

Les bases immunologiques de la vaccination

4

La coqueluche



Programme élargi
de vaccination



Organisation mondiale de la santé
Genève, 1993

Les bases immunologiques de la vaccination

Module 1 : Immunologie générale

Module 2 : Diphtérie

Module 3 : Tétanos

Module 4 : Coqueluche

Module 5 : Tuberculose

Module 6 : Poliomyélite

Module 7 : Rougeole

Module 8 : Fièvre jaune

Le Programme élargi de vaccination tient à remercier ceux dont l'aide a permis la réalisation de ces modules:

Le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD)
La Fondation Rockefeller
Le Gouvernement suédois

Les bases immunologiques de la vaccination

4

La coqueluche

Dr Artur M. Galazka

Docteur en médecine

Programme élargi de vaccination



Programme élargi
de vaccination



Organisation mondiale de la santé
Genève, 1993

© Organisation mondiale de la santé 1993

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui en possède néanmoins tous les droits. Ce document peut toutefois être utilisé, résumé, reproduit et traduit librement, en totalité ou en partie, sauf à des fins commerciales.

Les vues exprimées dans ces documents sont sous la responsabilité de leurs seuls auteurs.

Table des matières

1. Les antigènes de Bordetella pertussis	1
1.1 La toxine coquelucheuse	1
1.2 L'adénylate cyclase	1
1.3 L'endotoxine lipopolysaccharidique et les autres toxines	2
1.4 L'hémagglutinine filamenteuse	2
1.5 Les agglutinogènes	2
1.6 Les autres antigènes	2
2. Antigènes dans les vaccins coquelucheux entiers inactivés	2
3. Méthodes de mesure de la réponse anticorps	3
3.1 Test d'agglutination bactérienne	3
3.2 Test immunoenzymatique: ELISA	3
3.3 Test de neutralisation in vitro	4
3.4 Techniques peu employées	4
4. Production d'anticorps après stimulation naturelle	4
4.1 Passage transplacentaire des anticorps	4
4.2 Etablissement de l'immunité naturelle	5
5. Production des anticorps après la vaccination avec le vaccin entier inactivé	7
5.1 Réponse au vaccin	7
5.2 Variations de la réponse anticorps aux différents vaccins entiers inactivés	7
5.3 Age recommandé pour le début de la vaccination	8
5.4 Nombre de doses et intervalle entre les injections	8
5.5 Durée de l'immunité après différents schémas de vaccination	9

6. Nécessité d'une vérification de l'efficacité du vaccin coquelucheux	12
7. Caractéristiques immunologiques du vaccin entier inactivé	12
7.1 Nature du vaccin coquelucheux acellulaire	12
7.2 Emploi du vaccin acellulaire	15
7.3 Réponse anticorps au vaccin acellulaire	15
7.4 Avenir du vaccin acellulaire?	16
8. Conséquences pour les programmes de vaccination	17
Abréviations	17
Références.....	17

Préface

Cette collection de modules sur les bases immunologiques de la vaccination résulte de l'expérience des personnes impliquées dans le Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS. Le PEV a été mis en place en 1974, pour élargir les services de vaccination à d'autres maladies que la variole, et surtout pour les rendre accessibles aux enfants des pays en développement.

Six maladies évitables par la vaccination ont été incluses dès le début dans le PEV : la diphtérie, la rougeole, la coqueluche, la poliomyélite, le tétanos et la tuberculose. Pour protéger les nouveau-nés contre le tétanos néonatal, l'anatoxine tétanique est administrée aux mères durant leur grossesse, ou aux femmes en âge de procréer.

Deux autres maladies évitables par la vaccination auront été rajoutées au PEV au cours des années 1990. L'Assemblée mondiale de la santé s'est fixé l'objectif d'inclure le vaccin contre la fièvre jaune dans le PEV avant 1993, dans les pays exposés à cette maladie. Le vaccin contre l'hépatite B est rajouté progressivement, avec la date butoir de 1997 pour son incorporation aux programmes de vaccination de tous les pays.

La liste des modules de cette collection figure en deuxième de couverture. Ces ouvrages ont été conçus pour fournir les bases immunologiques des stratégies et des schémas de vaccination recommandés par l'OMS. Ils s'adressent principalement:

- aux responsables des programmes de vaccination, dont les interrogations et les inquiétudes sont à l'origine de cette collection,
- aux consultants et conseillers en vaccinologie,
- aux universitaires chargés de l'enseignement des vaccinations et aux animateurs de séminaires,
- aux étudiants en médecine et aux étudiants des professions paramédicales, qui en bénéficieront pour leur formation de base,
- aux biologistes chargés du diagnostic ou impliqués dans la recherche sur les maladies évitables par la vaccination, et
- aux chercheurs impliqués dans la recherche fondamentale visant à améliorer les vaccins ou leur administration.

Les autres modules de cette collection ainsi que les informations sur le PEV sont disponibles auprès du Programme élargi de vaccination, Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse.

La coqueluche

1. Les antigènes de *Bordetella pertussis*

Bordetella pertussis est une bactérie pathogène aux multiples activités biologiques. La première phase de l'infection est caractérisée par l'adhérence de *B. pertussis* à l'épithélium cilié de l'appareil respiratoire. La sécrétion de toxine(s) par les microorganismes constituerait la seconde phase de l'infection. Les récentes études immunochimiques de *B. pertussis* ont permis l'isolement et la caractérisation de nombreuses substances biologiques actives. Celles-ci sont essentielles à la compréhension de la pathogénie de la coqueluche et à l'identification des déterminants de l'immunité après la maladie ou la vaccination. Ces connaissances ont contribué au développement de vaccins anticoquelucheux acellulaires et à l'amélioration du diagnostic sérologique de la coqueluche.

1.1 La toxine coquelucheuse

La toxine coquelucheuse (TC) est la principale toxine de *B. pertussis*. Elle possède diverses activités biologiques et en tant que telle on la désigne également sous les termes suivants : facteur de lymphocytose (FL), facteur sensibilisant à l'histamine (FSH) et protéine activant les filots de Langerhans (PAI). Au cours de cette revue, on emploiera le terme TC. La TC est une toxine de type A-B composée de deux sous-unités principales: une sous-unité A (ou S1) ayant une activité enzymatique et une partie oligomérique B qui se lie aux récepteurs des cellules cibles (Figure 1). L'oligomère B est constitué des sous-unités S2 à S5. Ce fragment B n'est pas toxique mais est indispensable à l'adhérence de la toxine aux cellules et permet à la sous-unité enzymatique S1 d'atteindre son site d'action dans la cellule cible.

Cette puissante toxine a de nombreux effets biologiques *in vitro* et *in vivo*. La plupart des symptômes systémiques de la maladie seraient liés à sa production (Pittman 1979). Elle induit la formation d'anticorps, également appelés antitoxines, qui seraient responsables d'une immunité durable envers la coqueluche. Il est possible de transformer la TC en une anatoxine coquelucheuse non toxique mais immunogène.

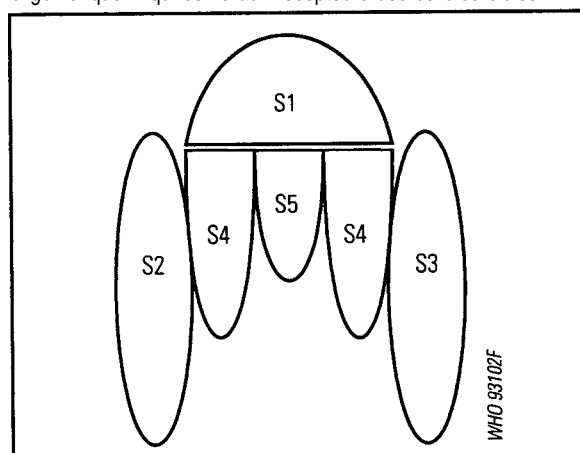
1.2 L'adénylate cyclase

La seconde toxine de *B. pertussis*, l'adénylate cyclase (AC), est une enzyme sécrétée à de fortes concentrations dans l'espace extracytoplasmique. Elle pénètre dans de nombreuses cellules de mammifères et peut inhiber, probablement en synergie avec la TC, les fonctions bactéricides des neutrophiles, des monocytes et des cellules tueuses (Thomas *et al.* 1989). L'effet direct de cette enzyme sur l'appareil respiratoire et son action sur les défenses de l'hôte pourraient expliquer sa contribution aux symptômes cliniques de la coqueluche (Hewlett 1990). La production d'AC au cours de cette maladie chez l'homme, entraîne l'apparition de forts titres d'anticorps anti-AC qui peuvent persister au cours de la vie adulte. Ces anticorps sont également produits après la vaccination mais à des taux plus faibles (Farfel *et al.*, 1990).

