

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

WEMMERT Charlotte Angelina Christiane

Date et Lieu de naissance : 16/03/1988 à Montreuil

Présentée et soutenue publiquement le : 17 octobre 2016

Coqueluche : épidémiologie, causes d'une recrudescence et perspectives, à partir d'une revue de la littérature.

Président de thèse : Professeur YAZDANPANAH Yazdan

Directeur de thèse : Docteur MEYNARD Jean-Luc

Membres du Jury : Pr GIRARD Pierre-Marie

Pr BOUVET Elisabeth

Dr MAJERHOLC Catherine

DES Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Tout d'abord un grand merci au Dr Jean-Luc Meynard pour avoir accepté de diriger ce travail.

J'aimerais remercier ensuite les Professeurs Yazdan Yazdanpanah et Pierre-Marie Girard pour leur bienveillance et pour me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez y trouver l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Mes sincères remerciements au Pr Elisabeth Bouvet pour avoir accepté de juger ce travail : veuillez trouver dans ces quelques mots le témoignage de ma profonde gratitude.

Merci au Dr Catherine Majerholc pour l'intérêt porté à ce travail et pour avoir accepté de l'évaluer, ainsi que pour ce semestre où j'ai eu le privilège de découvrir la médecine de ville à vos côtés.

Je tiens ensuite, et surtout, à remercier mes parents, pour leur soutien sans faille tout au long de ces 10 années d'étude.

Merci à tous les CCA, PH, PUPH... que j'ai eu la chance de croiser pendant mes études. Une pensée spéciale à Alexandre, qui m'a initiée au monde de l'infectiologie et qui continue de m'y guider.

Une énorme pensée à tous mes co-internes, avec qui j'ai partagé beaucoup de galères mais aussi et surtout beaucoup de beaux moments et de fous-rires : des douleurs thoraciques/crises d'angoisse des urgences aux bronchiolites et gellopectose de pédiatrie en passant par les parties de molkky estivales, les Monsieur/Madame de l'avenue de Saint-Ouen et les antibiogrammes, un grand merci à tous.

Une pensée pleine de gratitude à mes (anciens) co-externes avec qui j'ai partagé de longues heures à la BU, entrecoupées de nombreuses pauses-café.

Un énorme merci à mes compagnons du 9-3, que je connais depuis (presque) toujours : votre présence a été d'un grand réconfort pendant ces longues années d'étude.

Une fois n'est pas coutume, le meilleur pour la fin : merci à Camille pour son soutien indéfectible et sa patience.

Je dédie cette thèse à mes grands-parents.

ABBREVIATIONS

ACT : adenylae cyclase toxin

DTP : diphtérie – tétanos- poliomyélite

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

FHA : Filamentous Hemagglutinine

PRN : pertacin

PT : toxine petussique

TCT : Tracheal cytotoxin

Table des matières

INTRODUCTION	6
I. BORDETELLA PERTUSSIS : HISTORIQUE, PHYSIOPATHOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE.....	9
A. Hlstorique.....	9
1. Découverte.....	9
2. Phylogénie.....	9
B. Physiopathologie	10
1. Clinique	10
2. Modes de contamination	11
3. Principales molécules impliquées dans la pathogénicité	12
4. Régulation de la virulence	15
C. Lésions anatomo-pathologiques	15
D. Diagnostic.....	16
1. Clinique	16
2. Biologique	17
E. Prise en charge.....	18
1. Hospitalisation	18
2. Antibiothérapie.....	19
3. Eviction de la collectivité	19
F. Epidémiologie	19
1. Avant vaccination	19
2. Après vaccination.....	20
II. MOYENS DE PREVENTION et LIMITES	23
A. Cocooning.....	23
1. Principe et justification.....	23
2. Limites	24
B. Vaccination.....	27
1. Historique.....	27
2. Calendrier vaccinal en France.....	28
3. Limites	29
III. REFLEXION AUTOUR D'UNE MODELISATION.....	34
A. Principe et méthode	34
B. Modèle utilisé	34
C. Données épidémiologiques	36

D.	Les modèles.....	38
1.	Premier modèle : une seule revaccination (stratégie actuelle)	38
2.	Deuxième modèle : revaccination régulière.....	40
E.	Résultats.....	41
F.	Comparaison entre stratégie actuelle et revaccination régulière	43
1.	Population susceptible	43
2.	Population totale infectée.....	44
3.	I faible.....	44
4.	I moyen.....	45
5.	I fort.....	46
G.	Comparaison des différents schémas de revaccination	47
1.	Population susceptible	47
2.	Population totale infectée.....	48
3.	I faible.....	48
4.	I moyen.....	49
5.	I fort.....	50
H.	Interprétation	51
IV.	DISCUSSION.....	52
	CONCLUSION.....	56
	ANNEXES	58
	BIBLIOGRAPHIE.....	64

INTRODUCTION

La coqueluche est une maladie particulièrement contagieuse affectant l'arbre respiratoire, de transmission inter humaine par contact direct avec les personnes infectées (1), causée majoritairement par *Bordetella pertussis*, un bacille gram négatif, décrit pour la première fois en 1906 par Bordet et Gengou (2).

Elle est responsable d'affections des voies respiratoires basses de symptomatologie variable selon des individus (3), de la forme grave chez l'enfant non vacciné, à une forme quasi paucisymptomatique chez le jeune adulte, pouvant cependant se compliquer de dissection aortique, de pneumopathie et de pneumothorax (4). Les formes les plus sévères chez l'enfant peuvent se présenter sous forme neurologique, avec des signes d'encéphalites ou des crises convulsives, ou pulmonaires avec des signes d'insuffisance respiratoire (5) pouvant mener au décès. La sévérité de l'infection chez les enfants est fonction de nombreux paramètres, comme l'âge inférieur à 2 mois et *a fortiori* l'absence de vaccination, la prématurité, la présence de co-infections et de fièvre (6).

Il s'agit d'une maladie cosmopolite, dont la morbi-mortalité reste importante (7) avec 50 millions de cas et 300 000 décès (8), hautement contagieuse avec un taux de reproduction de base (RO) entre 15 et 17 (*nombre de cas moyen secondaires provoqués par un cas intro dans population non immune*) l'un des plus élevés parmi les agents infectieux, au même titre que la rougeole. Elle est caractérisée par des cycles épidémiques, qui se renouvellent tous les 2 à 5 ans. La contamination se fait via les gouttelettes émises par le malade.

Avant que les vaccins ne soient largement disponibles, à partir des années 1950, la coqueluche faisait partie des maladies infantiles les plus courantes : par exemple, en France, avant l'introduction de la vaccination en 1959 (9), on estime que 80% de la population avait présenté un épisode de coqueluche (10), dont 60% avant l'âge de 10 ans(11).

Depuis l'introduction de la vaccination, la prévalence de la coqueluche a très fortement diminué (9) (12) (13), passant d'environ 7500 cas par an en France en 1950 à une centaine de cas dans les années 1980 (13). Le même phénomène a été décrit aux Etats-Unis, avec 157 cas

de coqueluche pour 100 000 habitants au début des années 1940 , à moins d'un cas pour 100 000 habitants en 1973 (14).

Néanmoins, et malgré une couverture vaccinale excellente chez les enfants de moins de 15 ans en France, avec plus de 90% des enfants vaccinés (15) et dans les autres pays développés (95% aux Etats-Unis (16)), la circulation de *Bordetella pertussis* n'a jamais cessé, et nous observons même depuis plusieurs années une recrudescence des cas de coqueluche, avec 5 épidémies entre 1997 et 2013 (17), notamment en 2000 et 2005. Devant cette possible résurgence au niveau mondial, l'OMS a étudié la prévalence dans 19 pays, et des preuves d'une réelle réémergence ont été apportées dans 5 de ces 19 pays (Australie, Chili, Etats-Unis, Portugal et Royaume-Uni) (18). Il est cependant important de noter que cette augmentation du nombre de cas peut résulter d'une meilleure capacité diagnostique, avec notamment des techniques plus performantes avec le développement des PCR sur les prélèvements nasopharyngés, détectant la présence de *Bordetella pertussis* ou *parapertussis* (19), et peut également être attribuable aux schémas cycliques faisant partie de l'histoire naturelle de la maladie ainsi qu'au recueil des données épidémiologiques propres à chaque pays.

Ces données ne sont donc pas en faveur d'une véritable résurgence de la coqueluche *stricto sensu* mais mettent en exergue une certaine tendance à l'augmentation de la prévalence dans certains pays à haut niveau de vaccination, ce qui peut être les premiers signes d'une réelle résurgence mondiale.

Au niveau du territoire français, la surveillance épidémiologique de la coqueluche est assurée par le réseau pédiatrique Renacoq, créé en 1996 dans le but d'évaluer l'impact des stratégies vaccinales sur les formes sévères pédiatriques. Ce réseau est constitué d'hôpitaux répartis sur 21 régions de la France métropolitaine. En 2013, le réseau a relevé 165 cas de coqueluche chez les nourrissons de moins de 6 mois, avec 3% de décès et 30% d'hospitalisations en réanimation. Trois mille trois cent dix-huit cas au total ont été notifiés à l'InVS par le réseau Renacoq entre 1996 et 2013 (20).

Les parents semblent être d'ailleurs la source de contamination dans 67% des cas, suggérant que cette population, que l'on considérait comme épargnée grâce à la vaccination dans l'enfance, peut être infectée par le pathogène, et donc le transmettre aux populations les plus fragiles.

Les stratégies actuelles de contrôle de cette recrudescence ciblent d'ailleurs plutôt cette population : outre le rappel vaccinal à l'âge de 25 ans, elles reposent sur le *cocooning* (18), c'est-à-dire la vaccination de l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois, trop jeunes pour avoir bénéficié de la primo-vaccination, consistant en une seule dose de vaccin acellulaire combiné avec le DTP destinée aux adultes en contact prolongé avec les nourrissons, et n'ayant pas reçu de vaccination anticoquelucheuse dans les 5 dernières années (21). Cette stratégie s'avère plutôt difficile à mettre en place pour être totalement efficace : elle nécessite une bonne connaissance du milieu familial et social (mode de garde, entourage immédiat de l'enfant). Plusieurs études montrent d'ailleurs que la vaccination des adultes dans le cadre du *cocooning* est relativement faible : par exemple, seulement 12% de 127 parents éligibles à la stratégie du *cocooning* ont effectivement reçu une dose de vaccin anticoquelucheux (22).

Ainsi, la recrudescence des cas de coqueluche chez les nourrissons semble, du moins en partie, liée à l'augmentation du réservoir du pathogène constitué par la population adulte. Partant de ce constat, nous nous sommes interrogés sur les raisons de cette augmentation de l'incidence de la coqueluche chez les adultes et sur les différents moyens à notre disposition pour tenter de juguler cette recrudescence.

Pour cela, nous nous intéresserons dans une première partie à la physiopathologie de *B. pertussis* et aux données épidémiologiques de la pathologie. Puis, dans une seconde partie, nous étudierons les différents moyens de prévention actuellement mis en place et leurs limites.

Enfin, dans une dernière partie, nous nous intéresserons à l'apport de la modélisation dans ce contexte au travers d'un modèle simple afin d'étudier un éventuel impact d'un changement de calendrier vaccinal sur le réservoir du pathogène.

I. BORDETELLA PERTUSSIS : HISTORIQUE, PHYSIOPATHOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE.

A. Historique

1. Découverte

L'infection par la bactérie *Bordetella pertussis* est relativement récente dans l'histoire de l'humanité : en effet, même si la première rencontre entre le pathogène et l'humain a probablement eu lieu il y a plusieurs milliers d'années (23), la coqueluche est endémique depuis seulement 500 ans. La première description dans le monde occidental a été rapportée par Guillaume de Baillou à Paris en 1578 (23) : une épidémie pendant les mois d'hiver et une seconde quelques mois plus tard en été. Les enfants âgés de 4 à 10 ans étaient les principaux touchés, présentant une toux quinteuse caractéristique. Les principales complications y sont également décrites, à savoir les apnées et les efforts de vomissements au décours des efforts de toux

Aux XVI et XVII^e siècle, des nouvelles épidémies sont décrites dans toute l'Europe, suggérant une dissémination du pathogène sur tout le continent.

Le pathogène a, quant à lui, été isolé en 1900, à Paris, par Jules Bordet et Octave Gengou, sur un milieu particulier, maintenant appelé « milieu de Bordet et Gengou » (24), milieu encore utilisé à ce jour. L'hypothèse d'une transmission directe interhumaine entre un individu infecté et un individu « naïf » a été évoquée dès 1916 par Luttinger (25) qui décrit une épidémie de coqueluche chez des patients ayant assisté à la même pièce de théâtre.

2. Phylogénie

La coqueluche est causée par un bacille gram-négatif, *Bordetella pertussis* et, pour une minorité de cas, par *Bordetella parapertussis*. Ces deux bactéries, spécifiques de l'être humain, sont très proches de *Bordetella bronchiseptica*, qui a la capacité d'infecter la totalité des

mammifères, y compris les êtres humains. Elles sont considérées comme des sous-espèces du genre *Bordetella*, et dériverait d'un même ancêtre commun appelé *Bordetella bronchiseptica*-like ancestors (26). Une modification du matériel génétique de la bactérie (avec notamment perte de nombreux gènes) aurait conduit à la séparation en deux branches distinctes avec d'un côté *B. pertussis* et *parapertussis* dont la niche écologique s'est restreinte à l'être humain, et de l'autre *B. bronchiseptica*. (26,27)

Enfin, une dernière sous espèce de *Bordetella* a été récemment identifiée chez l'Homme : il s'agit de *B. holmesii*. La bactérie a été identifiée à plusieurs reprises dans des hémocultures de jeunes adultes présentant un sepsis sévère (28,29) et dans des expectorations chez des adultes présentant une symptomatologie respiratoire (30), sans que sa pathogénicité soit à ce jour attestée.

B. Physiopathologie

1. Clinique

L'expression clinique de la coqueluche est variable selon les sujets.

a) Enfants non vaccinés

L'incubation de l'infection est en moyenne de 10 jours (7 à 15 jours). La période d'invasion, qui dure environ 10 jours, est caractérisée par une toux d'abord banale, qui devient quinteuse à la période d'état, définie par des accès répétitifs et violents de secousses expiratoires sans reprise inspiratoire efficace, entraînant une congestion du visage voire une cyanose et finissant par une reprise inspiratoire comparable au chant du coq. Les quintes sont épuisantes et s'accompagnent souvent de vomissements (1).

La période des quintes dure en général 2 à 4 semaines, avec en moyenne 20 quintes en 24h lors du pic de la maladie.

La phase de convalescence suit celle des quintes et dure plusieurs semaines, marquée par une toux non quinteuse ou provoquée par l'effort, le froid, les cris ou une virose respiratoire. Elle est le témoin d'une hyperréactivité bronchique. (3)

b) Nourrisson non vacciné (âge < 6 mois)

Les jeunes nourrissons non immunisés manifestent l'infection par une toux quinteuse prolongée et cyanosante, sans chant du coq. Les quintes de toux sont mal tolérées avant l'âge de 3 mois et peuvent s'accompagner de cyanose, d'apnées et de bradycardies profondes. D'autres complications sont également fréquentes à cet âge comme les surinfections bactériennes et les formes suraigües avec hyperlymphocytose majeure. Elles s'accompagnent d'une létalité importante (31).

c) Enfants vaccinés et adultes

Les formes cliniques sont en général moins sévères du fait de l'immunité résiduelle post-vaccinale, immunité diminuant rapidement et semblant être minime au bout de 6 ans, ou d'une immunité post-maladie, plus « robuste » puisqu'elle durerait une vingtaine d'années.

Ces individus développent des tableaux cliniques variables, allant de la forme typique à une toux banale et de courte durée (32–35).

2. Modes de contamination

La coqueluche est considérée comme une des infections des voies respiratoires les plus contagieuses, avec un taux d'attaque (*nombre de malades rapporté à la population totale exposée*) en moyenne de 76% pour un enfant non vacciné (36,37).

La transmission de la maladie se fait via les gouttelettes de Pflugge, émises au cours de la toux par un sujet malade. Le risque de contamination est d'autant plus important que (17):

- l'exposition aux sécrétions émises est prolongée et répétée
- l'exposition se déroule dans une enceinte fermée de petite dimension
- le contamineur se trouve dans une phase précoce de sa maladie (phase d'invasion et début de la phase d'état).

Ainsi, plus le contact entre un individu infecté et un individu naïf est long et rapproché, plus le risque de transmission augmente : il est donc maximal entre parents et enfants (38–40).

Elle devient négligeable 3 semaines après le début des symptômes, malgré la persistance de la toux et est considérée comme nulle après 5 jours d'antibiothérapie efficace. (41)

3. Principales molécules impliquées dans la pathogénicité

Ces molécules vont, pour la plupart, être intégrées dans la composition vaccinale afin d'induire une production d'anticorps spécifiques.

a) Toxine pertussique (PT)

Cette toxine est assemblée dans le périplasme (42) de la bactérie puis exportée dans le milieu extérieur via un système de sécrétion. Ses cellules-cibles *in-vivo* sont à ce jour mal identifiées, mais il semblerait qu'une de ses cellules-cibles soient les macrophages alvéolaires (43)

Elle provoque l'inhibition de la réaction inflammatoire précoce au niveau pulmonaire en empêchant la migration des cellules du système immunitaire, telles que les neutrophiles, les lymphocytes et les monocytes.

Dans les modèles murins, elle est responsable d'une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, d'une diminution du recrutement de neutrophiles dans le poumon et d'une augmentation de la charge bactérienne (27,44,45)

Il est par ailleurs démontré que la présence d'anticorps anti-PT protège des infections sévères (27).

b) Adenylate cyclase toxine (ACT)

L'ACT fait partie de la famille des RTX (repeats in toxin) et est produite par toutes les espèces de *Bordetella* infectant les mammifères (46). Elle est sécrétée dans le milieu extérieur et a pour cible les cellules disposant du récepteur CR3, récepteur présent chez les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques (27,46,47).

Elle inhibe la phagocytose et le burst-oxydatif, ainsi que l'activation et le chimiotactisme des cellules lymphocytaires T (27).

L'ACT étant une des rares molécules conservées et produites par toutes les espèces de *Bordetella*, elle est considérée comme étant un antigène de choix pour le développement de futurs nouveaux vaccins (48).

c) Tracheal cytotoxin (TCT)

Il s'agit d'un monomère entrant dans la constitution du peptidoglycane que la plupart des bactéries gram-négative recyclent lors du remodelage de leur paroi, recyclage tellement inefficace chez *B. pertussis* qu'elle est obligée de relarguer cette molécule dans le milieu extérieur. La TCT va alors stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β et IL-6) provoquant la destruction des cellules ciliées de l'épithélium pulmonaire (27,43). Il s'agit à ce jour de l'hypothèse privilégiée pour expliquer la présence de cette toux quinteuse caractéristique de la coqueluche.

d) Filamentous hemagglutinin (FHA)

La FHA fait partie de la famille des adhésines.

Elle est responsable, en association avec d'autres adhésines, de l'adhérence de la bactérie aux cellules non-ciliées de l'épithélium pulmonaire. Elles sont essentielles pour la progression de la maladie des voies aériennes supérieures aux voies aériennes inférieures (27)

Des études ont également démontré qu'elle possédait un rôle immunomodulateur : en effet, des souris infectées par *B. bronchiseptica* déficiente en molécule FHA produisait une réponse inflammatoire plus importante, avec une augmentation des sécrétions de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires et un recrutement plus important de polynucléaires neutrophiles au niveau pulmonaire, comparées aux souris infectées par une souche sauvage de *B. bronchiseptica*. FHA favoriserait donc l'infection en empêchant la clairance bactérienne par les cellules du système immunitaire (27).

e) Fimbriae

Ce pili de type I favorise l'adhérence de la bactérie au niveau de l'épithélium cilié respiratoire, favorisant la colonisation de l'arbre respiratoire.

Par ailleurs, tout comme FHA, il semble jouer un rôle immunomodulateur en diminuant la réponse immunitaire innée (27)

f) Pertactin (PRN)

La Pertactin (PRN) fait partie de la famille des autotransporteurs de la membrane externe. Elle contribuerait à l'adhérence de la bactérie à l'épithélium cilié, et favoriserait la persistance bactérienne en empêchant la clairance bactérienne médiée par les polynucléaires neutrophiles (27).

4. Régulation de la virulence

Il existe, pour toutes les espèces de *Bordetella*, un système de régulation de l'expression des facteurs de virulence, porté au niveau du locus *bvgAS* (27). Il s'agit d'un contrôle transcriptionnel composé de deux molécules : un composant constitué d'un senseur sensible aux stimuli externes, et qui va phosphoryler un régulateur qui va lui-même agir sur un ou plusieurs gènes (49).

