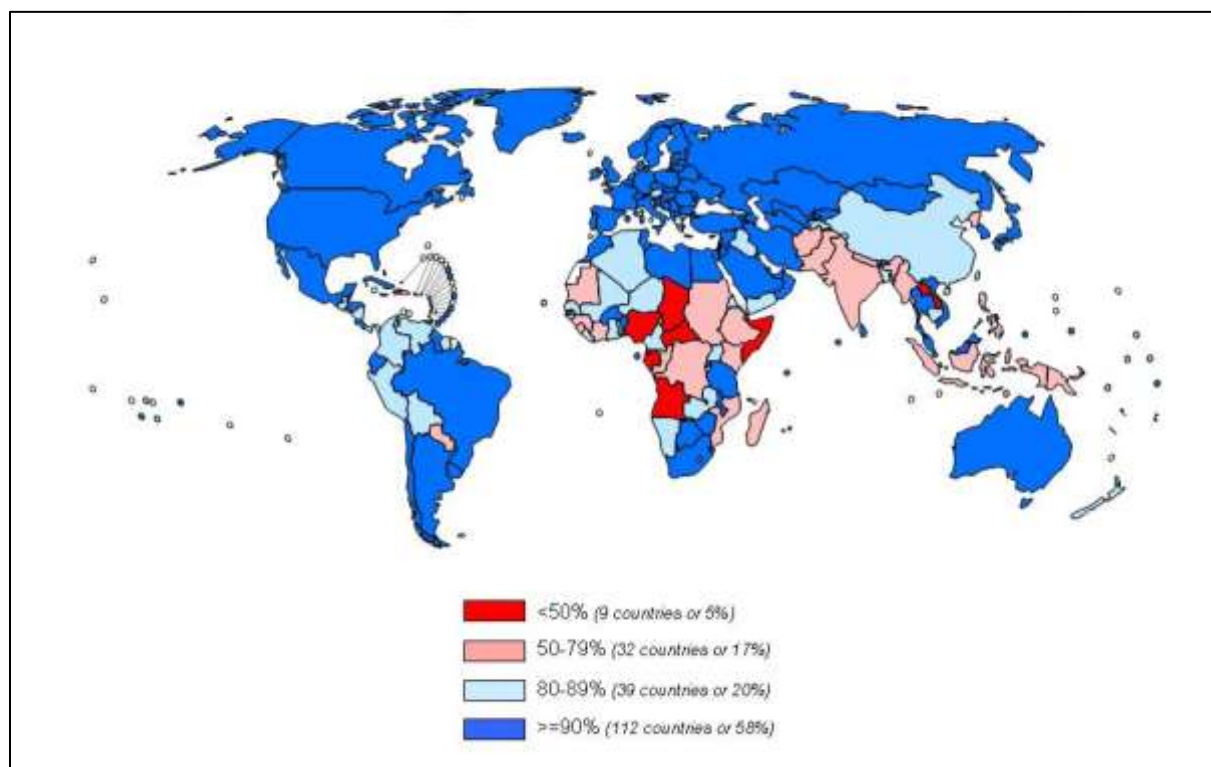


Figure 22 : Représentation mondiale du niveau de couverture vaccinale en 2010 (Site web de World Health Organization).

La figure 23 montre la relation entre la couverture vaccinale DTC3 et le nombre de cas de coqueluche par an entre 1980 et 2005. Le nombre de cas diminue bien en même temps que la couverture vaccinale augmente, ce qui témoigne de l'efficacité du vaccin.

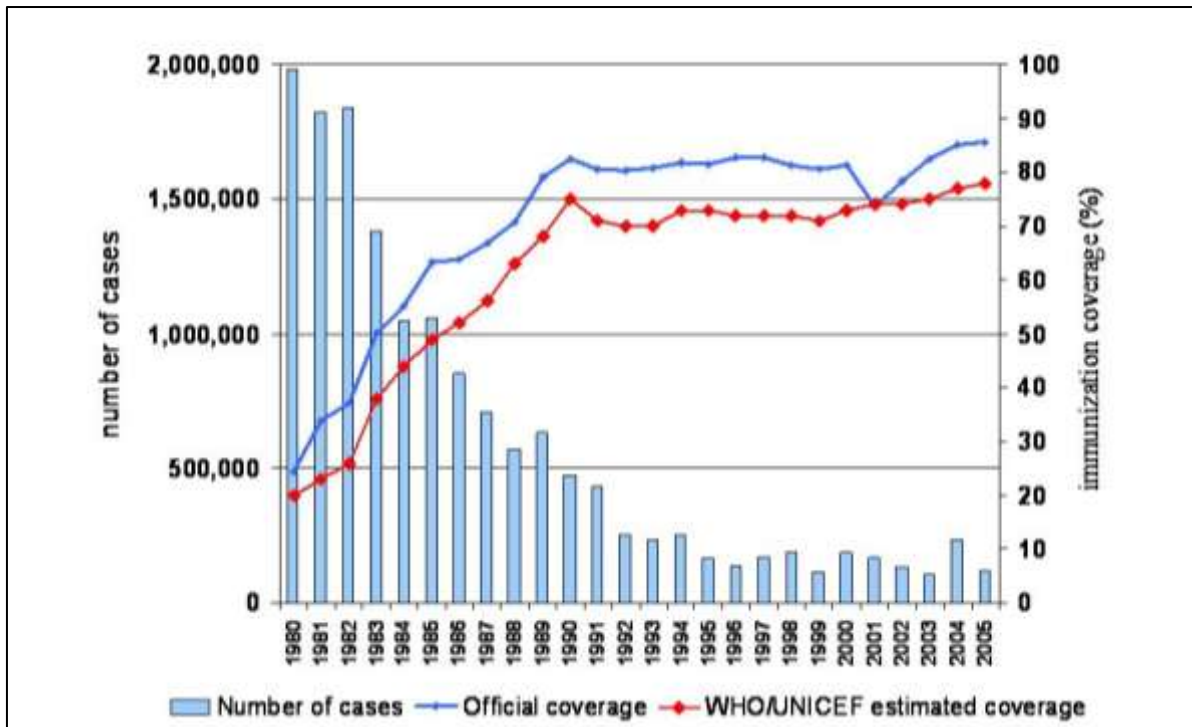


Figure 23 : Relation entre le niveau de couverture vaccinale et le nombre de cas de coqueluche entre 1980 et 2005 (Site de La caisse des français à l'étranger, 2009).

III-4-3-2- Aux Etats-Unis

Selon le CDC, les Etats-Unis font actuellement face à la plus grande épidémie de coqueluche depuis 50 ans. Pourquoi cette maladie est-elle à la hausse alors qu'elle est théoriquement évitable avec la vaccination ? Les 45 dernières années ont été occupées par la sécurité des vaccins et par le développement de nouveaux vaccins. Les médias ont écrit de nombreux articles sur la sécurité des vaccins, et ont peut-être été responsable de la diminution de leur utilisation entraînant une augmentation des épidémies (James D *et al*, 2012).

Depuis mi 2011, une augmentation du nombre cas de coqueluche a été rapportée dans l'Etat de Washington. L'épidémie est alors déclarée le 3 avril 2012. Le nombre de cas rapportés dans l'Etat de Washington en 2012 a atteint 2520 cas (soit 37,5 cas pour 100000 habitants) donc une augmentation de 1300% par rapport à 2011 (figure 24). L'Etat de Washington est le reflet de la tendance nationale, les enfants âgés de moins de 1 an, 10 ans et 13-14 ans représentent une proportion importante de cas de coqueluche, malgré le niveau élevé de couverture vaccinale (figure 25, 26). Ceci, comme il a été vu précédemment, est attribué à l'affaiblissement de l'immunité des personnes vaccinées pendant

l'enfance. Ainsi, on peut dire que le taux d'incidence élevé, parmi les adolescents de 13-14 ans qui étaient entièrement vaccinés pendant l'enfance, montre un début de déclin de l'immunité (CDC, 2012).

Aux Etats-Unis, le vaccin est administré à 2 mois, 4 mois, 6 mois, entre 15 et 18 mois puis à 5 ans et à nouveau à 11-12 ans.

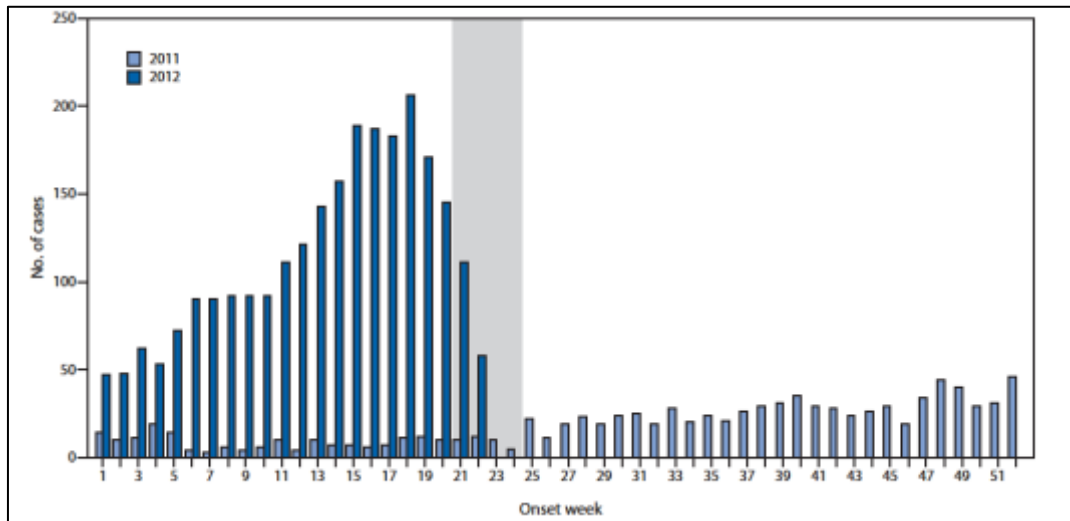


Figure 24 : Comparaison du nombre de cas confirmés et probables dans l'Etat de Washington entre 2011 et 2012 (CDC, 2012).

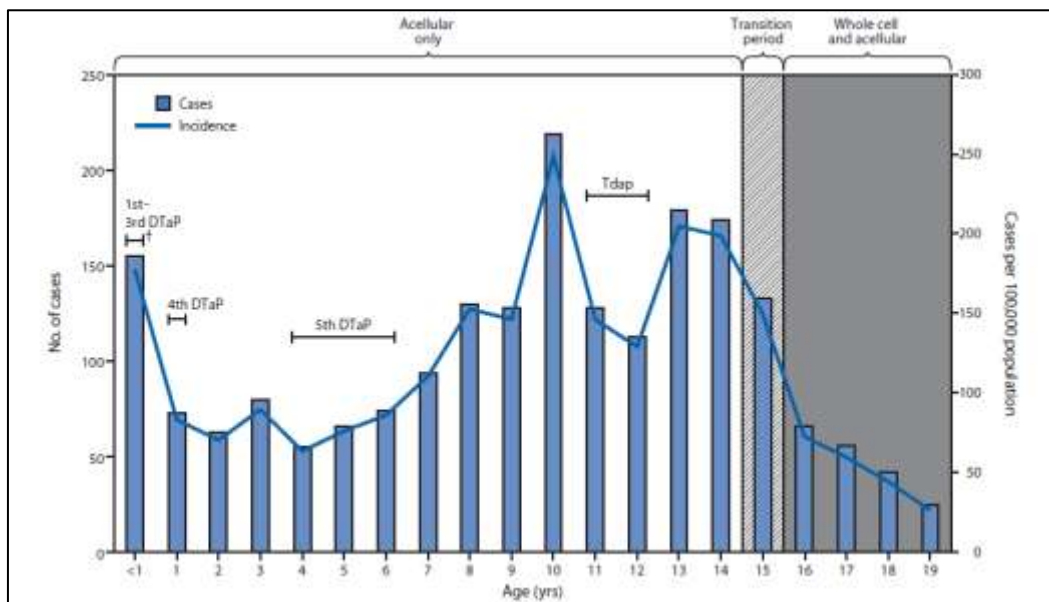


Figure 25 : Nombre et incidence des cas confirmés et probables de *B. pertussis* parmi les enfants de moins de 19 ans (CDC, 2012).

Les chiffres de l'Etat de Washington ont été comparés à ceux des Etats-Unis (figure 26) et témoignent de la même tendance.

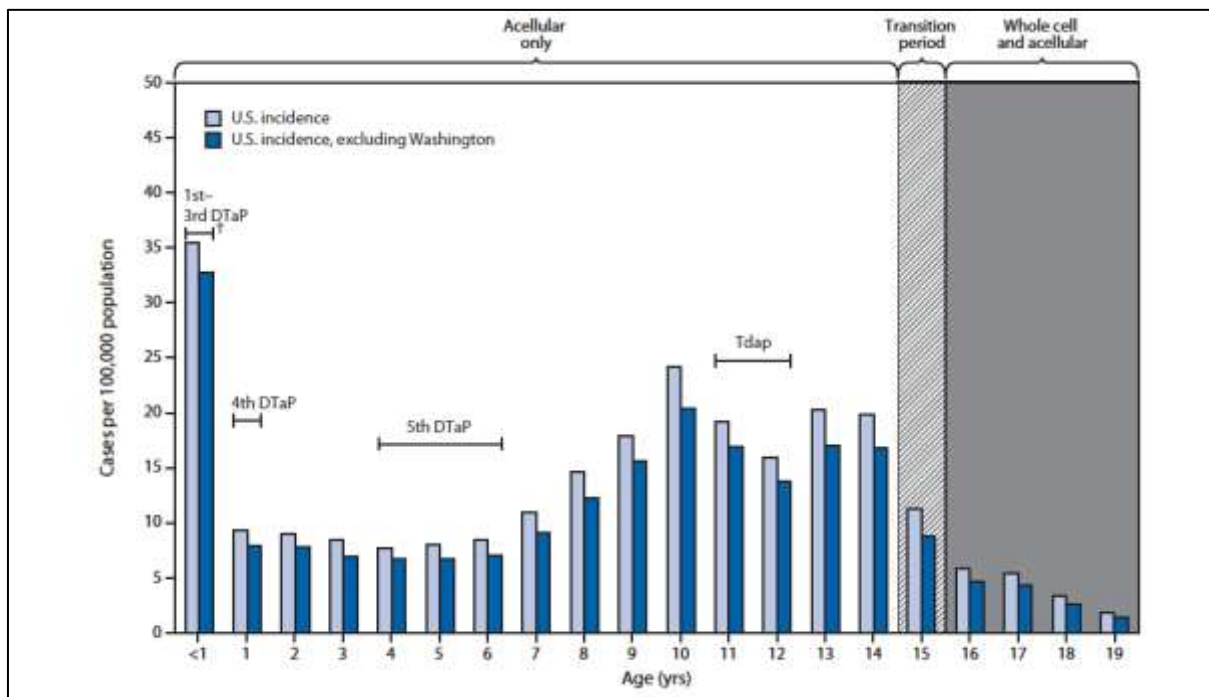


Figure 26 : Comparaison entre les Etats-Unis et les Etats-Unis excluant Washington de l'incidence du nombre de cas confirmés et probables parmi les enfants de moins de 19 ans (CDC, 2012).