1.3 L'endotoxine lipopolysaccharidique et les autres toxines

B. pertussis possède aussi une endotoxine lipopolysaccharidique (LPS, commun aux bactéries gram-négatif), une toxine dermonécrotique thermolabile (TDT) et une cytotoxine trachéale

Figure 1. Structure schématique de la toxine coquelucheuse. La sous-unité protéique S1 porte l'activité enzymatique de la toxine. Les sous-unités S2-S5 constituent la partie oligomérique B qui se lie aux récepteurs des cellules cibles.



(CTT). Celles-ci présentent une toxicité dans les cellules en culture et chez les animaux de laboratoire. Mais on ne pense pas qu'elles puissent être considérées comme des antigènes protecteurs. Le LPS est responsable des effets nocifs observés chez l'enfant lors de la vaccination coquelucheuse. Il a des propriétés antigéniques non protectrices. La fréquence des réponses fébriles à la vaccination est associée de façon statistiquement significative à la quantité de LPS contenue dans le vaccin coquelucheux entier inactivé (suspension de bacilles inactivés) (Baraff et al. 1986).

1.4 L'hémagglutinine filamenteuse

L'hémagglutinine filamenteuse (HAF) est une protéine de surface de haut poids moléculaire. Au départ, elle fut associée par erreur aux fimbriae bactériens ; on sait aujourd'hui que c'est un constituant de l'enveloppe cellulaire. L'HAF est un antigène non toxique qui joue probablement un rôle dans la phase précoce de l'infection, la colonisation, en intervenant au niveau de l'adhérence de *B. pertussis* à l'épithélium cilié de l'appareil respiratoire supérieur. Les anticorps anti-HAF confèrent une immunité de courte durée.

1.5 Les agglutinogènes

De nombreux auteurs pensent que les agglutinogènes spécifiques du sérotype (AGG) sont des constituants de la surface cellulaire qui jouent un rôle important dans l'immunité envers la maladie car ils permettent l'adhérence à la muqueuse respiratoire. Actuellement, on définit trois agglutinogènes majeurs: AGG1, 2 et 3 (dans la nature ils sont sous forme associée 1-2, 1-2-3 et 1-3) ; les AGG4, 5 et 6, s'ils existent, sont probablement des antigènes mineurs (Robinson et al. 1985). Dans la mesure où les AGG1, 2 et 3 semblent contribuer à l'efficacité du vaccin coquelucheux entier inactivé, l'OMS exige la vérification de leur présence dans celui-ci (WHO 1990). La plupart des producteurs de vaccin utilisent plusieurs souches de *B. pertussis* afin d'assurer la présence de ces trois agglutinogènes (Kudelski et al. 1978); cependant certains préparent leur vaccin à partir d'une seule souche (Huovila et al. 1982). Les agglutinogènes entraînent la formation d'anticorps, appelés agglutinines, car elles provoquent l'agglutination des bactéries. Chez l'homme, la protection clinique est associée à la présence de titres élevés de ces anticorps sériques, bien que la relation entre immunité et présence d'agglutinines ne soit pas toujours claire.

1.6 Les autres antigènes

Il semble que la réponse immunitaire à des antigènes autres que TC, HAF, AC et AGG contri-

bue à l'établissement de l'immunité après l'infection ou la vaccination. Certaines protéines d'enveloppe de *B. pertussis* sont exposées à la surface de la bactérie et par conséquent facilement accessibles au système de défense immunitaire de l'hôte. Quelques unes de ces protéines pourraient avoir des fonctions essentielles, soit en intervenant dans les mécanismes d'adhésion, soit en facilitant les échanges de métabolites avec l'environnement. Des anticorps dirigés contre plusieurs protéines d'enveloppe apparaissent après la maladie ou la vaccination avec un vaccin entier inactivé (Arciniega et al. 1991). On s'intéresse actuellement à une nouvelle protéine de la membrane externe de poids moléculaire 69 kd (Shahin et al. 1990). Son rôle dans la pathogénie de la maladie n'est pas encore élucidé. Il faut approfondir l'étude de la réponse immunitaire vis à vis des différents antigènes présents dans une préparation de protéines d'enveloppe, afin de déterminer leur rôle dans l'immunité envers la coqueluche.

L'absence d'un modèle animal présentant les symptômes de la coqueluche humaine limite la compréhension du rôle des constituants bactériens dans la pathogénie et l'immunité envers cette maladie.

2. Antigènes dans les vaccins coquelucheux entiers inactivés

Les vaccins entiers inactivés contiennent les antigènes TC, AC, LPS, HAF et AGG. Dans ces vaccins, la quantité de LPS varie de 0,9 à 2,8 µg/ml et se trouve généralement sous forme libre (non associée à la cellule). Durant le stockage du vaccin, le LPS est rapidement libéré: 35% à 50% durant les premières semaines, et 5 à 6 mois plus tard 60% à 80% du LPS est sous forme libre (Ibsen et al. 1988).

Les concentrations de HAF et de TC varient énormément selon les vaccins entiers inactivés. Les quantités de HAF se situent entre 0 et 1,6µg par dose et la quantité totale de TC varie de 0,02 à 0,68µg par dose (Ashwort et al. 1983, Bernier 1982). Une dose de vaccin coquelucheux Wellcome contient 4,7µg d'AGG2 (Ashwort et al. 1983).

Ces quantités d'antigènes sont faibles en comparaison des concentrations en anatoxines tétaniques et diphtériques d'une dose de vaccin DTC. La pureté de ces anatoxines est d'environ 1500 Lf/mg d'azote protéique. Une dose de DTC contient 20 Lf d'anatoxine diphtérique et 10 Lf d'anatoxine tétanique. Ces taux correspondent à 80 µg d'antigène diphtérique et 40 µg d'antigène tétanique.

3. Méthodes de mesure de la réponse anticorps

Le vaccin coquelucheux entier inactivé est utilisé avec succès depuis plusieurs décennies. Cependant, il n'existe pas de technique fiable permettant d'évaluer l'immunité envers la coqueluche. Des tests sérologiques permettent le diagnostic, mais aucun ne semble suffisamment sensible et spécifique pour mesurer cette réponse immunitaire. Les résultats du test d'agglutination bactérienne, employé pendant de nombreuses années, ne traduisent pas nécessairement le statut immunitaire. On développe de nouvelles méthodes pour doser les anticorps produits contre des antigènes bien définis de *B. pertussis* après la maladie ou la vaccination. Leur utilité dans l'évaluation de l'immunité n'est pas encore prouvée.

3.1 Test d'agglutination bactérienne

Le test d'agglutination bactérienne (AB) a constitué la première technique de mesure des anticorps anticoquelucheux et c'est encore la plus fréquemment utilisée. Le test se fonde sur une méthode simple, qui permet de mesurer les anticorps induits par les agglutinogènes des formes immunogènes de *B. pertussis* dites de phase I, c'est à dire les formes encapsulées de la bactérie fraîchement isolées. En culture, les passages successifs peuvent sélectionner des variants de *B. pertussis* ayant perdu leur immunogénicité; ce sont des microorganismes de phase II, III ou IV. Seules des bactéries en phase I permettent la transmission de la maladie et la production de vaccins efficaces. Les études de Miller et al. (1943) et de Sako (1947) ont montré une certaine corrélation entre les titres d'agglutinines et le niveau d'immunité; les enfants vaccinés possédant des titres d'agglutinines à 1:320 (déterminés par la méthode macroscopique) étaient protégés contre la coqueluche lors d'expositions familiales. Ces observations n'ont pas été confirmées ni réfutées par les récentes études. Elles restent toujours à la base des recommandations de certains auteurs qui conseillent de doser les agglutinines afin d'évaluer l'efficacité du vaccin (Fillaster & Guerin 1987, Wilkins et al. 1987).

