



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

28 AUGUST 2015, 90th YEAR / 28 AOÛT 2015, 90^e ANNÉE

No. 35, 2015, 90, 433-460

<http://www.who.int/wer>

Contents

433 Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015

Sommaire

433 Note de synthèse: Position de l'OMS concernant les vaccins antioquelucheux – août 2015

Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines in the global context.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the public. This document incorporates the most recent developments in the field of pertussis disease and its prevention by vaccination; it replaces the position paper published in October 2010¹ and

Note de synthèse: Position de l'OMS concernant les vaccins antioquelucheux – août 2015

Introduction

Conformément à son mandat, qui est de conseiller les États Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant des répercussions sur la santé publique à l'échelon international. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces derniers dans le contexte mondial.

Les notes de synthèse sont examinées par un certain nombre d'experts appartenant ou non au personnel de l'OMS, puis elles sont soumises à l'examen et à l'approbation du Groupe stratégique consultatif d'experts sur les vaccins et la vaccination (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/fr/>). Il est fait appel à la méthodologie GRADE pour évaluer de manière systématique la qualité des éléments disponibles. On trouvera une description du processus suivi pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes s'adressent avant tout aux autorités de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination nationaux, mais elles peuvent aussi intéresser des organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le corps médical, la presse scientifique et le grand public. Le présent document intègre les avancées les plus récentes concernant la coqueluche en tant que maladie et sa prévention par vaccination. Il remplace la note de synthèse publiée en octobre 2010¹ et les *Recommanda-*

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ**
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

08.2015
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 40, 2010, pp. 385–400.

¹ Voir N° 40, 2010, pp. 385–400.

includes the revised guidance on the choice of pertussis vaccines published in July 2014.² Recommendations on the use of pertussis vaccines were discussed by SAGE in April 2014³ and in April 2015;⁴ the evidence presented at these meetings can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/> and at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/en/> respectively.

The main revisions in this position paper concern the guidance on the choice of pertussis vaccine – whole cell pertussis (wP) or acellular pertussis (aP) vaccine – reflecting the updated guidance published in 2014, and incorporating recent evidence on the use of additional strategies, particularly vaccination during pregnancy, for prevention of early infant mortality.

Background

Epidemiology

Disease distribution and burden

Pertussis (whooping cough) is an important cause of morbidity and mortality in infants worldwide, and continues to be a public health concern despite high vaccination coverage. The disease, caused by the bacterium *Bordetella pertussis*, is endemic in all countries. Epidemic cycles have been occurring every 2 to 5 years (typically 3 to 4 years), even after the introduction of effective vaccination programmes and the achievement of high vaccination coverage.⁵

Before vaccines became widely available in the 1950s, pertussis was one of the most common childhood diseases worldwide. Limited early data indicated that most individuals were infected in childhood, of whom >50% developed clinical disease. According to pre-vaccine data from the United States of America (USA), approximately 80% of cases occurred in children <5 years of age and less than 3% of cases in persons aged ≥15 years. Similar patterns were reported in pre-vaccine studies from developing countries, including in Africa and southern Asia. Case fatality rates (CFR) were and remain highest in infancy.⁶ Historic early data were likely biased towards the more severe presentation of pertussis disease and may not reflect the full burden of milder disease across all age groups.

The introduction of effective infant vaccination programmes was associated with a steep decline in the number of pertussis cases and deaths in children. Pertussis vaccine (combined with diphtheria and tetanus toxoids) has been used in the Expanded Programme

*tions révisées concernant le choix des vaccins anticoquelucheux: juillet 2014.*² Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins anticoquelucheux ont été discutées par le SAGE en avril 2014³ et en avril 2015;⁴ les éléments présentés lors de ces réunions peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/> et à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/en/> respectivement.

Les principales modifications introduites dans cette note de synthèse portent sur les recommandations concernant le choix des vaccins anticoquelucheux – à germes entiers ou acellulaires – et reflètent la mise à jour diffusée en 2014 ainsi que l'incorporation de données récentes sur le recours à des stratégies complémentaires, notamment la vaccination pendant la grossesse, pour prévenir la mortalité infantile précoce.

Considérations générales

Épidémiologie

Distribution de la maladie et charge de morbidité

La coqueluche est une cause importante de morbidité et de mortalité infantile dans le monde et demeure un problème de santé publique malgré des niveaux élevés de couverture vaccinale. La maladie, causée par la bactérie *Bordetella pertussis*, est endémique dans tous les pays. Des cycles épidémiques, sont enregistrés tous les 2 à 5 ans (typiquement tous les 3 à 4 ans), même depuis l'introduction de programmes de vaccination efficaces et l'obtention d'une forte couverture vaccinale.⁵