Dans le cas de *Bordetella pertussis*, le senseur est composé de la molécule BvgS qui va s'activer lorsque les conditions extérieures le permettent et va phosphoryler le 2^{ème} composant, appelé BvgA, qui va lui-même activer la transcription des gènes codant pour les facteurs de virulence (50).

En contrôlant la concentration de la forme de BvgA phosphorylé, ce système permet une transition entre 3 phases phénotypiques différentes (50,51) :

- la phase Bvg⁺, exprimée notamment lorsque la température du milieu extérieur atteint 37°C, pendant laquelle BvgS va phosphoryler BvgA, entraînant l'expression des gènes de virulence. Cette phase est nécessaire, dans les modèles animaux, pour développer une infection respiratoire.
- la phase intermédiaire Bvgⁱ, pendant laquelle il existe une production d'adhésines, et qui joue probablement un rôle dans la transmission de l'infection.
- la phase Bvg⁻, exprimée lorsque la température extérieure est inférieure à 37°C. Dans ce cas, BvgS est inactif et la quantité phosphorylée de BvgA est faible, entraînant une inexpression des gènes de virulence. Par contre, des gènes de répression de la virulence sont exprimés pendant cette phase, encore non identifiés à ce jour (51).

C. Lésions anatomo-pathologiques

L'analyse de prélèvements pulmonaires provenant d'enfants décédés suite à une infection à *Bordetella pertussis* met en évidence des lésions de nécrose bronchiolaire, de

bronchopneumopathie, d'hémorragie intra-parenchymateuse et d'œdème pulmonaire (ref paddock).

On retrouve la présence de *Bordetella pertussis* dans l'ensemble des voies aériennes, en intra- et extracellulaire.

Dans la plupart des prélèvements, une co-infection bactérienne ou avec un virus respiratoire non identifié était retrouvée.

D. Diagnostic

1. Clinique

Il repose sur trois critères (17) :

1°) le déroulement de la maladie qui est souvent stéréotypé. Elle débute par de signes discrets d'infections respiratoires des voies aériennes supérieures pendant les 4 à 6 premiers jours, avec une rhinite et une toux légère. Puis la toux persiste et se modifie au lieu de s'améliorer. Il y a en général peu ou pas de fièvre.

2°) la toux, dans sa forme typique avec le fameux chant du coq, ou atypique (52) (chez les jeunes nourrissons ou les adultes) avec une toux évoluant depuis plus de 7 jours sans fièvre ni autres signes respiratoires.

3°) identification des contamineurs : l'existence de personnes dans l'entourage ayant présenté une toux prolongée de plus de 7 jours, avec une durée d'incubation compatible (7 à 21 jours) doit être systématiquement recherchée.

2. Biologique

Le diagnostic biologique est nécessaire car les formes cliniques sont variables et peuvent trompeuses.

Il existe deux techniques de diagnostics directs : la culture et la PCR. Le prélèvement à fournir est le même : il s'agit d'une aspiration ou d'un écouvillonnage nasopharyngé.

a) Culture

Elle est réalisée sur des milieux spécifiques des bordetelles : Bordet-Gengou ou Regan Lowe. Elle doit être réalisée uniquement dans les deux premières semaines de la maladie. Sa spécificité est de 100%, sa sensibilité est de 50 à 60% au début de la maladie et diminue très rapidement, surtout sous antibiotiques. Cette méthode diagnostique est donc surtout utile chez les nourrissons, qui sont pris en charge précocement du fait de la gravité des symptômes.

En cas de positivité, elle doit être systématiquement envoyée au CNR.

b) PCR

Il s'agit de la méthode diagnostique la plus sensible, remboursée par l'assurance-maladie.

Elle permet de déceler l'ADN bactérien jusqu'à 3 semaines après le début de la toux. Elle n'est pas spécifique de *Bordetella pertussis* puisqu'elle permet de détecter également *Bordetella holmesii*.

En cas de positivité, une culture sera toujours réalisée en parallèle et envoyée au CNR, afin d'analyser l'évolution des souches et leur sensibilité aux macrolides.

c) Sérologie

La sérologie n'a plus sa place dans la stratégie diagnostique de la coqueluche en pratique courante et n'est plus remboursée en France.

d) En pratique

- si le malade tousse depuis moins de 15 jours, le diagnostic biologique se fera par culture et PCR.
- si le malade tousse depuis plus de 15 jours et moins de 21 jours, seule la PCR doit être pratiquée.
- si le malade tousse depuis plus de 21 jours, il n'est plus possible de réaliser un diagnostic direct. Il faudra dans ce cas procéder à un diagnostic direct en effectuant une culture ou une PCR sur les cas secondaires potentiels que le cas-index aurait contaminé.

E. **Prise en charge**

1. **Hospitalisation**

Chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois, la coqueluche relève systématiquement d'une hospitalisation pour une surveillance cardio-respiratoire. Une prise en charge réanimatoire est justifiée dans les formes comportant apnée, bradycardie, quintes asphyxiantes quel que soit l'âge.

2. Antibiothérapie

Elle permet de réduire rapidement la contagiosité, mais son influence sur l'évolution de la maladie n'est pas démontrée (53). Elle n'est donc pas utilisée à titre curatif à proprement parlé.

Elle est indiquée dans les trois premières semaines d'évolution et fait appel aux macrolides, les deux molécules de choix étant l'azithromycine et la clarithromycine. La durée de traitement est de 3 jours avec l'azithromycine et de 5 jours avec la clarithromycine.

Les macrolides peuvent également être utilisés en antibioprofylaxie pour les sujets contact (14,31,32) : le traitement doit être débuté le plus tôt possible après le contage et au maximum 21 jours après le dernier contact avec le cas-index.

3. Eviction de la collectivité

Il est souhaitable d'exclure les cas (quelle que soit la tranche d'âge) tant que le diagnostic n'aura pas été infirmé et, s'il est confirmé, tant que le malade n'aura pas reçu 5 jours de traitement antibiotique (délai raccourci à 3 jours si l'on utilise l'azithromycine) (54).

De même, les membres de la famille d'un cas confirmé d'un cas confirmé qui seraient symptomatiques (toux) doivent éviter l'accès à la collectivité tant qu'ils n'auront pas été traités. Cette éviction peut durer 3 semaines après le début de la toux si le patient ne reçoit aucune antibiothérapie efficace.

F. Epidémiologie

1. Avant vaccination

Dans les pays industrialisés, avant la généralisation de la vaccination dans les années 1950-1960, la coqueluche était considérée comme une maladie quasi obligatoire de l'enfance,

entraînant à ce titre une certaine banalisation de l'infection et une sous-déclaration (41). En France, entre 1903 et 1950, on dénombre environ 5000 cas par an, soit une incidence calculée à 13 pour 100 000 individus (55). Dans les autres pays dits occidentaux, l'incidence est très variable, de 150 à 1 000 pour 100 000 (56) : par exemple, aux Etats-Unis, l'incidence corrigée (c'est-à-dire en prenant en compte la sous-déclaration) était estimée à 847 cas pour 100 000 habitants.(56)

La population touchée était similaire, que ce soit dans les pays industrialisés ou non, et est dans l'immense majorité des cas pédiatrique (41), comme par exemple au Chili où les infections chez l'enfant représentent plus de 95% en 1954 (la vaccination ayant été introduite en 1955) (57). Le réservoir était également quasiment exclusivement pédiatrique, la transmission se faisant d'enfant à enfant dans plus de 95% des cas.(58)

La mortalité, quant à elle, est similaire dans les différents pays, estimée à 5 cas pour 100 000 habitants (6), et touche dans l'immense majorité des cas des nourrissons. Les causes sont multiples et sont liées aux complications de l'infection : surinfection bactérienne, pneumomédiastin, crises convulsives, bradypnée sur quintes asphyxiantes sont les causes les plus fréquentes. (59)

2. Après vaccination

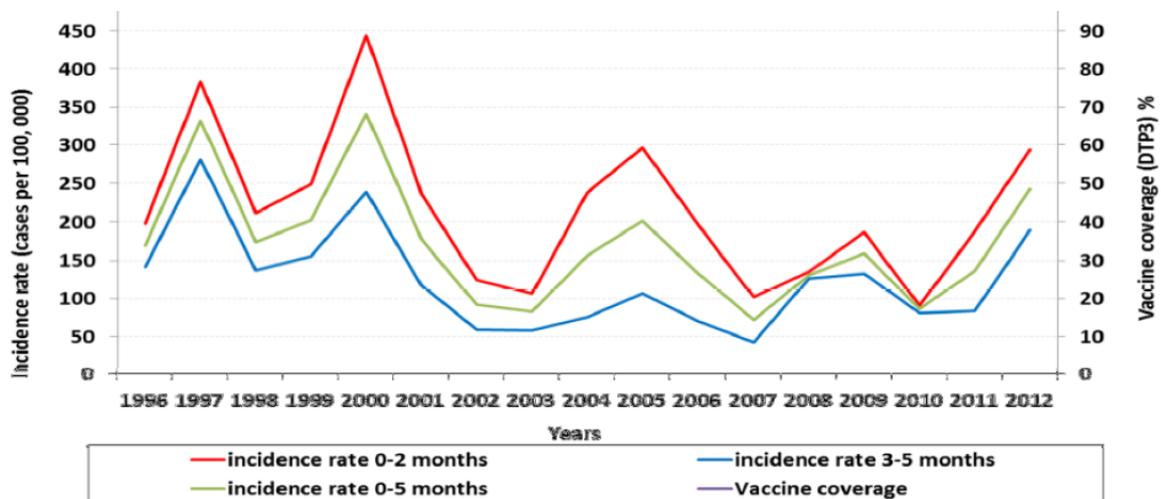
En France, la vaccination a débuté en 1959 et s'est généralisée en 1966. Dès 1967, nous assistons à une diminution spectaculaire du nombre de cas avec, par exemple, en 1985, 86 cas notifiés soit une incidence annuelle estimée à 0.2 pour 100 000. (58) Le même phénomène est constaté dans les autres pays industrialisés, avec au total une réduction de l'incidence et de la mortalité liée à la coqueluche de 90% (58) (60). Devant cette réduction drastique du nombre de cas, la déclaration obligatoire a été arrêtée en 1986.

Néanmoins, malgré une couverture vaccinale excellente dans ces pays, la bactérie continue de circuler (14,61,62) avec une augmentation croissante de l'incidence (13,21), avec un taux d'incidence annuelle estimée à 266 cas pour 100 000 nourrissons de moins de 3 mois en 2004 (63) et la survenue de plusieurs épidémies, notamment en 2000 et 2005. A ce titre, la

surveillance a repris depuis 1996 et la création du réseau RENACOQ, chargé de recenser les cas pédiatriques.

Les données collectées via ce réseau ont permis de mettre en évidence une scission à l'intérieur de la population pédiatrique : en effet, l'infection est devenue rare chez les enfants protégés par la vaccination, mais elle persiste chez les nourrissons ayant perdu l'immunité conférée par les anticorps maternels (64), et non encore protégés par la vaccination, avec par exemple 165 cas en France en 2013 chez les nourrissons de moins de 6 mois recensés dans les hôpitaux participant au réseau (20).

De plus, les données recueillies dans les unités de réanimations pédiatriques ont permis d'identifier la coqueluche comme la première cause de décès par infection bactérienne communautaire chez le nourrisson âgé de 10 jours à 2 mois, et la 3^e cause de décès en réanimation pédiatrique tout âge confondu (65) sur la période 1999-2000.



[Figure 1 : Incidence de *B. pertussis* chez les enfants âgés de 0 à 5 mois et couverture vaccinale (3 doses à l'âge de 2 ans) de 1996 à 2012. (18)]

Parallèlement à cette recrudescence chez les nourrissons, la persistance de l'infection chez les adolescents et la population adulte a été mise en évidence, avec une incidence estimée en France à 884 cas pour 100 000 habitants chez les personnes de plus de 18 ans en 1999 (33).

Le même phénomène a été mis en évidence dans d'autres pays dits développés, par exemple aux Pays-Bas où une étude réalisée en 2011 (66) mettait en évidence une augmentation de l'incidence de la coqueluche dans toutes les classes d'âges, avec un pic lors de l'épidémie de 2005 à 128 cas pour 10 000 habitants, avec une augmentation de 1.7% par an dans la population adulte entre 2005 et 2007. L'augmentation de la circulation de *B. pertussis* chez les adultes et les adolescents a également été montré en Allemagne, où l'incidence globale est passée de moins de 1 cas pour 100 000 habitants en 1991 à 39 cas pour 100 000 en 2007, avec 20% de cas adultes en 1995 contre 68% en 2007 (67). Même constat en Israël (68), avec 2448 cas pour 100 000 habitants en 2001 contre 5.8 cas pour 100 000 habitants en 1984. Les deux populations les plus touchées par cette recrudescence étant les adolescents et les personnes de plus de 60 ans.

Ces chiffres sont d'ailleurs probablement sous-estimés, du fait des tableaux respiratoires aspécifiques que présentent les adultes souffrant de coqueluche, secondaire à une probable immunité résiduelle (69). Ainsi, une étude américaine (70) a estimé que l'incidence « théorique » de la coqueluche dans la population âgée de plus de 50 ans étaient de 202 à 257 cas pour 100 000 habitants entre 2006 et 2010, soit 42 à 105 fois plus que les cas réellement déclarés.

De plus, il est maintenant reconnu que la population est la principale source de contamination des nourrissons (35,61,71) : toujours via le réseau RENACQ, les parents seraient la source de contamination de leur enfant dans 67% des cas en 2004 (63). A cela s'ajoute donc la difficulté de poser le diagnostic de coqueluche dans cette même population, avec nécessité de réaliser plusieurs consultations avant de poser le diagnostic et avec un délai entre le début de la toux et le diagnostic de coqueluche compris entre 36 et 54 jours (69).

Ainsi, l'augmentation de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons semble avoir pour origine un changement de population vers les adolescents et les adultes, qui constituent maintenant le réservoir de la bactérie.

II. MOYENS DE PREVENTION et LIMITES

A. Cocooning

1. Principe et justification

Plusieurs études ont été menées afin de tenter d'expliquer l'augmentation de l'incidence de la coqueluche (essentiellement chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois) malgré une couverture vaccinale excellent dans la population pédiatrique.

Ces études ont permis de montrer que la source de contamination de ces nourrissons provenait en grande partie de leurs parents (72,73) : en effet, il n'existe pas d'immunité passive dans le cas de la coqueluche, et les nourrissons qui n'ont pas réalisé l'intégrité de leur primo-vaccination n'ont donc aucune immunité préexistante contre ce pathogène (74). Les parents peuvent donc transmettre la maladie aux nouveau-nés, et ce d'autant plus que, comme vu plus haut, la contagiosité est importante, surtout entre individus ayant des contacts étroits et prolongés, comme à l'intérieur d'une famille. Ainsi une étude américaine (75) a mis en évidence que la mère était le sujet contaminant dans 32% des cas de coqueluche chez les nourrissons de moins de 1 an, et qu'un autre membre de la famille était la source de l'infection dans 43% des cas. Il s'agissait en majorité de jeunes adultes, avec 21% de personnes âgées de moins de 30 ans et 35% des sujets avait au moins 30 ans. Le réseau Renacoq a, quant à lui, recensé la présence d'un contamineur dans plus de la moitié des cas de coqueluche déclarés entre 1996 et 2010 (76). Les parents étaient incriminés dans 57% des cas

Devant ce constat, la stratégie du cocooning a été mise en place au début des années 2000 (2004 en France et 2006 aux Etats-Unis) (21) : il s'agit d'effectuer une vaccination contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire chez :

- les adultes en contact professionnel avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu 3 doses de vaccin anti-coqueluche : personnel médical et paramédical des maternités, services de pédiatrie et de néonatalogie, y compris les étudiants

- les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir

- les membres du foyer à l'occasion d'une grossesse :
 - > père et enfants : durant la grossesse de la mère
 - > mère : le plus tôt possible après l'accouchement.

Cette vaccination consiste en une seule dose de rappel, permettant de récupérer l'immunité rapidement : par exemple, l'efficacité du vaccin Repevax® est évaluée à 99.7% (37). Le but est de réduire le réservoir du pathogène et ainsi diminuer les risques de contamination, afin de fournir une protection indirecte aux nourrissons.

Elle n'est pas nécessaire si l'individu a bénéficié d'un rappel de vaccin anti-coquelucheux moins de 2 ans auparavant.

2. Limites

Les estimations de couverture vaccinale des adultes dans le cadre de la stratégie cocooning sont faibles. Les études sont peu nombreuses et les données limitées : par exemple, une étude lyonnaise de 2014 estime la couverture vaccinale des jeunes adultes à 11.9% (77). En Île-de-France, dans une étude réalisée en 2006, seulement 12% des 127 parents interrogés avait reçu un rappel dTPCa datant de moins de 3 ans (14% chez les mères, 10% chez les pères) (78). Enfin, dans une étude publiée par l'observatoire Vaccinoscopie en 2010 sur 300 jeunes mères, seule 27% étaient à jour dans leur vaccination anti-coqueluche (22).

Les raisons expliquant cette faible couverture sont multiples : le cocooning est une stratégie difficile à mettre en place car elle nécessite une vaccination des parents, mais aussi de tout adulte amenant à s'occuper fréquemment du nourrisson, comme les grands-parents ou les nourrices et assistantes maternelles par exemple. Elle nécessite ainsi une connaissance approfondie de la cellule familiale et du contexte social du patient et, s'adressant à une population plutôt hétérogène, elle requiert la coordination de plusieurs professionnels de

santé (ex : médecin traitant des parents, mais également des grands-parents ou des oncles et tantes).

Un autre obstacle à la bonne réalisation de cette stratégie est la méconnaissance par les patients de leur statut vaccinal : en effet, les recommandations préconisent de ne revacciner les patients que si leur dernier rappel remonte à plus de 2 ans. Or, en l'absence de carnet de vaccination bien rempli, ce qui est souvent le cas chez ces jeunes patients (souvent perdu) il est difficile de connaître avec précision à quand remonte leur dernière dose de vaccin, et ce d'autant plus que les patients confondent souvent les vaccins entre eux, entraînant le risque de ne pas revacciner des sujets qui auraient pu en bénéficier.

De plus, la méconnaissance du vaccin est la première cause de refus du cocooning relevée dans les études (79,80). Le manque d'information autour de la gravité éventuelle d'une coqueluche chez les nourrissons et autour des bénéfices de la stratégie du cocooning est probablement en cause.

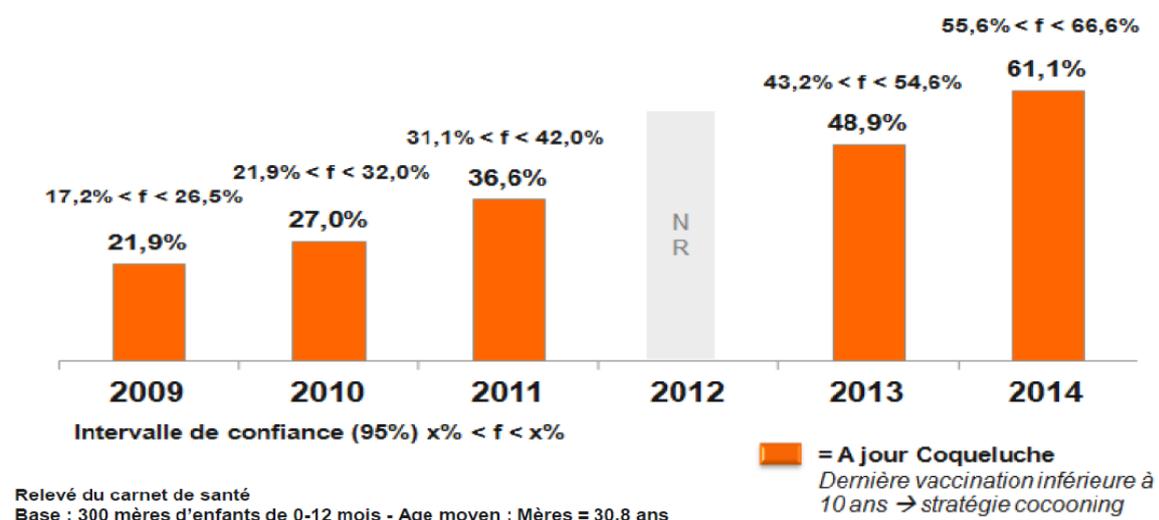
Les cibles prioritaires du cocooning restent bien évidemment les jeunes parents : dans ce cadre, les mères semblent être les sujets les plus faciles à sensibiliser, puisqu'elles bénéficient d'un suivi médical régulier tout au long de leur grossesse et en post-partum, ce qui rend les possibilités de dépistage plus nombreuses. Les recommandations françaises déconseillant la vaccination pendant la grossesse, celle-ci devrait avoir idéalement lieu avant que la patiente ne tombe enceinte (ce qui nécessite de programmer la grossesse) ou juste après l'accouchement, à la maternité ou chez le médecin généraliste à l'occasion de la visite du 8^e jour ou du 1^{er} mois. Le moment le plus opportun pour cette mise à jour vaccinale serait d'ailleurs le post-partum immédiat : en effet, dans une étude menée en Haute-Savoie, l'acceptabilité du vaccin était d'ailleurs meilleure lorsque le vaccin était disponible sur place dans la maternité plutôt qu'après la sortie (81). Une deuxième étude réalisée à Angers allait dans le même sens, montrant que plus de 87% des patientes étaient favorables à la vaccination avant la sortie de la maternité (80).