Cependant, la vaccination coquelucheuse et/ou la maladie elle-même n'entraînent pas toujours la formation d'agglutinines qui sont parfois absentes chez des personnes pourtant protégées contre la coqueluche. L'un des vaccins utilisé durant les années 1950, lors de l'essai du " Medical Research Council " (l'antigène Pillemer constitué de bactéries désintégrées par sonification - voir partie 7) a assuré une forte protection aux enfants malgré sa faible capacité à induire la production d'agglutinines chez l'enfant et la souris (MRC

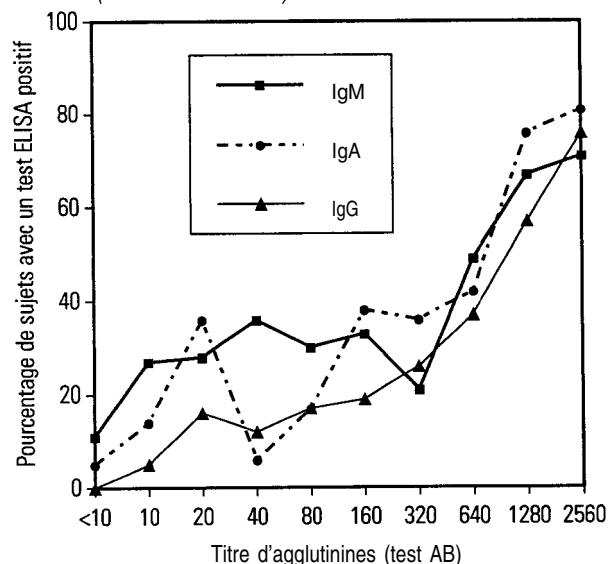
1959). Les agglutinines ainsi dosées ne semblent pas correspondre à des anticorps protecteurs mais leur dosage permet d'évaluer le degré de protection du vaccin.

Le test AB a le désavantage d'être peu sensible et de ne pas avoir été standardisé. Les résultats obtenus dépendent des souches bactériennes utilisées en tant qu'agglutinogènes (Blumberg et al. 1992). Les anticorps déterminés par ce test sont corrélés avec les taux d'IgG et d'IgA déterminés par ELISA. Cette corrélation est meilleure lorsque les titres d'agglutinines mesurés par le test AB sont supérieurs à 1:320 (Figure 2).

3.2 Test immunoenzymatique: ELISA

Le test ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) repose sur l'utilisation des antigènes protéiques purifiés de *B. pertussis* (HAF, TC ou AGG) pour estimer les réponses sériques IgG, IgM et IgA après la maladie ou la vaccination (Ashwort et al. 1983, Baraff et al. 1984, Burstyn et al. 1983, Granstrom et al. 1982, 1988, Mertsola et al. 1983, Stroffolini et al. 1989, Thomas et al. 1989b, Zackrisson et al. 1990). L'ELISA est sensible, spécifique, relativement peu coûteux et ne nécessite qu'une faible quantité de sérum. Cependant, la précision de ce test dépend de la pureté des antigènes utilisés. Lorsqu'on utilise des préparations antigéniques complexes (bactéries entières ou désintégrées, extrait bactérien), il n'est pas possible d'identifier les antigènes particuliers contre lesquels la réponse immunitaire est dirigée (Thomas et al. 1989a).

Figure 2. Comparaison des tests AB et ELISA pour la détermination des anticorps sériques anticoquelucheux chez l'humain (Mertsola et al. 1983)



3.3 Test de neutralisation *in vitro*

Le test de neutralisation (TN) *in vitro* est réalisé sur une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO pour "chinese hamster ovary") en microplaque. La TC induit un effet cytopathogène typique conduisant à une aggrégation des cellules en culture. Une petite quantité de TC (environ 1 ng) permet cette aggrégation des cellules CHO. Le TN *in vitro*, fondé sur cette propriété permet le dosage des anticorps neutralisant la TC (Gillenius *et al.* 1985, Granstrom *et al.* 1985). Le TN est long, nécessite du matériel de culture cellulaire et la lecture des résultats varie en fonction de l'observateur. De plus, dans le cadre du diagnostic de la coqueluche, ce test est moins sensible que la détermination par ELISA de la réponse IgG à la TC. Enfin, tous les patients ne développent pas des anticorps neutralisants détectables, lors d'une coqueluche confirmée par un diagnostic clinique et bactériologique (Granstrom *et al.* 1988).

3.4 Techniques peu employées

D'autres techniques permettent de mesurer la réponse anticorps à la coqueluche, mais elles sont peu employées. Il s'agit des techniques suivantes :

- Protection passive de la souris contre l'infection par *B. pertussis* grâce aux anticorps sériques. Cette méthode onéreuse nécessite des souris et elle est peu reproductible.

- Une technique d'immunoblot dans laquelle les antigènes, séparés dans un premier temps par électrophorèse, réagissent avec les anticorps sériques pour former des complexes antigène-anticorps qui seront eux mêmes reconnus par des anticorps marqués à l'iode 125 dirigés contre les immunoglobulines humaines et détectés par autoradiographie (Thomas *et al.* 1989a).
- Hémagglutination indirecte, réaction bactéricide, immunodiffusion et fixation du complément (voir la revue Onorato & Wassilak 1987).

4. Production d'anticorps après stimulation naturelle

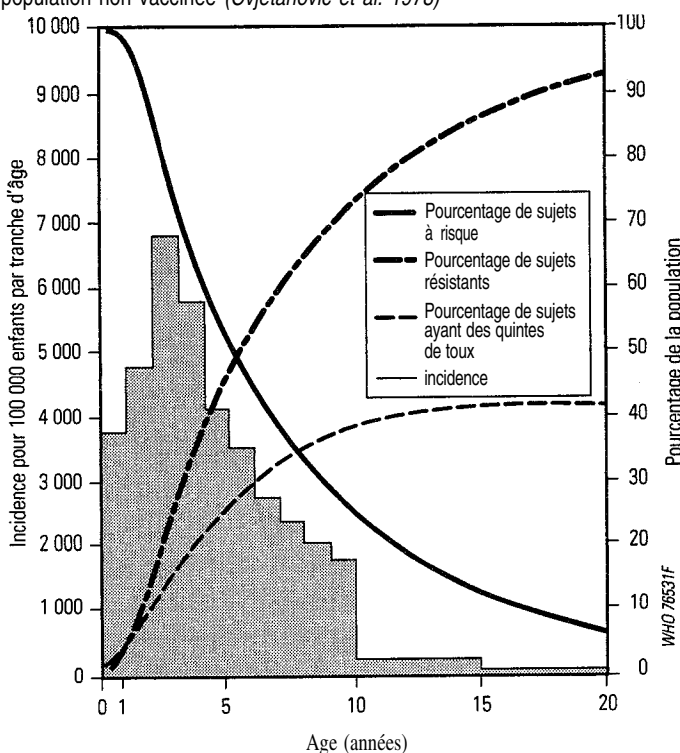
L'évolution naturelle de la maladie dans une communauté dépend de la proportion en fonction de l'âge, des personnes susceptibles d'avoir la coqueluche ou d'y résister (Figure 3). Bien qu'on n'ait pas pu démontrer clairement le rôle d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes de *B. pertussis* dans l'immunité envers la maladie, leur prévalence à différents âges peut constituer un bon indice de l'exposition aux antigènes de *B. pertussis*.

4.1 Passage transplacentaire des anticorps

Les nouveau-nés acquièrent passivement les anticorps maternels. En effet, des IgG dirigées contre les antigènes HAF, TC, AGG2 et AGG3 ont été détectées dans le sérum de cordon ou dans le sérum d'enfants en bonne santé avant la première injection de vaccin DTC. Ces anticorps seraient des IgG maternelles acquises par voie transplacentaire (Baraff *et al.* 1984, Granstrom *et al.* 1982, Thomas *et al.* 1989b, Van Savage *et al.* 1990). Chez le jeune enfant, les taux d'IgG contre la TC et l'HAF sont comparables à ceux de sa mère (Van Savage *et al.* 1990). Quelques années auparavant, on avait essayé de vacciner les mères afin de protéger leurs nouveau-nés. Elles avaient été vaccinées avec 6 doses de vaccin coquelucheux non adsorbé, correspondant à une dose totale de 150 millions de bacilles de la coqueluche. La plupart des nouveau-nés avaient des titres d'agglutinines et des taux d'anticorps estimés protecteurs chez la souris, identiques ou supérieurs à ceux de leurs mères (Cohen & Scadron 1943). Dans la majorité de ces études réalisées avec le vaccin non adsorbé, la dose totale, en terme de volume et de nombre de bactéries, était forte par rapport aux standards actuels.