Avant que les vaccins ne deviennent largement disponibles dans les années 1950, la coqueluche faisait partie des maladies de l'enfant les plus courantes partout dans le monde. Des données anciennes limitées indiquaient que la plupart des individus étaient infectés pendant l'enfance, avec apparition de la maladie clinique chez plus de la moitié d'entre eux. D'après les données de l'époque pré-vaccinale provenant des États-Unis d'Amérique (USA), 80% environ des cas apparaissaient chez des enfants de <5 ans et <3% de cas concernaient des individus de ≥15 ans. Des tendances similaires ont été rapportées par des études menées avant la vaccination dans des pays en développement, et notamment en Afrique et dans le sud de l'Asie. C'est parmi les nourrissons, que les taux de létalité (TL) étaient et demeurent les plus élevés.⁶ Les données historiques anciennes étaient probablement biaisées, donnant une image plus sévère de la coqueluche qu'elle ne l'avait été en réalité, et pourraient ne pas refléter la charge de maladie plus bénigne dans l'ensemble des tranches d'âge.

L'introduction de programmes de vaccination infantile efficace a été associée à une diminution brutale du nombre de cas de coqueluche et de décès chez les enfants. Le vaccin anticoquelucheux (associé aux anatoxines diphtérique et tétanique) a été utilisé dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV)

² See No. 30, 2014, pp. 337–340.

³ See No.21, 2014, pp. 221–236.

⁴ See No. 22, 2015, pp. 261–280.

⁵ Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2013:447–492.

⁶ Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1; accessed July 2015.

² Voir N° 30, 2014, pp. 337-340.

³ Voir N° 21, 2014, pp. 221-236.

⁴ Voir N° 22, 2015, pp. 261-280.

⁵ Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2013:447–492.

⁶ Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1; consulté en juillet 2015.

on Immunization (EPI) since its inception in 1974. It was estimated that that without vaccination there would have been >1.3 million pertussis related deaths globally in 2001.⁷ In 2013, according to WHO estimates, pertussis was still causing around 63 000 deaths in children aged <5 years,⁸ although there is considerable uncertainty over these estimates in view of the paucity of reliable surveillance data, particularly from developing countries. In 2014 global vaccination coverage with 3 doses of a pertussis-containing vaccine was estimated at 86%.⁹

A shift in the age distribution of pertussis towards older age groups (adolescents and young adults) has been reported in recent years in some high income countries, in particular where aP vaccines have replaced wP vaccines for primary vaccination series. The age shifts may be explained in part by an increasing recognition of the less typical disease manifestations in older subjects, more sensitive laboratory testing, and more sensitive surveillance extended to cover the entire life span. Waning of vaccine-derived protection and reduced boosting of immunity by circulating *B. pertussis* are likely to increase the susceptibility of adolescents and adults. As a result, pertussis is frequently reported as a cause of persistent cough in adolescents and adults.¹⁰

Following an increase in incidence in a few countries using aP vaccines, and concern about the potential for global resurgence of pertussis,¹¹ a review was carried out by WHO in 2014.¹² Overall, data from 19 high and middle income countries provided no evidence of a widespread resurgence of pertussis. In most countries where increasing numbers of pertussis cases were noted over several recent years, this was mainly attributed to naturally occurring cyclic patterns. Factors that have probably contributed to the increasing numbers of recorded cases include higher disease awareness, improved surveillance sensitivity, and the enhanced diagnostic sensitivity of the now widely used polymerase chain reaction (PCR). However, there is evidence that a true resurgence has occurred in 5 of the 19 countries reviewed, 4 of which were exclusively using aP vaccines.¹² The observed increase in cases in the 5th country, which used wP vaccine, was considered to be primarily related to factors other than the vaccine,

depuis sa conception en 1974. On estimait en 2001 que, sans la vaccination anticoquelucheuse, on aurait enregistré >1,3 millions de décès liés à la coqueluche dans le monde.⁷ En 2013, d'après les estimations de l'OMS, la coqueluche était encore responsable d'environ 63 000 décès chez les enfants de <5 ans,⁸ même si une incertitude considérable pèse sur ces estimations compte tenu de la rareté des données de surveillance fiables, notamment en provenance des pays en développement. En 2014, la couverture vaccinale mondiale par 3 doses de vaccin contenant une valence coqueluche était estimée à 86%.⁹

Un déplacement de la distribution selon l'âge de la coqueluche vers les tranches d'âge plus avancé (adolescents et jeunes adultes) a été signalé au cours des dernières années dans certains pays à revenu élevé, et en particulier dans des pays où le vaccin acellulaire a remplacé le vaccin à germes entiers pour la série de doses de primovaccination. Un tel déplacement peut s'expliquer en partie par la reconnaissance plus fréquente de manifestations moins typiques de la maladie chez des sujets plus âgés et par la plus grande sensibilité des analyses de laboratoire et de la surveillance étendue, couvrant la totalité de la vie. Il est probable que l'atténuation progressive de la protection apportée par le vaccin et que le moindre renforcement de l'immunité par les bactéries *B. pertussis* circulantes entraînent un accroissement de la susceptibilité des adolescents et des adultes. En conséquence, la coqueluche est fréquemment signalée comme cause des toux persistantes chez l'adulte et l'adolescent.¹⁰