Il semble d'ailleurs que le cocooning réalisé avant la sortie de la maternité donne de bons résultats en terme de couverture vaccinale : une étude effectuée en 2015 dans un CHU du

Nord-Est parisien (79) a montré que, après la mise en place d'un protocole de vaccination anti-coqueluche dans le post-partum immédiat, la couverture vaccinale des jeunes mères passait de 27% en début d'étude à 82%, avec une acceptabilité satisfaisante pour les patientes comme pour les soignants.

Cependant, il s'agit d'études réalisées sur de faibles effectifs et sur une courte période de temps. De plus, le coût de la revaccination avant la sortie de la maternité pour les hôpitaux et pour le personnel soignant en termes de charge de travail n'a pas été précisément évalué, ce qui limite et interroge sur le rapport coût/efficacité de sa mise en place.

Des données plus récentes suggèrent néanmoins, malgré les difficultés rencontrées, que la couverture vaccinale des jeunes parents tend à augmenter depuis l'introduction du cocooning : ainsi, toujours selon une étude de l'observatoire Vaccinoscopie mais datant de 2014, la couverture vaccinale des mères de nourrissons est estimée à 61% (sur 300 mères interrogées) (82). Même si ce pourcentage est nettement plus élevé qu'en 2010, il demeure toutefois insuffisant pour avoir un réel impact sur le nombre de nourrissons infectés : en effet, une étude menée aux Etats-Unis entre 2004 et 2001 a montré que, malgré une couverture vaccinale des jeunes mères approchant les 90%, grâce au cocooning, il n'existait pas de réduction du nombre de nourrissons âgés de moins de 6 mois infectés par la coqueluche (83).



[Figure 2 : extrait de l'étude Vaccinoscopie Mères 2015]

Enfin, une étude espagnole (84) a récemment montré que le *cocooning* n'était pas la stratégie la plus rentable en terme de réduction en terme d'hospitalisation et de mortalité des enfants de moins d'un an : en effet, le nombre de parents à vacciner pour prévenir une hospitalisation serait de 4752, et il faudrait vacciner plus de 900 000 parents pour prévenir un décès.

La stratégie du *cocooning* est donc insuffisante, à elle seule, à contrôler l'augmentation de l'incidence de la coqueluche, notamment chez les nourrissons, et ce d'autant plus que sa mise en place semble difficile, tant en ambulatoire qu'à l'hôpital, avec nécessité d'une coordination entre plusieurs intervenants médicaux. De plus, les études mesurant précisément le rapport coût/efficacité de cette stratégie sont peu nombreuses et peu contributives.

B. Vaccination

1. Historique

La vaccination a été introduite en France en 1959 (9) et s'est généralisée en 1966 (85) : il s'agissait d'un vaccin à germes entiers, c'est-à-dire contenant des bactéries entières inactivées. Rapidement après l'introduction du vaccin, l'incidence de la maladie et la morbi-mortalité ont rapidement diminué (61,86). Néanmoins, devant l'absence de vaccin-boosters, adultes et adolescents devinrent une source de transmission pour les nouveau-nés non encore protégés par la vaccination, conduisant à une résurgence de la maladie dans les pays développés utilisant le vaccin entier dans les années 1980, et objectivant ainsi que l'immunité induite par la vaccination n'est pas permanente. De plus, le vaccin à germe entier provoquait, de par la présence de composants bactériens pouvant engendrer une réaction inflammatoire importante, de nombreux effets secondaires comme de la fièvre, une inflammation au point de ponction ou une crise convulsive hyperthermique (16).

Devant la nécessité de mettre en place des rappels vaccinaux tout en diminuant les effets secondaires, qui seraient d'autant plus important que l'âge du patient augmente, un vaccin acellulaire fut conçu, comprenant entre une et quatre protéines bactériennes purifiées

capables d'induire une réaction immunitaire (toxine pertussique, FHA, pertactine et fimbriae) (85). Après publication d'études démontrant l'efficacité du vaccin acellulaire, et devant l'excellente tolérance du vaccin, son utilisation fut généralisée dans les pays développés dans les années 1990 (1992 aux Etats-Unis et 1998 en France) (85), associé à un nouveau rappel vaccinal chez l'enfant entre 11 et 13 ans.

2. Calendrier vaccinal en France

La vaccination contre la coqueluche est pratiquée avec le vaccin acellulaire, combiné à d'autres valences. (87)

- La vaccination de nourrissons comporte deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 et 4 mois, suivies d'un premier rappel à l'âge de 11 mois.

- un rappel coquelucheux est recommandé à l'âge de 6 ans

-les enfants n'ayant pas reçu un rappel coquelucheux à 6 ans devront en recevoir un entre 11 et 13 ans.

- il est recommandé d'effectuer un rappel à l'âge de 25 ans (en même temps que le rappel diphtérie-tétanos-polio), sauf si le dernier rappel anti-coqueluche remonte à moins de 5 ans

- pour les personnes âgées de plus de 25 ans, un rappel est possible jusqu'à 39 ans révolus.



[Figure 3 : calendrier vaccinal simplifié (87)]

3. Limites

a) Evolution des souches sous pression vaccinale

Devant la recrudescence des cas de coqueluche dans les pays à fort taux de vaccination, plusieurs études ont été menées afin de rechercher une éventuelle modification des souches bactériennes circulantes.

Ces études ont permis de mettre en évidence deux changements majeurs dans le patrimoine génétique des souches circulantes par rapport à la période pré- vaccinale :

(1) *Perte de production de la pertactin*

La pertactin est, comme vu ci-dessus, un composant de la membrane externe et est impliquée dans l'adhérence de la bactérie à l'épithélium cilié. Elle empêche également la clairance bactérienne médiée par les polynucléaires neutrophiles. Elle est codée par le gène *Prn*.

Elle fait partie des protéines constituant le vaccin acellulaire, et induit ainsi la production d'Ac anti-pertactin.

Depuis la généralisation de la vaccination, les souches ne produisant pas de pertactin sont devenues majoritaires (88–91) dans les pays avec un fort taux de vaccination (par exemple, de 60 à 100% des souches aux Etats-Unis, environ 60% des souches dans une étude australienne). Cette absence de production est le résultat de l'insertion d'un transposon au niveau du gène Prn, appelé dans ce cas Prn2.

Il n'existe néanmoins pas de différence clinique entre une infection causée par une souche productrice et une infection causée par une souche non-productrice (91).

Par contre, il apparaît, dans les modèles murins, que les souches non-productrices de pertactin ont une capacité à infecter les souris vaccinées supérieure aux souches productrices de pertactin (88). L'absence de production de cette protéine serait donc un avantage sélectif pour la bactérie, lui permettant d'échapper à la production d'Ac anti-pertactin induite par la vaccination, et, à ce titre, lui permettant d'infecter plus aisément les sujets vaccinés (9,88,91,92).

(2) *Hyperproduction de la toxine pertussique*

Dans le même temps, une hyperproduction de toxine pertussique (PT) a été également mise en évidence dans les souches de *B.pertussis*, notamment pendant les épidémies de 2008 et 2010 (90,93) : cette hyperproduction serait liée à l'expansion d'un clone bactérien exprimant l'allèle PtxP3 du promoteur du gène codant pour PT. L'expression de cet allèle entraîne une hyperactivation du promoteur, amenant à une production de PT augmentée par rapport aux bactéries ne portant pas cet allèle.

Cliniquement, cette hyperproduction se manifeste par une hypervirulence se traduisant par une morbi-mortalité plus élevée et un taux d'hospitalisation plus important (45,46,90,94).

La réémergence de la maladie semble donc en partie due en partie à l'expansion de clones exprimant de manière concomitante Prn2 et PtxP3, capables d'infecter plus facilement les

personnes vaccinées en échappant à l'immunité post-vaccinale, tout en provoquant des formes plus virulentes (90). Cette expansion clonale est le témoin d'une adaptation et d'un potentiel échappement à la pression vaccinale, nous interrogeant sur la nécessité de modifier la composition de nos vaccins.

b) Immunité vaccinale

(1) Principe de la vaccination

Pour rappel, la vaccination contre la coqueluche consiste en 2 injections de vaccins séparées par un intervalle court (1 à 2 mois) contenant des antigènes de la bactérie purifiés. Très schématiquement, ces injections permettent la production d'anticorps et la constitution de l'immunité adaptative, en particulier les lymphocytes B : c'est la phase d'induction.

Les rappels, aussi appelés « boosters » permettent la réactivation et la maturation de l'affinité des cellules B mémoires, augmentant ainsi la capacité de réponse à l'antigène. (95)

Lors de l'éventuel contact avec la bactérie, la réponse immunitaire sera ainsi plus rapide et plus prolongée, avec des titres d'anticorps plus élevés et une capacité neutralisante augmentée.

(2) Perte de l'immunité

La résurgence de la coqueluche dans une population traditionnellement épargnée par le pathogène et théoriquement protégée par la vaccination nous conduit à nous questionner sur la durée de l'immunité post-vaccinale.

Plusieurs études ont en effet montré que le taux d'anticorps acquis en post-vaccinal n'était pas définitif :

- une étude américaine a mise en évidence que, après la 5^e dose de vaccin acellulaire, l'immunité humorale diminuait d'un cinquième chaque année. Au bout de 5 ans, les individus

ont alors 4 à 15 fois plus de risque d'avoir une coqueluche, comparé à leur niveau de protection initial (16).

- Une méta-analyse américaine concluait également que près de 80% des enfants avait perdu leur immunité humorale post-vaccinale au moment de recevoir le rappel à l'âge de 12 ans, soit 5 à 8 ans après la précédente injection (96).

Des modèles mathématiques par ailleurs ont été récemment mis au point en utilisant ces données : ils ont calculé que l'immunité protectrice durerait en moyenne entre 3 et 5 ans après la 5^e dose (16,96,97).

Il semblerait que cette perte d'immunité touche l'ensemble des classes d'anticorps produits par la vaccination, à savoir les anti-pertactin, les anti-toxine pertussique et les anti-FHA (16,96,97).

Les mécanismes de cette perte d'immunité restent méconnus et sont probablement complexes : les pistes de recherche, à ce jour, s'attachent à mieux comprendre les relations entre immunité innée et adaptative, notamment en étudiant des modèles primates (98,99). Les principales pistes explorées actuellement afin de contrer cette perte d'anticorps reposent sur la mise au point de nouveaux adjuvants et l'utilisation de nouveaux antigènes dans la préparation des vaccins (100).

(3) *Différences entre vaccin cellulaire et acellulaire*

Comme vu plus haut, le vaccin à germe entier, appelé aussi cellulaire, a été remplacé par le vaccin acellulaire dans la plupart des pays développés devant la fréquence des effets secondaires. A l'époque, des études avaient montré que leur efficacité était comparable (16).

Ces affirmations sont remises en cause par des données récentes : en effet, il semblerait que le vaccin cellulaire produise une immunité plus robuste, comparée à celle produite par le vaccin acellulaire. Par exemple, en Australie, où le vaccin cellulaire auparavant utilisé a été remplacé en 1999 par le vaccin acellulaire, il apparaît que les adolescents ayant été

exclusivement vaccinés avec le vaccin acellulaire avaient en moyenne 3.3 fois plus de risque de développer une coqueluche que les adolescents ayant été vaccinés avec le vaccin cellulaire (101). De plus, parmi les enfants ayant reçu un schéma « mixte » incluant à la fois les vaccins cellulaires et acellulaires, ceux ayant reçu lors de leur toute première injection un vaccin acellulaire ont plus de risque de s'infecter que les autres.

Une des explications avancées pour expliquer cette différence implique l'action des lymphocytes T helper : ces cellules, dont le rôle n'est pas encore parfaitement connu, ont un rôle qui semble central dans la réaction immunitaire adaptative, notamment en faisant le lien entre les différentes classes de cellules immunitaires. En effet, elles sont capables de produire différents types de réponses, appelées Th1, Th2 et Th17, et ainsi produire différents types de cytokines et activant ainsi des cellules de l'immunité différentes. Le vaccin cellulaire induirait une réponse mixte Th1 et Th17, tandis que le vaccin acellulaire produit une réponse associant Th1 et Th2 (16), ce qui pourrait, tout du moins en partie, expliquer les différences entre ces deux vaccins .

Une autre explication viendrait du fait que le vaccin cellulaire produise plus d'anticorps différents que le vaccin acellulaire, puisqu'il contient l'ensemble des antigènes que présente la bactérie, contrairement au vaccin acellulaire qui en contient entre 3 et 5 selon les pays. (16)

Les mesures mises en place pour contrer la réémergence du pathogène semblent donc à ce jour insuffisantes : le changement de composition du vaccin semble difficile à mettre en place (21,102), et la stratégie du *cocooning* apparaît difficile à appliquer. Une des pistes à explorer serait donc de « contrer » la perte d'immunité post-vaccinale, en introduisant de nouveaux adjuvants ou une revaccination régulière de la population adulte.

III. REFLEXION AUTOUR D'UNE MODELISATION

A. Principe et méthode

Comme nous l'avons vu précédemment, la recrudescence des cas de coqueluche dans la population pédiatrique peut être expliquée, du moins en partie, par l'augmentation du réservoir du pathogène représentée par la population adulte.

Malgré un certain nombre de mesures mises en place depuis plusieurs années afin de diminuer ce réservoir, l'incidence de la coqueluche ne diminue pas.

La modélisation est un outil mathématique qui permet de représenter un système complexe par un ensemble de formules mathématiques qui décrivent le phénomène de manière plus ou moins précise. Elle permet d'envisager l'impact de la variation des différents paramètres qui la composent.

Dans notre contexte, la modélisation pourrait permettre d'explorer l'effet d'une revaccination régulière des adultes sur l'incidence de la maladie dans cette même population, en partant de l'hypothèse que si l'incidence diminue, le réservoir du pathogène diminue également.

B. Modèle utilisé

Nous avons donc réalisé un modèle afin de simuler différentes stratégies de revaccination et d'étudier leur impact sur l'incidence du pathogène dans la population adulte.

Ce modèle a été élaboré en nous inspirant directement d'une modélisation réalisée aux Etats-Unis afin d'étudier l'impact d'un rappel vaccinal chez les adultes (103) (annexe 1), modèle réutilisé ensuite pour mettre en évidence l'intérêt d'un rappel vaccinal pendant l'adolescence en Australie (104).

Nous avons ainsi repris la structure de cette modélisation en y incorporant les données épidémiologiques françaises.

Pour construire ce modèle, nous avons utilisé le logiciel Vensim[®] : il s'agit d'un logiciel semi-professionnel avec une interface graphique comportant une licence gratuite amateur et permettant de construire des modèles mathématiques de type compartimental SIR.

Ce type de modélisation consiste à répartir la population étudiée en 3 compartiments et étudier leur évolution en partant d'un temps t jusqu'à un temps $t+n$:

- le compartiment « S », représentant la population susceptible pour le pathogène étudiée
- le compartiment « I », représentant les individus infectés par le pathogène
- le compartiment « R », représentant les individus guéris.

Dans notre modèle, la population étudiée, soit la population générale adulte, est répartie entre :

- la population susceptible ou compartiment « S », qui correspond à la population adulte non protégée par la vaccination
- la population infectée ou compartiment « I », qui correspond aux individus malades et donc potentiellement contagieux. Cette population est elle-même divisée en trois sous-classes, correspondant à 3 niveaux de contagiosité, soit, en partant du plus fort au plus faible : I fort, I moyen et I faible
- population vaccinée : il s'agit de la fraction de la population adulte qui a reçu le rappel entre 25 et 30 ans.
- la population revaccinée : elle correspond à la population adulte revaccinée après l'âge de 30 ans.
- la population guérie ou compartiment « R », qui correspond aux individus ayant été infectés et ayant guéris.

De plus, les populations vaccinées et revaccinées sont elles-mêmes divisées en 4 sous-compartiments :

- Après la vaccination, les individus sont considérés comme immunisés et entrent dans le compartiment V4, qui correspond au niveau d'immunité le plus élevé. Puis les individus perdent progressivement leur immunité et passent dans les compartiments V3 puis V2 et enfin V1.

- De même, après la revaccination, les individus sont de nouveau immunisés et entrent dans le compartiment V4r puis V3r puis V2r et enfin V1r.

Dans notre modèle, nous avons choisi de considérer la population étudiée comme homogène : les caractéristiques de contagiosité et d'infectivité des sujets sont donc les mêmes quelle que soit la classe d'âge à laquelle appartenait le sujet. Cette méthode diffère de celle utilisée par Hetchcote and al. (103,104) qui a choisi de stratifier la population en plusieurs classes d'âge différent et d'attribuer à chaque classe des caractéristiques différentes.

Les liens entre les différentes catégories sont représentés par des flèches qui matérialisent une équation mathématique.

Par rapport au modèle initial, les équations mathématiques ont été simplifiées, d'une part parce que la population étudiée est considérée comme homogène, et d'autre part car le logiciel utilisé génère lui-même une partie des équations, en particulier celles modélisant la relation entre t et $t+1$.

C. Données épidémiologiques

- La population générale a été estimée, d'après les données de l'Insee (105), à 66 millions d'habitants. Afin de rendre plus facile l'interprétation des résultats et la réflexion vis-à-vis d'autres modèles issus de la littérature qui utilisaient une population constante (103,104), nous avons choisi de garder cette population constante à 66 millions d'habitants.

- La population susceptible représente la population adulte n'ayant pas été vaccinée à l'âge de 25 ans : l'équation la permettant de la calculer peut donc s'écrire sous la forme population adulte - population vaccinée avec :
 - Population adulte= population âgée de plus de 18 ans = 75% de la population générale d'après les données de l'Insee (106)
 - Population vaccinée= pourcentage de la population âgée de 18 à 30 ans qui a reçu le rappel vaccinal à l'âge adulte.
 - Le taux de vaccination dans cette tranche de la population est estimé à 40% selon les chiffres du HCSP (77)
 - la population âgée de 18 à 30 ans est estimée à 15% de la population générale, toujours d'après l'Insee (106).
 - Nous obtenons alors l'équation :
Population vaccinée = $0.4 \times 0.15 \times \text{population générale}$, soit 2 257 000 personnes.

- V4 représente le nombre de personnes bénéficiant d'une immunité post-vaccinale maximale, soit l'immunité conférée dans les 2 premières années. L'équation le représentant dans notre modèle est donc : population vaccinée x efficacité du vaccin, estimée à 90% (107).

- En nous inspirant de modèles antérieurs (103,104), nous avons estimé que l'individu changeait de « niveau d'immunité » (passage de V4 à V3, puis de V3 à V2, etc.) tous les 2 ans. Au bout de 6 ans, l'individu se retrouve dans le niveau d'immunité le plus faible, soit V1.
Nous avons représenté le passage entre les différents niveaux d'immunité par l'équation $V_x = \tau V_{(x-1)}$ avec $\tau = 1/(\text{durée immunité en années}) = 1/2$.

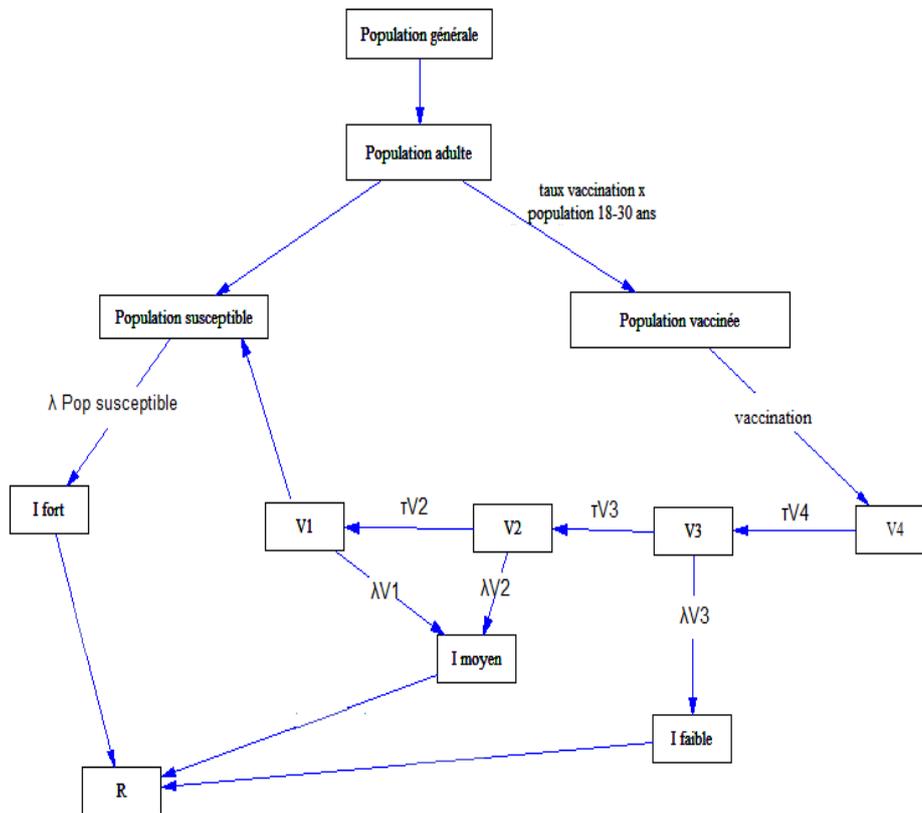
- A chaque niveau d'immunité correspond un niveau d'infectivité :
 - La population susceptible, non protégée par la vaccination, a le plus fort taux d'infection et le fort taux de contamination : elle est donc reliée à I fort.