Seulement 5% des enfants ont des IgA anticoquelucheuses (Thomas *et al.* 1989b) et on ne détecte pas d'IgM dans le sang de cordon (Baraff *et al.* 1984).

Figure 3. Simulation du profil épidémiologique de la coqueluche dans une population non vaccinée (Cvjetanovic *et al.* 1978)



On a détecté différentes concentrations d'agglutinines anticoquelucheuses dans le sang de cordon. Ainsi, leur titre variait de 1:30 à 1:50 à Los Angeles (Etats-Unis) (Baraff et al. 1984). En Pologne, on a montré que 30% des nouveau-nés possédaient des agglutinines, mais à de faibles taux, avec un titre moyen de 1:4 (Adonajlo et al. 1971).

Bien qu'il semble exister un passage transplacentaire de quelques anticorps anticoquelucheux maternels, les enfants ne semblent pas protégés contre cette maladie durant les premiers mois de leur vie. Il existe de nombreuses informations concernant la susceptibilité des jeunes enfants à la coqueluche qui représente une menace pour leur vie. L'incidence de cette maladie est très forte durant les six premiers mois de la vie (Figure 4) et contraste avec la faible incidence de la rougeole liée à l'acquisition passive des anticorps maternels contre celle-ci.

Au Nigeria et aux Etats-Unis, on a mis en évidence des anticorps anticoquelucheux dans des échantillons de lait maternel. Les concentrations d'IgG anti-coquelucheuses étaient plus importantes dans le sérum maternel que dans le lait maternel. En revanche les titres d'IgA anticoquelucheuses (de même que les IgA dirigées contre *Hemophilus influenzae type b*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*) sont plus élevés dans le lait maternel que dans le sérum de la mère ou de l'enfant (Kassim et al. 1989). En Indonésie, 87% des échantillons de colostrum analysés contenaient au moins un des anticorps anticoquelucheux - agglutinines, anti-TC ou anti-HAF. Des souris soumises à un aérosol de *B. pertussis* sont protégées par le colostrum contenant les anticorps anti-TC

ou les agglutinines, tandis que le colostrum contenant seulement des anti-HAF n'assure qu'une faible protection (Oda et al. 1985). On ne sait pas si la présence dans le lait de ces anticorps anticoquelucheux est liée à une immunité plus élevée chez l'enfant.

4.2 Etablissement de l'immunité naturelle

Les taux d'anticorps acquis passivement chutent après quelques mois (Baraff et al. 1984, Granstrom et al. 1982, Van Savage et al. 1990). Seulement 4% des enfants âgés de 6 mois possèdent encore des anticorps anticoquelucheux neutralisants (Blennow et al. 1988). La demi-vie des agglutinines et des anticorps anti-TC et anti-HAF est respectivement d'environ 55, 36 et 40 jours (Van Savage et al. 1990).

La prévalence de ces anticorps dans les différentes tranches d'âge de la population générale dépend de la politique de vaccination et du niveau d'exposition aux bacilles circulants de la coqueluche.

Selon des études sérologiques, la proportion de personnes ayant des taux détectables d'IgG anti-TC augmente avec l'âge, et traduit ainsi le contact avec *B. pertussis*. Cette augmentation varie selon les pays. Au Cameroun, plus de 80% des enfants sont séropositifs vers l'âge de 10 ans (Stroffolini et al. 1991), tandis qu'en Nouvelle Zélande, seulement 40% des enfants ont des taux détectables d'anticorps vers l'âge de 15 ans (Lau 1989). Dans ce pays, le pourcentage de personnes ayant des IgG anticoquelucheuses détectées par ELISA augmente avec l'âge ; 16% des enfants âgés de 5 ans ont des taux d'IgG anti-TC détectables par ELISA, ce pourcentage augmente à 63% entre 40 et 49 ans puis tombe à 45% pour la tranche d'âge de 50 à 65 ans. Le fait que peu d'enfants possèdent des anticorps anticoquelucheux pose un problème car ceci traduit l'existence d'un réservoir potentiel de la maladie (Lau 1989).

En Suède, on a arrêté la vaccination coquelucheuse en 1979 et depuis plus d'une décennie l'incidence de la coqueluche est très élevée et la prévalence des anticorps chez les enfants de moins de 5 ans augmente avec l'âge. Il existe une bonne corrélation entre la présence de ces anticorps et des antécédents de coqueluche. Les anticorps anti-HAF sont plus fréquents que les anti-TC (Figure 5). Cette observation traduit soit une exposition à d'autres bactéries du genre *Bordetella* responsables de la production des anti-HAF, soit l'existence des formes inapparentes ou atypiques de l'infection par *B. pertussis* (Zackrisson et al. 1990). Selon une autre étude, seulement 25% des enfants âgés de 2 ans avaient des taux détectables par ELISA d'IgG anti-HAF, alors qu'au moins 80%

Figure 4. Incidence de la rougeole et de la coqueluche chez les enfants de 6 mois ou moins (Aaby et al. 1986, CDC 1984, EPI 1982, 1986, Morley et al. 1966, Robinson et al. 1981, Wahab et al. 1988, Zamora et al. 1962)

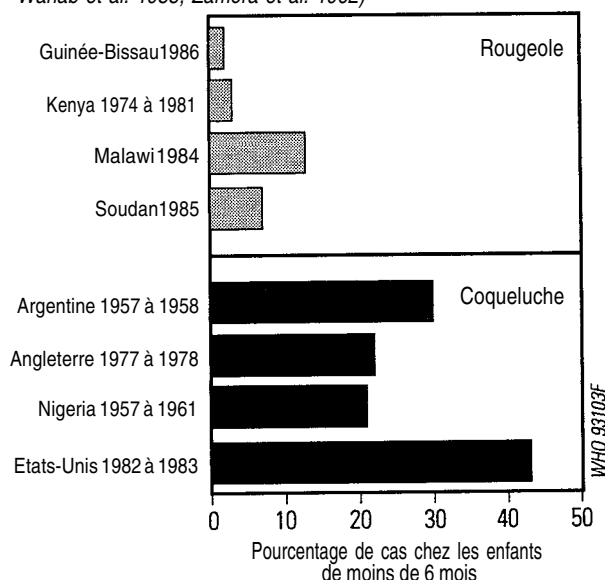
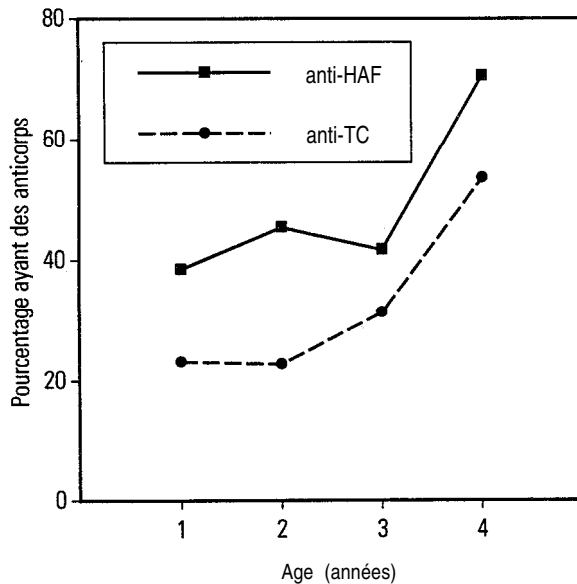


Figure 5. Pourcentage d'enfants non vaccinés possédant des anticorps anti-HAF et anti-TC, en Suède entre 1984 et 1986 (Zackrisson et al. 1990)



avaient été vaccinés durant les premiers mois de la vie avec le DTC. Les adolescents les plus âgés possédaient les titres maximum d'anticorps et 90% des jeunes adultes avaient des taux d'anticorps détectables (Granstrom et al. 1982). Ces résultats confirment ceux d'autres études réalisées avant l'époque de la vaccination indiquant qu'une forte proportion des enfants avait eu la coqueluche avant l'âge de 10 ans (Fine & Clarkson 1984).

Une enquête sérologique réalisée à Palerme en Italie, région où le niveau de protection par le vaccin DTC est très faible, montre que la forte exposition des enfants à *B. pertussis* entraîne une augmentation avec l'âge de la prévalence des IgG sériques anti-TC. La prévalence globale de ces anticorps mesurés par ELISA est de 56% ; elle est de 24% chez les enfants de 1 à 3 ans et passe à 67% entre 11 et 12 ans (Stroffolini et al. 1989).