Suite à une augmentation de l'incidence de la coqueluche dans quelque pays utilisant des vaccins acellulaires et à l'expression de préoccupations à propos des possibilités de résurgence de cette maladie,¹¹ l'OMS a dressé un bilan de la situation en 2014.¹² Globalement, les données émanant de 19 pays à revenu élevé ou intermédiaire n'ont fourni aucune preuve d'une résurgence de grande ampleur de la coqueluche. Dans la plupart des pays où l'on avait noté une augmentation du nombre de cas de coqueluche depuis plusieurs années, cette augmentation était principalement attribuable aux schémas cycliques intervenant naturellement. Parmi les facteurs ayant probablement contribué à accroître les nombres de cas enregistrés figuraient entre autres la plus grande reconnaissance de la maladie et la sensibilité plus poussée de la surveillance et de la technique, maintenant largement utilisée pour le diagnostic, de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR). Néanmoins, on relève des preuves de la survenue d'une vraie résurgence dans 5 des 19 pays examinés, parmi lesquels 4 utilisaient exclusivement des vaccins acellulaires.¹² La multiplication des cas observée dans

⁷ Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey NA. Vaccine preventable diseases. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR et al. eds. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2006:389–412.

⁸ Global Health Observatory Data Repository. Available at <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en>; accessed July 2015.

⁹ World Health Organization. Global and regional immunization profile. [internet]. Geneva, Switzerland. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf?ua=1

¹⁰ Wright SW, Edwards KM, Decker M, Zeldin MHL. Pertussis infection in adults with persistent cough. Journal of the American Medical Association, 1995, 273:1044–1046.

¹¹ Resurgence is defined as a larger number of cases than expected, given the periodic variability of naturally recurring pertussis disease, when compared to previous cycles in the same setting.

¹² WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=1; accessed July 2015.

⁷ Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey NA. Vaccine preventable diseases. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR et al. eds. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2006:389–412.

⁸ Global Health Observatory Data Repository. Disponible sur <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en>; consulté en juillet 2015.

⁹ World Health Organization. Global and regional immunization profile. [internet]. Genève, Suisse. Disponible sur http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf?ua=1; consulté en juillet 2015.

¹⁰ Wright SW, Edwards KM, Decker M, Zeldin MHL. Pertussis infection in adults with persistent cough. Journal of the American Medical Association, 1995, 273:1044–1046.

¹¹ Resurgence is defined as a larger number of cases than expected, given the periodic variability of naturally recurring pertussis disease, when compared to previous cycles in the same setting.

¹² WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=1; consulté en juillet 2015.

such as changes in surveillance and laboratory methods, and recent decreases in vaccination coverage.

Mode of transmission

Pertussis is transmitted from infected to susceptible individuals by droplets. In its early catarrhal stage, pertussis is highly contagious, with a secondary attack rate of up to 90% among non-immune household contacts.⁵ Untreated patients may transmit infection for 3 weeks or more following the onset of typical coughing attacks, although communicability diminishes rapidly after the catarrhal stage. Chronic carriage of *B. pertussis* has not been documented and asymptomatic or mildly symptomatic infections are uncommon, especially in older previously vaccinated persons. Adolescents and adults are significant sources of transmission of *B. pertussis* to unvaccinated young infants. A systematic review of the source of infection in infants aged <6 months demonstrated that household contacts were the source of *B. pertussis* in 74%–96% of cases where the source was identified.¹³ Pooled analysis indicates that of the household sources, 39% (95% CI: 33%–45%) were mothers, 16% (95% CI: 12%–21%) were fathers, and 5% (95% CI: 2%–10%) were grandparents. Pooled estimates were not calculated for the proportion of infections attributed to siblings because of the wider heterogeneity in estimates which ranged from 16% to 43%. In 32%–52% of infants with pertussis, no source of infection could be identified.

Pathogen

B. pertussis is a small, fastidious Gram-negative coccobacillus which infects the ciliated epithelial cells of the human respiratory tract. Occasionally, other infectious agents, in particular *B. parapertussis*, mycoplasma, respiratory syncytial virus (RSV) and parainfluenzae viruses,¹⁴ may cause pertussis-like disease. *Bordetella* species alter their phenotypic state depending upon environmental conditions; they express a number of virulence factors including pertussis toxin (PT), filamentous haemagglutinin (FHA), pertactin (PRN), fimbriae (FIM) type 2 and type 3, adenylate cyclase toxin (ACT), tracheal cytotoxin (TCT) and lipooligosaccharide (LPS). The pathogenesis of pertussis is incompletely understood, but FHA, PRN and FIM facilitate attachment to the epithelial cells, and PT, TCT and ACT allow evasion of host immune factors and destruction of the epithelial cells.