- Les individus constituant V1 ont également un risque important de s'infecter et de contaminer leur entourage : néanmoins, et malgré la perte d'une grande partie de leur immunité, nous avons considéré qu'ils n'étaient pas aussi contagieux que la population non vaccinée du fait d'une immunité résiduelle (104,108) et sont donc reliés à I moyen, tout comme les individus du compartiment V2.
 - Les individus du compartiment V3 ont un risque plus faible de s'infecter et de contaminer leur entourage : ils sont donc reliés à I faible
 - Nous avons considéré que les individus de V4 sont complètement protégés par leur immunité vaccinale et ne peuvent donc s'infecter.
- La proportion de personnes de chaque niveau d'immunité s'infectant est fonction de la force de l'infection λ , elle-même fonction du nombre de contacts nécessaire entre un patient infecté et un patient naïf pour que ce dernier s'infecte, et fonction de la période de contagiosité.
Dans notre modélisation sa valeur est fixée à 0.04: nous avons choisi cette valeur à partir d'études antérieures réalisées dans des pays ayant des conditions socio-démographiques comparables à la France (67,103,104,109).
 - Après avoir été infectés, les individus guéris rejoignent la catégorie R (« Recover »). Ils bénéficient d'une immunité post-maladie dont la durée est à ce jour difficile à estimer et variable selon les individus.

D. Les modèles

1. Premier modèle : une seule revaccination (stratégie actuelle)

Nous avons modélisé tout d'abord le schéma vaccinal actuel : dans cette configuration, la population adulte reçoit une seule dose de rappel entre 18 et 30 ans.



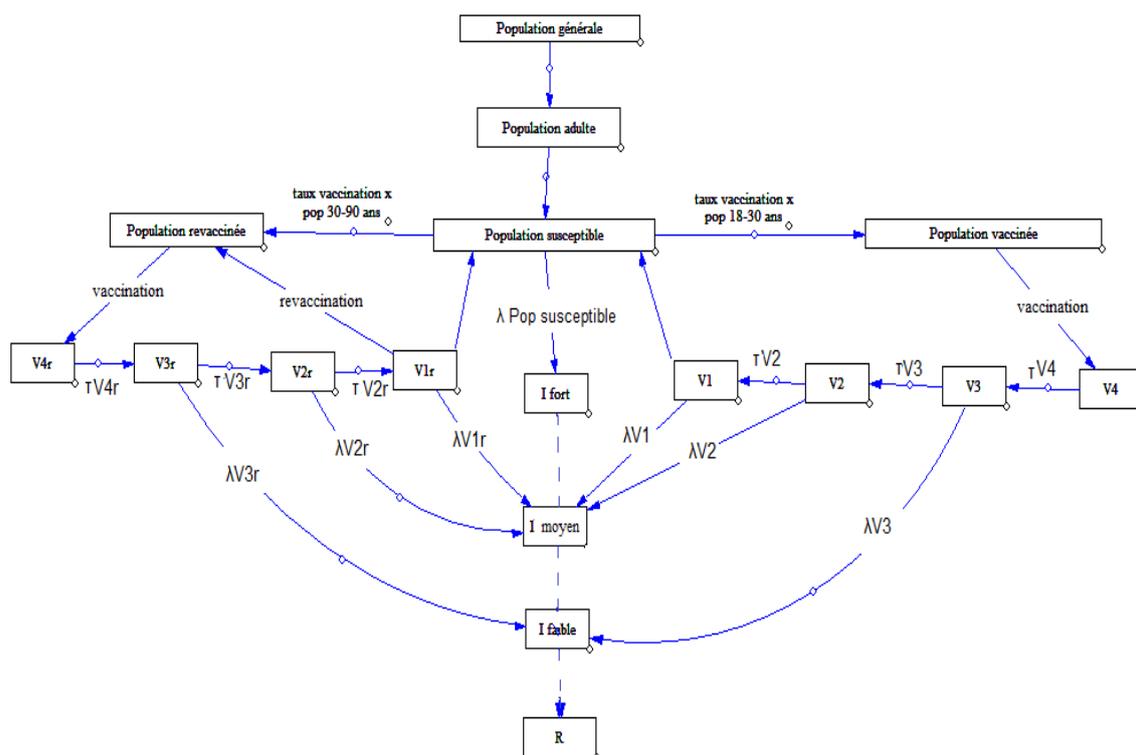
[(Annexe 2)]

Les individus atteignent donc le niveau d'immunité maximal V4 juste après la vaccination et reste dans ce groupe pendant 2 ans, avant de passer au niveau V3, etc. En quittant le niveau V4, ils « récupèrent » une capacité à s'infecter qui augmente lorsque l'immunité post-vaccinale diminue.

Six ans après la vaccination, ils atteignent le niveau V1, niveau de protection immunitaire le plus bas.

2. Deuxième modèle : revaccination régulière

Nous avons ensuite réalisé plusieurs modèles comprenant une revaccination régulière de la population adulte, et ce afin d'étudier un éventuel impact d'un changement de politique vaccinal sur l'incidence de la coqueluche dans la population adulte.



[Annexe 3]

Le premier modèle réalisé comprend une revaccination régulière tous les 6 ans, c'est-à-dire au moment théorique où l'individu atteint son niveau immunitaire post-vaccinal le plus bas.

Le second modèle correspond à une revaccination tous les 10 ans et le troisième modèle à une revaccination tous les 20 ans. Ce dernier modèle nous paraissait tout particulièrement intéressant à évaluer puisqu'il permettrait de s'aligner sur le schéma vaccinal du DTP, rendant possible une revaccination combinée.

Ces modèles sont construits de la même façon :

- il existe une première population vaccinée, composée des individus de 18 à 30 ans ayant reçu un premier rappel vaccinal

- puis une 2^{ème} population, appelée population revaccinée, correspondant au reste de la population adulte bénéficiant d'un rappel vaccinal tous les 6 ans ou tous les 10 ans ou tous les 20 ans.

 - > Nous avons choisi de prendre un taux de vaccination croissant, se stabilisant à 40%, soit le taux de vaccination actuel dans la population adulte.

 - > De la même manière que pour la 1^{ère} population vaccinée, les individus revaccinés bénéficient du niveau d'immunité le plus élevé durant les 2 premières années après la vaccination, appelé V4r. Puis, au bout de 2 ans, ils entrent dans le niveau V3r, etc.

 - > De même, en quittant le niveau V4r, ils ont de nouveau un risque de s'infecter, et ce risque est considéré comme proportionnel à leur niveau d'immunité

- au bout de 6, 10 ou 20 ans, les individus sont revaccinés et rejoignent de nouveau le niveau d'immunité maximal V4r les protégeant d'une éventuelle infection. Au bout de 2 ans, ils repassent dans le niveau V3r, et ainsi de suite.

E. Résultats

Les différentes courbes se stabilisant aux alentours de l'année 2030, nous avons choisi d'effectuer nos analyses statistiques sur les résultats de cette année, en partant du principe que ces derniers seraient moins soumis aux biais générés par les simplifications d'équations, simplifications qui ont un impact sur la cinétique d'évolution.

Ils sont exprimés en nombre d'individus.

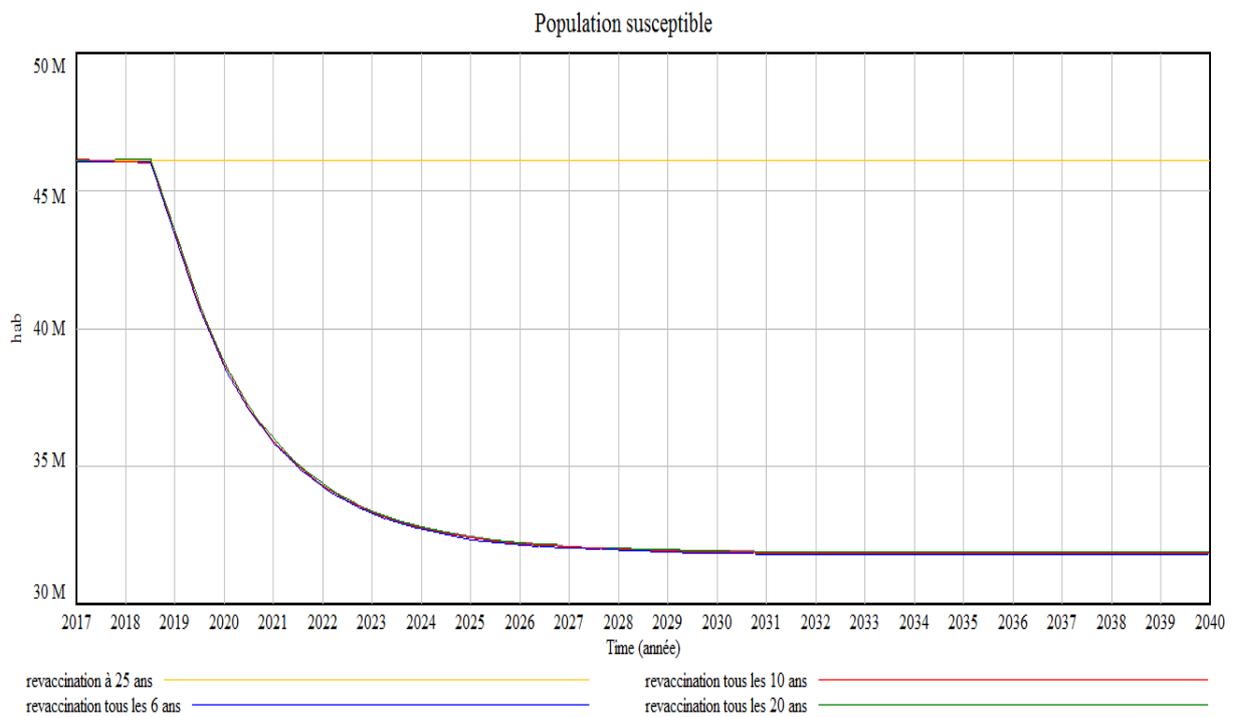
	1 ^{er} modèle [1 seule revaccination]	2 ^e modèle [revaccination tous les 6 ans]	3 ^e modèle [revaccination tous les 10 ans]	4 ^e modèle [revaccination tous les 20 ans]
Population totale	49500000	49500000	49500000	49500000
Population vaccinée	3385800	17683000	17646400	17643200
Population susceptible	46114200	31817000	31853600	31856800
Population infectée	1871656	1412313	1415119	1415353
I fort	1844570	1272680	1274150	1274270
I moyen	5417	26462	28032	28166
I faible	21669	113171	112937	112917

Nous avons choisi de comparer dans un premier temps la stratégie actuelle (une revaccination unique entre 25 et 30 ans) aux stratégies de revaccination (2^e, 3^e et 4^e modèle) puis, dans un deuxième temps, de comparer les stratégies de revaccination entre elles.

Les comparaisons statistiques entre les différentes stratégies ont été faites par test Chi² avec le logiciel R.

F. Comparaison entre stratégie actuelle et revaccination régulière

1. Population susceptible



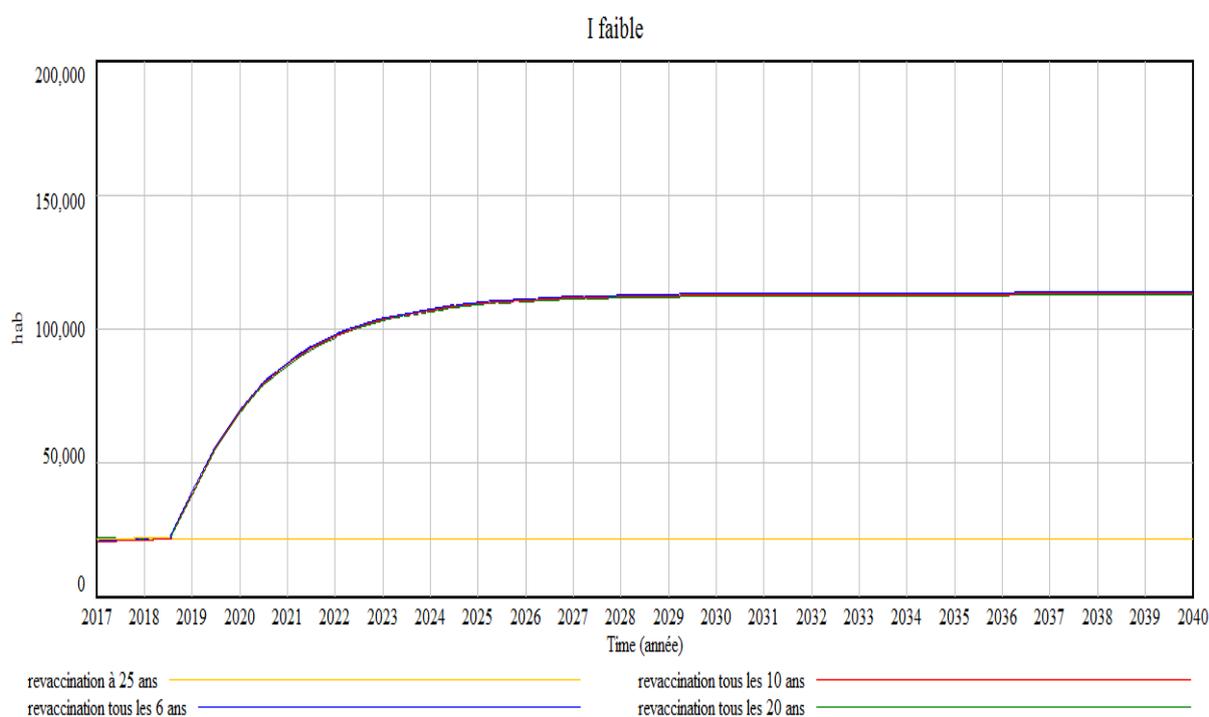
[Annexe 4]

Les comparaisons entre le schéma de vaccination actuel et une revaccination régulière mettent en évidence une diminution significative de la population susceptible entre les deux stratégies vaccinales en faveur d'une revaccination régulière et ce quelque que soit le délai de revaccination ($p < 0.001$).

2. Population totale infectée

De même, la population totale infectée est significativement plus basse dans les modèles incluant une revaccination que dans le modèle représentant le schéma actuel ($p < 0.001$).

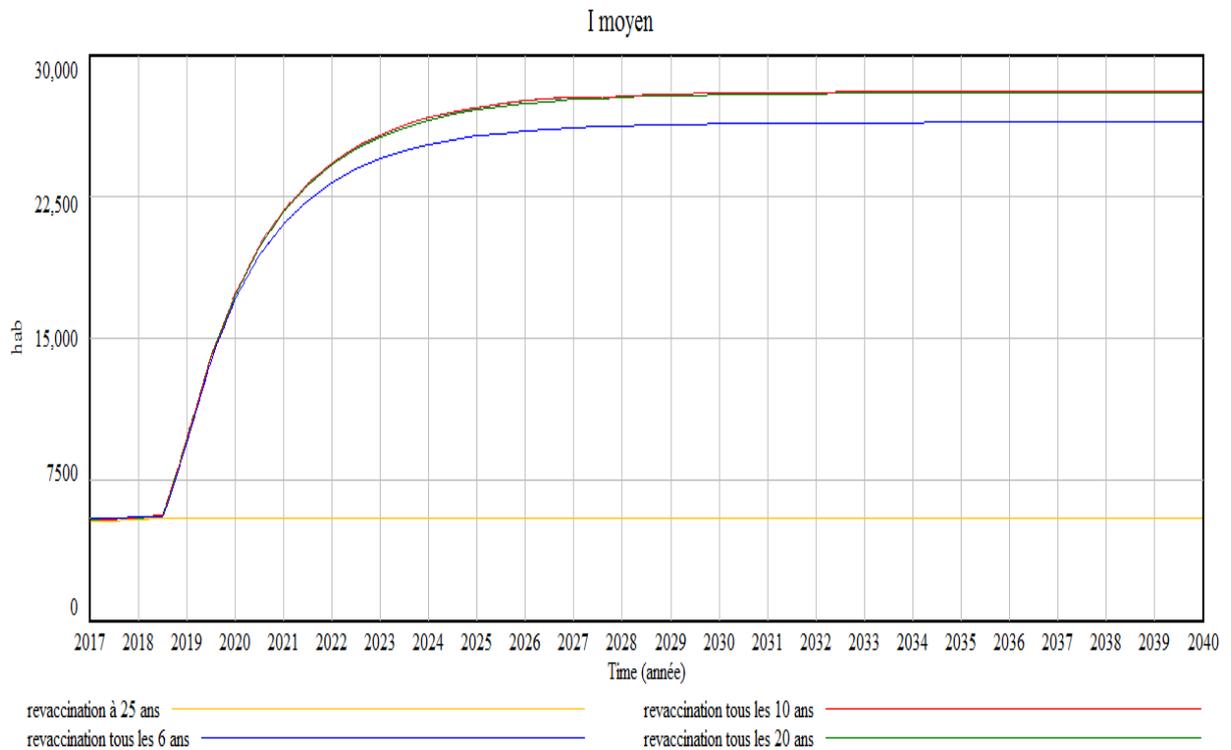
3. I faible



[Annexe 5]

La population I faible, c'est-à-dire les individus infectés considérés comme étant le moins contagieux, est significativement plus élevée dans les modèles où une revaccination régulière est réalisée ($p < 0.001$).

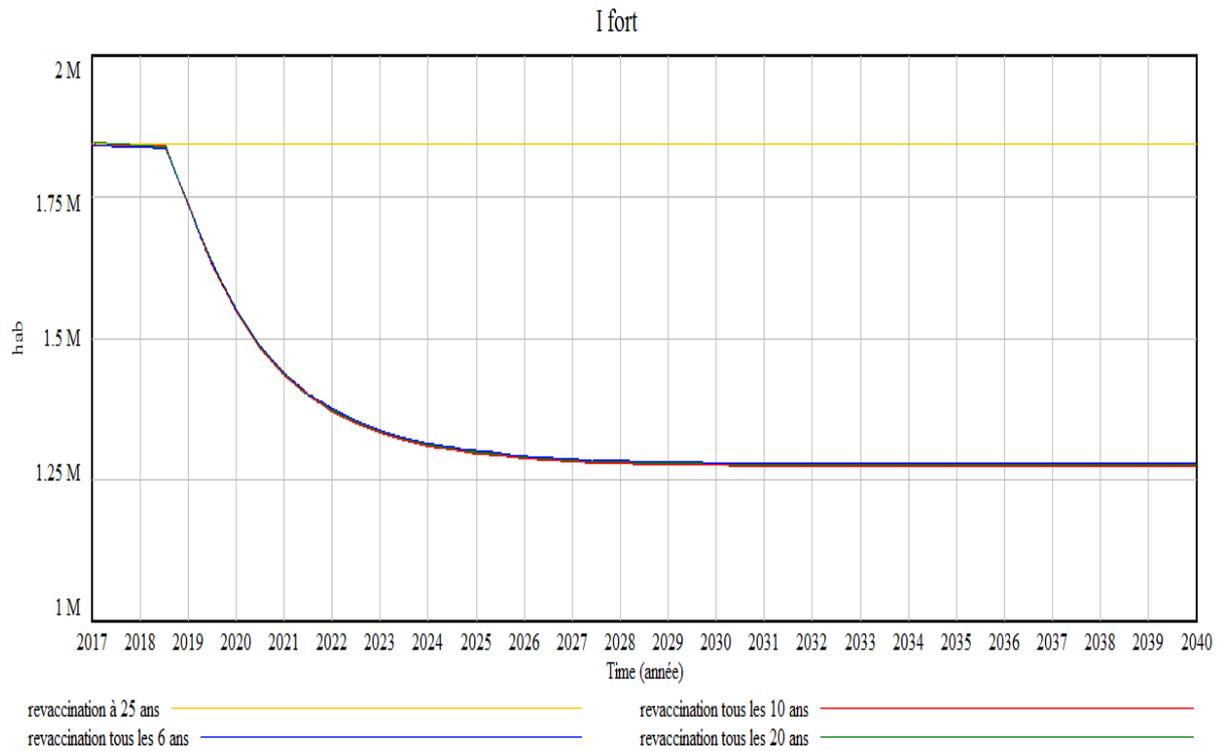
4. I moyen



[Annexe 6]

De la même manière que pour la population I faible, les individus de la catégorie I moyen sont significativement plus nombreux dans les modèles intégrant une revaccination régulière par rapport au schéma vaccinal actuel ($p < 0.001$).