III-5- Les hypothèses de cette recrudescence de coqueluche

Quelles sont aujourd'hui les éventuelles causes de la forte prévalence de la coqueluche ?

- Modifications des outils diagnostics

La taille des épidémies paraît plus grande qu'auparavant parce que la PCR utilisée aujourd'hui comme principale méthode de diagnostic permet de détecter plus de cas.

- La diminution de l'immunité au cours du temps

Les vaccins acellulaires et à germe entier ont tous les deux une grande efficacité au cours des deux premières années de la vaccination. Cependant, les récents changements dans l'épidémiologie aux Etats-Unis suggèrent que la durée de protection conférée par les vaccins acellulaires est plus faible (Wendelboe AM *et al*, 2005) que celle des vaccins à germes entier. La composition du vaccin à germe

entier pourrait induire des réponses immunitaires avec une plus grande durabilité. En 2006, aux Etats-Unis, le vaccin dTcaP a été recommandé pour les adultes et les adolescents, dans le cadre de la vaccination de routine. Aux Etats-Unis, le rappel est pratiqué à 11-12 ans. Bien que l'incidence de la coqueluche baisse chez les adolescents de 11-12 ans grâce à l'effet immédiat du vaccin, on remarque parallèlement une augmentation du nombre de cas chez les 13-14 ans dans l'Etat de Washington. Les Etats-Unis suggèrent une diminution de l'immunité après la vaccination dTcaP chez les adolescents complètement vaccinés par les vaccins acellulaires durant l'enfance (James D *et al*, 2012).

Comme nous le verrons ultérieurement, les différents mécanismes immunologiques induits par ces deux types de vaccins pourraient être à l'origine des phénomènes observés.

- L'implication de *B. parapertussis* et *B. holmesii*

Les vaccins actuels sont peu efficaces contre les souches de *Bordetella parapertussis* (Komatsu E *et al*, 2010). Les épidémies pourraient être liées à une augmentation des cas liés à cette bactérie.

Une étude américaine s'est intéressée à l'implication de *B. parapertussis* dans l'incidence de la coqueluche (Cherry JD et Seaton BL, 2012). Elle a recensé que 13,99% des cas de coqueluche entre 2008 et 2010, étaient dus à *B. parapertussis* et conclu donc que cette espèce participe au « bruit de fond » de cette pathologie. Elle rapporte aussi que les tranches d'âge touchées sont différentes, *B. parapertussis* touchant davantage les enfants.

D'autres études rapportent des pourcentages de *B. parapertussis* beaucoup plus faibles (<1%) peut-être liés à une présentation clinique moins sévère (Grogan J A *et al*, 2011).

L'espèce *B. holmesii* a été également impliquée dans des syndromes coquelucheux, mais ne permet pas d'expliquer l'augmentation du nombre de cas de coqueluche (Zhang X *et al*, 2012).

- Variations des antigènes des souches circulantes

La ré-émergence de la coqueluche pourrait être expliquée par les modifications antigéniques des souches circulantes par rapport aux souches vaccinales.

En France, le CNR est chargé de suivre l'évolution de la population des isolats de *Bordetella pertussis* circulants au cours du temps sous pression vaccinale (Simondon F *et al*, 2000). En effet, un polymorphisme est observé au niveau de certaines protéines, notamment la toxine pertussique et la

pertactine qui sont deux constituants des vaccins acellulaires (Guiso N *et al*, 2004). Donc les isolats circulants expriment des PT et PRN différentes de celles exprimées avant la généralisation de la vaccination et différentes de celles contenues dans les vaccins acellulaires (Site web de l'infectiologie). L'allèle qui code pour la PRN est *prn2* depuis 1990 (Site web de l'institut pasteur).

Depuis quelques années, se multiplient les descriptions de variants dits « pertactine négative » (Queenan AM *et al*, 2013) retrouvés dans les isolats de *B. pertussis* en provenance du Japon, de la Finlande, de la France et des Etats-Unis.

Une étude a analysé les gènes qui codent pour la PRN chez 12 isolats de *B. pertussis* à Philadelphie entre 2011 et 2012 (tableau II). La région qui code pour la pertactine a été séquencée et amplifiée. Les variants « pertactine négative » sont généralement la conséquence de mutations aboutissant à un codon stop dans la séquence nucléotidique (protéine tronquée) ou de séquences d'insertion interrompant la séquence nucléotidique (Queenan AM *et al*, 2013).

Isolate	Date of Isolation	Patient Age	Pertactin Allele	Pertactin Mutation (Nucleotide)	Results of Western Blotting for Pertactin	PFGE Type
19-76	Jan. 2011	2 mo	<i>prn2</i>	None	Positive	CDC013
19-77	Feb. 2011	45 days	<i>prn2</i>	STOP (1273)	Negative	CDC002
19-81	March 2011	9 yr	<i>prn2</i>	IS (1613)	Negative	CDC237
20-2	May 2011	16 days	<i>prn2</i>	IS (1613)	Negative	CDC237
20-7	July 2011	40 days	<i>prn2</i>	STOP (1273)	Negative	CDC334
20-8	July 2011	78 days	<i>prn2</i>	STOP (1273)	Negative	CDC002
20-9	July 2011	83 days	<i>prn2</i>	STOP (1273)	Negative	CDC002
20-16	Sept. 2011	5 mo	<i>prn2</i>	STOP (1273)	Negative	CDC334
20-24	Oct. 2011	21 days	<i>prn2</i>	IS (1613)	Negative	CDC237
20-29	Feb. 2012	22 days	<i>prn2</i>	IS (245)	Negative	CDC010
20-30	Feb. 2012	11 days	<i>prn2</i>	STOP (1273)	Negative	CDC002
20-39	March 2012	14 yr	<i>prn2</i>	STOP (1273)	Negative	CDC002

Tableau II : Caractéristique des isolats de *B. pertussis* à Philadelphie (Queenan AM *et al*, 2013).

Les signes cliniques des coqueluches dues à ces nouveaux variants ne semblent pas différents de ceux provoqués par les souches « classiques » (Bodilis H *et al*, 2013).

Deux mesures permettent de prévenir la coqueluche. La première est le diagnostic précoce et le traitement de tous les cas de coqueluche pour réduire la contagiosité et donc la transmission. La seconde est la vaccination qui est la meilleure arme de prévention. Son utilisation a montré son efficacité sur le plan individuel et collectif (Grimprel E, 2007).

I- La vaccination

La vaccination est un outil de soin efficace, utilisé dans une démarche de santé publique. Elle a pour but d'établir, chez un sujet non vacciné, un état réfractaire semblable à celui retrouvé chez un sujet qui a fait l'objet d'une infection naturelle (Clere N, 2013).

I-1- Deux générations de vaccins anticoquelucheux

I-1-1- Le vaccin cellulaire

Le premier vaccin qui a été mis au point dans les années 1920 était constitué d'une suspension de bactéries inactivées. Ce premier vaccin a été testé entre 1923 et 1924 dans les îles Féroé (Gaudelus J *et al*, 2001). La vaccination anticoquelucheuse a été introduite en France en 1959 avec un vaccin monovalent cellulaire dit à germe entier, le Vaxicoq® (Pinquier D, 2007). Ce vaccin historique de la coqueluche, combiné en 1966 dans le Tetracoq® et le Pentacoq®, était constitué d'une culture de *B. pertussis* inactivée par la chaleur et/ ou un agent chimique. Il présentait comme avantage d'avoir une constitution en antigène complète. Cependant, il contenait des substances réactogènes responsables d'effets secondaires qui ont conduit certains pays à diminuer leur programme vaccinal laissant place à des épidémies (OMS, 2010). C'est pourquoi ce vaccin n'est plus disponible en France depuis 2006, mais son faible coût de fabrication est un avantage pour le développement de la couverture vaccinale dans les pays en voie de développement (Grimprel E *et al*, 2006). Les chercheurs ont développé des vaccins acellulaires ayant une meilleure tolérance avec une efficacité à priori égale ou supérieure au vaccin à germe entier (Guiso N *et al*, 2004).

I-1-2- Les vaccins acellulaires

Dans les pays industrialisés, les vaccins à germes entiers ont été remplacés par les vaccins acellulaires. Cette dernière génération de vaccin est mieux tolérée. Ils sont disponibles en France sous forme combinée à d'autres vaccins :

- Vaccin tétravalent, associé aux vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé sous forme Infanrix Tetra® et Tetravac-acellulaire® destinés aux enfants (DTCaP) ou Repevax® et Boostrixtetra® réservés aux adultes en raison d'une concentration réduite spécifique aux adultes d'anatoxines diphtérique et pertussique (dTcaP) permettant la revaccination ;
- Vaccin pentavalent, associé aux valences diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé et *Haemophilus influenzae b* sous forme Infanrix Quinta® et Pentavac®. Ces vaccins sont utilisés lors de la primovaccination du nourrisson.
- Vaccin hexavalent, associé aux valences diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae b* et hépatite B sous forme Infanrix Hexa® (Grimprel E, 2007 ; Inpes, 2012 ; HCSP, 2008 ; Floret D *et al*, 2005). Ces vaccins sont utilisés dans le cadre de la primovaccination du nourrisson.

Les vaccins acellulaires sont constitués d'antigènes purifiés immunogènes (anatoxines, adhésines) de *Bordetella pertussis*. Ces antigènes ont été sélectionnés pour entrer dans la composition des vaccins à la suite de l'étude de la réponse immunitaire naturelle et de l'étude des antigènes qui provoquent une séroconversion (Schleiss MR *et al*, 2000). La toxine pertussique est détoxifiée mais l'immunité produite par cette seule anatoxine pertussique n'étant pas suffisante, les laboratoires pharmaceutiques lui ont associé d'autres antigènes : FHA, PRN, FIM2, et FIM 3 (tableau III). La teneur de chaque antigène varie d'un vaccin à l'autre (Janeway, 2001).

	Infanrix Tetra® Infanrix Quinta® Infanrix Hexa®	Tetravac- acellulaire® Pentavac®	Repevax®	Boostrix-tetra®
PT	25µg	25µg	2,5µg	8µg
FHA	25µg	25µg	5µg	8µg
PRN	8µg		3µg	2,5µg
FIM (agglutinogènes)			5µg	

Tableau III : Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale) (Inpes, 2012).

I-2- Efficacité et immunogénicité des vaccins

Toutes les études récentes tendent à démontrer que le vaccin à cellules entières induit une immunité largement médiée par les cellules Th1 comme dans l'infection naturelle, alors que les vaccins acellulaires utilisant l'aluminium comme adjuvant induisent une réponse majoritairement de type Th2 et Th17 et une faible réponse Th1.

I-2-1- Le vaccin cellulaire

Le vaccin cellulaire contient des PAMPS (Pathogen Associated Molecular Patterns) tels que le lipopolysaccharide bactérien qui va activer les Toll-like récepteurs entraînant la production d'IL1, IL6 et IL23 par les macrophages et les cellules dendritiques. Ces cytokines pro-inflammatoires vont entraîner la transformation des cellules T naïves en cellules Th1 et Th17. L'interféron γ produit par les cellules Th1 et l'IL17 produit par les cellules Th17 vont activer la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires et stimuler la production d'anticorps opsonisants par les cellules B (Higgs R *et al*, 2012 ; Gaudelus J, 2001 ; Mills KHG, 2001) (figure 27).

I-2-2- Le vaccin acellulaire

Il ne contient pas de PAMPS puisqu'il n'y a pas de bactéries entières, mais il contient de l'aluminium comme adjuvant qui stimule la production d'IL1 capable d'induire la transformation des cellules T naïves en Th17 capables de participer au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles capables de phagocyter et de tuer les bactéries. Cependant, ce vaccin induit également une réponse de type Th2, avec libération d'IL4 et IL5 entraînant la production d'anticorps de type IgG et IgE capables de neutraliser les toxines et d'empêcher l'adhérence à l'arbre respiratoire (Higgs R *et al*, 2012 ; Gaudelus J, 2001 ; Mills KHG, 2001) (figure 27).