Data indicate that *B. pertussis* strains have evolved over time, with isolates differing in the pre- and post-vaccination eras. Moderate changes have been observed in the genomic sequences of virulence factors such as PT,

un 5^e pays, qui employait le vaccin entier, a été considérée comme essentiellement liée à des facteurs autres que vaccinaux, tels que des modifications des méthodes de surveillance et d'analyse de laboratoire, et à des reculs récents de la couverture vaccinale.

Mode de transmission

La coqueluche se transmet des individus infectés à des individus sensibles par le biais des gouttelettes émises par le malade. Au stade catarrhal précoce, la coqueluche est hautement contagieuse, avec un taux d'atteinte secondaire allant jusqu'à 90% chez les contacts familiaux non immuns.⁵ Les patients non traités peuvent transmettre l'infection pendant 3 semaines ou plus après l'apparition des premières quintes de toux typiques, même si la contagiosité diminue rapidement après le stade catarrhal. Le portage chronique de *B. pertussis* n'a pas été attesté et les infections asymptomatiques ou donnant des symptômes bénins sont peu fréquentes, en particulier chez les personnes d'un certain âge déjà vaccinées. Les adolescents et les adultes sont des sources importantes de transmission de *B. pertussis* aux nourrissons non vaccinés. Une revue systématique étudiant les sources d'infection pour les nourrissons de <6 mois a mis en évidence que les contacts familiaux étaient à l'origine de l'infection pour 74 à 96% des cas lorsque la source de la contamination était identifiée.¹³ Une analyse poolée indique que les sources domestiques étaient dans 39% des cas (IC à 95%: 33–45%) les mères, dans 16% des cas (IC à 95%: 12–21%) les pères et dans 5% des cas (IC à 95%: 2–10%) les grands-parents. Il n'a pas été établi d'estimation poolée pour le pourcentage d'infections attribuables à la transmission par les frères/sœurs en raison de la plus grande hétérogénéité des estimations qui pouvaient fluctuer entre 16 et 43%. Pour 32 à 52% des nourrissons ayant contracté la coqueluche, aucune source d'infection n'a pu être identifiée.

Agent pathogène

La bactérie *B. pertussis* est un petit cocobacille à Gram négatif exigeant, qui infecte les cellules épithéliales ciliées des voies respiratoires humaines. D'autres agents infectieux, en particulier *B. parapertussis*, des mycoplasmes, le virus respiratoire syncytial (VRS) et des virus paragrippaux,¹⁴ peuvent occasionnellement provoquer des maladies ressemblant à la coqueluche. Les espèces du genre *Bordetella* modifient leur état phénotypique en fonction des conditions environnementales; elles expriment un certain nombre de facteurs de virulence, dont la toxine pertussique (TP), l'hémagglutinine filamenteuse (HAF), la pertactine (PRN), les fimbriae de types 2 et 3 (FIM), la toxine adénylate-cyclase (TAC), la cytotoxine trachéale (CTT) et le lipooligosaccharide (LPS). On connaît mal la pathogenèse de la coqueluche, mais l'HAF, la PRN et les fimbriae facilitent la fixation aux cellules épithéliales et la TP, la CTT et la TAC permettent à la bactérie d'échapper aux facteurs immunitaires de l'hôte et de détruire les cellules épithéliales.

Les données indiquent que les souches de *B. pertussis* ont évolué au cours du temps, avec des différences entre les isolats obtenus dans les périodes pré- et postvaccinales. On a observé des modifications d'ampleur modérée des séquences

¹³ Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*, 2013;31:618–625.

¹⁴ von König W. et al. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. *Ped Infect Dis J*. 1998;17(7):645–649.

¹³ Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*, 2013;31:618–625.

¹⁴ von König W. et al. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. *Ped Infect Dis J*. 1998;17(7):645–649.

FIM and PRN in circulating strains. To date, there is no evidence that the effectiveness of wP vaccines would diminish because of antigenic drift and continuous selection of the least vaccine-sensitive clones.^{15, 16} However, recently in regions where aP vaccines are in use, circulation of antigen-deficient isolates has been detected; in the majority of these, the non-expressed vaccine antigen was PRN.¹⁷ These isolates were shown to have better fitness (selective advantage) in aP-vaccinated mice and humans.^{18, 19} Depending on the proportion of such isolates in a population, aP vaccine immunity could potentially be affected. However, significant changes in the field effectiveness of aP vaccines have not been documented despite changes over time in the genetic makeup of circulating *B. pertussis* strains.^{16, 17, 20}

There is no evidence to date for diminished effectiveness of vaccines against different allelic variants of *B. pertussis*. In countries with a recent increase in cases, targeted vaccination strategies provided additional evidence that the increases were not related to any reduction in effectiveness against currently circulating strains.¹²

Disease

Following an incubation period of 9–10 days (range 6–20 days), patients develop catarrhal symptoms, including cough. During the course of 1–2 weeks, coughing paroxysms ending in the characteristic “whoop” may occur. In typical cases, cough is particularly severe at night and frequently followed by vomiting.²¹ In very young infants, pertussis may initially present with clinical manifestations other than cough, such as apnoea and cyanosis, while in previously immunized adolescents and adults, persistent cough, without the characteristic whoop, may be the only manifestation. The convalescent stages of the disease may last for several months.