5. I fort

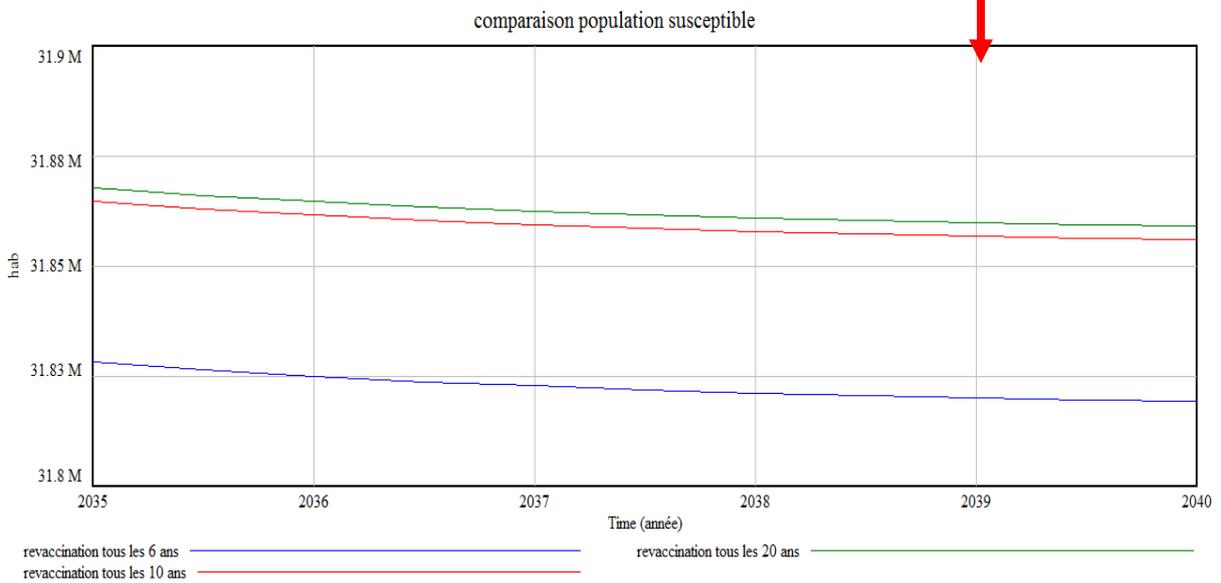
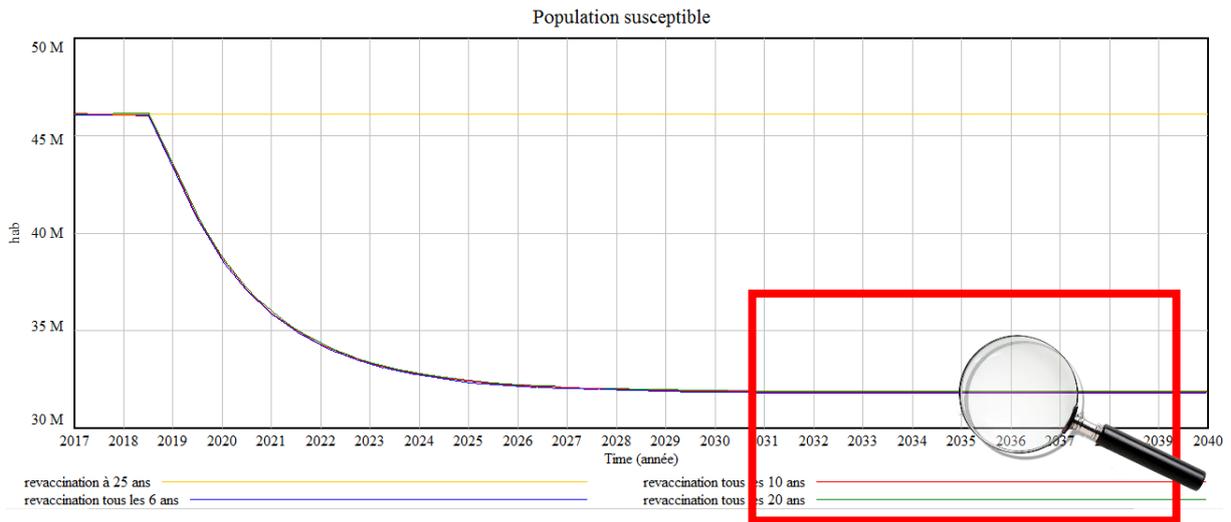


[Annexe 7]

Contrairement aux autres populations, I fort est significativement plus faible dans les modèles incluant une revaccination régulière que dans le schéma de revaccination actuel ($p < 0.001$).

G. Comparaison des différents schémas de revaccination

1. Population susceptible



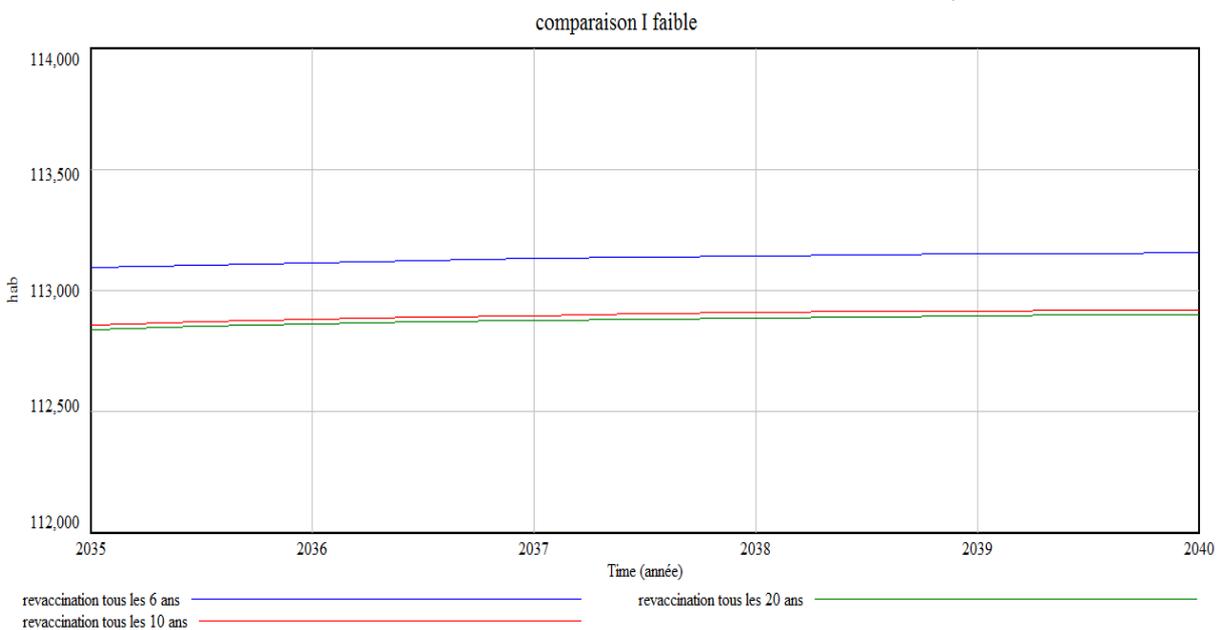
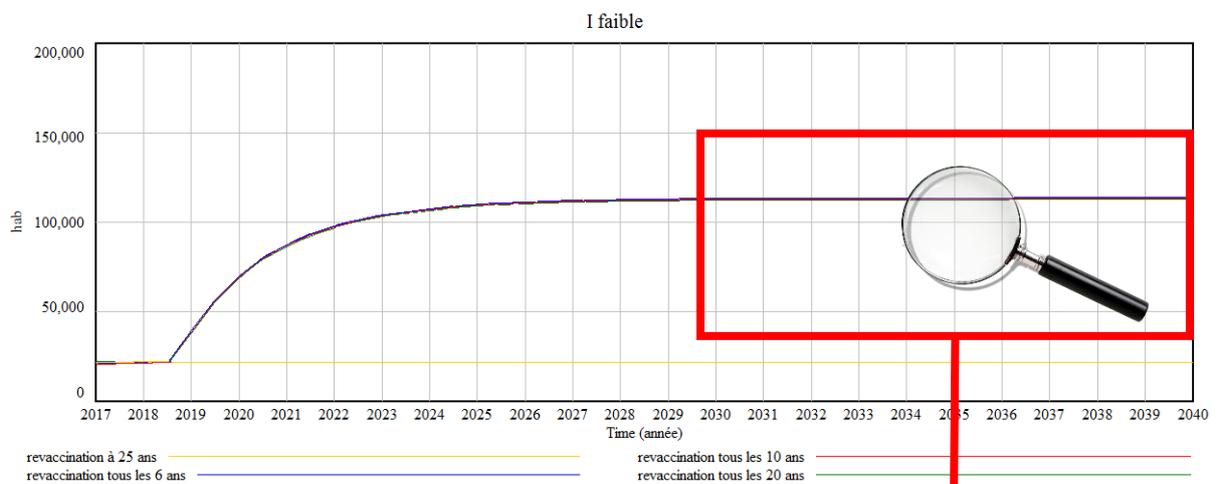
[Annexe 8]

Parmi les 3 modèles, la revaccination tous les 6 ans est la stratégie qui semble diminuer le plus efficacement la population susceptible ($p < 0.001$). Il n'existe par contre pas de différence significative lorsque nous comparons la revaccination tous les 10 ou 20 ans ($p = 0.502$).

2. Population totale infectée

On ne retrouve pas de différence significative entre les 3 stratégies de revaccination sont équivalentes en ce qui concerne leur impact sur la diminution de la population infectée ($p=0.12$).

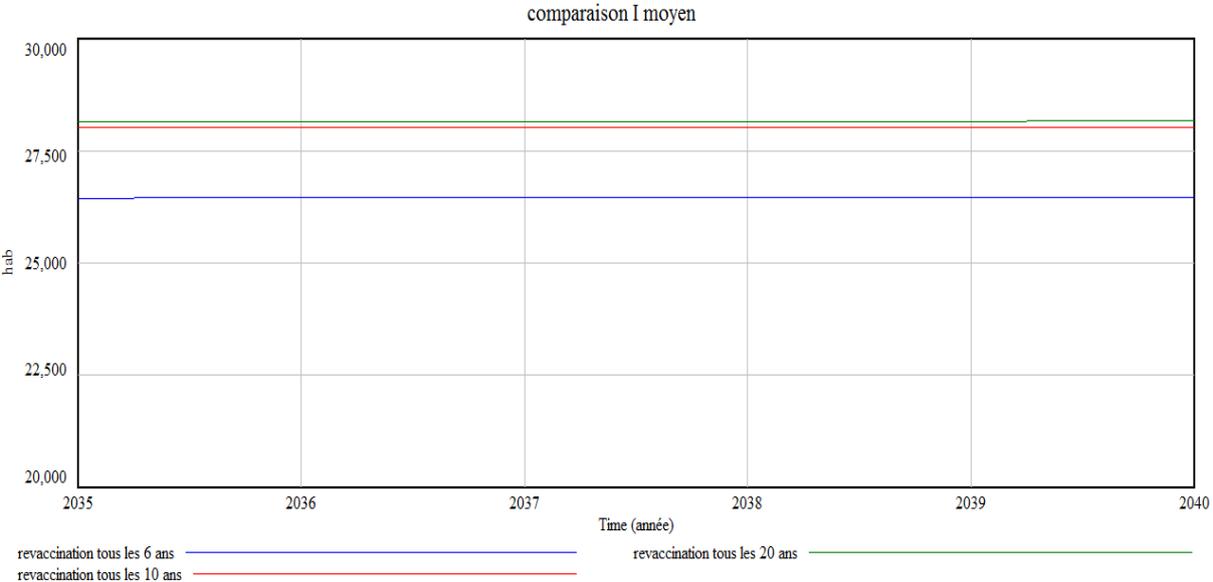
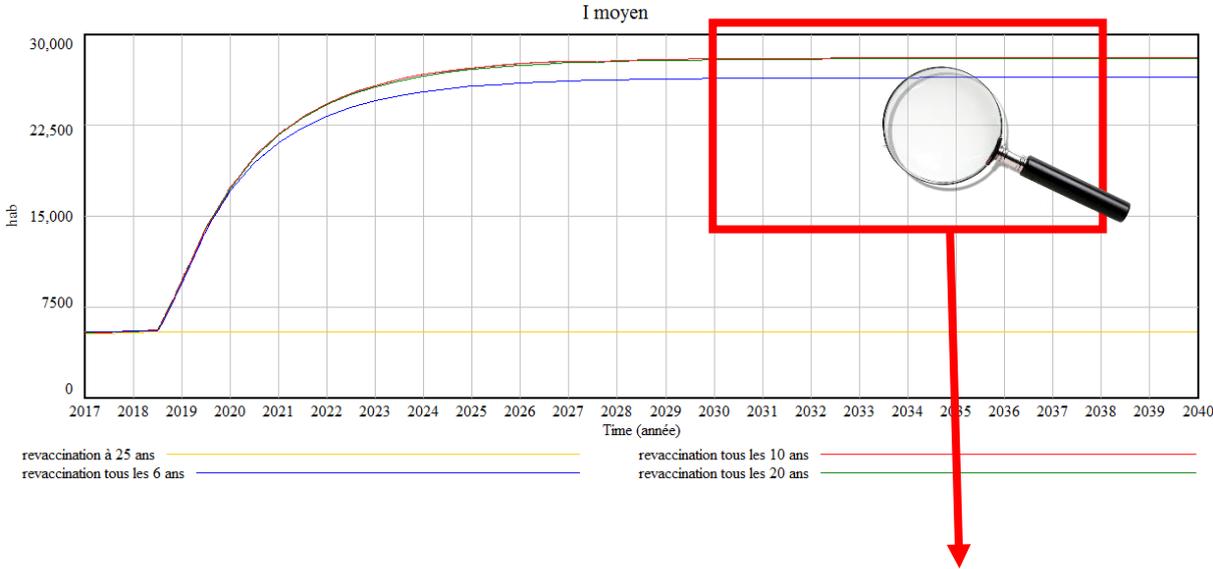
3. I faible



[Annexe 9]

Concernant I faible, il n'existe aucune différence entre les différents modèles de revaccination ($p=0.502$).

4. I moyen

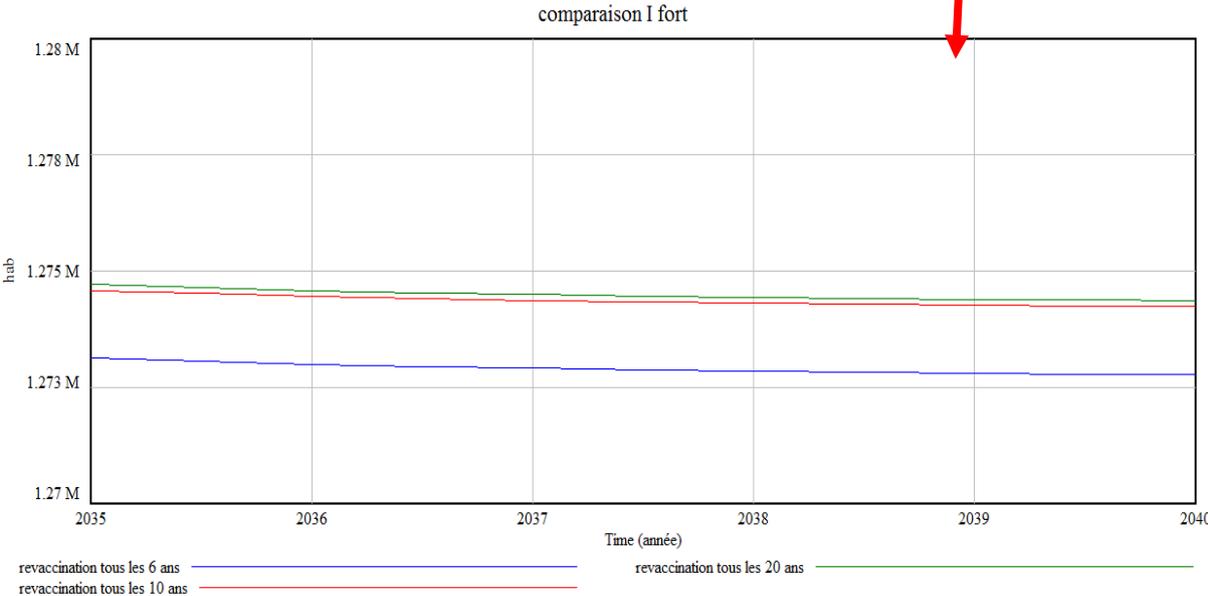
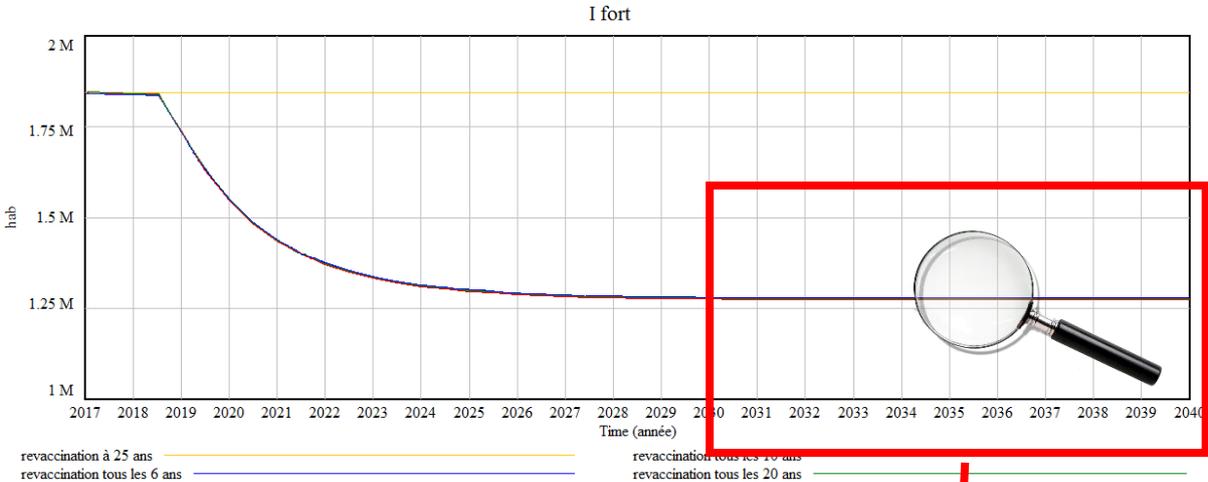


[Annexe 10]

Concernant la population I moyen, la revaccination tous les 6 ans semble donner de meilleurs résultats par rapport à la revaccination tous les 10 ans ($p < 0.001$) et à la revaccination tous les 20 ans ($p < 0.001$).

Par contre, il n'existe pas de différence significative entre la revaccination tous les 10 et 20 ans ($p = 0.58$).

5. I fort



De même, parmi les stratégies vaccinales étudiées, la revaccination tous les 6 ans diminue de manière significativement plus importante la population I fort par rapport à une revaccination tous les 10 ans ($p=0.03$) ou à une revaccination tous les 20 ans ($p=0.02$).

Il n'existe par contre pas de différence significative entre la revaccination tous les 10 ou 20 ans ($p=0.86$).

H. Interprétation

D'après nos modèles, il apparaît que les stratégies incluant une revaccination régulière diminuent de manière significative la population susceptible et la population infectée.

Lorsque l'on s'intéresse plus précisément à la répartition des individus infectés, nous remarquons que la population présentant le taux de contagiosité le plus élevé (I fort) est significativement diminuée par rapport à la stratégie actuelle, et ce au profit des populations I moyen et I faible. Nous pouvons en conclure que la revaccination (quel que soit le délai) entraîne non seulement une diminution du nombre total de personnes infectées, mais également une diminution globale du niveau de contagiosité.

La revaccination tous les 6 ans est la stratégie de revaccination qui semble présenter le plus d'avantages : en effet, comparativement aux revaccinations tous les 10 et 20 ans, cette stratégie semble être la plus efficace pour diminuer la population susceptible ainsi que le niveau de contagiosité, puisqu'elle réduit significativement le nombre de personnes dans les compartiments I fort et I moyen. Elle n'apporte cependant pas de bénéfice lorsque nous nous intéressons à I faible. De plus, lorsque nous regardons la population totale infectée, il n'existe pas de différence significative entre les 3 stratégies.