L'étude d'échantillons de sérum collectés dans plusieurs pays, à la fin des années 1960 et au début des années 1970, a montré deux profils différents des titres d'agglutinines (Maixnerova et al. 1979). Dans un premier groupe de pays (Algérie et Yougoslavie), la fréquence des titres positifs est plus élevée chez les enfants d'âge préscolaire ou tout juste scolarisés, avec plus tard une tendance à la baisse. Dans le second groupe de pays (Afghanistan, Kenya, Mongolie et Niger), ces titres n'augmentent pas de façon significative chez le nourrisson, mais s'élèvent progressivement avec l'âge pour être fortement positifs chez les sujets plus âgés.

Dans certains pays européens, on observe avec l'âge une diminution de la prévalence des

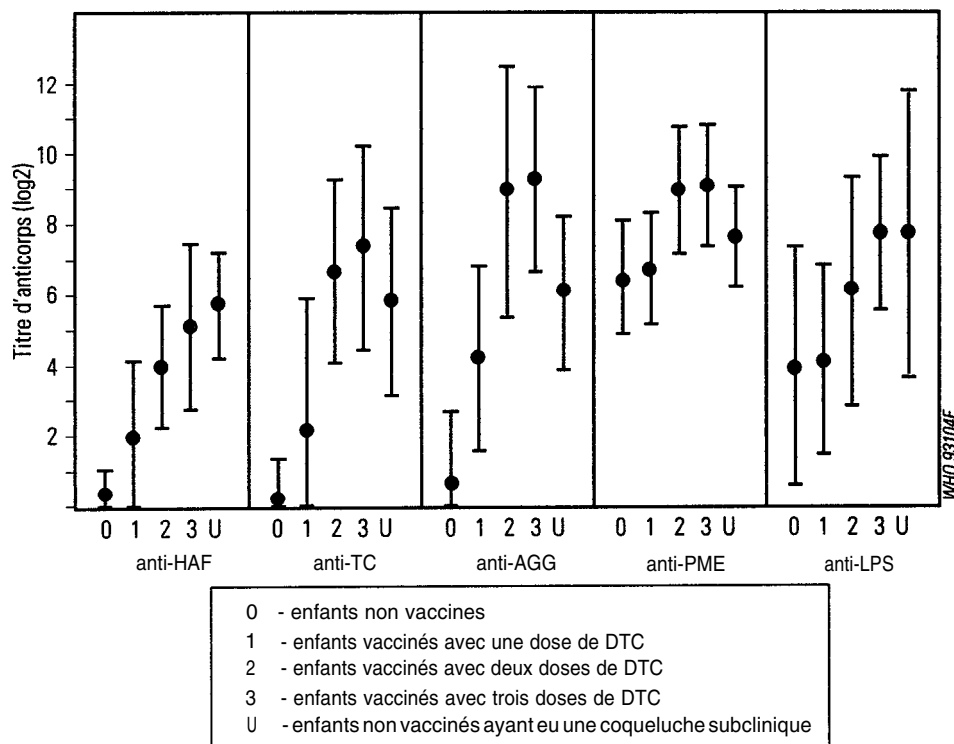
agglutinines sériques anticoquelucheuses. En Tchécoslovaquie, la séropositivité passe de 81% entre 15 et 19 ans à 16% entre 30 et 34 ans. Ces résultats montrent que les agglutinines peuvent persister longtemps, tout au moins chez certains individus ayant reçu une vaccination comportant 6 injections, la dernière étant administrée à l'âge de 6 ans (Celko et al. 1984).

En Pologne, les plus forts taux d'agglutination bactérienne ont été observés chez les enfants de 3 mois à un an ; 60% avaient un titre supérieur ou égal à 1:40 et 29% avaient un titre supérieur ou égal à 1:60. Chez les enfants plus âgés, ces titres diminuaient considérablement, indépendamment du passé vaccinal. Seulement 7% des jeunes entre 15 et 19 ans ont un titre supérieur ou égal à 1:160. A l'inverse, le pourcentage de sérums ayant de forts titres d'anticorps contre *B. parapertussis* augmente avec l'âge, passant de 8% chez les tout jeunes enfants à 51% chez les plus âgés (Adonajlo et al. 1971).

Ces observations pourraient traduire des différences dans la mise en place des programmes de vaccination et une modification des caractéristiques épidémiologiques de la coqueluche. Le succès de la vaccination a pu modifier le profil épidémiologique de la maladie en diminuant la probabilité d'une exposition accidentelle répétée à la coqueluche ce qui a pour conséquence de réduire le renforcement de la réponse immunitaire (Mortimer 1991). Dans les pays où les campagnes de vaccination ont considérablement réduit l'incidence de la maladie, on observe une séropositivité plus élevée dans les tranches d'âge protégées par la vaccination. La séropositivité des gens plus âgés décroît en fonction du moment de la vaccination et du nombre de doses administrées. Dans les pays où la protection vaccinale est faible et où les bacilles de la coqueluche circulent librement, la séropositivité augmente avec l'âge traduisant ainsi la forte proportion d'infections.

Plusieurs chercheurs ont étudié l'apparition d'anticorps anticoquelucheux suite à la maladie (Aleksandrowicz & Pstragowska 1980, Granstrom et al. 1988, Nagel & Poot-Scholtens 1983). Les titres d'IgG anti-TC et anti-HAF (déterminés par ELISA) augmentent de façon significative. La combinaison de ces 2 dosages avec celui des IgA anti-HAF par ELISA constitue la méthode la plus sensible pour diagnostiquer la coqueluche chez les enfants non vaccinés (Granstrom et al. 1988, Nagel & Poot-Scholtens 1983). La présence d'IgA sériques traduit un contact naturel avec *B. pertussis* ou d'autres microorganismes apparentés. Il faut attendre 6 à 7 semaines après la naissance pour que les IgA atteignent des concentrations élevées (Nagel & Poot-Scholtens 1983).

Figure 6. Moyenne des anticorps sériques (± 1 déviation standard) dirigés contre l'hémagglutinine filamenteuse (HAF), la toxine coquelucheuse (TC), les agglutinogènes (AGG), la protéine de membrane externe (PME) et le lipopolysaccharide (LPS) après la vaccination avec le DTC contenant la composante cellulaire de la coqueluche (Ashworth *et al.* 1983)



5. Production des anticorps après la vaccination avec le vaccin entier inactivé

5.1 Réponse au vaccin

La vaccination induit une augmentation des titres d'anticorps (détectés par ELISA) dirigés contre tous les antigènes connus de *B. pertussis*. Les enfants vaccinés avec le vaccin entier inactivé ont des taux accrus d'anticorps dirigés contre les HAF, TC, AGG, LPS et les protéines de la membrane externe (Ashworth *et al.* 1983, Baraff *et al.* 1984, Barkin *et al.* 1984, Blumberg *et al.* 1991). L'importance de la réponse est proportionnelle au nombre de doses de vaccin administrées (Figure 6); Il est important de noter que les enfants non vaccinés ont des taux élevés d'anticorps sériques dirigés contre la protéine de membrane externe (PME) et le LPS, conséquence probable des réactions croisées avec des antigènes autres que ceux du bacille de la coqueluche (Ashworth *et al.* 1983).

Les titres d'anticorps neutralisants augmentent également après la vaccination. Trois doses de vaccin provoquent une élévation modérée de ces titres avec 59% de séropositivité (Blennow *et al.* 1988). Le titre moyen d'anticorps neutralisants anti-TC (déterminé par le test CHO) passe de 45

unités/ml avant la vaccination à l'âge de 2 mois à 407 unités/ml un mois après la troisième injection de DTC (Blumberg *et al.* 1991).

Plus de 70% des enfants ont un titre moyen d'agglutinines supérieur ou égal à 1:80 (déterminé par la microtechnique et correspondant à 1:160 par la macrotechnique) après 3 doses de DTC contenant la composante cellulaire de la coqueluche (Tableau 1).