Although most cases of clinically typical pertussis occur in children aged 1–5 years, severe pertussis disease and death in countries with well-established pertussis vaccine programmes are almost entirely limited to the first weeks and months of life.⁵ In older children,

génomiques de facteurs de virulence tels que la PT, les FIM et la PRN, dans des souches circulantes. À ce jour, il n’y a aucune preuve d’une diminution de l’efficacité des vaccins à germes entiers du fait de la dérive antigénique et de la sélection continue des clones les moins sensibles aux vaccins.^{15, 16} Cependant, dans des régions où le vaccin acellulaire était en usage, on a détecté récemment la circulation de bactéries déficientes en antigène; pour la majorité de ces isolaments, l’antigène vaccinal non exprimé était la PRN.¹⁷ Il a été montré que ces isolaments présentaient une meilleure capacité répliquative (avantage sélectif) chez des souris et des humains vaccinés avec le vaccin acellulaire.^{18, 19} Selon la proportion de ces isolaments présente dans une population, l’immunité procurée par ce vaccin pourrait potentiellement diminuer. Néanmoins, il n’a pas été enregistré de variation importante de l’efficacité sur le terrain des vaccins acellulaires, malgré des évolutions dans le temps du patrimoine génétique de souches de *B. pertussis* circulantes.^{16, 17, 20}

Il n’existe aucune preuve à ce jour d’une diminution de l’efficacité des vaccins contre divers variants alléliques de *B. pertussis*. Dans les pays ayant connu récemment des augmentations du nombre de cas, des stratégies de vaccination ciblées ont apporté des éléments supplémentaires prouvant que ces augmentations étaient sans lien avec une quelconque réduction de l’efficacité contre des souches actuellement circulantes.¹²

La maladie

À l’issue d’une période d’incubation de 9 à 10 jours (plage de variation: 6–20 jours), des symptômes catarrhaux, et notamment une toux, apparaissent chez les malades. Pendant l’évolution de la maladie, qui dure de 1 à 2 semaines, des quintes de toux paroxystiques, se terminant par le caractéristique «chant du coq», peuvent survenir. Dans les cas typiques, la toux est particulièrement sévère la nuit et fréquemment suivie de vomissements.²¹ Chez les très jeunes enfants, la coqueluche peut se présenter initialement avec des manifestations cliniques autres que la toux, tels que des apnées et une cyanose, tandis que chez les adolescents et les adultes antérieurement immunisés, une toux persistante, sans le caractéristique chant du coq, peut constituer la seule manifestation. La phase de convalescence de la maladie peut durer plusieurs mois.

Si la plupart des cas de coqueluche cliniquement typiques apparaissent chez des enfants de 1 à 5 ans, dans les pays disposant de programmes de vaccination anticoquelucheuse bien établis, les cas sévères de coqueluche et les décès se limitent presque exclusivement aux premières semaines ou aux premiers mois

¹⁵ Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-5 years’ experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290–1294.

¹⁶ Hegerle N, Guiso N. Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. (Report). *Future Microbiology* 2013;8(11):1391.

¹⁷ Hegerle N, Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert review of vaccines* 2014;13(9):1135.

¹⁸ Hegerle N, Dore G, Guiso N. Pertactin deficient *Bordetella pertussis* present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2014;32(49):6597–6600.

¹⁹ Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. (Report). *Clinical Infectious Diseases* 2015;60(2):223.

²⁰ Mooi FR, He Q, Guiso N. Phylogeny, evolution and epidemiology of *Bordetellae*. In: Locht C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, Horizon Biosciences, 2007: 17–46.

²¹ Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):E10.

¹⁵ Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-5 years’ experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290–1294.

¹⁶ Hegerle N, Guiso N. Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. (Report). *Future Microbiology* 2013;8(11):1391.

¹⁷ Hegerle N, Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert review of vaccines* 2014;13(9):1135.

¹⁸ Hegerle N, Dore G, Guiso N. Pertactin deficient *Bordetella pertussis* present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2014;32(49):6597–6600.

¹⁹ Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. (Report). *Clinical Infectious Diseases* 2015;60(2):223.

²⁰ Mooi FR, He Q, Guiso N. Phylogeny, evolution and epidemiology of *Bordetellae*. In: Locht C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, Horizon Biosciences, 2007: 17–46.

²¹ Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):E10.

adolescents and adults, pertussis is often unrecognized because its course is frequently atypical.