Nous pouvons par ailleurs conclure que les stratégies de revaccination à 10 ou 20 ans sont équivalentes : il n'existe en effet aucune différence significative, que ce soit sur le nombre de personnes infectées ou sur le niveau de contagiosité.

IV. DISCUSSION

L'incapacité de la vaccination à produire une immunité durable est donc probablement impliquée dans la recrudescence de la coqueluche chez la population adulte, et est également indirectement impliquée dans l'augmentation de son incidence chez les nouveau-nés.

La modélisation que nous avons réalisée semble montrer qu'une revaccination régulière peut avoir un impact sur l'incidence de la population adulte infectée, avec une diminution significative de cette incidence et un niveau de contagiosité qui serait plus faible, comparativement à la stratégie actuellement recommandée. Bien que la revaccination tous les 6 ans y apparait comme la stratégie la plus efficace, les 3 modèles incluant une revaccination régulière permettent de diminuer à la fois la population adulte susceptible et la population totale infectée de manière significative, conduisant à diminuer le réservoir adulte du pathogène. Comme nous l'avons vu, il n'existe par ailleurs aucune différence significative entre une revaccination tous les 10 ans et une revaccination tous les 20 ans.

Ainsi, ces données nous conduisent à envisager la revaccination tous les 20 ans comme une proposition raisonnable : en effet, la possibilité de coupler cette revaccination au rappel DTP (recommandé tous les 20 ans) permettrait probablement une bonne acceptabilité par les patients et par le corps médical.

Cependant, il faudrait évaluer le coût engendré par une revaccination à grande échelle, et le mettre en regard du bénéfice escompté en terme d'hospitalisation (notamment en réanimation) et de mortalité.

Afin d'interpréter au mieux les résultats, il est cependant important de noter que notre modélisation comporte quelques limites : tout d'abord, nous avons considéré que la population adulte n'ayant reçu aucun rappel, que ce soit à l'âge de 25 ans ou après, ne bénéficiait d'aucune immunité protectrice. Or, il n'existe à ce jour pas de données évaluant de manière satisfaisante le niveau d'immunité obtenu après le rappel à l'âge de 11 ans. Il est donc possible que l'immunité conférée par les injections dans l'enfance soit suffisante pour procurer un certain degré de protection et diminuer la contagiosité.

De plus, les équations mathématiques utilisées pour modéliser les relations entre les différents compartiments sont, comparativement au modèle dont nous nous sommes inspirés, des équations simplifiées, plus faciles à modéliser, mais s'éloignant possiblement de la réalité.

Enfin, nous n'avons pu modéliser la relation entre nourrissons infectés et population adulte contagieuse et nous n'avons donc pu étudier précisément l'impact qu'une revaccination chez les adultes pourrait avoir sur l'incidence de la pathologie sur les nouveau-nés.

La construction d'un modèle plus complexe permettrait ainsi d'étudier cette relation nourrissons-parents infectés. De même, l'utilisation d'une modélisation pourrait permettre d'étudier l'impact d'autres facteurs nous paraissant intéressants, tels que l'impact d'une population plus hétérogène. Elle pourrait permettre d'étudier plus précisément certains aspects concernant les différences entre les schémas vaccinaux envisageables (par exemple, la rapidité à laquelle la population susceptible est significativement réduite).

Par ailleurs, il persiste des incertitudes quant à la capacité du vaccin de produire une protection contre la transmission du pathogène : en effet, une étude américaine (110) a mis en évidence que, chez les primates, la vaccination acellulaire protégeait l'individu contre les formes graves de la maladie, mais n'avait aucun effet sur la transmission aux sujets-contacts. A l'inverse, la vaccination utilisant un vaccin cellulaire produirait une immunité plus efficace en termes de contagiosité. Ceci serait également le cas de l'immunité naturelle acquise après la maladie. Le vaccin actuellement utilisé dans la plupart des pays développés et notamment en France serait donc au moins partiellement inefficace pour diminuer la circulation du pathogène.

Une des solutions serait donc de réintroduire le vaccin cellulaire, qui semble produire non seulement une immunité plus durable, mais également une protection contre la transmission du pathogène. Néanmoins, sa réutilisation pourrait être difficile, au vu des fréquents effets secondaires et des difficultés à produire un vaccin cellulaire homogène à grande échelle, avec une perte d'efficacité pouvant aller jusqu'à 30% entre deux lots de vaccins (16,111).

Concernant la durée de l'immunité acquise après vaccination, un certain nombre d'éléments restent incompris à ce jour, en particulier les rôles respectifs de l'immunité humorale et

cellulaire. En effet, la vaccination acellulaire semble produire une réponse humorale limitée dans le temps puisque le taux d'anticorps décroît dans la quasi-totalité des études. Par contre, le taux de lymphocytes produit après la vaccination semble rester relativement constant au cours du temps (16), suggérant que l'immunité cellulaire acquise après la vaccination acellulaire reste relativement constante. Il n'est donc pas impossible que la vaccination puisse somme toute produire une protection plus durable que ce qui a été évoqué précédemment. Néanmoins, nos connaissances sur le rôle de l'immunité cellulaire post-vaccinale et sur son efficacité à protéger les organismes contre un pathogène restent encore limitées, ce qui nous oblige à interpréter ces données avec prudence.

De plus, comme nous l'avons vu, une autre raison pouvant contribuer à la réémergence de la coqueluche est la modification des souches circulantes, notamment la perte de la protéine pertactin. La principale raison évoquée pour expliquer cette modification est une adaptation à la vaccination puisque ces souches pertactin-négative ne sont observées que depuis la mise en place à grande échelle de la vaccination acellulaire. Certaines études évoquent cependant l'évolution cyclique naturelle de la bactérie pour expliquer ce phénomène : en effet, *B. pertussis* est un pathogène qui évolue par cycle, avec des périodes épidémiques qui alternent avec des périodes plus « calmes » (12,112–114). Selon les périodes, des souches différentes seraient ponctuellement majoritaires : par exemple, au Japon, les souches pertactin-négative, qui étaient les plus nombreuses il y a quelques années, sont maintenant minoritaires comparativement aux souches sauvages. Le même constat est fait en France où le nombre de bactérie déficiente en pertactin a naturellement diminué entre 2013 et 2014 (111). Nous manquons néanmoins de recul et de données sur ce phénomène pour trancher sur l'origine de ce phénomène et, à ce jour, un changement de composition du vaccin ne nous paraît donc pas indiqué, et ce d'autant plus que le rapport coût-efficacité d'une telle mesure n'a pas été, à notre connaissance, étudié précisément.

Il est cependant intéressant de noter que cette évolution cyclique entre probablement en jeu dans l'augmentation globale de l'incidence de la maladie. La recrudescence observée depuis plusieurs années peut être due, au moins en partie, au fait que nous soyons dans une période « d'épidémie », et il n'est pas exclu que l'incidence de la maladie puisse diminuer spontanément.

Néanmoins, pour tenter de contrôler au mieux cette période de recrudescence et empêcher qu'elle se pérennise, la revaccination régulière de la population adulte nous semble une bonne piste à explorer pour contribuer au contrôle de l'épidémie de coqueluche. Elle doit cependant être associée à d'autres mesures. Parmi celles-ci, nous pouvons évoquer en particulier le cocooning, qui permet d'augmenter la couverture vaccinale et de sensibiliser les jeunes parents. Mais cette mesure souffre de plusieurs limites, qui compromettent sa réalisation. Une des solutions avancées pour tenter d'augmenter le nombre de jeunes parents vaccinés, et notamment les jeunes mères, serait de mettre en place la vaccination pendant la grossesse : en effet, aucune tératogénicité n'a été mise en évidence dans les nombreuses études portant sur le sujet (16). Cette vaccination pourrait alors se faire de manière systématique, si la patiente est bien évidemment d'accord, pendant une des visites trimestrielles. Cette vaccination pendant la grossesse bénéficie d'ailleurs de plusieurs avantages : les enfants de mères ayant été vaccinées pendant la grossesse ont un taux d'anticorps plus élevé que les autres enfants, et le taux d'anticorps fœtal est, à la naissance, plus élevé que le taux d'anticorps maternel, apportant aux nouveau-nés une protection importante et immédiate, comparativement aux enfants dont les mères ont été vaccinées avant la grossesse (115–117).

Une autre piste pour tenter d'enrayer cette réémergence repose sur la vaccination intranasale des nouveau-nés, qui pourrait se faire dès la maternité : cette piste est encore à l'étude, puisque les données sur l'immunité conférée par cette méthode de vaccination sont encore mal connues.

Enfin, une des mesures essentielles pour prévenir les cas de coqueluches reste la prévention et la sensibilisation de l'opinion publique et du corps médical dans son ensemble : une étude réalisée en 2007 (118) rapporte que 55% des médecins généralistes interrogés évoquaient le diagnostic de coqueluche devant une toux chronique chez l'adulte et seulement 26% recherchaient une notion de contagion. Une meilleure information des médecins sur la particularité de la coqueluche chez l'adulte semble donc nécessaire, pour un dépistage et une mise en place de mesures d'éviction plus rapides pour limiter au mieux la transmission.

CONCLUSION

La coqueluche est donc une maladie toujours d'actualité, et ne peut plus être considérée comme une pathologie strictement pédiatrique : en effet, si la morbi-mortalité touche essentiellement la population pédiatrique, et plus particulièrement les nourrissons, le réservoir du pathogène est maintenant constitué par la population adulte.

Cette réémergence peut être en partie expliquée par la modification des souches bactériennes circulantes qui entraîne une augmentation de la virulence de *B.pertussis* ainsi qu'une baisse de l'efficacité de certains anticorps produits via la vaccination. Si ce mécanisme suggère un début d'échappement au vaccin actuellement utilisé, et pose la question d'un éventuel changement de la composition vaccinale, il est cependant important de relativiser ce propos. En effet, d'autres protéines sont utilisées dans nos vaccins actuels et permettent de développer une immunité efficace.

De plus, la perte de l'immunité post-vaccinale participe également à cette recrudescence, puisque la population adulte et adolescente perd sa protection contre le pathogène, malgré la mise en place de mesures telles que le cocooning ou le rappel vaccinal à l'âge de 25 ans. Ces mesures sont d'ailleurs probablement appliquées de manière insuffisante et ne prennent pas en compte la population plus âgée, susceptible elle aussi de transmettre la bactérie aux jeunes enfants.

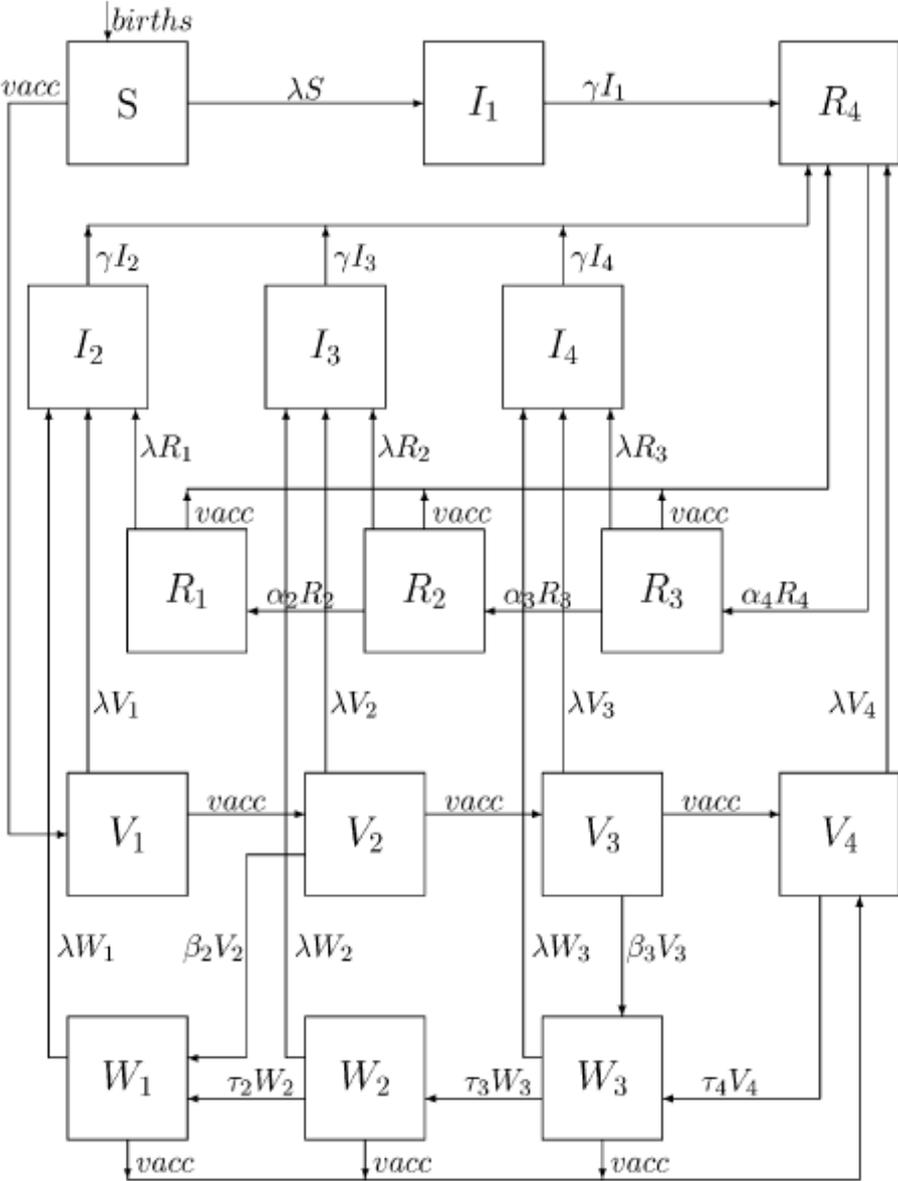
Devant ces données, nous nous sommes intéressés de plus près au schéma vaccinal, dans le but d'envisager une stratégie permettant de diminuer le réservoir constitué par la population adulte. Dans notre modèle, il apparaît que la stratégie permettant de faire diminuer le plus efficacement la population susceptible serait de revacciner les adultes à intervalle régulier. Une revaccination tous les 20 ans, en même temps que le rappel du DTP, pourrait permettre de diminuer le réservoir tout en facilitant le travail du médecin traitant.

Cette stratégie permettrait ainsi de couvrir plus facilement la population adulte non concernée par le rappel à 25 ans ou par le cocooning, mais un certain nombre d'éléments restent à évaluer, comme l'optimisation du suivi vaccinal afin de repérer au mieux la population à revacciner. La conception d'un carnet de vaccination informatique, que n'importe quel médecin pourrait consulter de leur ordinateur, semble être une piste intéressante, afin d'éviter le manque d'information liée à la perte du carnet de santé par exemple et de faciliter le travail du médecin traitant. De plus, l'évaluation du rapport coût/efficacité reste à déterminer : les bénéfices d'une revaccination, soit la diminution de la morbi-mortalité liée à la coqueluche chez les nourrissons, doivent être significatifs en regard des dépenses que va engendrer cette stratégie. Enfin, la relation entre population adulte potentiellement contaminante et nourrissons infectés n'ayant pas été intégrée dans notre modèle, nous n'avons pu étudié précisément l'effet de la baisse du nombre d'adultes infectés sur le nombre de nouveau-nés malades.

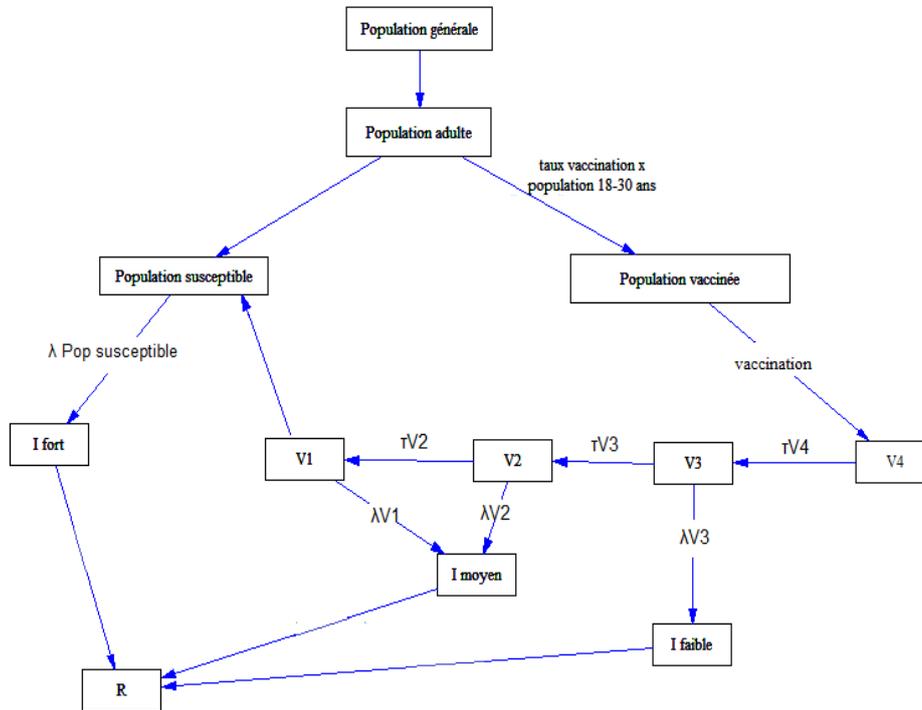
Ainsi, même si la revaccination régulière de la population adulte semble être une stratégie efficace afin de diminuer le réservoir du pathogène, elle ne peut enrayer à elle seule la recrudescence des cas de coqueluche, et ne peut être réellement efficace qu'en association avec d'autres mesures. Une sensibilisation de la population générale à cette maladie nous paraît primordiale, afin d'informer au mieux sur la population à risque et sur les modes de contamination, de même que la poursuite du cocooning qui représente à la fois un moyen d'informer les jeunes parents et une occasion d'étendre la couverture vaccinale. Le dépistage précoce des cas de coqueluches adultes par les médecins traitants et les spécialistes est également une nécessité afin de mettre rapidement en place les mesures d'évitement et de diminuer ainsi le risque de contagion à la population pédiatrique.

ANNEXES

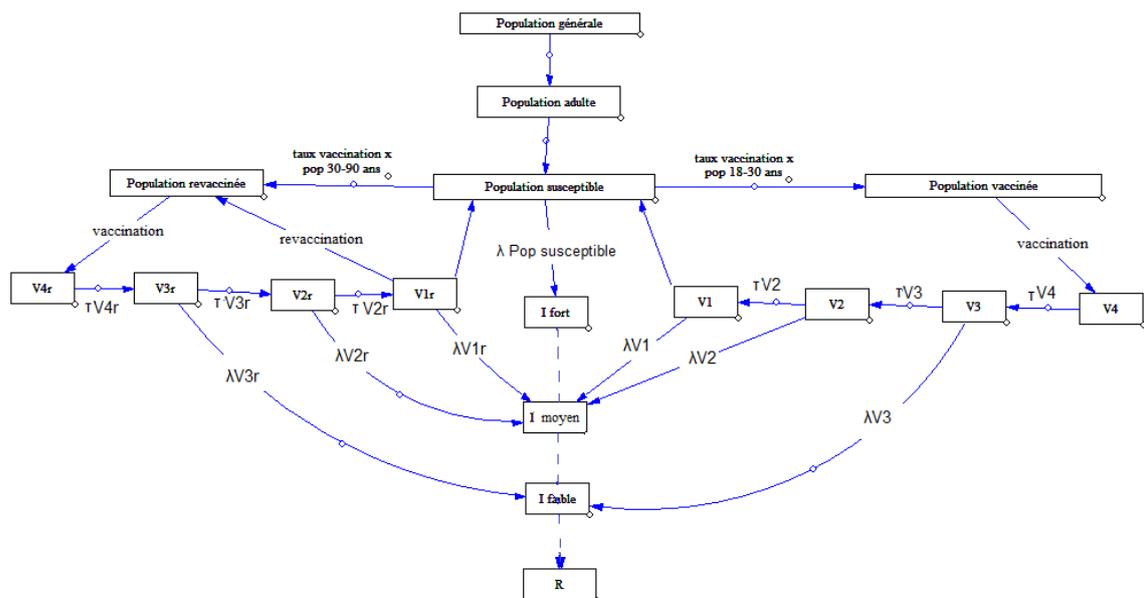
Annexe 1 : modélisation compartimental d'après Hethcote and al.