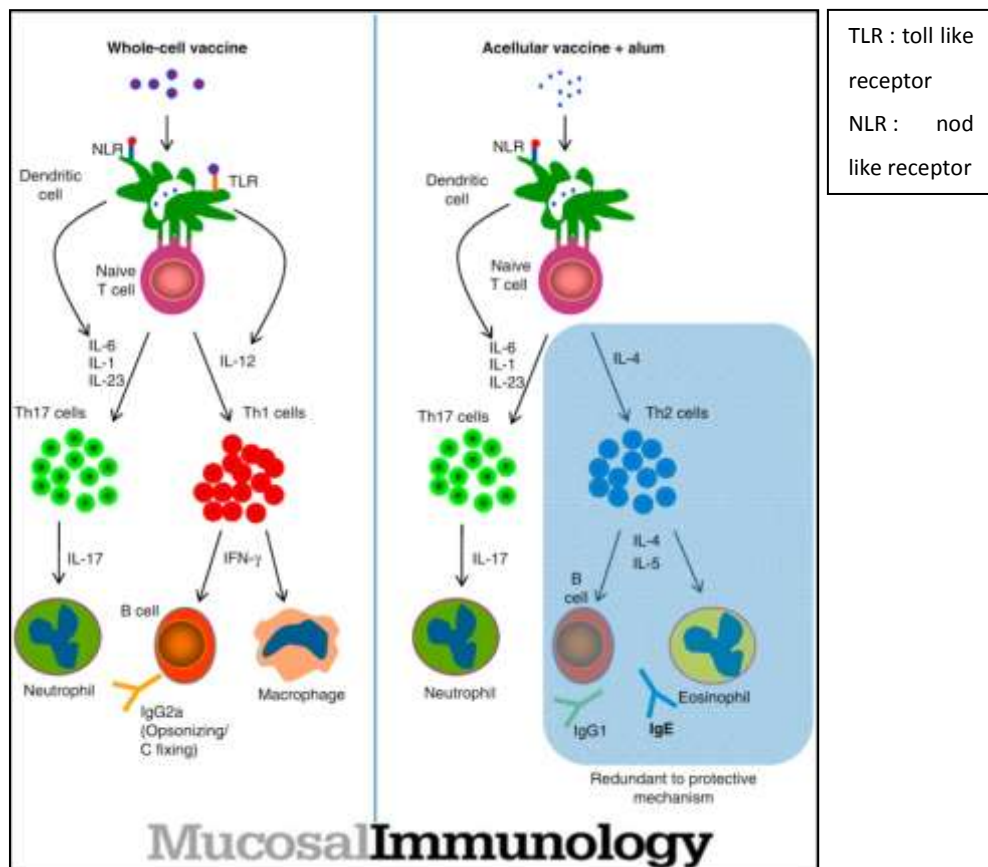


Figure 27 : Les différents mécanismes induits par le vaccin cellulaire et acellulaire (Higgs R *et al*, 2012).

I-3- La tolérance

I-3-1- Le vaccin cellulaire

Les réactions rapportées après administration du vaccin coquelucheux à germes entiers étaient :

- Des réactions locales à type de nodule d'induration douloureux, d'érythème, de tuméfaction et de douleur survenant dans les 48h (Floret D *et al*, 2005).
- Des réactions systémiques dominées par la fièvre. En effet, le LPS est connu pour être responsable des réactions fébriles. Il est libéré en grande quantité par le germe inactivé dans la suspension bactérienne. Cette fièvre justifiait la prescription d'antipyrétiques après vaccination (Galaska A *et al*, 1994 ; Boulestix J, 1995).
- Des cris persistants (> 2 heures) rapportés par les parents d'interprétation variable (Floret D *et al*, 2005).
- Des états de chocs à type d'anaphylaxie, d'hypotonie-hyperréactivité sont très rares.

L'OMS précise qu'aucune étude n'a permis d'établir un lien entre l'administration d'un vaccin à germe entier et la survenue d'encéphalopathies responsables de séquelles neurologiques (Floret D *et al*, 2005).

L'ensemble de ces effets secondaires augmentait avec l'âge et le nombre d'injections, c'est pourquoi aucun rappel chez l'adolescent ou chez l'adulte n'était possible avec le vaccin à germe entier (OMS, 2010).

I-3-2- Le vaccin acellulaire

Le vaccin acellulaire est mieux toléré, il présente moins d'effets secondaires.

- Les réactions locales observées sont des douleurs, érythèmes et œdèmes au point d'injection (Floret D *et al*, 2005). D'autre part, un gonflement diffus du membre vacciné est possible après la 4^e ou 5^e dose de vaccin coquelucheux acellulaire puis disparaît en 4 jours (HCSP, 2008).
- Les réactions générales sont la fièvre, céphalées, nausées, malaise et irritabilité. Des réactions fébriles peuvent apparaître à la 4^e ou 5^e dose et sont deux fois moins fréquentes qu'avec le vaccin cellulaire (Jefferson T *et al*, 2003). De même les chocs avec hypotonie et hyporéactivité sont moins fréquents (Floret D *et al*, 2005).

Toutefois, ce gain en terme de tolérance tend à diminuer en cas d'injection itérative (Floret D *et al*, 2005).

Les vaccins à germes entiers étaient efficaces mais leurs nombreux effets secondaires empêchaient une couverture vaccinale suffisante et empêchaient le rappel chez l'adulte, alors qu'il représente un réservoir de contamination pour le nourrisson. L'arrivée de vaccins acellulaires avec une efficacité suffisante et une tolérance meilleure est une alternative pour les pays qui avaient arrêté la vaccination (Forsyth KD *et al*, 2004).

I-4- Les modalités d'administration

I-4-1- Les contre-indications

Les vaccins antioquelucheux cellulaires ou acellulaires sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin, et en cas d'encéphalopathies évolutives convulsivantes ou non, d'étiologie inconnue, dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure. Ils sont également contre-indiqués en cas de forte réaction survenue dans les 48h après administration d'un vaccin antérieur (fièvre > 40°C, syndrome de cris persistant, convulsion fébrile ou non, syndrome d'hypotonie-hyporéaction) (HCSP, 2008 ; Floret D *et al*, 2005 ; Gaudelus J *et al*, 2006).

L'injection doit être différée pour les personnes ayant une infection fébrile sévère aiguë (Inpes, 2012).

Les vaccins dTcaP ne sont pas contre indiqués chez la femme allaitante. Bien que l'effet de leur administration n'ait pas été évalué pendant l'allaitement, le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) mentionne : « étant donné que le vaccin dTcaP contient des anatoxines ou des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer le vaccin dTcaP aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé » (Inpes, 2012). Les vaccins dTcaP ne sont pas contre indiqués chez la femme enceinte, les Etats-Unis recommandent même leur administration.

Le RCP recommande la vaccination, après avoir observé les effets listés plus haut, dans certaines situations notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices apportés par le vaccin dépassent les risques éventuels (Floret D *et al*, 2005).

I-4-2- Mode d'administration

Les vaccins se présentent sous forme de seringue pré-remplie de 0,5mL. La valence *hib* est instable en milieu liquide donc les vaccins Infanrix Quinta[®], Pentavac[®] et Infanrix Hexa[®] se présentent sous forme d'une poudre à reconstituer avant l'injection.

L'injection intramusculaire se fait sur la face antéro-latérale de la cuisse chez l'enfant et dans le muscle deltoïde chez l'adulte. Pour éviter la douleur, un anesthésique local peut être prescrit. Par exemple Emla patch 5%[®] à base de lidocaïne et prilocaïne doit être posé au niveau de la cuisse pour l'enfant de moins de 2 ans et en haut du bras pour l'enfant de plus de 2 ans. Il doit être collé 1h30 à 2h avant l'injection et 1h avant pour le nourrisson de moins de 2 mois. L'émulsion de l'huile dans l'eau permet le passage de la barrière cutanée pour y procurer une anesthésie de la peau.

Les vaccins doivent être conservés entre 2°C et 8°C et ne pas être congelés.

I-5- Un candidat vaccin : le vaccin nasal

Des chercheurs ont récemment mis au point un vaccin vivant fortement atténué, nommé BPZE1. A dose unique par voie per-nasale, cette souche conserve sa capacité à coloniser le tractus respiratoire et à induire une forte immunité protectrice vis-à-vis de *Bordetella pertussis*. Dans leur étude, les chercheurs ont évalué l'immunogénicité à long terme et l'efficacité protectrice induite par une dose unique par voie intranasale de BPZE1. Ainsi jusqu'à un an après la vaccination, BPZE1 a montré une efficacité significativement plus élevée pour protéger les souris et sourisceaux contre *B. pertussis* par rapport à deux administrations d'un vaccin anticoquelucheux acellulaire.

Du point de vue de l'immunité humorale, des anticorps spécifiques de *B. pertussis* ont été induits par BPZE1 de manière croissante jusqu'à 6 mois après la vaccination avant un déclin progressif. Quant à l'immunité cellulaire, elle a été mesurée jusqu'à 1 an après la vaccination. On remarque la présence de cellules T mémoires de BPZE1 dans la rate de souris immunisées (Feunou P *et al*, 2010 ; Mielcarek N *et al*, 2006).

En outre, BZPE1 s'est montré efficace contre *B. parapertussis* contrairement aux vaccins acellulaires. En effet, les derniers vaccins disponibles en France sont tous constitués de PT inactivée, de FHA, de FIM et de PRN. *B. parapertussis* partage de nombreux facteurs de virulence avec *B. pertussis*, cependant les études épidémiologiques montrent que le vaccin coquelucheux ne protège pas ou peu contre l'infection

à *B. parapertussis*. C'est pourquoi aux Etats-Unis, on observe des pics d'incidence de symptômes coquelucheux à des périodes où *B. pertussis* a une faible incidence (Lavine J *et al*, 2010 ; Bonacorsi S, 2011).

BPZE1 semble un candidat vaccin intéressant pour protéger contre la coqueluche, d'autant plus que son mode d'administration le rend plus facile à manipuler s'il doit être pratiqué dès la naissance. Habituellement chez les nouveaux nés, l'immunisation requiert au moins trois injections et est rarement acquise avant l'âge de 6 mois. La technique choisie par l'équipe consiste à imiter une infection coquelucheuse naturelle par une souche très atténuée, sachant qu'il existe très précocement (2 semaines) une bonne réponse immunitaire à la coqueluche des nouveaux nés. Le vaccin s'administrera sous forme de gouttes nasales, 100µL dans chaque narine. D'autre part le coût de ce vaccin est également intéressant car il sera moins cher que les vaccins acellulaires (Mielcarek N *et al*, 2006).

I-6- Recommandations vaccinales françaises

En 2013, le calendrier vaccinal français a été simplifié. Il s'est appuyé sur l'expérience d'autres pays européens. Il a été simplifié pour optimiser le nombre d'injections nécessaires à la protection de la population et rendre les âges des rendez-vous vaccinaux plus facilement mémorisables par les professionnels de santé.

I-6-1- Vaccination de l'enfant

Le programme vaccinal actuel de l'enfant comprend une primovaccination associée à plusieurs rappels (Pinquier D, 2007).

- La primovaccination

La France s'est inspirée de l'expérience de 4 pays européens (Suède, Danemark, Finlande, Italie) qui ont démontré l'efficacité du schéma «2+1», en effet ce schéma simplifié induit une aussi bonne protection.

Ainsi en 2013, le schéma de primovaccination de type «3+1» (3 injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel à l'âge de 16-18 mois) a été remplacé par un schéma simplifié de type «2+1» comportant deux injections aux âges de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel avancé à l'âge de 11 mois (DGS, 2013). En 1990, l'âge de début de la primovaccination a été fixé à 2 mois en raison du risque de contamination des

nourrissons. La première injection ne doit pas être différée, pour permettre aux jeunes nourrissons d'être le plus vite possible protégés contre la maladie. Le rappel à 11 mois est nécessaire puisque les réponses vaccinales induites dans les premières années de la vie disparaissent en quelques mois. La primovaccination utilise des vaccins acellulaires penta ou hexavalents. En 2003, le calendrier vaccinal a introduit l'utilisation du vaccin hexavalent pour que les enfants soient vaccinés contre l'hépatite B en même temps que les autres valences (HCSP, 2008 ; Inpes, 2012).

- 1^{er} rappel : 6 ans

Etant donné de la baisse de l'immunité conférée par les vaccins, la politique vaccinale française suggère en 2013 l'application d'un rappel à l'âge de 6 ans. En effet, les données récentes évoquent une durée de protection plus courte avec le vaccin coquelucheux acellulaire actuel qu'avec le vaccin entier. Le vaccin est combiné à celui déjà prévu à cet âge là contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Ce rappel profite des rendez-vous vaccinaux DTP et utilise un vaccin acellulaire DTCaP tétravalent contenant des concentrations normales d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (DGS, 2013).

- 2^{ème} rappel : 11-13 ans

Compte tenu de la persistance d'une incidence élevée de cas de coqueluche observée chez les très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, en 1998, le calendrier vaccinal français a introduit un rappel de vaccin anticoquelucheux entre 11 et 13 ans (BEH, 2012). Il permet de protéger les nourrissons qui entourent ces jeunes adolescents. Depuis 2013, ce rappel utilise un vaccin acellulaire dTcaP tétravalent contenant des concentrations réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (HCSP, 2008 ; DGS, 2013).

Le choix des âges est fonction des données épidémiologiques qui montrent une baisse de l'immunité vaccinale plus rapide que prévue après la primovaccination, et en vue d'une simplification du calendrier vaccinal.

Les bébés prématurés sont capables de répondre à une vaccination dès 8 semaines. Ils devront donc être vaccinés à deux mois d'âge chronologique indépendamment de leur degré de prématurité. Les effets indésirables du vaccin anticoquelucheux nécessitent, chez le prématuré, un monitoring de 48h (Inpes, 2012).

Comme l'immunité vaccinale et infectieuse diminue avec le temps, il faut faire savoir aux professionnels de santé et à la population que la coqueluche n'est pas qu'une maladie pédiatrique et que le meilleur moyen de lutter contre la maladie est de suivre les nouvelles recommandations vaccinales (Guiso N, 2010).

I-6-2- La vaccination de l'adulte

I-6-2-1- Recommandations générales chez l'adulte

De nouvelles recommandations ont été mises en place. Elles découlent de l'épidémiologie actuelle qui montre une transmission de l'adulte vers l'enfant, dans les pays à forte couverture vaccinale. Cette transmission est souvent intrafamiliale (Grimprel E, 2007). Ces recommandations font suite à la mise à disposition des nouveaux vaccins acellulaires dédiés aux pré-adolescents et adultes. Ces vaccins présentent une concentration réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes coquelucheux offrant une meilleure tolérance et pouvant être utilisés dès 11 ans (Pinquier D, 2007 ; DGS, 2013).