Major complications of pertussis in infants and children are of 3 types: pulmonary, neurologic (acute pertussis encephalopathy), and nutritional.⁵ In industrialized settings, complications of pertussis such as bronchopneumonia occur in about 6% of infected children; infants aged <6 months have 4-fold rates of complications.²¹ In developing countries, the average CFR for pertussis has been estimated at almost 4% in infants aged <1 year and at 1% in children aged 1–4 years.²² In Senegal, for example, the CFR among children aged <5 years was 2.8%.²³

Diagnosis and treatment

Etiological diagnosis is based on recovering *B. pertussis* from nasopharyngeal specimens obtained during the catarrhal and early paroxysmal stages. Traditionally, bacterial culture has been considered the gold standard for laboratory confirmation.²⁴ Bacterial culture requires selective media and while specific and sensitive in infants, it is not optimally sensitive in adolescents and adults. PCR for *Bordetella* is more sensitive and can be performed on the same biological samples used for culture, although depending on the specific primers used, cross-reaction with other *Bordetella* can occur.²⁵ Direct fluorescent antibody staining of nasopharyngeal secretions is no longer recommended because of frequent false positive and false negative results.

Serological diagnosis can be helpful and is usually based on detection of a significant increase in the concentration of specific antibodies against PT in paired serum samples which should be collected during the early catarrhal stage (acute serum) and about 1 month later (convalescent serum). High antibody concentrations in sera from unvaccinated individuals suggest recent infection. During the first year following vaccination, serological testing using a single serum sample is problematic because testing may not differentiate between antibodies resulting from natural infection and those produced after vaccination. However, after that time, high antibody titres against PT on single serum samples can be useful in diagnosis.

Macrolide antibiotics, such as erythromycin, may prevent or mitigate clinical pertussis when given during

de vie.⁵ Chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes, il est fréquent que la coqueluche ne soit pas reconnue car son évolution est souvent atypique.

Les complications majeures de la coqueluche chez les nourrissons et les enfants sont de 3 types: pulmonaires, neurologiques (encéphalopathie coquelucheuse aiguë) et nutritionnelles.⁵ Dans les régions industrialisées, des complications de la coqueluche telles que des broncopneumopathies apparaissent chez environ 6% des enfants infectés, les nourrissons de <6 mois présentant un taux de complications 4 fois plus élevé.²¹ Dans les pays en développement, le TL moyen pour la coqueluche a été estimé à près de 4% chez les enfants de <1 an et à 1% chez les enfants de 1 à 4 ans.²² Au Sénégal par exemple, le TL chez les enfants âgés de <5 ans était de 2,8%.²³

Diagnostic et traitement

Le diagnostic étiologique repose sur la mise en évidence de bactéries *B. pertussis* dans des échantillons nasopharyngés, obtenus pendant la phase catarrhale ou au début de la phase paroxystique. La culture bactérienne était traditionnellement considérée comme la méthode de référence pour la confirmation en laboratoire.²⁴ Cette technique nécessite des milieux sélectifs et malgré sa sensibilité et sa spécificité chez les nourrissons, présente une sensibilité sous-optimale chez les adolescents et les adultes. Pour le genre *Bordetella*, la PCR est plus sensible et peut être pratiquée sur les mêmes échantillons biologiques que les cultures, même si, selon les amorces employées, une réaction croisée avec d'autres espèces de ce genre peut se produire.²⁵ La technique recourant à la coloration des sécrétions nasopharyngées par un anticorps conjugué à un marqueur fluorescent n'est plus recommandée en raison de la fréquence des faux positifs et négatifs.

Le diagnostic sérologique peut être utile et repose habituellement sur la détection d'une augmentation importante du titre d'anticorps spécifiquement dirigés contre la TP dans des échantillons de sérum appariés, qui devront être recueillis pendant la phase catarrhale aiguë (sérum de phase aiguë) et environ un mois après (sérum de convalescent). Des titres d'anticorps élevés dans le sérum d'individus non vaccinés laissent supposer une infection récente. Pendant la première année suivant la vaccination, un dosage sérologique sur un échantillon sérique unique poserait problème puisqu'il ne permettrait sans doute pas de différencier les anticorps résultant d'une infection naturelle de ceux apparus après la vaccination. Néanmoins, au-delà de cette période, il peut être utile pour le diagnostic d'avoir connaissance de la présence de titres élevés d'anticorps dans des échantillons de sérum isolés.

Des antibiotiques de la famille des macrolides tels que l'érythromycine peuvent prévenir ou atténuer la coqueluche clinique

²² Crowcroft NS, Pebody RG.. Recent developments in pertussis. Lancet, 2006, 367:1926–1936.

²³ Préziosi MP, Yam A, Wassilak SGF, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. American Journal of Epidemiology, 2002, 155:891–896.

²⁴ Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). Also available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO_IVB_14.03_eng.pdf.

²⁵ Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N, for the Pertussis PCR, Consensus Group. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. Journal of Clinical Microbiology, 2005, 43:4925–4929.

²² Crowcroft NS, Pebody RG.. Recent developments in pertussis. Lancet, 2006, 367:1926–1936.

²³ Préziosi MP, Yam A, Wassilak SGF, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. American Journal of Epidemiology, 2002, 155:891–896.