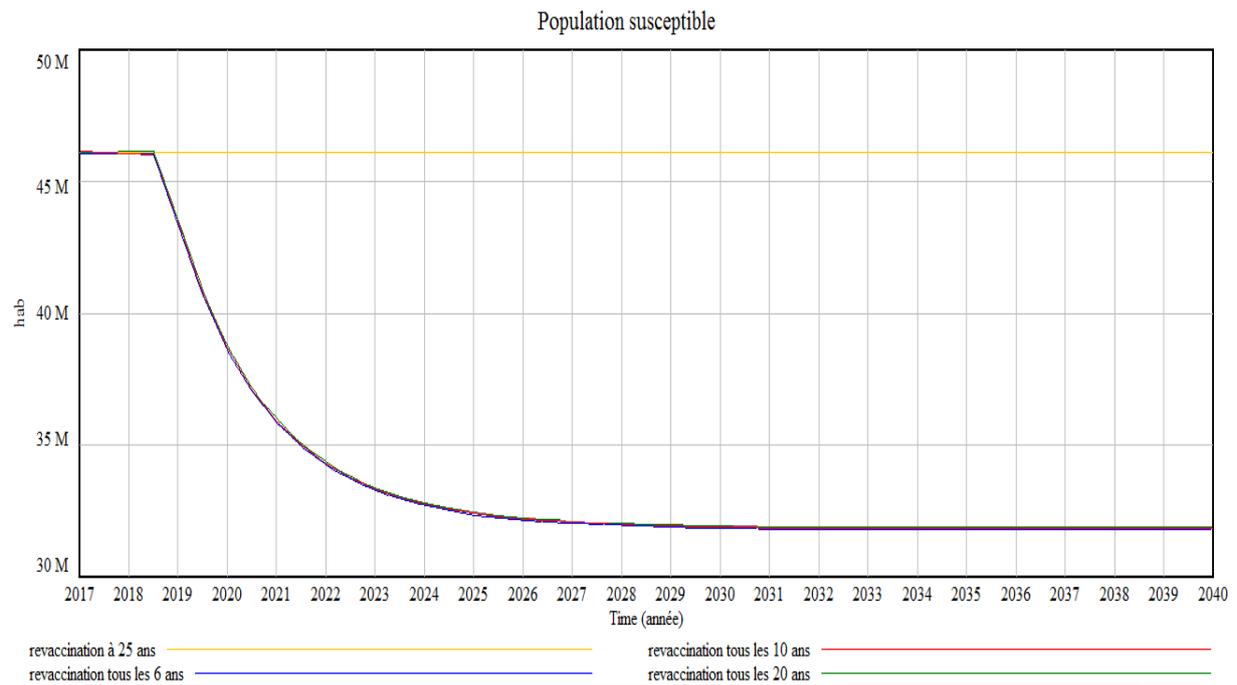
Annexe 2



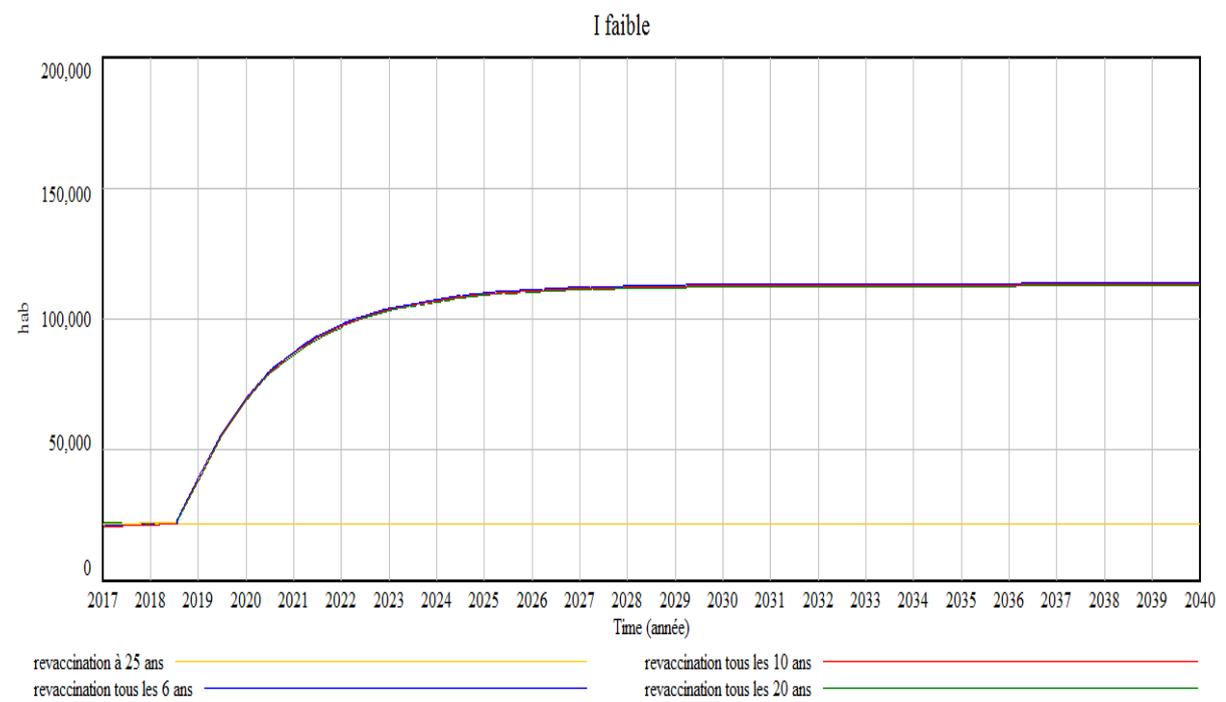
Annexe 3



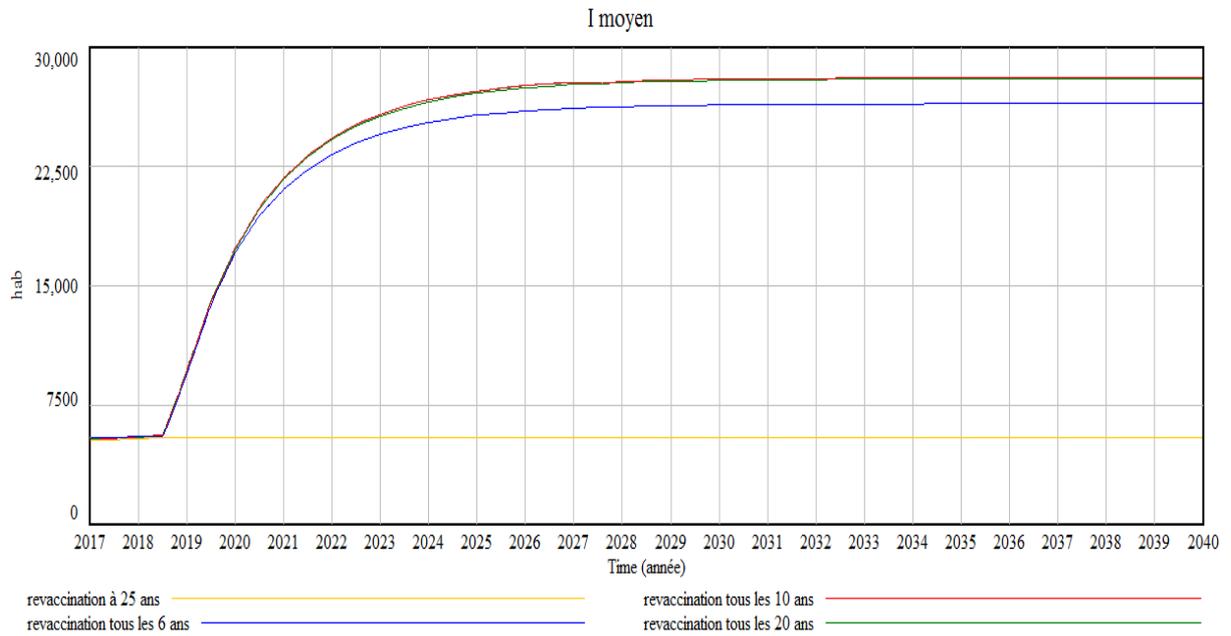
Annexe 4



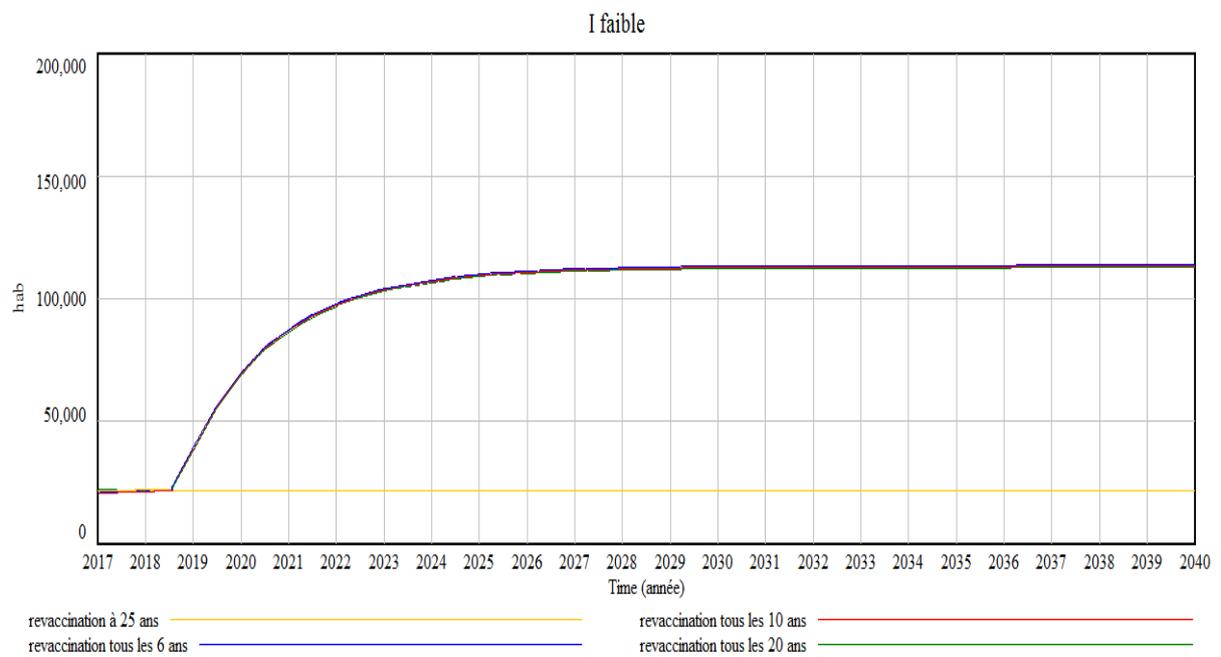
Annexe 5



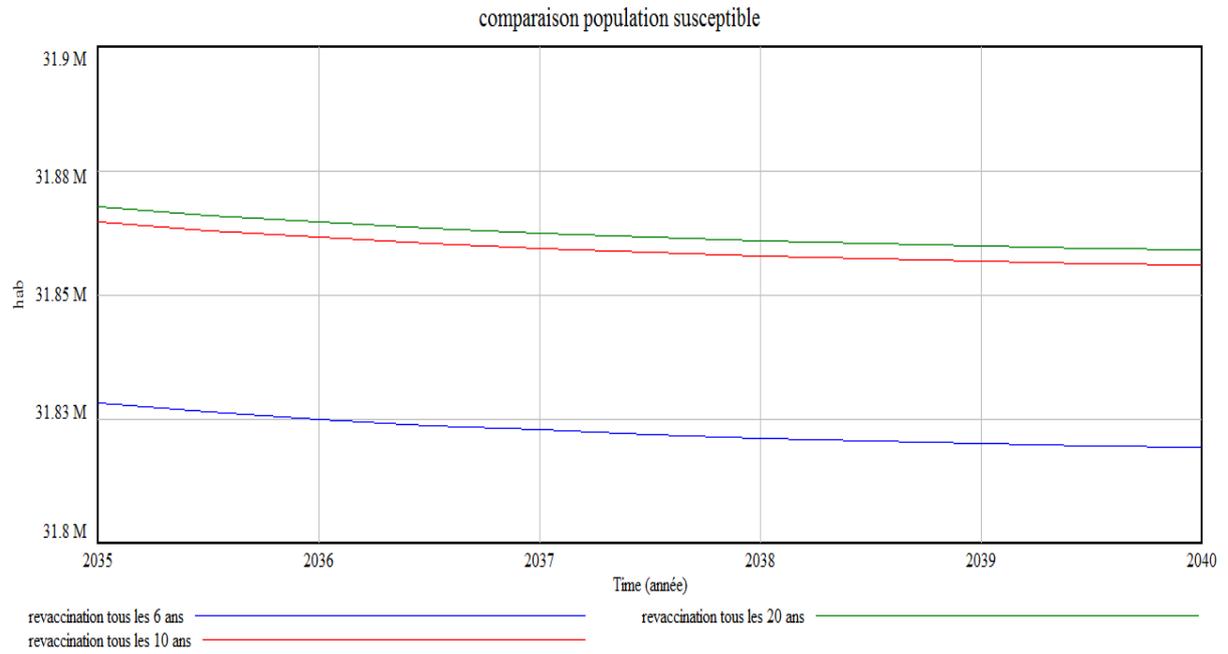
Annexe 6



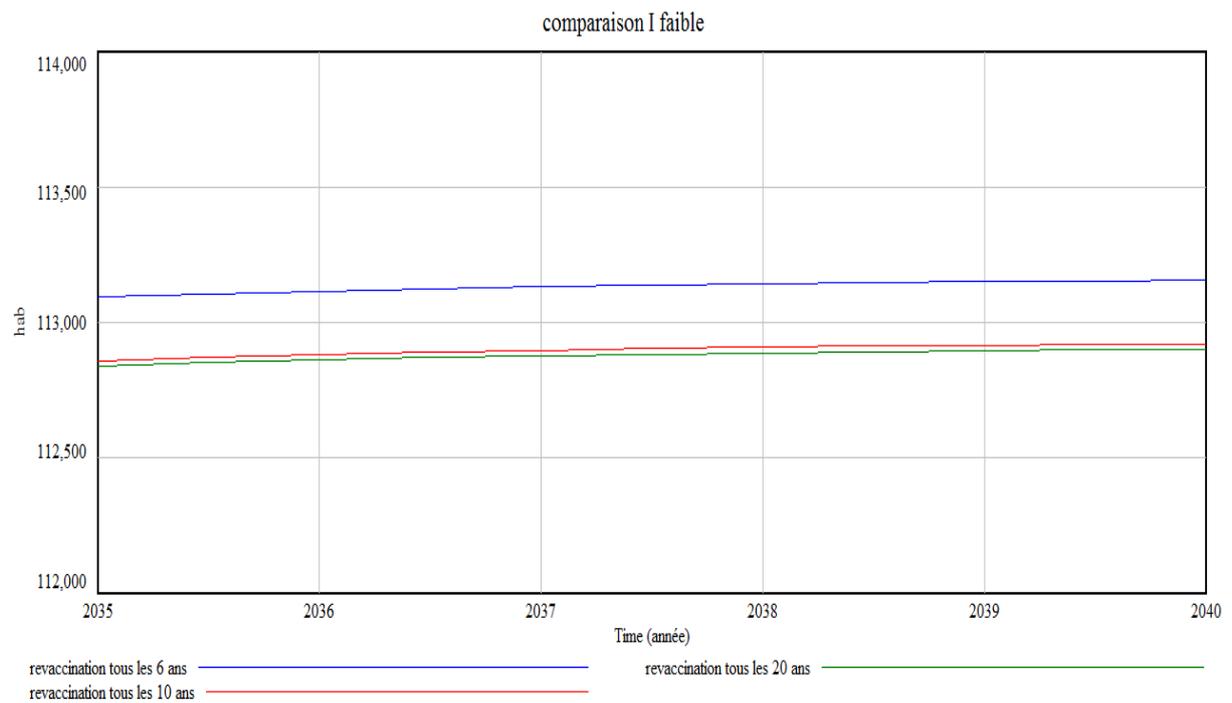
Annexe 7



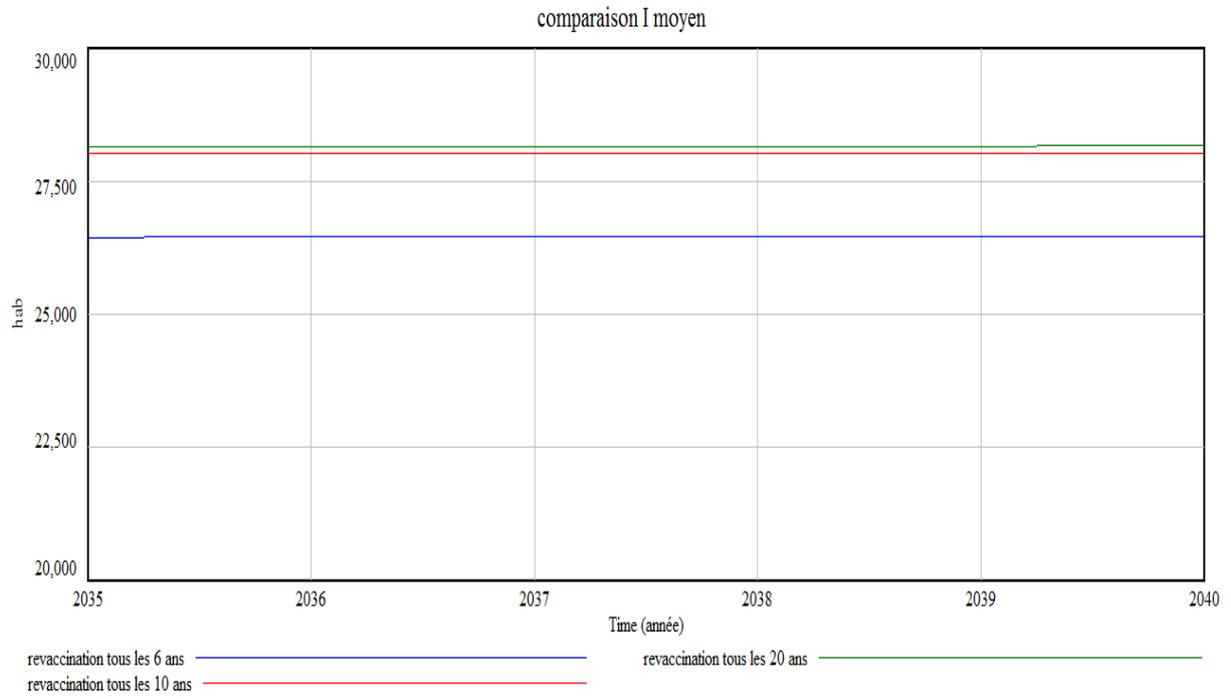
Annexe 8



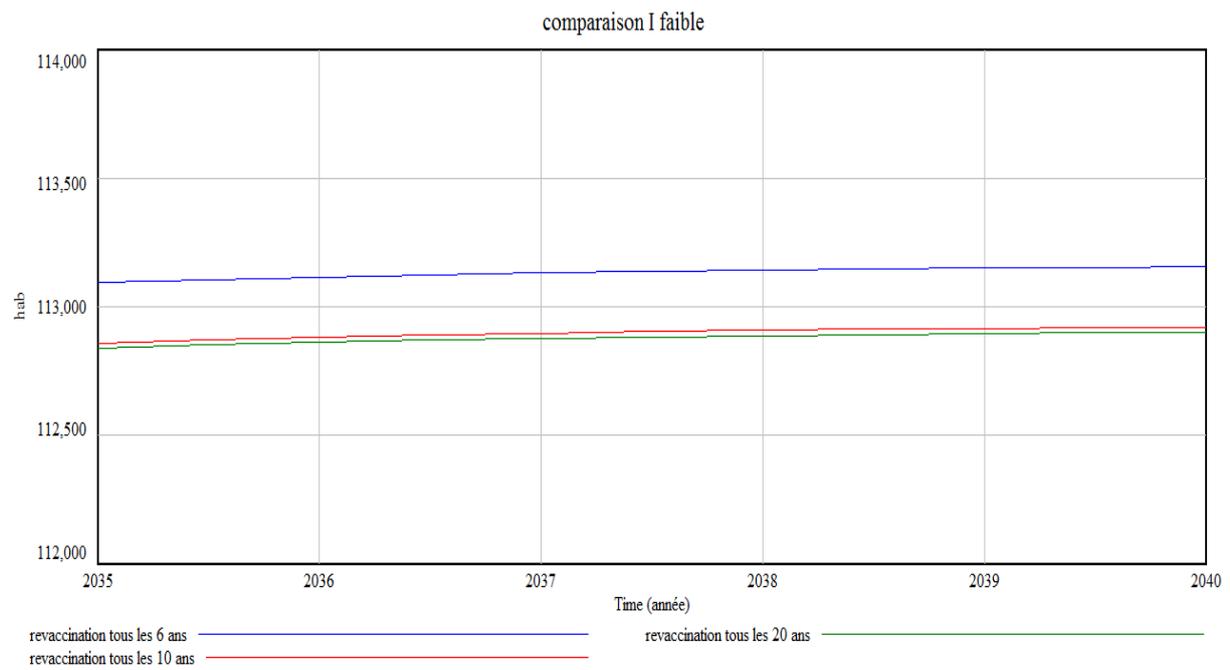
Annexe 9



Annexe 10



Annexe 11



Bibliographie

1. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JMM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis Disease Burden in the Household: How to Protect Young Infants. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2010;50(10):1339-45.
2. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Annales de l'Institut Pasteur*; 1906.
3. Baron S, Grimprel E, Tirard V. Guide Coqueluche, Recommandations lors de cas groupés [Internet]. [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/publications/guides/renacoq/page.html>
4. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003257.pub5>
5. Barlow RS, Reynolds LE, Cieslak PR, Sullivan AD. Vaccinated Children and Adolescents With Pertussis Infections Experience Reduced Illness Severity and Duration, Oregon, 2010-2012. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2014;58(11):1523-9.
6. Hutchins SS, Cochi SL, Brink EW, Patriarca PA, Wassilak SG, Rovira EZ, et al. Current epidemiology of pertussis in the United States. *Tokai J Exp Clin Med*. 1988;13 Suppl:103-9.
7. Relevé épidémiologique hebdomadaires WHO - août 2015 consultable sur [<http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>]
8. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(7):557-570.
9. Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):471-474.
10. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination: *Pediatr Infect Dis J*. mai 2005;24(Supplement):S58-61.
11. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(4):348.
12. Roush SW, Murphy TV, Group V-PDTW, others. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *Jama*. 2007;298(18):2155-2163.