5.2 Variations de la réponse anticorps aux différents vaccins entiers inactivés

La capacité des vaccins à stimuler la production d'anticorps varie considérablement selon les

Tableau 1: Titres d'agglutinines en réponse au vaccin DTC chez des enfants ayant reçu une première injection de vaccin entre 4 et 20 semaines (Wilkins *et al.* 1991)

titre d'agglutinines	Pourcentage d'enfants répondant un mois après :		
	1 dose	2 doses	3 doses
$\leq 1:10$	78	12	2
1:10 à 1:40	21	35	25
$\geq 1:80$	1	53	73

différents producteurs. D'après les études réalisées par deux centres américains, 2 vaccins commercialisés différaient dans leur capacité à induire la formation d'anticorps anti-TC. Le taux d'anticorps anti-TC des enfants vaccinés avec le vaccin Lederle était multiplié par 46 alors que ce taux était seulement multiplié par 2,4 avec le vaccin Connaught. Dans les deux cas, les réponses anti-corps pour l'HAF et les AGG étaient comparables (Edwards et al. 1991).

Le titre moyen d'agglutinines après trois doses de DTC varie de 1:1826 (Barkin et al. 1984) à 1:87 (Blumberg et al. 1991). Lors d'une étude réalisée en France, trois doses d'un vaccin DTC (adsorbé sur phosphate de calcium) ont induit des titres d'agglutinines inférieurs à 1:10 chez 25% des enfants avec un très faible titre moyen à 1:23 (Relyveld et al. 1991). Ces variations s'expliquent en partie, par les diverses méthodes employées pour déterminer les titres d'agglutinines (incluant l'utilisation de souches bactériennes différentes pour l'antigène test) ou par les différences techniques de préparation du vaccin. Il est possible que les vaccins produits en fermenteurs contiennent de plus faibles concentrations d'antigènes de surface que les vaccins produits dans des conditions fixes (Relyveld et al. 1991).

5.3 Age recommandé pour le début de la vaccination

La vaccination coquelucheuse doit être effectuée avant toute exposition à la maladie, à un âge où l'enfant est cependant capable d'y répondre (Cherry et al. 1988). Selon une revue concernant les vaccinations précoces de l'enfant avec le DTC, les anticorps anticoquelucheux acquis passivement par le nouveau-né peuvent modifier ou bloquer la réponse immunitaire durant les premières semaines de sa vie. Cependant, une vaccination comportant 3 doses de DTC et débutant 4 semaines après la naissance, induit une bonne réponse immunitaire et assure une protection contre la maladie (Halsey & Galazka 1985).

L'âge à la vaccination influence de façon importante la réponse sérologique au vaccin entier inactivé. Cette dernière n'est pas meilleure lorsque la vaccination est réalisée très tôt. Les titres d'anticorps sont généralement d'autant plus élevés que la vaccination débute tardivement. En effet, l'injection d'une dose de DTC à la sortie de la maternité (âge moyen 3,5 jours) suivie des 3 injections habituelles à 2, 4 et 6 mois n'entraîne pas d'augmentation des titres d'agglutinines, d'anti-TC et d'anti-HAF obtenus avec les trois doses de vaccin (Baraff et al. 1984). D'après certaines informations, une vaccination dans les premières 24 heures après la naissance pourrait entraîner une "paralyse immunologique" (Provenzano et al. 1965).

De nombreuses études ont montré que la capacité de l'enfant à produire des IgG sériques anti-TC après la vaccination coquelucheuse est inversement liée au titre d'IgG anti-TC dans le sérum de cordon. Lorsque ce titre est bas, la réponse immunitaire à la vaccination est bonne alors qu'elle est faible lorsqu'il est élevé (Baraff et al. 1984, Burstyn et al. 1983). Cependant cette relation entre titre d'anticorps préexistant et réponse immunitaire à la vaccination ne s'observe pas toujours ; lors d'une récente enquête, 3 doses de DTC ont entraîné chez les enfants possédant de fortes concentrations d'anti-TC prévacinaux une réponse immunitaire plus importante que chez les enfants ayant de faibles titres d'anti-TC (Blumberg et al. 1991).

De même les titres d'anticorps prévacinaux influencent la production d'anticorps neutralisants en réponse au vaccin coquelucheux entier inactivé. Après la vaccination, les titres d'anticorps neutralisants anti-TC sont plus élevés chez les individus ayant de faibles titres prévacinaux d'anticorps neutralisants anti-TC que chez les personnes possédant de forts titres de ces anticorps (Blumberg et al. 1991, Granstrom et al. 1985). En revanche, les taux d'anticorps prévacinaux n'influencent pas la réponse immunitaire au vaccin acellulaire (confère partie 7).

La meilleure production d'agglutinines est observée lorsque la vaccination avec le DTC est effectuée tardivement vers l'âge de 5 mois ou plus, avec un espace d'au moins 8 semaines entre la première et la seconde injection (Wilkinson et al. 1987). Cependant, le fait de retarder le début de la vaccination favorise l'apparition des cas de coqueluche chez les jeunes enfants non protégés (Funkhouser et al. 1987). La mise en place d'un calendrier de vaccination idéal, résulte d'un compromis entre les principes d'immunologie et les besoins épidémiologiques.

5.4 Nombre de doses et intervalle entre les injections

La réponse au vaccin coquelucheux est proportionnelle aux nombre de doses administrées. Selon des enquêtes épidémiologiques concernant son efficacité, il faut trois injections pour obtenir une bonne immunité chez le jeune enfant (Fine & Clarkson 1987). Sachant que la réponse immunitaire est meilleure lorsque les injections sont espacées, plusieurs études ont comparé les résultats de différents protocoles de vaccination comportant deux ou trois doses, afin de déterminer l'intervalle nécessaire entre les injections pour assurer la réponse immunitaire appropriée.

Deux injections de DTC espacées d'au moins 60 jours permettent d'obtenir des taux d'agglutinines comparables à ceux obtenus avec 3 injections es-

pacées d'un mois (*Wilkins et al. 1971*).

Lors d'une autre étude au Kenya, on a comparé les titres d'agglutinines chez des enfants ayant reçu soit deux doses de DTC espacées de 6 mois soit trois doses à 3 mois d'intervalle. Un mois après la dernière injection, les titres d'agglutinines de ces deux groupes d'enfants étaient similaires, mais ils ont diminué plus rapidement chez ceux qui avaient reçu deux doses au lieu de trois. Ces différences sont statistiquement significatives au bout de 2 ans (*Muller et al. 1984*). En Inde, une étude similaire a montré que deux doses de DTC (à deux mois d'intervalle) ou trois doses (espacées d'un mois) induisaient des titres d'agglutinines identiques, tandis que les titres d'anticorps antidiphthériques et antitétaniques étaient significativement plus élevés dans le schéma de vaccination comportant trois injections (*Bhandari et al. 1981*). Au Sénégal, l'administration à des enfants âgés de 3 à 24 mois de deux doses de DTC-polio à six mois d'intervalle, associées ou non à une vaccination contre l'hépatite B, induit chez seulement 40% d'entre eux des titres d'agglutinines de 1:80 (*Coursaget et al. 1986*).

L'application d'un programme de vaccination de routine comportant seulement deux injections n'est pas souhaitable lorsque celui-ci débute tôt dans la vie de l'enfant, c'est à dire entre 6 semaines et 2 mois. En effet, la présence d'anticorps acquis passivement pourrait inhiber la réponse immunitaire lors de la première injection et être à l'origine d'une réponse immunitaire insuffisante vis à vis des 3 composantes du vaccin DTC.

On a essayé de réduire les doses de DTC afin d'atténuer les réactions locales et fébriles observées chez des enfants nés à terme ou prématurés (*Bernbaum et al. 1989, Rogers 1990, Warfield 1989*). Cependant, il n'existe pas de relation évidente entre la dose et la gravité des complications (encéphalopathie, convulsions) et on n'est pas sûr

de réduire celles-ci en diminuant les doses de vaccin. Les enfants recevant une demi-dose de DTC ont des titres d'agglutinines plus faibles que les enfants ayant la dose normale (*Bernbaum et al. 1989*). Cette différence disparaît après l'injection de rappel (*Barkin et al. 1984*). Il ne semble pas prudent de diminuer les doses de vaccin (*Cherry et al. 1988, Wassilak et al. 1985*).

On n'améliore pas la réponse immunitaire envers aucun des constituants du vaccin en fractionnant la deuxième ou la troisième dose (0,2 ml et 0,3 ml espacés de 2 à 4 jours) (*Vodickova & Svandova 1986*). Le fractionnement des doses qui présente de plus le désagrément d'injections supplémentaires n'est pas conseillé.