En 2013, un rappel contre la coqueluche à dose réduite en antigènes coquelucheux est recommandé à l'âge de 25 ans (dTcaP) chez les personnes n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux depuis plus de 5 ans (DGS, 2013). L'âge de 25 ans a été choisi car c'est en France une période clé : 28 ans est l'âge moyen de la première grossesse (Site web de l'Insee, 2010). Le CTV (Comité Technique des Vaccinations) recommande que : « En l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et de tolérance de doses répétées, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin quadrivalent dTcaP chez l'adulte » (BEH, 2012).

I-6-2-2- Stratégie du cocooning

Tant que le nourrisson n'a pas reçu les premières injections qui constituent la primovaccination, il n'est pas protégé contre la coqueluche. C'est pour cette raison que la stratégie du cocooning a été mise en place dès 2004. Son objectif est de protéger les nourrissons de façon indirecte via la protection de ses éventuels contaminateurs (parents, fratrie) (tableau IV). Ainsi on écarte tout risque de contamination intrafamiliale. En 2005, l'Institut de Veille Sanitaire a publié un rapport qui stipule que cette stratégie permettrait d'éviter chaque année 150 cas de coqueluche et 2,7 décès de nourrissons. Si cette stratégie était bien respectée, elle pourrait réduire de deux tiers l'incidence de la coqueluche chez les enfants de

moins de 4 mois. Pour être bien appliquée, les recommandations vaccinales de la maladie doivent être bien connues aussi bien des professionnels de santé que de la population. La stratégie du cocooning ayant donné des résultats insuffisants, de nouvelles recommandations vaccinales plus élargies ont été mises en place en 2008. Elles concernent aussi bien la famille qui entoure le jeune nourrisson et sa maman, que les professionnels de santé et de la petite enfance en contact avec eux (Bailleux E *et al*, 2011 ; HCSP, 2008).

Couverture vaccinale anti-coquelucheuse	Mères	Pères
	27%	21%

Tableau IV : Couverture vaccinale en 2008 des parents (Gaudelus J RICAI, Paris, 2011)

- Recommandations pour l’entourage d’une femme enceinte

La vaccination contre la coqueluche est vivement recommandée pour tous les adultes qui sont susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir. Lors de la grossesse, la mise à jour des vaccinations est recommandée chez l’entourage familial (mise à jour des vaccinations chez l’enfant, adulte qui n’a pas reçu de vaccination anticoquelucheuse depuis 10 ans). Les recommandations sont les suivantes :

- pendant la grossesse pour le père, la fratrie et, le cas échéant l’adulte en charge du nourrisson durant les six premiers mois de la vie ;
- pour la mère, en post-partum immédiat (pas de contre-indication avec l’allaitement)

Pour l’adulte, l’intervalle minimal séparant une vaccination DTP d’une vaccination quadrivalente dTcaP peut être ramené à deux ans (Bailleux E *et al*, 2011 ; BEH, 2012 ; Inpes, 2012).

- Recommandations pour la femme enceinte

Aux Etats-Unis, en octobre 2012, l’ACIP (Advisory Committee Immunization Practices) a recommandé que les femmes enceintes non vaccinées reçoivent une dose de dTcaP. La vaccination des femmes enceintes pourrait stimuler le développement d’anticorps maternels antipertussiques, ces anticorps pourraient passer dans le placenta et donner une protection au nouveau-né contre *Bordetella pertussis* jusqu’à ce qu’il soit en âge d’être vacciné.

- Cinétique : Une étude a montré la persistance des anticorps maternels après la naissance et dans le sang du cordon. Les données indiquent que les anticorps maternels antipertussiques sont de courte durée avec un pic de concentration en anticorps un mois après l'injection puis on observe une chute d'anticorps un an après la vaccination. Par conséquent la vaccination dTcaP pendant une grossesse ne protège pas les nouveau-nés des grossesses ultérieures.
- Impact : La vaccination pendant la grossesse permettrait de diminuer les cas de coqueluche chez les enfants, les hospitalisations et les décès par rapport à la vaccination réalisée en post-partum.
- Effets secondaires : En ce qui concerne la sévérité de répétition des doses dTcaP pour la femme enceinte, la commission pense que le bénéfice de cette vaccination l'emporte sur les préoccupations théoriques d'effets indésirables. La commission a conclu que la formulation des vaccins acellulaires ne suggère aucun risque d'effets indésirables graves pour les femmes recevant dTcaP à chaque grossesse.

Le vaccin peut être administré à n'importe quel moment durant la grossesse, mais la vaccination au 3^{ème} trimestre pourrait fournir la plus grande concentration en anticorps maternels pour être transféré à l'enfant. L'ACIP recommande que les professionnels de santé administrent une dose de dTcaP à chaque grossesse sans tenir compte de l'histoire du patient. Si la vaccination n'a pas été faite, il faudra que la dose soit immédiatement donnée en post-partum (Sawyer M, 2013).

- **Recommandations particulières pour les professionnels**

Les risques de transmission ne proviennent pas exclusivement des parents. Les professionnels sont aussi une population à risque de transmission. Tous les professionnels de la santé et de la petite enfance en contact avec les nourrissons de moins de 6 mois doivent pratiquer un rattrapage. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.

De même, pour l'ensemble de ces personnels, le délai minimal entre un vaccin DTP et dTcaP peut être ramené à deux ans (Bailleux E *et al*, 2011 ; BEH, 2012 ; Inpes, 2012).

En 2009, une enquête VAXISOIN, a été menée pour connaître le niveau de couverture vaccinale chez les soignants des établissements de santé en France. La couverture vaccinale a été mesurée en fonction des sujets ayant reçu ou non un rappel à l'âge adulte (tableau V). La vaccination anticoquelucheuse leur est recommandée depuis 2004. Ce rappel a pour double objectif d'assurer une protection individuelle

contre un risque professionnel et une protection des patients d'une transmission nosocomiale (Site web de l'infectiologie).

Couverture anti-coquelucheuse	Médecins	Infirmières	Sage-femmes	Aide-soignants	Total
	24,7%	8,4%	43,8%	11,8%	11,4%

Tableau V : Niveau de couverture vaccinale des professionnels de santé en établissement de soins français (Site web de l'infectiologie).

Le niveau de vaccination est plus important chez les moins de 30 ans, les sages-femmes et dans les services de pédiatrie-maternité.

Il existe des freins à l'application de cette stratégie : parmi eux l'absence d'un vaccin monovalent (seulement sous forme combinée) et l'absence de protocole de vaccination dans les services en charge des nourrissons.

I-6-2-3- Les personnes de plus de 65 ans

Les plus de 65 ans sont également concernés par la stratégie du cocooning, or ils ne sont quasiment jamais vaccinés et même s'ils ont fait une coqueluche durant leur enfance, leur immunité après infection naturelle a disparu. Pourtant ils représentent une population à risque de transmission soit à leurs petits enfants soit au sein des EHPAD. De même le personnel des EHPAD doit avoir une vaccination à jour car ces sujets peuvent faire des formes graves de coqueluche.

I-6-2-4- Enquête sur l'âge d'administration des vaccins acellulaires adultes dTcaP au sein d'une officine

Sur une période de 6 mois, nous avons relevé l'âge des patients qui venaient pour la délivrance des vaccins Boostrixtetra[®] et Repevax[®] (tableau VI). Ces vaccins sont destinés au rappel decennal (26-28 ans) ou dans le cas d'un rattrapage à l'âge de 16-18 ans (recommandations 2012). Leur quantité en anatoxines diphtérique et pertussique est moins importante que les vaccins anticoquelucheux de l'enfance.

	Boostrixtetra [®]	Repevax [®]
N (total)	14	67
Nombre de femmes	5	36
Nombre d'hommes	9	31
Moyenne d'âge (années)	33,4	36,4
[11-13] ans	1	2
[14-15] ans	0	0
[16-18] ans : rattrapage	0	10
[19-25] ans	2	9
[26-28] ans : rappel décennal	1	2
[29-49] ans	8	31
> 50 ans	2	13

Tableau VI : Age de dispensation des vaccins dTcaP sur une période de 6 mois (expérience officinale).
On observe que les adultes sont plus sensibles aux intérêts de la vaccination vers 30 ans. En effet à cet âge, ils sont jeunes parents et ont réalisé l'impact de la vaccination pour protéger les nourrissons. De même on retrouve quelques vaccinations chez les plus de 50 ans en âge d'être grands-parents. Le sexe-ratio homme/femme est à peu près de 1.

I-6-3- Résumé des recommandations vaccinales en 2013 (tableau VII)

				Anatoxine diphthérique	Anatoxine tétanique	Virus polio inactivé	Coqueluche acellulaire	Hib	Hep B
Primovaccination	2 mois	Infanrix hexa [®] ou quinta [®]	DTPCa	X	X	X	X	X	X
	4 mois	Infanrix hexa [®] ou quinta [®]	DTPCa	X	X	X	X	X	X
	1 ^{er} rappel : 11 mois	Infanrix hexa [®] ou quinta [®]	DTPCa	X	X	X	X	X	X
2 ^{ème} rappel	6 ans	Infanrix tetra [®] Tetravac- acellulaire [®]	DTPCa	X	X	X	X		
3 ^{ème} rappel	11-13 ans	Repevax [®]	dTPca	X	X	X	X		
Rappel adulte	25 ans	Repevax [®] Boostrixtetra [®]	dTPca	X	X	X	X		

Tableau VII : Composition des vaccins anticoquelucheux acellulaires combinés et âge d'administration (Inpes 2012 ; HCSP, 2008).

Schéma vaccinal :

- Primovaccination avec vaccin combiné à 2 et 4 mois et une dose rappel à 11 mois. Rappel ultérieur à 6 ans avec une dose DTCaP.
- Rappel chez l'adolescent à 11-13 ans avec une dose dTcaP.
- Rappel chez l'adulte avec une dose dTcaP à âge fixe de 25 ans en complément de la stratégie du cocooning.

I-7- Acteurs et outils de la vaccination

La mise en place d'une politique de rappels chez l'adulte est justifiée par la fragilité des nourrissons et le rôle croissant des adultes comme réservoirs, vecteurs et sources de contamination. Informer et convaincre fait partie du rôle de tous les professionnels en contact avec les nourrissons. Chacun est acteur de la chaîne de prévention dont la vaccination est l'élément clé (Pinquier D, 2007).

I-7-1- Les différents acteurs

- De la petite enfance

Les parents et tuteurs légaux en charge des nourrissons ont le libre choix de la vaccination de leur enfant car la vaccination n'est pas obligatoire, même pour l'entrée en collectivité. C'est le rôle du médecin de conseiller, prescrire et administrer le produit. De la naissance à 6 ans des consultations médicales prises en charge par l'assurance maladie sont obligatoires et sont l'occasion de pratiquer la primovaccination et le 1^{er} rappel. Ces consultations peuvent être faites par un médecin traitant, pédiatre, ou médecin de PMI (Protection Maternelle Infantile). L'ensemble de ces intervenants ont un rôle dans l'information aux parents.

- De l'adolescence

Si la couverture vaccinale est globalement satisfaisante dans la petite enfance, elle se dégrade ensuite à l'adolescence (et à l'âge adulte). Les raisons sont nombreuses: absence de consultation systématique programmée, absence de suivi chez les médecins, négligence vis-à-vis de leur santé, refus des injections, polémiques vaccinales, et moins bonne adhésion aux nouvelles recommandations. Les données recueillies fin 2011, grâce à l'enquête « Vaccinoscopie[®] » à partir des carnets de santé d'un échantillon de 2250 adolescents âgés de 14 à 16 ans montrent, qu'à 15 ans, aucun des objectifs de couverture vaccinale fixés par loi de santé publique de 2004 n'est atteint, et ce quel que soit le vaccin (figure 28) (Cohen R *et al*, 2012).

Valences	Objectifs chez l'adolescent [1] de 15 ans (%)	Vaccinoscopie 2011 (Base : 750 adolescents de 15 ans ^a) (%)
<i>DTPCa</i>		
Pour l'ensemble des rappels à cet âge	95	77
<i>Hépatite B</i>		
Vaccination complète	75	37
<i>ROR</i>		
Dose 1	95	95
Dose 2	95	89
<i>HPV</i>		
Vaccination complète	60	34
<i>Men C</i>		
Dose 1	–	21

^a La couverture vaccinale HPV a été calculée sur la base $n = 365$.

Figure 28 : Comparaison des objectifs de couvertures vaccinales chez l'adolescent et les couvertures effectivement retrouvées dans l'enquête vaccinoscopie 2011 (Cohen R *et al*, 2012).

A cet âge ils sont généralement peu malades et aucune visite n'est obligatoire, c'est pourquoi ils consultent peu. Cependant en milieux scolaire, il y a les visites obligatoires par l'infirmière ou le médecin scolaire. Ces derniers jouent un rôle important pour vérifier où en est la vaccination et proposer un éventuel rappel.

L'adolescence est la dernière étape où l'on peut encore contrôler et évaluer la vaccination donc chaque consultation chez un professionnel de santé pour maladie, certificat d'aptitude au sport etc... est l'occasion de vérifier le statut vaccinal.

- De l'adulte

La consultation à la médecine du travail est obligatoire pour travailler. Cette consultation peut faire l'objet d'une sensibilisation et d'une éducation sur la vaccination. Le médecin du travail des professionnels en contact avec les nourrissons devra bien connaître les recommandations pour pouvoir informer, conseiller et les appliquer. De plus le médecin du travail en milieu hospitalier est en collaboration avec le CLIN (Comité de Lutte Contre les Infections Nosocomiales) et l'EOHH (Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière) afin de mettre en place une politique de lutte contre les maladies nosocomiales.