13. Guide de Vaccinations 2012 [cité 17 avr 2016]. Disponible sur:
http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf
14. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012 — The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 30 août 2012;367. Disponible sur:
<http://www.nejm.org.rproxy.sc.univ-paris-diderot.fr/doi/pdf/10.1056/NEJMp1209051>
15. Fonteneau L, Collet M, Vilain A, Herbet J, Levy-Bruhl D. Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24ème mois France, 2004-2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2010;31-32.
16. Warfel JM, Edwards KM. Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity. *Curr Opin Immunol.* août 2015;35:48-54.
17. Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche [Internet]. 2014 juill [cité 24 avr 2016]. Disponible sur:
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20140710_conduitenircas_coqueluche.pdf
18. Données WHO 2014 [Internet]. [cité 1 mai 2016]. Disponible sur:
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FIN_AL4_web.pdf
19. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association Between Vaccine Refusal and Vaccine-Preventable Diseases in the United States: A Review of Measles and Pertussis. *JAMA.* 15 mars 2016;315(11):1149.
20. Données INVS coqueluche 1996-2013 [Internet]. [cité 1 mai 2016]. Disponible sur:
http://www.invs.sante.fr/content/download/31035/158002/version/6/file/Tableau_cas_coqueluche_1996-2013.pdf
21. de la Santé DG. Rapport du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. Paris Ministère Solidar Santé F Amille. 2005;
22. Gaudelus J. Coqueluche: renforcer la prévention par la vaccination. *Rev Prat Médecine Générale.* 2010;24(845):561-2.
23. Aslanabadi A, Ghabili K, Shad K, Khalili M, Sajadi MM. Emergence of whooping cough: notes from three early epidemics in Persia. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1480-1484.
24. Guiso N. Bordetella pertussis and Pertussis Vaccines. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2009;49(10):1565-9.
25. Luttinger P. The epidemiology of Pertussis. *Am J Child.* 1916;(12):290-315.
26. Musser JM, Hewlett EL, Peppler MS, Selander RK. Genetic diversity and relationships in populations of *Bordetella* spp. *J Bacteriol.* 1986;166(1):230-237.
27. Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol.* avr 2014;12(4):274-88.

28. Tang Y-W, Hopkins MK, Kolbert CP, Hartley PA, Severance PJ, Persing DH. *Bordetella holmesii*-like organisms associated with septicemia, endocarditis, and respiratory failure. *Clin Infect Dis*. 1998;26(2):389–392.
29. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, Amin MF, Steigerwalt AG, O'Connor SP, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J Clin Microbiol*. 1995;33(1):1–7.
30. Yih WK, Silva EA, Ida J, Harrington N, Lett SM, George H. *Bordetella holmesii*-like organisms isolated from Massachusetts patients with pertussis-like symptoms. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(3):441.
31. Hu Y, Liu Q. Clinical analysis of 247 children with whooping cough and the risk factors of severe cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*. sept 2015;53(9):684-9.
32. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):151–157.
33. Gilberg S, Njamkepo E, Du Châtelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis*. 2002;186(3):415–418.
34. 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. *Euro Surveill*. 2011;16(5):19783.
35. Von König CW, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(12):744–750.
36. Schmitt HJ. Efficacy of a three-component acellular pertussis vaccine (DTaP) in early childhood after household exposure to « typical » (WHO-defined) pertussis. *Dev Biol Stand*. 1997;89:67-9.
37. Storsaeter J, Gustafsson L. Absolute efficacy of acellular pertussis vaccines in household settings. *Dev Biol Stand*. 1997;89:153-9.
38. Warfel JM, Beren J, Merkel TJ. Airborne Transmission of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis*. 15 sept 2012;206(6):902-6.
39. Rodman AC, Bradford WL, Berry GP. An Epidemiological Study of an Outbreak of Pertussis in a Public School*. *Am J Public Health Nations Health*. 1946;36(10):1156–1162.
40. Culotta CE, Dominick D, Harrison ER. Epidemiologic studies in whooping cough. *Yale J Biol Med*. 1938;10(5):473.
41. Karsenty J-Y, Roure C, Dore G. Le point sur la coqueluche en France. *Bull Epidémiologique Hebd*. 1990;(19):81-2.

42. Kotob SI, Hausman SZ, Burns DL. Localization of the promoter for the *ptl* genes of *Bordetella pertussis*, which encode proteins essential for secretion of pertussis toxin. *Infect Immun.* août 1995;63(8):3227-30.
43. Carbonetti NH. Contribution of pertussis toxin to the pathogenesis of pertussis disease: Graphical Abstract Figure. Rasko D, éditeur. *Pathog Dis.* nov 2015;73(8):ftv073.
44. Spangrude GJ, Sacchi F, Hill HR, Van Epps DE, Daynes RA. Inhibition of lymphocyte and neutrophil chemotaxis by pertussis toxin. *J Immunol Baltim Md 1950.* déc 1985;135(6):4135-43.
45. Kirimanjeswara GS, Agosto LM, Kennett MJ, Bjornstad ON, Harvill ET. Pertussis toxin inhibits neutrophil recruitment to delay antibody-mediated clearance of *Bordetella pertussis*. *J Clin Invest.* 1 déc 2005;115(12):3594-601.
46. Carbonetti NH. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Future Microbiol.* mars 2010;5(3):455-69.
47. Masin J, Osicka R, Bumba L, Sebo P. *Bordetella* adenylate cyclase toxin: a unique combination of a pore-forming moiety with a cell-invading adenylate cyclase enzyme. Frisan T, éditeur. *Pathog Dis.* nov 2015;73(8):ftv075.
48. Villarino Romero R, Bibova I, Cerny O, Vecerek B, Wald T, Benada O, et al. The *Bordetella pertussis* type III secretion system tip complex protein Bsp22 is not a protective antigen and fails to elicit serum antibody responses during infection of humans and mice. *Infect Immun.* août 2013;81(8):2761-7.
49. Hocquet D. Facteurs de virulence des bactéries. Cours de Master 1; 2007 [Internet]. [cité 3 août 2016]. Disponible sur: <http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/bibliotheque/M1-BBCM/Facteurs%20de%20virulence.pdf>
50. Herrou J, Debrie A-S, Willery E, Renaud-Mongénie G, Loch C, Mooi F, et al. Molecular Evolution of the Two-Component System BvgAS Involved in Virulence Regulation in *Bordetella*. Bereswill S, éditeur. *PLoS ONE.* 14 sept 2009;4(9):e6996.
51. Cummings CA, Bootsma HJ, Relman DA, Miller JF. Species- and Strain-Specific Control of a Complex, Flexible Regulon by *Bordetella* BvgAS. *J Bacteriol.* 1 mars 2006;188(5):1775-85.
52. Plotkin SA. Complex Correlates of Protection After Vaccination. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2013;56(10):1458-65.
53. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD004404.
54. Scanlon KM, Skerry C, Carbonetti NH. Novel therapies for the treatment of pertussis disease. Rasko D, éditeur. *Pathog Dis.* nov 2015;73(8):ftv074.
55. Baron S. Epidémiologie de la coqueluche en France. *Med Mal Infect.* 2001;12-9.
56. Simondon F, Guiso N. Epidémiologie de la coqueluche dans le monde. *Med Mal Infect.* 2001;

57. Lima M, Estay SA, Fuentes R, Rubilar P, Broutin H, Chowell-Puente G. Whooping cough dynamics in Chile (1932–2010): disease temporal fluctuations across a north-south gradient. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2015 [cité 6 juin 2016];15(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/590>
58. Baron S. Epidémiologie de la coqueluche dans les pays industrialisés. *Cahiers santé*. 1994;195-200.
59. Wortis N, Strebel P. Pertussis deaths: Report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. mai 1996 [cité 6 juin 2016]; Disponible sur: <http://hinarilogin.research4life.org/uniqueSIGpediatrics.aappublications.org/uniqueSIG0/content/pediatrics/97/5/607.full.pdf?download=true>
60. OMS. Vaccin anticoquelucheux. Note d'information de l'OMS. Relevé Épidémiologique Hebd. 4(80):29-40.
61. Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. *Clin Microbiol Rev*. avr 2005;18(2):326-82.
62. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2005;24(5 Suppl):S10-18.
63. Bonmarin I, Laurent E, Guiso N, Njamkepo E, others. Renacoq: surveillance de la coqueluche al'hôpital en 2002. *BEH*. 2006;17:113–5.
64. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *The Lancet*. 2006;367(9526):1926–1936.
65. Floret D, Group de pathologie infectieuse pédiatrique, Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique. [Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. sept 2001;8 Suppl 4:705s-711s.
66. McDonald SA, Teunis P, van der Maas N, de Greeff S, de Melker H, Kretzschmar ME. An evidence synthesis approach to estimating the incidence of symptomatic pertussis infection in the Netherlands, 2005–2011. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2015 [cité 21 sept 2016];15(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/588>
67. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):22.
68. Rendi-Wagner P, Tobias J, Moerman L, Goren S, Bassal R, Green M, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel--Estimate of incidence of infection. *Vaccine*. 26 avr 2010;28(19):3285-90.
69. Grimpel E. La coqueluche en pratique en 2006. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. oct 2006;46(6):548-51.
70. Masseria C, Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006–2010. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2015 [cité 21 sept 2016];15(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/534>

71. Schellekens J, von König C-HW, Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J.* mai 2005;24(5 Suppl):S19-24.
72. Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker CJ. Pertussis immunization in a high-risk postpartum population. *Vaccine.* sept 2009;27(41):5599-602.
73. Urwyler P, Heininger U. Protecting newborns from pertussis—the challenge of complete cocooning. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1.
74. Zlamy M. Rediscovering Pertussis. *Front Pediatr* [Internet]. 8 juin 2016 [cité 15 août 2016];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2016.00052/abstract>
75. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J.* nov 2004;23(11):985-9.
76. Belchior E. Données épidémiologiques et outils diagnostiques. INVS; 2012 [Internet]. [cité 15 août 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/content/download/42651/193100/version/1/file/Belchior_SMC_pediatrie.pdf
77. Baratin D, Del Signore C, Thierry J, Caulin E, Jacquard A-C, Vanhems P. Pertussis vaccination coverage among adults in the Lyon area. *Médecine Mal Infect.* août 2014;44(8):366-73.
78. de La Rocque F, Grimprel E, Gaudelus J, Lécuyer A, Wollner C, Leroux M-C, et al. Enquête sur le statut vaccinal des parents de jeunes nourrissons. *Arch Pédiatrie.* 2007;14(12):1472–1476.
79. Torregrosa Evaluation d'un protocole visant à améliorer la couverture vaccinale dans une maternité. Paris VII; 2014 [Internet]. [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5026_TORREGROSA_These_Coqueluche.pdf
80. Leboucher B, Sentilhes L, Abbou F, Henry E, Grimprel E, Descamps P. Impact of postpartum information about pertussis booster to parents in a university maternity hospital. *Vaccine.* août 2012;30(37):5472-81.
81. Durand C, Flament E. Vaccination des parents contre la coqueluche: proposition et évaluation de 2 pratiques professionnelles en maternité. *Arch Pédiatrie.* 2011;18(4):362–369.
82. Cohen R, Gaudelus J, Denis F, Stahl J-P, Chevaillier O, Pujol P, et al. Pertussis vaccination coverage among French parents of infants after 10 years of cocoon strategy. *Médecine Mal Infect.* juin 2016;46(4):188-93.
83. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2015;34(1):22-6.

84. Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Martí M. Cost–benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*. mai 2015;33(19):2213-20.
85. GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf [Internet]. [cité 20 août 2016]. Disponible sur:
http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_coqueluche.pdf
86. Guiso N. Pertussis vaccination and whooping cough: and now what? *Expert Rev Vaccines*. oct 2014;13(10):1163-5.
87. calendrier vaccinal 2016 [Internet]. [cité 21 août 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf
88. Safarchi A, Octavia S, Luu LDW, Tay CY, Sintchenko V, Wood N, et al. Pertactin negative *Bordetella pertussis* demonstrates higher fitness under vaccine selection pressure in a mixed infection model. *Vaccine*. 17 nov 2015;33(46):6277-81.
89. Petersen RF, Dalby T, Dragsted DM, Mooi F, Lambertsen L. Temporal Trends in *Bordetella pertussis* Populations, Denmark, 1949–2010. *Emerg Infect Dis* [Internet]. mai 2012 [cité 26 mars 2016];18(5). Disponible sur:
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/5/11-0812_article.htm
90. Octavia S, Sintchenko V, Gilbert GL, Lawrence A, Keil AD, Hogg G, et al. Newly Emerging Clones of *Bordetella pertussis* Carrying prn2 and ptxP3 Alleles Implicated in Australian Pertussis Epidemic in 2008-2010. *J Infect Dis*. 15 avr 2012;205(8):1220-4.
91. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-Negative *Bordetella pertussis* Strains: Evidence for a Possible Selective Advantage. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2015;60(2):223-7.
92. Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, et al. Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *PEDIATRICS*. 1 mai 2016;137(5):e20153973-e20153973.
93. Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3 Suppl):526-8.
94. Bouchez V, Brun D, Cantinelli T, Dore G, Njamkepo E, Guiso N. First report and detailed characterization of *B. pertussis* isolates not expressing pertussis toxin or pertactin. *Vaccine*. oct 2009;27(43):6034-41.
95. Batteux F. Immunité vaccinale cours de DESC; 2014 [Internet]. [cité 26 août 2016]. Disponible sur:
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf
96. McGirr A, Fisman DN. Duration of Pertussis Immunity After DTaP Immunization: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 1 févr 2015;135(2):331-43.

97. Meyer CU, Zepp F, Decker M, Lee M, Chang S-J, Ward J, et al. Cellular Immunity in Adolescents and Adults following Acellular Pertussis Vaccine Administration. *Clin Vaccine Immunol.* mars 2007;14(3):288-92.
98. Warfel JM, Merkel TJ. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* oct 2014;13(10):1241-52.
99. Merkel TJ, Halperin SA. Nonhuman Primate and Human Challenge Models of Pertussis. *J Infect Dis.* 1 avr 2014;209(suppl 1):S20-3.
100. Twillert I van, Han WGH, van Els CACM. Waning and aging of cellular immunity to *B. pertussis*. *Pathog Dis.* 13 sept 2015;ftv071.
101. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA.* 1 août 2012;308(5):454-6.
102. Rapport sur la politique vaccinale. Sénat; 2014 [Internet]. [cité 15 mai 2016]. Disponible sur:
https://www.mesvaccins.net/textes/RAPPORT_POLITIQUE_VACCINALE_SENAT.pdf
102. Hethcote HW. Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adult booster vaccinations. 1999
104. Hethcote HW, Horby P, McIntyre P. Using computer simulations to compare pertussis vaccination strategies in Australia. *Vaccine.* juin 2004;22(17-18):2181-91.
105. Insee - Bases de données - BDM - Démographie - Population moyenne de l'année - France métropolitaine [Internet]. [cité 20 juin 2016]. Disponible sur:
<http://www.bdm.insee.fr/bdm2/affichageSeries.action?idbank=000067671&codeGroupe=62>
106. Insee. Données démographiques en France. [Internet]. [cité 20 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.bdm.insee.fr/bdm2/exporterSeries.action>
107. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1555–1563.
108. Grenfell BT, Anderson RM. Pertussis in England and Wales: an investigation of transmission dynamics and control by mass vaccination. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 22 avr 1989;236(1284):213-52.
109. Coudeville L, Van Rie A, Andre P. Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. *Epidemiol Infect* [Internet]. mai 2008 [cité 5 août 2016];136(5). Disponible sur: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268807009041
110. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci.* 14 janv 2014;111(2):787-92.
111. Guiso N, Hegerle N. Other Bordetellas, lessons for and from pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* sept 2014;13(9):1125-33.

112. Edwards KM. Commentary: Is pertussis disease increasing? *Int J Epidemiol*. 1 avr 2004;33(2):365-6.
113. Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, et al. Global Population Structure and Evolution of *Bordetella pertussis* and Their Relationship with Vaccination. *mBio* [Internet]. 22 avr 2014 [cité 7 mars 2016];5(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994516/>
114. Hegerle N, Guiso N. Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. *Future Microbiol*. nov 2013;8(11):1391-403.
114. Floret D. Vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche Université Claude Bernard Lyon 1 HCSP; 2015 [Internet]. [cité 15 août 2016]. Disponible sur: http://www.ireivac.com/sites/default/files/documents/la_vaccination_de_la_femme_enceinte_contre_la_coqueluche_-_daniel_floret.pdf
116. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 7 mai 2014;311(17):1760-9.
117. Healy CM. Pertussis vaccination in pregnancy. *Hum Vaccines Immunother*. 6 juill 2016;1-10.
118. Guiso N, Lasserre A, Grimprel E, de La Rocque F, Bouhour D, Hanslik PT, et al. RAPPORT D'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE. mars [Internet]. 2009 [cité 18 sept 2016];2009(V1). Disponible sur: <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/1215.pdf>

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

VU :

Le Président de thèse

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Université Paris Diderot – Paris 7

Université Paris Diderot - Paris 7

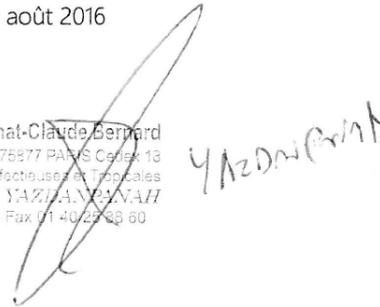
Professeur Yazdan YAZDANPANAHI

Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

Date : le 29 août 2016



HUPNVS - G.H. Bichat-Claude Bernard
46, rue Henri Huchard - 75877 PARIS Cedex 13
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Professeur Yazdan YAZDANPANAHI
Tél. 01 40 25 76 03 - Fax 01 40 25 88 60



VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



Philippe RUSZNIEWSKI

RESUME

La coqueluche est une maladie des voies respiratoires, très contagieuse, de transmission interhumaine, causée par *Bordetella pertussis*. Elle est particulièrement grave chez le nourrisson, avec une morbi-mortalité importante. Depuis l'introduction de la vaccination, sa prévalence a fortement diminué mais, depuis les années 1990, nous observons une recrudescence de cas chez les nouveau-nés non protégés par la vaccination, malgré une bonne couverture vaccinale dans le reste de la population pédiatrique.

Pour expliquer ce phénomène, nous avons réalisé une revue de la littérature. Nous avons alors mis en évidence que la population adulte et adolescente était maintenant touchée par le pathogène, constituant le réservoir et la principale source de contamination des nourrissons. Ce changement de population est multifactoriel : il y associe une perte de l'immunité post-vaccinale en une dizaine d'années, à une modification des souches bactériennes qui, n'exprimant plus la pertactin, échappent partiellement à cette immunité. Afin de diminuer ce réservoir, la stratégie du cocooning et un rappel vaccinal à l'âge de 25 ans ont été introduits, mais ces mesures sont difficiles à mettre en place et ne couvrent pas l'ensemble de la population adulte.

Nous avons modélisé plusieurs stratégies vaccinales : la comparaison des différents modèles suggère un intérêt à une revaccination régulière de la population, notamment tous les 20 ans, en même temps que le rappel DTP. Nous pensons que cette mesure ne pourra néanmoins être efficace qu'en y associant des mesures de sensibilisation de l'opinion publique et du personnel médical et paramédical, et en poursuivant le cocooning.

Mots-clés :

- coqueluche
- adulte
- cocooning
- schéma vaccinal
- perte de l'immunité
- modélisation