5.5 Durée de l'immunité après différents schémas de vaccination

De nombreuses études confirment que l'utilisation des récents vaccins coquelucheux entiers inactivés a permis d'obtenir une bonne protection des individus contre la coqueluche, soit en prévenant son apparition, soit en diminuant considérablement sa gravité (*Griffith 1988*). Cependant, la durée de cette immunité n'est pas encore établie et ceci se traduit par l'utilisation de différents schémas de vaccination. On administre généralement trois doses de DTC durant la première année de la vie. Dans les Régions OMS Afrique et Asie du Sud-Est, la plupart des pays appliquent le protocole conseillé par le PEV, c'est à dire trois doses de DTC à 6, 10 et 14 semaines après la naissance; dans certains pays les injections sont réalisées à 3, 4 et 5 mois (Tableau 2). Dans la région Amérique, les injections sont le plus souvent espacées de deux mois, selon le protocole appliqué aux Etats-Unis.

Il faut préciser que la troisième injection est

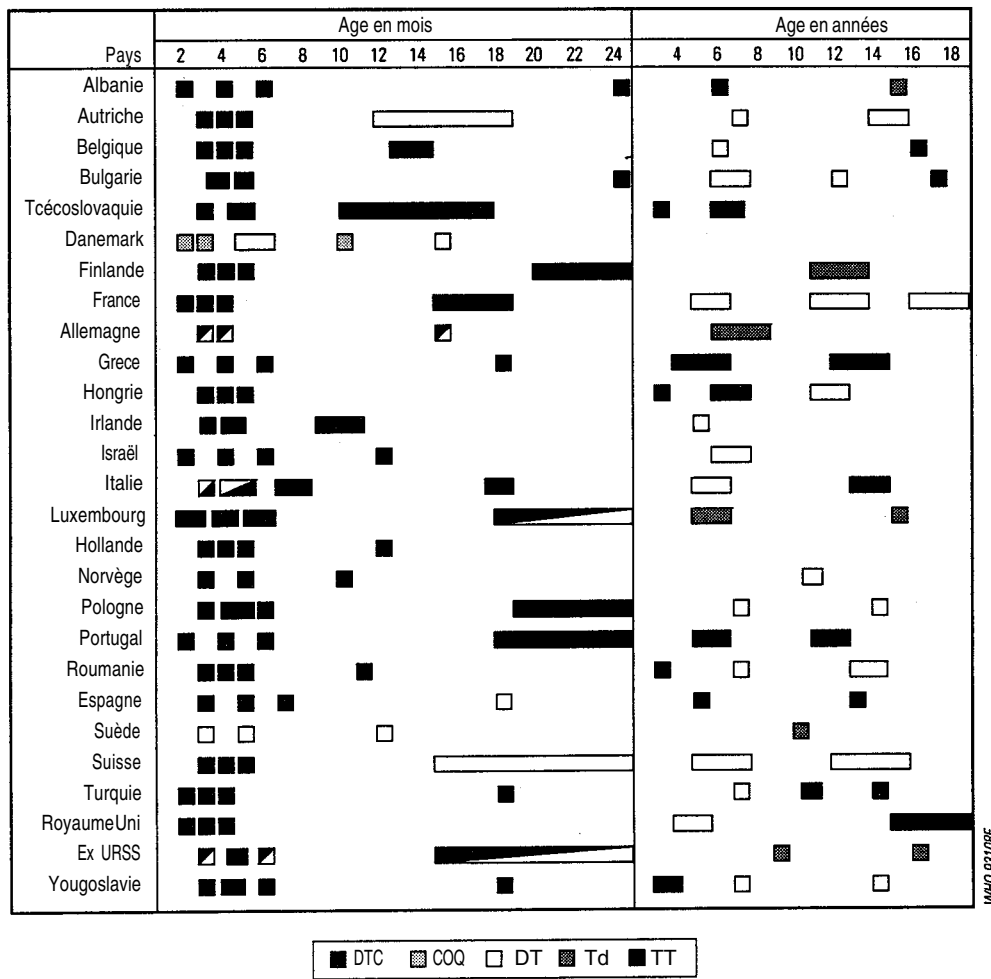
Tableau 2. Schémas de vaccination avec le DTC, appliqués dans six Régions OMS (*Galazka 1992*)

	Schéma de la primo-vaccination avec 3 doses de DTC				Schéma des rappels	
	6, 10, et 14 semaines ou 2, 3, et 4 mois	3,4 et 5 mois ou 4,5 et 6 mois	2, 4 et 6 mois	3, 5-6, et 7-15 mois	12-24 mois	3-6 ans
Régions OMS	Pourcentage de pays employant un schéma de vaccination donné					
Afrique	64	36	-	-	31	-
Amérique	19	10	57	14	57	33
Méditerranée Orientale	30	25	30	15	45	5
Europe*	11	48	15	18	63	11
Asie du Sud-Est	64	36	-	-	9	9
Pacifique Ouest**	23	35	23	16	48	35

*Pas de vaccination coquelucheuse en Suède. Au Danemark, administration du vaccin coquelucheux monovalent à l'âge de 5 semaines, 9 semaines et 10 mois

**Un rappel constitué par une quatrième dose de UTC est administré lors de l'entrée à l'école, dans 5 pays de la Région Pacifique Ouest

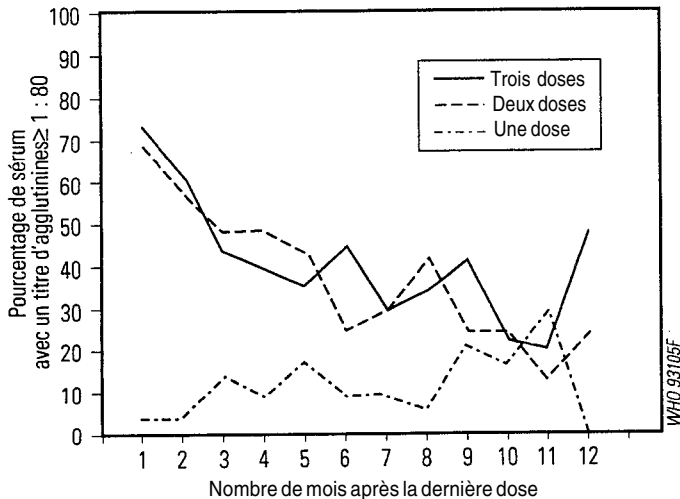
Figure 7. Protocoles de vaccination pour la diphtérie, la coqueluche et le tétanos dans divers pays de la Région Europe.



conseillée plus tard après l'âge de 6 mois, dans 14% à 18% des Régions Amérique, Méditerranée orientale, Europe et Pacifique Ouest. La figure 7 représente les divers calendriers de vaccination utilisés dans la Région Europe.

Les études épidémiologiques suggèrent que la protection assurée par la vaccination coquelucheuse n'est élevée que durant une période limitée, puis décroît avec le temps. Au Royaume Uni, l'efficacité de la protection est de 100% durant la première année qui suit les 3 doses de DTC, puis elle chute à 46% lors de la septième année (Jenkinson 1988). En Suède, la protection assurée par les 3 doses de vaccin coquelucheux non adsorbé est de 86% chez les enfants entre 6 et 11 mois puis tombe à 76% à la fin de leur deuxième année (Blennow et al. 1988). D'autres études de cohorte et des enquêtes cas-témoins indiquent une diminution faible mais constante de l'efficacité de la vaccination avec le temps (Fine & Clarkson 1987).