L'amélioration de la prise en charge de la coqueluche à la maternité pour préserver les nourrissons passe par une éducation du personnel en charge des familles pendant et après la grossesse. Il est important de sensibiliser les professionnels extérieurs à la maternité qui participent à la prise en charge de la grossesse (médecin traitant, PMI, sages-femmes...). Dès la déclaration de grossesse, il faut s'assurer de la qualité de la vaccination des parents et de la fratrie (Bailleux E *et al*, 2011). De plus depuis 2005, les sages-femmes sont habilitées à prescrire le vaccin.

- Le pharmacien

La politique vaccinale 2012-2017 met en exergue la coopération innovante des médecins et des pharmaciens au profit d'une meilleure couverture vaccinale. Le pharmacien d'officine, en contact permanent avec la population, constitue un bon point d'observation (Moreau R *et al*, 2012). La vaccination en officine apparaît intéressante dans le cadre d'une application limitée de vaccinations et pour des sujets bien déterminés (adultes et adolescents sains). Les vaccins seraient des vaccins inertes dépourvus de toute contre-indication. Il s'agirait des vaccins contre la grippe saisonnière, les rappels contre la diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et papillomavirus. Des dispositions de formations s'avèrent indispensables pour la bonne application de la vaccination à l'officine (Freney J, 2012). Par « vaccination en officine » on entendrait la dispensation et l'administration tracée par le pharmacien, puis le suivi actif documenté sur la base d'un acte de vaccination et non seulement d'un fait de délivrance (Megerlin F, 2012). Le pharmacien d'officine par ses systèmes d'informations particulièrement performants est un acteur de choix de la couverture vaccinale. Au côté des médecins et infirmiers, et en coordination avec eux, il peut devenir un pivot informationnel de cette couverture, comme un acteur opérationnel de la vaccination. La loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire), en 2009, a promulgué les nouvelles missions du pharmacien. Cette loi élargit son rôle notamment en ce qui concerne ses missions de prévention et fait de lui un acteur de premier plan dans la coordination des soins. Dans le cadre de la vaccination, il peut facilement vérifier le statut vaccinal avec le carnet de santé.

Contrôler la transmission est un objectif qui demande une information claire des différents acteurs de cette politique de prévention auprès des populations, dans le but de renforcer l'adhésion et l'observance du programme vaccinal (Pinquier D, 2007).

I-7-2- Les lobbies anti-vaccination

Les mouvements anti-vaccinations existent depuis le début de l'utilisation des vaccins. Ces mouvements sont nés en Grande-Bretagne, avec la ligue contre le vaccin antivariolique. Les arguments de ces lobbies sont nombreux, variés et ne sont pas fondés sur des preuves scientifiques. Ils soutiennent que les constituants des vaccins sont toxiques, qu'ils ne sont pas sécurisés et qu'ils sont responsables de maladies auto-immunes (diabète, syndrome Guillain-Barré, sclérose en plaque). D'autre part, ces mouvements affirment que les vaccins sont inefficaces, que l'immunité induite n'est pas protectrice et qu'ils apportent une surcharge en antigènes nuisible pour la santé. Les courants anti-vaccinations rejettent la littérature, les méthodes scientifiques et revendiquent une « immunisation naturelle ». Les courants anti-vaccinations utilisent le web pour diffuser leurs théories en inondant les sites de vulgarisations à la rubrique vaccination. Quand on cherche une information sur les vaccins, les premiers sites trouvés sont souvent les sites hostiles à la vaccination. Or 80% des gens cherchent sur internet des informations sur la santé dont 16% sur les vaccins et 70 % disent que ces informations influencent leurs décisions (Kata A, 2012 ; Poland GA et Jacobson RM, 2012). Internet facilite la communication ainsi de nombreux utilisateurs peuvent faire part de leurs expériences (effets indésirables, succès, échec) dans des forums publics.

I-7-3- Les outils de la vaccination

- Le calendrier vaccinal

Chaque année, le Haut Conseil de Santé Publique et le Comité Technique des Vaccinations actualisent le calendrier des vaccinations en fonction de l'épidémiologie et de la réponse immune des sujets vaccinés. La révision annuelle tient également compte des progrès techniques, du rapport bénéfice-risque, et de l'organisation du système de soins. Il est également important d'établir l'âge le plus favorable pour la vaccination, la période de la vie où le patient est le plus exposé, les risques de la maladie en fonction de l'âge. La coqueluche présente un risque plus grave dans les premiers mois de la vie, d'où l'intérêt de réaliser la primovaccination dès 2 mois (Clere N, 2013). Le calendrier vaccinal est publié par de nombreux sites officiels comme le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de l'InVS, le site du ministère de la santé, l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) et autres revues destinées aux professionnels de santé. Une présentation simplifiée est accessible par la population (figure 29).

Âge approprié	Naissance	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	45 ans et +
BCG												
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite												Tous les 10 ans
Coqueluche												
Haemophilus influenzae de type b (HIB)												
Hépatite B												
Pneumocoque												
Méningocoque C												
Rougeole-Oreillons-Rubéole												
Papillomavirus humain (HPV)												
Grippe												Tous les ans

Figure 29 : Calendrier vaccinal 2013 simplifié (Inpes, 2013).

- Le carnet de santé

Le carnet de santé est un document qui réunit tous les évènements qui concernent la santé depuis la naissance. Ceux-ci y sont inscrits avec l'accord du patient. Le carnet de santé constitue un lien entre les professionnels de santé soumis au secret professionnel qui interviennent pour la prévention et les soins. Les dernières pages servent au suivi de la vaccination pour les professionnels de santé et les parents (Site santé du Ministère des Affaires sociales et de la Santé).

- Le carnet de maternité

« Toute femme enceinte est pourvue gratuitement, lors du premier examen prénatal, d'un carnet de grossesse » (CSP, L2122-2). C'est une source d'informations pour la future mère sur le déroulement de sa grossesse et la période postpartum. Cependant ce carnet insiste seulement sur la vaccination contre la rubéole (Site santé du Ministère des Affaires sociales et de la Santé). Il serait peut-être intéressant de l'actualiser pour y faire figurer les recommandations vaccinales mises en place pour la stratégie du cocooning. Ainsi les jeunes parents seraient plus sensibilisés à l'intérêt du rappel du vaccin anticoquelucheux.

- Le dossier pharmaceutique (DP) et vaccination

« Le dossier pharmaceutique est un dossier informatique, créé et consulté par le pharmacien, avec l'accord de son patient. » Il contient l'historique des médicaments délivrés au patient au cours des 4 derniers mois et informe le pharmacien sur les traitements et prises en cours. Les médicaments sont soit prescrits par un médecin soit achetés librement par le patient (Site officiel de l'administration française). Si le dossier pharmaceutique recensait l'historique thérapeutique sur une plus longue durée, il pourrait permettre au pharmacien de favoriser des missions de santé publique comme la vaccination. En effet, pour le moment le DP ne mentionne pas le statut vaccinal du patient.

- En maternité

Enfin, il est peut être intéressant que chaque maternité élabore une brochure d'information destinée aux futurs parents expliquant les risques de la maladie chez le nourrisson, les principaux contamineurs et les recommandations vaccinales (Bailleux E *et al*, 2011).

II- Antibioprophylaxie

Les antibiotiques utilisés en prophylaxie lorsqu'ils sont administrés tôt, permettent de prévenir en partie le risque de survenue de coqueluche et de limiter l'évolution et la durée des symptômes en cas de contamination (Cohen R *et al*, 2001).

II-1- A qui s'adresse l'antibioprophylaxie ?

La chimioprophylaxie s'adresse aussi bien aux adultes qu'aux enfants qui ont été exposés de façon rapprochée et prolongée aux sécrétions émises par un sujet ayant contracté une coqueluche.

- Contact avec un cas

Les parents d'un sujet index, les enfants non ou mal vaccinés (< 4 doses) et les adolescents mal vaccinés (< 5 doses) ou dont le rappel date de plus de cinq ans sont tout particulièrement concernés. La prophylaxie peut être étendue aux contacts occasionnels à haut risque (nourrissons, femmes enceintes, sujets asthmatiques...) (Floret D *et al*, 2005 ; Floret D, 2004).

- Cas de coqueluche en collectivité

En crèche, la prophylaxie concerne les nourrissons qui n'ont pas reçu quatre injections de vaccin. Dans les écoles, elle est recommandée pour les enfants dont la vaccination anticoquelucheuse n'est pas à jour (< 5 doses) ainsi que pour les enseignants. En internat, l'antibioprofylaxie doit être appliquée pour toute la collectivité si la couverture vaccinale est inférieure à 50%. Enfin à l'hôpital le personnel ayant effectué des soins à un contaminant sans protection doit entamer un traitement antibiotique préventif (Floret D, 2004).

II-2- A quel moment l'antibioprofylaxie doit elle être appliquée ?

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible et, au maximum, 21 jours après le premier contact avec un cas index (Floret D, 2004).

II-3- Quels sont les antibiotiques utilisés ?

▪ Les macrolides

L'érythromycine est connue pour son efficacité en matière d'éradication de *Bordetella pertussis*. Cependant son utilisation pose deux problèmes :

- Le premier est qu'aux Etats-Unis les études ont prouvé l'efficacité de l'estolate d'érythromycine à la posologie de 40 mg/kg/j en trois prises pendant 14 jours. Or ce sel d'ester n'a jamais été commercialisé en France où seuls l'éthylsuccinate et le propionate ont une AMM. Une étude de Hope propose une équivalence de posologie entre ces molécules, à savoir 40 mg/kg d'estolate correspondrait à 60 mg/kg d'éthylsuccinate. Mais cette augmentation de posologie entraînerait une intolérance digestive et dans quelques cas une sténose hypertrophique du pylore chez le nouveau-né.
- L'érythromycine n'est pratiquement plus utilisée au profit de macrolides plus récents qui ont obtenu une AMM en novembre 2003 pour leur utilisation dans la coqueluche.

La josamycine est souvent utilisée en pédiatrie pour sa facilité d'administration et sa tolérance, aux posologies de 50 mg/kg/j en deux prises chez l'enfant et 2 g/j en deux prises chez l'adulte pendant 14 jours.

La clarithromycine en traitement de sept jours est utilisée à la posologie de 15 mg/kg/j en deux prises chez l'enfant et 500 mg à 1g/j chez l'adulte en deux prises.

L'azithromycine est recommandée à la posologie de 10 mg/kg/j le premier jour puis 5 mg/kg/j les quatre jours suivants pour les enfants. Chez l'adulte la posologie est de 500 mg le premier jour puis 250 mg les quatre jours suivants (Floret D, 2004).

- Les sulfamides

Pour les sujets intolérants aux macrolides, il peut être prescrit du cotrimoxazole qui est une association de deux antibiotiques (sulfaméthoxazole et trimétoprime). Pour l'enfant la posologie sera de 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et de 6 mg/kg/j de trimétoprime pendant 14 jours en deux prises. Pour l'adulte la posologie sera de 1600 mg/j de sulfaméthoxazole associé à 320 mg/j de trimétoprime en deux prises (Floret D, 2004 ; Pilly E, 2012).

Il est préférable de privilégier les molécules permettant une simplification du traitement (tableau VIII).

Molécules	Posologie enfant	Posologie adulte	Durée
Erythromycine	30-50 mg/kg/j en 2 à 3 prises	2 à 3 g/j en 2 à 3 prises	14 jours
Josamycine	50 mg/kg/j en 2 prises	1 à 2 g/j en 2 prises	14 jours
Clarithromycine	15 mg/kg/j en 2 prises	0,5 à 1 g/j en 2 prises	7 jours
Azithromycine	10 mg/kg/j le premier jour puis (5 mg/kg/j pendant 4 jours en 1 prise par jour	500 mg le premier jour puis 250 mg les 4 jours suivant en 1 prise par jour	5 jours
Cotrimoxazole	30 mg/kg/j (sulfaméthoxazole) et 6 mg/kg/j (trimétoprime)	1600 mg/j (sulfaméthoxazole) et 320 mg/j (trimétoprime)	14 jours

Tableau VIII : Tableau des posologies de l'antibioprophylaxie (Floret D, 2004 ; Pilly E, 2012).

III- Eviction

L'éviction d'une collectivité permet d'éviter la transmission et l'apparition de cas secondaires ; elle doit particulièrement être appliquée dans les collectivités qui accueillent des jeunes enfants (crèche, hôpitaux, écoles...). Il est recommandé une éviction du malade en cas de coqueluche pendant 5 jours après le début d'une antibiothérapie par un macrolide (3 jours si le malade est traité avec l'azithromycine) ou en cas de contre-indication, par un autre antibiotique efficace. Cette éviction peut être prolongée à 3 semaines après le début de la toux si le patient ne reçoit aucun traitement antibiotique efficace. D'autre part les membres symptomatiques de la famille d'un cas confirmé devraient éviter d'intégrer la collectivité tant qu'ils n'ont pas reçu de traitement. A l'hôpital, le malade sera mis de préférence dans une chambre seule. En milieu professionnel, le retour du malade n'est préconisé qu'à la fin de la période de contagiosité soit après 3 semaines de quintes ou 5 jours de traitement antibiotique (HCSP, 2008).

IV- Mesures d'hygiène préventives

L'hygiène est un ensemble de pratiques et de principes dont le but est de préserver et améliorer la santé. Leur application a une place importante dans la prévention des maladies transmissibles comme la coqueluche, pour lutter contre les sources de contamination et réduire les voies de transmission.

- **Le port de masque**

Le Comité Technique National des Infections Nosocomiales recommande le port de masque de type chirurgical également appelé de type I, s'opposant à l'émission de bacilles à l'expiration (CCLIN Sud-Est, 2009).

- **Aération de l'environnement**

Il est important que l'air de l'habitat soit renouvelé pour cela il suffit d'ouvrir les fenêtres pendant environ 15min par jour.

D/ Le traitement

Le diagnostic précoce est primordial pour permettre une prise en charge rapide. La prise en charge des patients permet d'éviter les complications surtout chez le nourrisson, de limiter la contagiosité et la transmission de la maladie.