²⁴ Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Genève, Organisation de la Santé, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO_IVB_14.03_eng.pdf.

²⁵ Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N, for the Pertussis PCR, Consensus Group. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. Journal of Clinical Microbiology, 2005, 43:4925–4929.

the incubation period or the early catarrhal stage. When given during the paroxysmal phase of the disease, antimicrobial drugs do not change the clinical course, but may eliminate the bacterium from the nasopharynx and thus reduce transmission.²⁶

Naturally-acquired immunity

Following natural pertussis infection, antibody to PT – the only *B. pertussis*-specific antigen – is found in 80%–85% of patients. Neither the type nor the concentration of antibodies is well correlated with clinical protection, and so far no protective role has been identified for cell-mediated immunity in humans. Natural infection does not confer long-lasting protection against pertussis.²⁷ Symptomatic reinfections can occur in adolescents and adults and have also been reported in children. The duration of protection conferred by natural and vaccine-induced immunity has been difficult to determine. It is, therefore, difficult to distinguish between the duration of immunity induced by primary infection, and the immunity induced by symptomatic or asymptomatic reinfection.

Although there is placental passage of pertussis antibodies, most infants do not seem to be protected against clinical disease during the first months of life unless the mother has been recently vaccinated, likely due to the low and inadequate levels of antibody transferred. The susceptibility of young infants to life-threatening pertussis has been well documented, with a high incidence of pertussis in the first 6 months of life. Recent studies of maternal immunization have demonstrated its effectiveness in protecting newborn infants, suggesting antibody-mediated protection.²⁸

Pertussis vaccines

For several decades, programmes using pertussis vaccines of documented quality to immunize infants have been highly successful in preventing severe pertussis in infants worldwide. Two types of pertussis vaccines are available: whole-cell (wP) vaccines based on killed *B. pertussis* organisms, and acellular (aP) vaccines based on one or more highly purified individual pertussis antigens. The wP vaccines were introduced widely in industrialized countries in mid-20th century, and included in the EPI since 1974. Many high-income countries have replaced wP with aP vaccines, beginning as early as 1981 (Japan), as a means of decreasing the reactogenicity of the vaccine. Individual manufacturers use different strains of *B. pertussis* for vaccine production, but the “genealogy” of these bacterial strains is not readily available.¹² In addition, significant heterogeneity across studies complicates comparisons of the efficacy and effectiveness of different vaccines. More than

lorsqu’ils sont administrés pendant la période d’incubation ou au début de la phase catarrhale. Lorsqu’ils sont pris durant la phase paroxystique de la maladie, les antimicrobiens ne modifient pas l’évolution clinique, mais ils peuvent éliminer les bactéries du nasopharynx et réduire ainsi la transmission.²⁶

Immunité naturellement acquise

Après une infection naturelle par la coqueluche, on retrouve des anticorps dirigés contre la TP – le seul antigène spécifique de *B. pertussis* – chez 80 à 85% des individus. Ni le type, ni le titre d’anticorps ne sont bien corrélés avec la protection clinique apportée, et jusqu’à présent, aucun rôle protecteur n’a été identifié pour l’immunité à médiation cellulaire chez l’homme. L’infection naturelle ne procure pas de protection durable contre la coqueluche.²⁷ Des réinfections symptomatiques peuvent se produire chez les adolescents et les adultes et ont aussi été signalées chez des enfants. Les durées des protections conférées par une immunité naturelle et par la vaccination sont difficiles à déterminer. Il n’est donc pas aisé de différencier la durée de l’immunité induite par une primo-infection de celle d’une immunité procurée par une réinfection symptomatique ou asymptomatique.

Même s’il existe un passage placentaire des anticorps anticoquelucheux naturels, la plupart des nourrissons ne semblent pas être protégés contre la maladie clinique pendant les premiers mois de vie à moins que leur mère n’ait été récemment vaccinée, en raison probablement de la faiblesse ou de l’insuffisance du titre d’anticorps transférés. La susceptibilité des jeunes nourrissons à la coqueluche potentiellement mortelle a été bien documentée, avec une forte incidence de cette maladie dans les 6 premiers mois de vie. Des études récentes de la vaccination maternelle ont démontré l’efficacité de celle-ci dans la protection des nouveau-nés, ce qui laisse envisager une protection médiée par des anticorps.²⁸

Vaccins anticoquelucheux

Pendant plusieurs décennies, des programmes de vaccination des nourrissons utilisant des vaccins anticoquelucheux de qualité attestée ont obtenu de grands succès dans la prévention de la coqueluche chez le très jeune enfant partout dans le monde. Deux types de vaccins anticoquelucheux sont disponibles: les vaccins à germes entiers préparés à partir de cellules tuées de *B. pertussis* et les vaccins acellulaires élaborés à partir d’un ou plusieurs antigènes séparés hautement purifiés de la coqueluche. Les vaccins à germes entiers ont été introduits à grande échelle dans les pays industrialisés au milieu du XX^e siècle et font partie des vaccins administrés dans le cadre du PEV depuis 1974. De nombreux pays à revenu élevé ont commencé à remplacer les vaccins à germes entiers par des vaccins acellulaires dès 1981 (Japon), en tant que moyen de diminuer la réactogénicité du vaccin. Les divers fabricants de ces vaccins font appel à des souches différentes de *B. pertussis* pour la production vaccinale, mais la «généalogie» de ces souches bactériennes n’est pas facilement disponible.¹² En outre,

²⁶ Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2005, 54(RR-14):1–16.