I- L'hospitalisation

L'hospitalisation est systématique pour les nourrissons de 0 à 3 mois. Chez le nourrisson, les principaux risques sont les quintes asphyxiantes et l'apnée. L'asphyxie est souvent associée à une hypoxie secondaire nécessitant une ventilation artificielle. L'hospitalisation permet une surveillance accrue des fonctions cardio-respiratoires afin d'éviter les complications. L'hôpital dispose d'un nursing adapté qui consiste à fractionner les repas après les quintes, à maintenir l'état nutritionnel, à hydrater l'enfant, à l'installer en position proclive, et à l'oxygéner. De plus, l'hôpital dispose d'outils de réanimation en cas d'hypoxie. En cas d'hospitalisation, le malade sera en chambre seule tant qu'il n'aura pas reçu de traitement (Freney J *et al*, 2007 ; Floret D, 2004 ; Guiso N *et al*, 2004).

II- Le traitement antibiotique

Les macrolides, lorsqu'ils sont prescrits tôt (phase catarrhale), permettent d'améliorer la symptomatologie et de réduire la contagiosité. Cependant, ils n'ont jamais prouvé leur efficacité sur la toux. Lorsque la phase des quintes est débutée, les macrolides restent indiqués pour diminuer le risque de contagion même s'ils n'améliorent pas les symptômes (Grimprel E, 2007 ; Frumkin K, 2013). En cas d'intolérance aux macrolides, le cotrimoxazole peut être utilisé.

II-1- Les macrolides

Les macrolides sont efficaces sur *Bordetella pertussis* et *parapertussis*. Sans traitement, la contagion peut durer 30 jours après le début de la maladie ou 3 semaines après le début des quintes. Avec un traitement antibiotique, les sujets ne sont plus contagieux au bout de 5 jours (3 jours pour

l'azithromycine) (Guiso N *et al*, 2004). Les antibiotiques utilisés et les posologies sont les mêmes que ceux décrites dans la prophylaxie.

II-1-1- Relation structure-activité

Les macrolides possèdent tous une structure de base commune constituée d'un macrocycle lactonique, réuni à des groupements oses et comprenant un ensemble de 14 carbones pour la roxythromycine, clarithromycine, dirythromycine : précurseur de l'érythromycyclamine actif, 15 carbones pour l'azithromycine et enfin 16 carbones pour la spiramycine et la josamycine (figure 30).

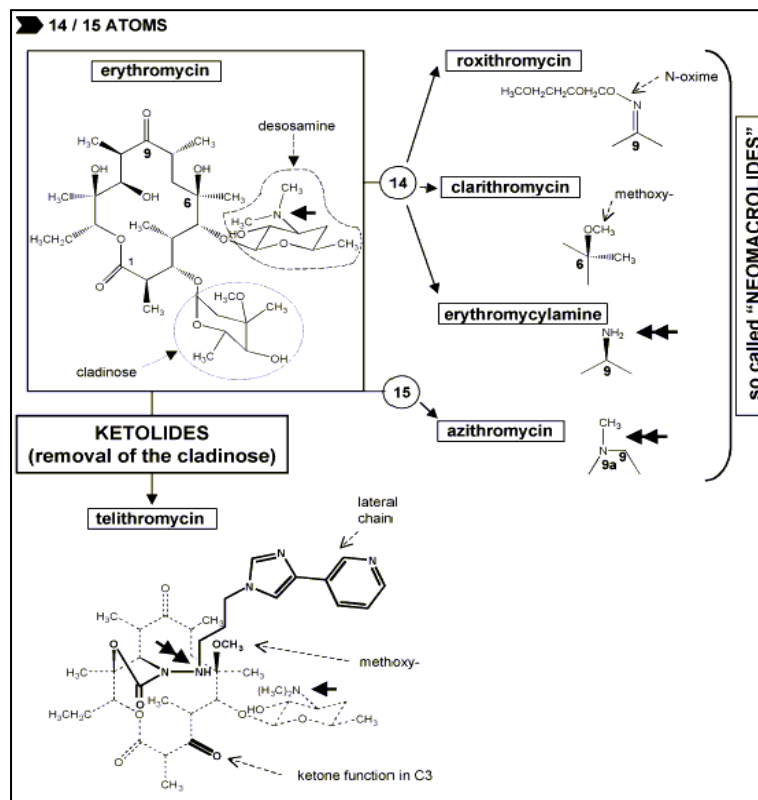


Figure 30 : Structure des macrolides (Schleiss MR *et al*, 2000).

A pH alcalin, les macrolides sont sous forme ionisés et pénètrent dans la bactérie. Ils sont doués d'une activité antibactérienne par leur fixation au site P de la sous unité 50S du ribosome. Ainsi ils inhibent la synthèse de protéines nécessaires à la survie de la bactérie.

Leur efficacité dépend en partie de leur stabilité en milieu acide. L'érythromycine est peu stable en milieu acide, elle peut être inhibée par l'acidité gastrique. En revanche, la clarithromycine et encore plus l'azithromycine sont stables en milieu acide. Ils possèdent une meilleure tolérance (Faure S, 2008).

III-1-2- Efficacité des macrolides en curatif

Les macrolides sont efficaces dans l'éradication du portage et la limitation du risque de diffusion de la maladie (Floret D, 2006).

Lors d'une étude aux Etats-Unis sur un nourrisson il a été rapporté que l'ADN de *B. pertussis* persistait plusieurs semaines, après avoir débuté un traitement. En France, une même étude a été réalisée. Elle consistait à rechercher par PCR la persistance de *B. pertussis* dans les aspirations naso-pharyngées de 22 enfants traités pour une coqueluche. L'analyse quantitative montre que la concentration en ADN diminue au cours du traitement. Sur les 22 enfants, 21 avaient de l'ADN détectable après 5 jours de traitement, puis 83% après 14 jours et 66% après 21 jours. Aucun patient n'avait une culture positive après l'initiation du traitement (Guiso N *et al*, 2005 ; Bonacorsi S *et al*, 2006). A l'avenir, cette observation pourra peut être permettre de mieux définir les durées de traitements en fonction de l'évolution de la quantité d'ADN présent chez le sujet, de prédire un échec thérapeutique ou encore de comparer l'efficacité de différents antibiotiques.

III-1-3- Résistance aux macrolides

C'est en 1995 que la première résistance de *Bordetella pertussis* aux macrolides a été décrite. Il s'agit d'une résistance à l'érythromycine chez un patient en Arizona. La deuxième description date de 1997 dans l'Utah (Cohen R *et al*, 2001). Cet échec est dû à une modification génétique sur le site de liaison de l'érythromycine. Après amplification du gène qui code pour cette portion, a été identifiée une mutation (transition) de la base A (adénine) en G (guanine) sur la position 2058 du gène 23S rRNA de la sous unité 50S du ribosome (Barktus JM *et al*, 2003).

En France, jusqu'en 2011 aucune souche n'avait été détectée résistante aux macrolides. Le CNR a collecté pour la première fois un isolat de *B. pertussis* résistant aux macrolides, le premier sur le continent européen (Guillot S *et al*, 2012).

A l'avenir, la classe des kétolides pourra être une bonne alternative en cas de résistance aux anciens macrolides car la télithromycine est apparentée aux macrolides. L'érythromycine inhibe la peptidyl transférase en agissant sur le domaine V alors que la télithromycine a un double ancrage sur cette enzyme : domaine V et II (figure 31). Ceci peut expliquer l'efficacité de la télithromycine pour les souches résistantes aux macrolides (Faure S, 2008).

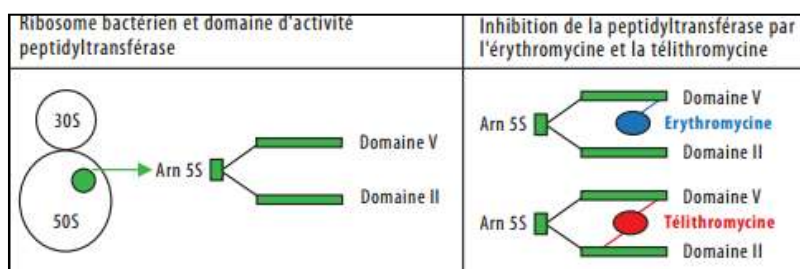


Figure 31 : Inhibition de la peptidyltransférase par l'érythromycine et la télithromycine (Faure S, 2008).

II-2- Les autres antibiotiques

Les quinolones semblent être une alternative. En effet, le tableau suivant donne les CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) des différentes quinolones systémiques. Les CMI sont basses et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques vis-à-vis des Bordetelles témoignent que cette classe pourrait être utilisée chez l'adulte. En revanche du fait de leurs effets secondaires, elles ne peuvent être utilisées chez l'enfant (Cohen R *et al*, 2001).

	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>
	CMI 90	
Ciprofloxacin	0,06	0,12
Ofloxacin	0,25	0,12
Lévofoxacin	0,12	0,06
Moxifloxacin	0,06	0,06
Gemifloxacin	0,03	

Tableau IX : CMI des différentes quinolones vis-à-vis de *B. pertussis* et *parapertussis* (Cohen R *et al*, 2001).

III- Les traitements symptomatiques

Autrefois, les traitements médicamenteux de la coqueluche reposaient sur l'utilisation d'extrait de coquelicot, de limaces, de potion de Marfan, de teintures de drosera, belladone et aconit. Ensuite, sont arrivés les sédatifs de la toux, les fluidifiants, les anti-émétiques, les anti-histaminiques, les barbituriques et les opiacés (Garnier JM *et al*, 1995).

Les traitements symptomatiques visent à réduire la gravité de la toux paroxystique de la coqueluche chez l'enfant et l'adulte. Plusieurs types de médications ont fait l'objet d'études pour atténuer la toux, sans donner de résultats significatifs (Bettioli S *et al*, 2012).

La toux est la principale manifestation de la coqueluche. C'est un symptôme fréquent souvent banalisé. L'interrogatoire est essentiel : souvent le pharmacien sera la première personne que le patient consultera, pour obtenir la délivrance d'un produit pour le soulager. Il devra insister sur la durée de la toux. Dans la coqueluche, la toux est d'abord quinteuse puis elle est plus ou moins productive liée à une hyperréactivité bronchique qui traduit une inflammation au niveau des voies respiratoires se manifestant par une tendance excessive qu'ont certaines bronches à se contracter (bronchoconstriction).

III-1- Corticoïdes

La réaction inflammatoire qui survient au niveau de l'arbre respiratoire a conduit à proposer l'utilisation de corticostéroïdes dans la coqueluche pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Cependant peu d'études contrôlées ont été réalisées (Garnier JM *et al*, 1995) pour tester leur efficacité dans cette indication. Parmi les travaux contrôlés dans ce domaine, on peut citer ceux de Zoumoulakis en 1973, qui a comparé chez des enfants tous traités par érythromycine, ceux qui ont reçu en plus de la cortisone par voie intra-musculaire et ceux qui représentent le groupe témoin sans cortisone. Chez les enfants qui ont reçu des corticoïdes, la toux, les quintes et vomissements sont moins fréquents (Garnier JM *et al*, 1995 ; Zoumoulakis D *et al*, 1973). Une autre étude n'a pas montré d'effet significatif de la dexaméthasone (0,3 mg/kg/j) pour diminuer la durée d'hospitalisation des nourrissons (Bettioli S *et al*, 2012 ; Frumkin K, 2013).

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour pouvoir affirmer un bénéfice de la corticothérapie pour améliorer les symptômes de la coqueluche (Garnier JM *et al*, 1995 ; Roberts I *et al*,

1992 ; Torre D *et al*, 1993). D'autre part, il peut y avoir une infection virale respiratoire (Virus respiratoire syncytial et adénovirus) associée à la coqueluche. Dans ce cas la corticothérapie pourrait être un facteur aggravant (Garnier JM *et al*, 1995).

III-2- Bronchodilatateurs β_2 mimétique

Les bronchodilatateurs agissent sur les récepteurs β_2 du muscle lisse pour y provoquer une bronchodilatation. L'augmentation du calibre des bronches favorise le passage d'air. Ils agissent rapidement et seulement sur les bronches.

La toxine pertussique accroît l'hyper-réactivité bronchique et entraîne une constriction (Garnier JM *et al*, 1995 ; Guiso N *et al*, 2004). Deux études contrôlées sur l'effet de l'administration du salbutamol dans la coqueluche ont été analysées dans une revue Cochrane (Bettioli S *et al*, 2012). La première ne montre pas d'amélioration de la toux quand le salbutamol est administré par voie orale à la dose de 0,6 mg/kg quatre fois par jour pendant deux jours. Dans la seconde étude, le salbutamol est administré à la dose de 0,1 mg/kg trois fois par jours pendant 10 jours, et montre une réduction non significative des quintes dans le groupe qui a reçu le salbutamol (Bettioli S *et al*, 2012 ; Krantz I *et al*, 1995; Mertsola J *et al*, 1986). Une autre étude relate un cas de coqueluche chez une femme où au départ un diagnostic de bronchite avait été posé. Un traitement à l'albutérol et hydrocodone (pour la toux) avait été initié, mais la toux non productive continuait avec parfois une amélioration par inhalation d'albutérol et ipratropium (Frumkin K, 2013).

Le salbutamol dans la prise en charge de la coqueluche reste controversé et son utilisation n'est pas recommandée dans cette indication (Garnier JM *et al*, 1995 ; Frumkin K, 2013 ; Krantz I *et al*, 1995; Mertsola J *et al*, 1986).

III-3- Immunoglobulines spécifiques

Des immunoglobulines ont été testées versus placebo et montrent une diminution de la durée de la toux de 20,6 jours en moyenne à 8,7 jours (Granstrom M *et al*, 1991). Une étude a été menée sur la pharmacocinétique des gammaglobulines enrichies en anticorps antitoxine pertussique. Les immunoglobulines ont été administrées en une prise, selon trois concentrations différentes : 250, 750, 1500 mg/kg à des nourrissons de moins de 3 mois. Quelle que soit la posologie, elles semblent diminuer

l'hyperlymphocytose et les accès de toux paroxystiques. Enfin une autre étude a tenté de comparer l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse chez un groupe d'enfants hospitalisés versus placebo. Aucune amélioration n'a été prouvée que ce soit en terme de durée d'hospitalisation, d'atténuation de la toux ou de sa durée (Halperin SA, 2007). Plus d'études contrôlées sont là aussi nécessaires pour affirmer leur efficacité (Aujard Y *et al*, 2001).

Les résultats sont très contradictoires, efficaces pour certains, inefficaces pour d'autres et même accusées d'aggraver la maladie (Garnier JM *et al*, 1995). Ainsi les immunoglobulines doivent être abandonnées dans le traitement de la coqueluche.

III-4- Antihistaminiques

La diphenhydramine est un puissant antihistaminique doté d'effets antiprurigineux, antispasmodiques, antiémétiques et sédatifs.

Une équipe pédiatrique de Sainte Justine à Montréal a démontré l'inefficacité de la diphenhydramine dans l'amélioration de la toux, en soulignant qu'elle peut être à l'origine de fréquents déclenchements de quintes de toux lors de la prise en sirop chez les enfants (Garnier JM *et al*, 1995 ; Bettiol S *et al*, 2012 ; Danzon A *et al*, 1988).

III-5- Antitussifs

Les antitussifs sont utilisés pour le traitement des toux sèches et d'irritations non productives. Ce sont des opiacés d'action centrale, des non opiacés d'action centrale ou périphérique ou des antihistaminiques. Certains opiacés sont responsables d'une détresse respiratoires et d'une dépendance au bout d'une à deux semaines de traitement.

III-6- Fluidifiants

Les fluidifiants sont utilisés dans le cadre d'une toux grasse. En effet, la toux ne doit pas être supprimée quand elle est productive car elle est utile à la guérison. Les fluidifiants ont une activité mucolytique qui leur permet de fluidifier les sécrétions bronchiques pour favoriser leur élimination lors de l'expectoration en diminuant la viscosité du mucus par réduction des ponts disulfures.

III-7- Antiémétiques

Le réflexe tussigène prend naissance au niveau des récepteurs RAR (rapidly adapting receptors) et TRPV (transient receptor potential vanilloïde) situés au niveau du larynx, de la trachée et des bronches. Puis les voies afférentes transportent l'influx nerveux via le nerf vague jusqu'au tronc cérébral et noyau du tractus solitaire. Le centre de la toux situé dans le tronc cérébral n'est pas anatomiquement bien individualisé. Le centre de la toux est proche du centre commandant les vomissements ce qui explique l'origine des quintes émétisantes (Escamilla E *et al*, 2012). En effet, les mucosités présentes dans la gorge peuvent entraîner une réponse de l'organisme qui va à la fois provoquer la toux (via des voies nerveuses) et engendrer une contraction digestive réflexe à l'origine du vomissement. Il n'a jamais été démontré l'efficacité de l'utilisation des antiémétiques lors d'une toux entraînant des vomissements.

Conclusion

Au cours des 20 dernières années, des progrès majeurs ont été réalisés dans le diagnostic de la coqueluche, avec la généralisation du diagnostic par PCR, plus performant que la culture, et l'abandon progressif des sérologies de coqueluche, outils de diagnostics rétrospectifs d'intérêt limité. L'amélioration des outils diagnostics a permis de mettre en lumière le fait que cette maladie est très loin d'être éradiquée. Malheureusement, ces outils ne sont pas disponibles partout, notamment dans les pays en voie de développement.

Dans les pays industrialisés, le vaccin acellulaire a progressivement remplacé le vaccin à germe entier, jugé responsable d'un nombre important d'effets indésirables. L'efficacité de ces vaccins a été démontrée, mais l'immunité qu'ils induisent n'est pas stable dans le temps.

En l'attente de la mise au point d'un vaccin procurant une immunité plus durable, les seuls moyens dont disposent les professionnels de santé pour prévenir cette maladie est la détection précoce des cas, afin de limiter le risque de transmission, et l'application plus stricte du calendrier vaccinal. Celui-ci vient d'ailleurs d'intégrer des modifications importantes, destinées notamment à faciliter son application.

Dans ces deux cas, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer. Il doit évoquer la coqueluche face à une toux qui se prolonge, et conseiller une consultation médicale. Il doit sans cesse faire le point avec ses patients sur la mise à jour de leur calendrier vaccinal, notamment ceux en âge de devenir parents dans les années à venir dont on sait qu'ils constituent la première cause de transmission aux nourrissons.

Pour assurer une meilleure application du calendrier vaccinal, professionnels de santé et patients disposent d'outils : la mallette pédagogique (INPES) est un outil d'éducation thérapeutique pour faciliter le dialogue sur la vaccination entre patient et professionnel de santé, le guide des vaccinations (INPES) contient des informations sur la vaccination ainsi qu'un carnet de vaccination individuel à remplir à chaque injection. Le dernier outil le plus innovant en matière de vaccination a reçu le trophée de e-santé, il s'agit du site mesvaccins.net. Il contient des réponses aux questions sur la vaccination pour le grand public et les professionnels de santé et se présente sous la forme d'un carnet de vaccination électronique. Ce site est sécurisé et supervisé par des spécialistes issus de différentes disciplines

médicales. Fin 2012, mesvaccins.net a été lancé en application pour mobile pour rester à jour dans ses vaccinations. Ce projet a été soutenu par l'ARS et le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens.

Bibliographie

André P, Caro V, Njamkepo E, Wendelboe AM, Van Rie A, Guiso N. Comparison of serological and real-time PCR assays to diagnose *Bordetella pertussis* infection in 2007. *Journal of Clinical Microbiology* 46(5). **2008** : 1672-1677.

Aujard Y, Zabé-Desanges C, Six C, Goulet V, Bonacorsi S. Coqueluche néonatale. *Médecine et Maladies Infectieuses* 31(1). **2001** : 39-44.

Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H. *Bactériologie clinique* chap 27. **2000** : 367.

Bacci S, Bang H. Pertussis surveillance annual report 2009. *Euvac* **2009** : 1-6.

Bailleux E, Gajdos V. Prise en charge de la coqueluche adulte en maternité pour préserver les nourrissons. *Archives de pédiatrie* 18(6). **2011** : 719-722.

Barkoff AM, Mertsola J, Glismann S, Bacci S. High heterogeneity in methods used for the laboratory confirmation of pertussis diagnosis among European countries, 2010 : integration of epidemiological and laboratory surveillance must include standardization of methodologies and quality assurance. *Eurosurveillance* 17(32). **2012** : 1-10.

Barktus JM, Juni BA, Ehresmann K, Miller CA, Sanden SN, Cassidy PK, Saubolle M, Lee B, Long J, Harrison AR, Besser JM. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* : implications for surveillance of antimicrobial resistance. *Journal of Clinical Microbiology* 41(3). **2003** : 1167-1172.

Baron S. Comment la coqueluche peut-elle encore tuer ? *Epidémiologie de la coqueluche en France*. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 4. **1998** : 244-245.

Baron S. *Epidémiologie de la coqueluche en France*. *Médecine et Maladies Infectieuses* 31(1). **2001** : 12-19.

Bassinat L, Gueirard P, Maitre B, Housset B, Gounon P, Guiso N. Role of adhesins and toxins in invasion of human tracheal epithelial cells by *Bordetella pertussis*. *Infection and Immunity* 68(4). **2000** : 1934-1941.

Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers) : A review of evidences and recommandations. *Vaccine* 30. **2012** : 5179-5190.

Begué P, Baron S, Grimprel E. Epidémiologie de la coqueluche en Europe en 1995. *Médecine et Maladies Infectieuses* 25. **1995** : 1263-1267.

Berthomieu L, Boumahni B, Jamal Bey K, Peslages P, Rayet I, Teyssier G. La coqueluche maligne : à propos de 3 observations. *Archives de pédiatrie* 17(2). **2010** : 144-148.

Bettioli S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in the whooping cough. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2012**.

Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A, Caro V, Lorrot M, Carol A, Faye A, Guiso N, Bingen E, Bonacorsi S. Real-Time PCR measurement of persistence of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal secretions during antibiotic treatment of young children with pertussis. *Journal of Clinical Microbiology* 46(11). **2008** : 3636-3638.

Bodilis H, Guiso N. Virulence of Pertactin-Negative *Bordetella pertussis* Isolates from infants, France. *Emerging Infectious Diseases* 19(3). **2013** : 471–474.

Bonacorsi S, Farnoux C, Bidet P, Caro V, Aizenfisz S, Benhayoun M, Aujard Y, Guiso N, Bingen E. Treatment failure of nosocomial pertussis infection in a very-low-birth-weight neonate. *Journal of Clinical Microbiology* 44(10). **2006** : 3830-3832.

Bonacorsi S. Diagnostic biologique de la coqueluche. *Feuillets de Biologie*. **2011**.

Bonmarin I, Lévy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V, Renacoq. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. *Eurosurveillance* 12(1). **2007** : 34-38.

Boulestix J. Tolérance et efficacité du vaccin anti-coquelucheux entier. *Médecine et Maladies Infectieuses* 25(3). **1995** : 1299-1304.

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 10 avril **2012** n°14-15 : le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en 2012 selon l'avis du haut conseil de santé publique.

Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, Fink L, Boyce T, Lahr B, Juhn YJ. Increased risk of *B. pertussis* with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129(4). **2012** : 957-963.

Carbonetti NH, Artamonova GV, van Rooijen N et Ayala VI. Pertussis toxin targets airway macrophages to promote *Bordetella pertussis* infection of the respiratory tract. *Infection and Immunity* 75. **2007** : 1713-1720.

Carbonetti NH. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Future Microbiology* 5. **2010** : 455-469.

Caro V. Quelles nouveautés sur un agent pathogène centenaire ? *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 9(3). **2006** : 147-154.

Center for Disease Control and Prevention. Pertussis Epidemic – Washington. Morbidity and Mortality Weekly Report. **2012**.

Centre de Coordination de la Lutte Contre les Infections Nosocomiales Sud-Est. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche, annexe 4. **2009**.

Centre de Coordination et de Lutte contre les Infections Nosocomiales Sud-Est. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche en établissement de santé. **2009**.

Cherry JD, Seaton BL. Patterns of *Bordetella parapertussis* respiratory illnesses : 2008-2010. *Clinical Infectious Diseases* 54(4). **2012** : 534-537.

Clere N. La vaccination, véritable enjeu de santé publique. *Actualités pharmaceutiques* 22(522). **2013** : 38-41.

Code de la santé publique Article L2122-2.

Cohen R, Aberrane S, Ovetchkine P. Antibiotiques et coqueluche. *Médecine et Maladies Infectieuses* 31(1). **2001** : 82-85.

Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Lery T, Lepetit H, Martinot A. Couverture vaccinale : les ados en danger... Le point à l'occasion de la semaine de la vaccination. *Médecine et Maladies Infectieuses* 42(4). **2012** : 139-140.

Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 10. **2006** : 1926-1936.

Danzon A, Lacroix J, Infante-Rivard C, Chicoine L. A double blind clinical trial on diphenhydramine in pertussis. *Acta Paediatrica Scandinavica* 77(4). **1988** : 614-615.

de Gouw D, Diavatopoulos DA, Bootsma HJ, Hermans PW, Mooi FR. Pertussis : a matter of immune modulation. Federation of European Microbiological Societies 35(3). **2011** : 441-474.

Denis F, Ploy MC, Martin c, Bingen E, Quentin R. Bactériologie médicale 2^{ème} édition. **2011**.

Direction Générale de la Santé. Calendrier des vaccinations 2013 - point sur les principales nouveautés. **2013**.

Escamilla E, Roche N. Physiopathologie de la toux chronique de l'adulte. Kinésithérapie, la revue 12(123). **2012** : 25-29.

Faure S. Actualités pharmaceutiques n°478 **2008**.

Feunou P, Kammoun H, Debrie AS, Mielcarek N, Loch C. Long-term immunity against pertussis induced by a single nasal administration of live attenuated *B. pertussis* BPZE1. Vaccine 28(43). **2010** : 7047–7053.

Floret D, Bonmarin I, Deutsch P, Gaudelus J, Grimprel E, Guérin N, Guiso N, Morer I. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. Archives de pédiatrie 12(8). **2005** : 1281-1291.

Floret D. Antibioprophylaxie de la coqueluche nouvelles recommandations. Médecine et maladies infectieuses 34(1). **2004** : 71-73.

Floret D. Quel traitement pour la coqueluche ? Médecine thérapeutique / pédiatrie 9(3). **2006** : 170-174.

Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, Heininger U, Schellekens J, Tan T, von König CH, Plotkin S. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. Clinical Infectious Disease 39(12). **2004** : 1802-1809.

Freney J, Renaud F, Leclercq L, Riegel P. Précis de bactériologie clinique. Edition **2007**.

Freney J. La vaccination par le pharmacien d'officine : aspects pratiques. Annales pharmaceutiques françaises 70(6). **2012** : 315-322.

Frumkin K. Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues. The Journal of Emergency Medicine 44(4). **2013** : 1-7.

Galaska A. Les bases immunologiques de la vaccination module 4 : la coqueluche **1993**. Cité en 2012 par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Garnier JM, Piarroux R, Dubus JC. Le traitement de la coqueluche. Médecine et Maladies Infectieuses 25. **1995** : 1289-1294.

Gaudelus J, Guiso N, Cohen R. Quel vaccin coquelucheux et à quel âge ? Médecine thérapeutique / Pédiatrie 9(3). **2006** : 160-169.

Gaudelus J, Guiso N, Reinert P. Les vaccins coquelucheux: composition, tolérance, immunogénicité, et efficacité. Justification au calendrier vaccinal en France. Médecine et Maladies Infectieuses 31(1). **2001** : 86-87.

Gaudelus J. RICAI, Paris, **2011**.

Gilberg S, Partouche H. Toux persistante et coqueluche de l'adulte en médecine générale. Médecine et Maladies Infectieuses 31(1). **2001** : 56-62.