²⁷ Wirsing von König CH. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis – update 2009. Geneva: World Health Organization, 2010, pp.50.

²⁸ Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet 2014 Oct 25;384(9953):1521–1528.

²⁶ Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2005, 54(RR-14):1–16.

²⁷ Wirsing von König CH. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis – update 2009. Geneva: World Health Organization, 2010, pp.50.

²⁸ Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet 2014 Oct 25;384(9953):1521–1528.

80 different pertussis vaccination schedules are used globally.⁶ Pertussis vaccines are produced as combinations with other antigens and no stand-alone pertussis vaccines are available.

Whole-cell pertussis vaccines

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

The wP vaccines are produced from cultures of selected *B. pertussis* strains that are subsequently killed, usually by heating or treatment with formalin. Each lot of vaccine undergoes extensive testing to assess potency, toxicity, sterility and bacterial concentration. The methods used for production vary among manufacturers and therefore wP vaccines are relatively heterogeneous. The impact of the varying amounts of biologically active PT, lipopolysaccharide, TCT or ACT on vaccine effectiveness is unclear. All wP vaccines are combined with diphtheria toxoid and tetanus toxoid (DTwP). Some wP vaccines are also combined with other vaccines routinely administered during infancy, such as *Haemophilus influenzae* type b (Hib), and hepatitis B (HepB). Combinations including inactivated poliovirus (IPV) are in development. All wP vaccines contain aluminium salts as adjuvant, and some have thiomersal or phenoxyethanol added as preservatives in multidose vials.

WHO has developed a set of recommendations for quality (production and lot-release), safety and efficacy of wP vaccines.²⁹ These vaccines are generally not used in older children because of concerns regarding reactogenicity.

The standard dose of wP vaccine is 0.5 ml; this is administered intramuscularly in the anterolateral thigh of infants and in the deltoid muscle in older age groups.

Vaccines are licensed for use starting at 6 weeks of age and manufacturers recommend 3 doses for the primary series and an interval of at least 4 weeks between the doses. Some manufacturers also recommend a booster

l'hétérogénéité importante entre les études complique les comparaisons de l'efficacité entre les différents vaccins. Plus de 80 calendriers de vaccination antioquelucheux différents sont utilisés de par le monde.⁶ Les vaccins antioquelucheux sont produits sous forme d'associations vaccinales avec d'autres antigènes et aucun vaccin contre la coqueluche isolé n'est disponible.

Vaccins antioquelucheux à germes entiers

Caractéristiques, teneur en antigènes, posologie, administration et conservation de ces vaccins

Les vaccins à germes entiers sont préparés à partir de cultures de souches sélectionnées de *B. pertussis* qui sont ensuite tuées, habituellement par chauffage ou par traitement au formol. Chaque lot de vaccins subit des tests approfondis pour évaluer l'activité, la toxicité, la stérilité et la concentration en bactéries des vaccins. Les méthodes de production varient selon les fabricants, d'où une relative hétérogénéité des vaccins à germes entiers. L'effet de variations des quantités de PT, de lipopolysaccharide, de CTT ou de TAC biologiquement actif sur l'efficacité du vaccin n'est pas bien connu. Tous les vaccins antioquelucheux à germes entiers sont associés aux anatoxines diphtérique et tétanique (DTCe). Certains sont aussi combinés avec d'autres vaccins administrés de manière systématique pendant l'enfance, comme les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) et anti-hépatite B (HepB). Des vaccins associés incluant des poliovirus inactivés (PVI) sont en cours de mise au point. Tous les vaccins à germes entiers contiennent des sels d'aluminium en tant qu'adjuvant et certains renferment du thiomersal ou du phénoxyéthanol, ajoutés comme conservateurs dans les flacons multidoses.

L'OMS a mis au point une série de recommandations relatives à la qualité (production et mise en circulation des lots), à l'innocuité et à l'efficacité des vaccins à germes entiers.²⁹ Ces vaccins ne sont généralement pas utilisés chez les enfants plus âgés en raison des craintes que suscite leur réactogénicité.

La dose standard de vaccins à germes entiers est de 0,5 ml. Celle-ci est administrée par voie intramusculaire dans la face antérolatérale la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde pour les classes d'âge plus avancé.

Les vaccins sont homologués pour être administrés à partir de l'âge de 6 semaines et les fabricants recommandent d'injecter 3 doses pour la série primaire et de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. Certains fabricants recom-

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_27339