Granstrom M, Olinder-Nielsen AM, Holmblad P, Mark A, Hanngren K. Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough. Lancet 38. **1991** : 1230-1233.

Grimprel E, Bassinet L. Formes cliniques de la coqueluche: du nourrisson à l'adulte. Archives de pédiatrie 9(3). **2006** : 138-146.

Grimprel E, Guiso N, Baron S, Bégué P. Critères diagnostiques et définition de la coqueluche. Médecine et Maladies Infectieuses 25. **1995** : 1256-1262.

Grimprel E. La coqueluche en pratique en 2007. Archives de pédiatrie 14. **2007** : 306-309.

Grogan JA, Logan C, O'Leary J, Rush R, O'Sullivan N. Real-time PCR-based detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an Irish paediatric population. Journal of Medical Microbiology. **2011** : 722-729.

Grosjean J, Archambaud M, Clavé D, Pasquier C. Bactériologie et virologie pratique, 2^{ème} édition révisée. **2011** : 156-157.

Guillot S, Descours G, Gillet Y, Etienne J, Floret D, Guiso N. Isolation of a *Bordetella pertussis* isolate in France with macrolide resistance. Emerging Infectious Diseases journal 18(6). **2012**.

Guiso N, Bassinet L, Reinert P. Coqueluche du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. EMC-Pédiatrie 1(1). **2004** : 33-44.

Guiso N, Bassinet L. Coqueluche. EMC-Maladies Infectieuses 2(2). **2005** : 84–96.

Guiso N. Coqueluche : vacciner l'adulte pour protéger l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture 23(3). **2010** : 115-118.

Guiso N. Impact de la vaccination sur l'épidémiologie des maladies infectieuses. Exemple de la coqueluche. Médecine / Science 23(4). **2007** : 399-400.

Guiso N. La coqueluche : germes et immunité naturelle. Médecine et Maladies Infectieuses 31(1). **2001** : 29-38.

Guiso N. La coqueluche : physiologie et immunologie. Pédiatrie 9(3). **2006** : 155.

Guiso N. Revue française des laboratoires, n°419 **2010**.

Halperin SA. Les immunoglobulines de la coqueluche sont-elles efficaces pour le traitement des nourrissons hospitalisés atteints de coqueluche ? The Pediatric Infectious Disease Journal **2007**.

Haut conseil de santé Publique. Rapport relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche **2008**.

Health Protection Report. Confirmed pertussis (England and Wales), data to end-March 2013. Weekly report 7(19). **2013**

Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KH. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. Mucosal Immunology 5(5). **2012** : 488-500.

Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Calendrier simplifié des vaccinations. Mise à jour avril **2013**.

Institut National de Prévention et d'Education pour la santé. Guide des vaccinations, édition **2012**, vaccination contre la coqueluche. 39-48.

Institut national de Veille Sanitaire, Belchior E. Coqueluche : données épidémiologiques et modalités diagnostiques. **2012**

Ishibashi Y, Nishikawa A. *Bordetella pertussis* infection of human respiratory epithelial cells up-regulates intercellular adhesion molecule-1 expression : role of filamentous hemagglutinin and pertussis toxin. Microbial Pathogenesis 33(3). **2002** : 115-125.

Jacob-Dubuisson F, Locht C, Antoine R. Two partner secretion in a gram negative bacteria : a thifty, specific pathway for large virulence proteins. *Molecular Microbiology* 40(2). **2001** ; 306-313.

James D, Cherry MD. Epidemic pertussis in 2012-The resurgence of a Vaccine-Preventable disease. *New England Journal of Medicine*. **2012** : 785-787.

Janeway, Travers, Walport, Murphy. *Immunobiologie de Boeck* **2001**.

Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 21(17-18). **2003** : 2003-2014.

Journal officiel du 15 février **2011**.

Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm – an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine* 30. **2012** : 3778-3789.

Kayser FH, Bottger E, Zinkernagel R, Haller O. *Microbiologie médicale*. **2008** : 329.

Komatsu E, Yamaguchi F, Eguchi M, Watanabe M. Protective effects of vaccines against *Bordetella parapertussis* in a mouse intranasal challenge model. *Vaccine* 28(27). **2010** : 4362-4368.

Krantz I, Norrby SR, Trollfors B. Salbutamol vs placebo for treatment of pertussis. *Pediatric Infectious Disease*. **1985** : 638-640.

Lasserre A, Laurent E, Turbelin C, Hanslik T, Blanchon T, Guiso N. Pertussis incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France May 2008 to March 2009. *Eurosurveillance* 16(5). **2011**.

Lavine J, Broutin H, Harvill ET, Bjørnstad ON. Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants. *Vaccine* 29(1). **2010** : 11-16.

Locht C, Coutte L, Mielcarek N. The ins and outs of pertussis toxin. *FEBS Journal* 278. **2011** : 4668-4682.

Locht C. Les facteurs de virulence de *Bordetella pertussis*. *Médecine et Maladies Infectieuses* 31(1). **2001** : 20-28.

Marr N, Luu RA, Fernandez RC. *Bordetella pertussis* Binds Human C1 Esterase Inhibitor during the Virulent Phase, to Evade Complement-Mediated Killing. *Journal of Infectious Disease* 195(4). **2007** : 585-588.

Mayaud C, Bassinet L, Terrioux P, Parrot A. Formes cliniques de la coqueluche de l'adulte : quand y penser ? Médecine et Maladies Infectieuses 31(1). **2001** : 63-74.

Megerlin F. La vaccination et le pharmacien d'officine en France : pour des actes innovants, vers des organisations innovantes ? Annales Pharmaceutiques Françaises 70(6). **2012** : 323-332.

Menif K, Bouziri A, Khaldi A, Hamdi A, Belhadj S, Benjaballah N. Coqueluche et hypertension artérielle pulmonaire fatale. Archives de pédiatrie 17(11). **2010** : 1550-1552.

Mertsola J, Viljanen MK, Ruuskanen O. Salbutamol in the treatment of whooping cough. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. **1986** : 593-594.

Mielcarek N, Debie AS, Raze D, Bertout J, Rouanet C, Ben Younes A, Creusy C, Engle J, Goldman W, Loch C. Live attenuated *B. pertussis* as a single-dose nasal vaccine against whooping cough. Plos Pathogens 2(7). **2006** : 1-14.

Mielcarek N, Debie AS, Raze D, Quatannens J, Engle J, Goldman WE, Loch C. Attenuated *Bordetella pertussis* : new live vaccines for intranasal immunization. Vaccine 24(2). **2006** : 54-55.

Mills KHG. Immunity to *Bordetella pertussis*. Microbes and infection 3(8). **2001** : 655-677.

Moniteur des pharmacies, formation. Maladies infantiles N°2881 **2011**.

Moreau R, Lepage H, Blanchet F, Megerlin F. Le pharmacien d'officine et la vaccination : actualité et opportunité. Annales pharmaceutiques françaises 70(6). **2012** : 309-314.

Muller FM, Hoppe JE, Wirsing von Konig. Laboratory Diagnosis of Pertussis : State of art in 1997. Journal of Clinical Microbiology 35. **1997** : 2435-2443.

Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux. Relevé épidémiologique hebdomadaire 40. **2010** : 385-400.

Pilly E. Coqueluche. Vivactis Plus Edition **2012** : 276-278.

Pinquier D. Qui faut-il vacciner contre la coqueluche ? Gynécologie Obstétrique et Fertilité 35. **2007** : 1064-1068.

Poland GA, Jacobson RM. The clinician's guide to the anti-vaccinationist galaxy. Human immunology 73. **2012** : 859-866.

Posfay-Barbe KM. La coqueluche une maladie à ne pas oublier. Revue Médicale Suisse n°54 **2006**.

Queenan AM, Cassiday PK, Evangelista A. Pertactine-negative variants of *Bordetella pertussis* in United-States. New England Journal of Medicine. **2013** : 583-584.

Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N. Nucleic Acid Amplification tests for diagnosis of *Bordetella* Infections. Journal of Clinical Microbiology 43(10). **2005** : 4925-4929.

Roberts I, Gavin R, Lennon D. Randomized controlled trial of steroids in pertussis. Pediatric Infectious Disease Journal. **1992** : 982-983.

Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, Allen AC, Walsh K, Misiak A, Lavelle EC, McLoughlin RM, Mills KH. Relative Contribution of Th1 and Th17 Cells in Adaptive Immunity to *Bordetella pertussis* : Towards the Rational Design of an Improved Acellular Pertussis Vaccine. PLoS Pathogens 9(4). **2013**.

Sawyer M, Liang J, Messonnier N, Clark T. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – advisory committee on immunization practices (ACIP), 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report 62(7). **2013** : 131-134.

Schleiss MR et Dahl K. Acellular pertussis vaccines. Current Problems in Pediatrics 30(6). **2000** : 181-201.

Serra DO, Conover MS, Arnal L, Sloan G, Rodriguez ME, Yantorno MO, Deora R. FHA-Mediated Cell-Substrate and Cell-Cell Adhesions Are Critical for *Bordetella pertussis* Biofilm Formation on Abiotic Surfaces and in the Mouse Nose and the Trachea. PLoS One 6(12). **2011**.

Simondon F, Guiso N. Epidemiologie de la coqueluche dans le monde. Médecine et Maladies Infectieuses 31(1). **2001** : 5-11.

Simondon F, Guiso N. Evolution génétique sous pression vaccinale : le modèle de *B. pertussis*. Bulletin de la Société de pathologie exotique 93(3). **2000** : 202-205.

Site officiel de l'**Administration française**, rubrique dossier pharmaceutique
<<http://www.vosdroits.service-public.fr/F16033.xhtml>>

Site officiel de l'**Institut national de la statistique et des études économiques**
<http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1419>

Site santé du **Ministère des Affaires sociales et de la Santé**, rubrique carnet de santé
<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante.pdf>

Site santé du **Ministère des Affaires sociales et de la Santé**, rubrique carnet de maternité
<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Carnet_maternite.pdf>

Site web <www.hitechmedicalcollege.blogpost.fr>

Site web de l'**infectiologie** <<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI11/CL/JNI2011-vaxisoins-abiteboul.pdf>>

Site web de l'institut **Pasteur** – entité de recherche : unité de prévention et de thérapie moléculaire des maladies humaines <<http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004j-01j/ra-cnr-coq-2011.pdf>>

Site web de **La caisse des français à l'étranger**
< <http://www.cfe.fr/pages/votre-sante/guidespato.php?id=358>>

Site web de **Public Healthy Agency of Canada**
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.ph>>

Site web de **World health organization**
<http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/DTP3_map_coverage.JPG>

Tatti KM, Sparks KN, Boney KO, Tondella ML. Novel multi-target real-time PCR assay for rapid detection of *Bordetella species* in clinical specimens. Journal of Medical Microbiology. **2011** : 722-729.

Torre D, Tambini R, Ferrario G, Bonetta G. Treatment with steroids in children with pertussis. Journal Pediatric Infectious Disease 12(5). **1993** : 419-420.

Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis management of pertussis. Canadian medical association 172(4). **2005** : 509-515.

Waggoner-Fontaine L, Hayden GF. Pertussis in primary care practice: recent advances in diagnosis, treatment and prevention. Primary care 23. **2005** : 793-804.

Wang K et Harnden A. Pertussis-induced cough. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 24(3). **2011** : 304-307.

Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret D, Gaudelus J, Gerber M, Grimprel E, Greenberg D, Halperin S, Liese J, Muñoz-Rivas F, Teyssou R, Guiso N, Van Rie A. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* 26(4). **2007** : 293-299.

Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal* 24(5). **2005** : 558-561.

Zhang X, Weyrich LS, Lavine JS, Karanikas AT, Harvill ET. Lack of cross-protection against *Bordetella holmesii* after pertussis vaccination. *Emerging Infectious Disease Journal*. **2012** : 1771-9.

Zournoulakis D, Anagnostakis D, Albanis V, Matsaniotis N. Steroids in treatment of pertussis. *Archives of Disease Childhood*. **1973** : 51-54.

Nom - Prénoms : Solène, Marie Billard

Titre de la thèse : Epidémiologie, prévention et prise en charge thérapeutique de la coqueluche : le point en 2013.

Résumé de la thèse : La coqueluche est une maladie ancienne qui fait à nouveau parler d'elle aujourd'hui. Elle nous concerne tous : enfants et adultes. Sa première description par Guillaume de Baillou remonte à 1578. En Europe, la coqueluche a durement frappé les populations au XVIII^e et XIX^e siècle. Cette maladie respiratoire est due à une bactérie, *Bordetella pertussis*, nom donné en hommage à Jules Bordet qui a identifié la bactérie en 1906. La maladie se caractérise par des quintes de toux avec une reprise inspiratoire bruyante, évoquant le chant du coq, probablement à l'origine du mot coqueluche. L'organisation Mondiale de la Santé dénombre 40 à 60 millions de cas chaque année et près de 300000 décès. Ces cas ne surviennent pas seulement dans les pays en voie de développement. En effet, malgré une couverture vaccinale élevée, la maladie reste d'actualité dans les pays industrialisés. L'épidémiologie de la coqueluche a changé sous l'influence de la vaccination, aujourd'hui réalisée en France avec un vaccin acellulaire. L'incidence de la maladie a augmenté chez les adolescents et les adultes qui représentent la principale source de contamination des nourrissons qui ne sont pas encore protégés par la vaccination anticoquelucheuse. La vaccination reste la meilleure arme de prévention contre la coqueluche. Le diagnostic doit être évoqué rapidement devant toute toux prolongée afin de mettre en place une prise en charge précoce et d'éviter les cas secondaires.

MOTS CLÉS: *BORDETELLA PERTUSSIS ; COQUELUCHE ; VACCINATION ; EPIDEMIOLOGIE*

JURY

PRESIDENT : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Santé Publique et de Pharmacie clinique

**ASSESEURS : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie
Mme Anne HAIE, Pharmacien d'Officine**

Adresse de l'auteur : 44300 Nantes