Figure 8. Titres d'agglutinines après une, deux et trois injections de vaccin entier inactivé DTC (Wilkins et al. 1987)



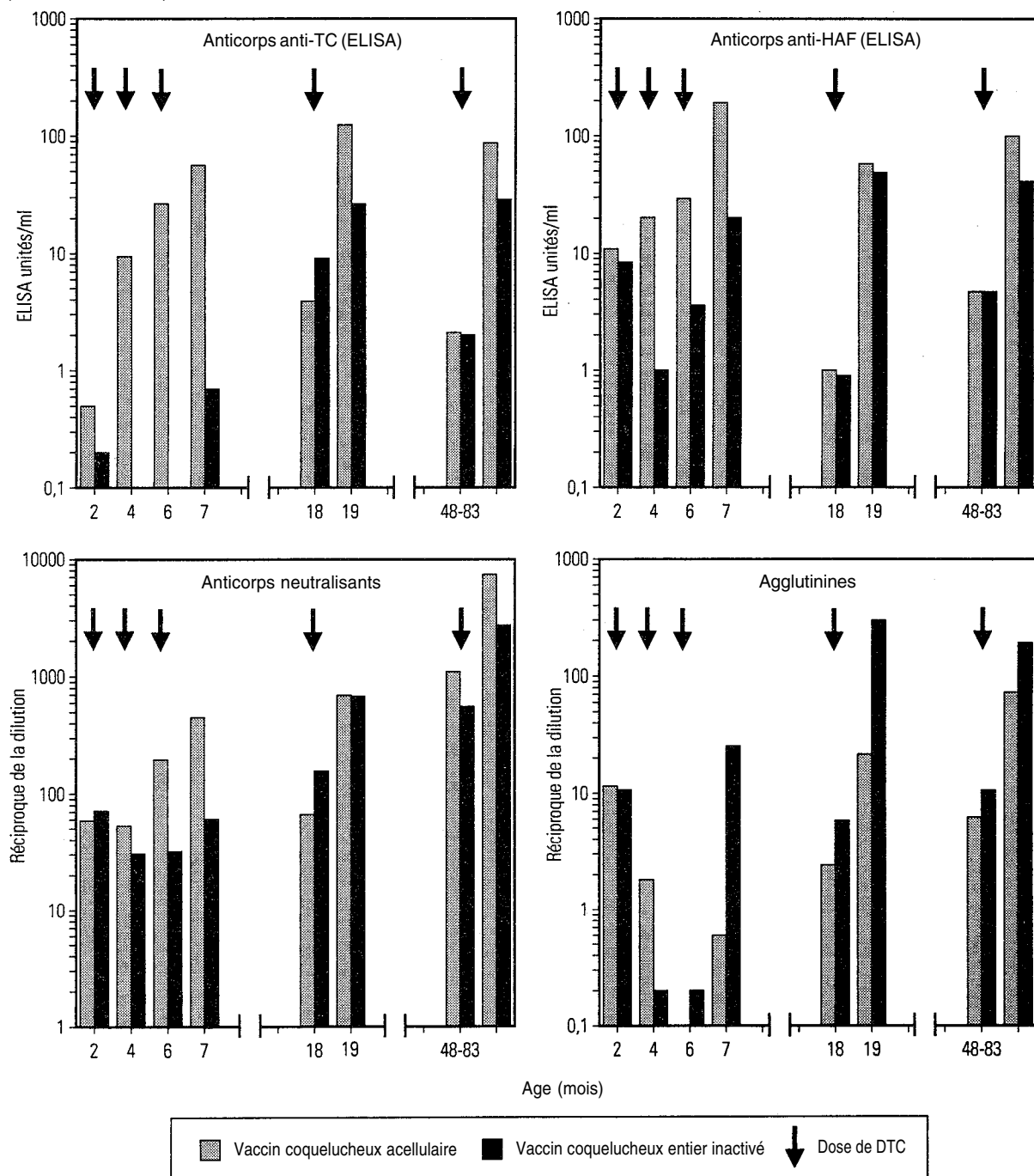
Des études sérologiques ont montré un déclin beaucoup plus important des anticorps dirigés contre divers antigènes de *B. pertussis* après la vaccination. Douze mois après la dernière injection de DTC, les titres d'agglutinines sont faibles (Figure 8). Les concentrations d'anticorps contre la TC, l'HAF et les protéines de membrane externe, ainsi que les agglutinines et les antitoxines neutralisantes, diminuent considérablement durant la première année qui suit la dernière injection (Barkin et al.

1984, Blennow & Granstrom 1989a, Blumberg et al. 1991, Edwards et al. 1991, Relyveld et al. 1991).

Le choix d'une politique de rappels de DTC varie considérablement en fonction des pays. Au Royaume Uni, on conseille d'administrer seulement les trois premières injections de DTC sans dose de rappel, alors qu'aux Etats Unis, un premier rappel est pratiqué à l'âge de 15 mois suivi d'un second rappel entre 4 et 6 ans. Dans 9% à 63% des pays on recommande une quatrième injection de DTC entre 12 et 24 mois (Tableau 2). La

figure 7 présente la situation en Europe. On a pu mettre en évidence l'importance de cette dose de rappel en Finlande. Dans ce pays, on a observé entre 1976 et 1977, une épidémie de coqueluche en dépit d'une forte couverture vaccinale (supérieure à 90%) pour la première série d'injections. Selon une étude réalisée en 1982, cette épidémie, qui a surtout touché les enfants d'âge scolaire, pourrait s'expliquer par le faible taux de rappels effectués ; seulement 25% des enfants avaient reçu une quatrième injection avant l'âge de 4 ans. Les résultats de cette étude montrent que la

Figure 9. Moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) en réponse aux composantes coquelucheuses cellulaires et acellulaires du vaccin DTC administré aux enfants lors de la primo-vaccination et après les rappels entre 18 et 24 mois et entre 4 et 6 ans (Edwards et al. 1989)



primo-vaccination assure une protection d'environ un an et que la dose de rappel prolonge cette immunité de deux à trois ans (Huovila 1982).

Les études sérologiques confirment cet effet rappel de la quatrième dose de DTC administrée à la fin de la deuxième année de l'enfant. Les anticorps anti-TC, anti-HAF et les agglutinines augmentent de façon significative après le rappel (Barkin et al. 1984, Chen et al. 1957, Edwards et al. 1989, Lewis et al. 1986, Pichichero et al. 1987, Relyveld et al. 1991). La figure 9 représente le titre des différents anticorps après les rappels de DTC. L'importance de ces réponses varie énormément ; ainsi, le titre d'agglutinines augmente de 1:100 à 1:7000 dans une étude et dans une autre il passe de 1:18 à 1:213 (Barkin et al. 1984, Relyveld et al. 1991). Ces différences pourraient s'expliquer par des variations d'efficacité des divers vaccins utilisés, des différences dans les schémas de vaccination et les différences techniques de dosage des anticorps.

Dans plusieurs pays, la vaccination coquelucheuse comporte une cinquième dose (le second rappel). C'est le cas pour environ un tiers des pays des Régions Amérique et Pacifique Ouest (Tableau 2). La nécessité de ce second rappel et son importance dans la protection contre la coqueluche restent à prouver dans les autres pays. Cette injection supplémentaire semble exercer un net effet de rappel sur la réponse anticorps sérique (Edwards et al. 1989, Morgan et al. 1990).

Plusieurs cas de coqueluche ont été récemment observés chez l'adulte. Ceci traduirait une modification de la répartition de cette maladie en fonction de l'âge, avec un plus grand nombre de cas chez l'adulte, la maladie étant aujourd'hui bien contrôlée chez l'enfant. Plusieurs chercheurs ont exprimé leur crainte concernant le fait que la protection contre la coqueluche soit seulement partielle chez les adultes (Fine & Clarkson 1987). Ce déclin de l'immunité serait lié à une diminution de la circulation des bacilles de la coqueluche conduisant à une moindre exposition dans les populations bien vaccinées et par conséquent, à une faible stimulation naturelle de l'immunité. Dans ce cas, des rappels tardifs de vaccin coquelucheux pourraient maintenir une protection contre la maladie chez les enfants plus âgés et les adolescents.

6. Nécessité d'une vérification de l'efficacité du vaccin coquelucheux

Durant ces quinze dernières années, les programmes de vaccination ont été appliqués avec succès dans la plupart des pays du globe et la coqueluche a progressivement disparu en tant que problème majeur de santé chez les nourissons et les enfants. Cependant, il y a une recrudescence ou

une persistance de cette maladie dans certains pays industrialisés (Allemagne, Italie, Russie, Suède et Royaume Uni) (Galazka 1992, Mortimer 1988). Cette situation est due à la négligence et à l'autosatisfaction des médecins et des parents, aux idées disséminées par des groupes de pression contre la vaccination et aux litiges à propos de prétendues complications associées à la vaccination.

Dans les pays en développement, le principal problème repose sur les taux élevés d'abandon entre la première et la troisième injection de DTC. Les vaccinations ne sont pas toujours faites à temps et souvent les enfants ne sont pas protégés durant les six premiers mois de leur vie, période durant laquelle ils sont le plus vulnérables.

Mis à part le problème de disponibilité du vaccin coquelucheux, le contrôle de la maladie passe avant tout par l'utilisation d'un vaccin efficace. Selon les normes de l'OMS, chaque dose vaccinale doit avoir un pouvoir protecteur d'au moins 4 unités internationales déterminées par le test de protection sur la souris (épreuve de survie de la souris immunisée, à l'injection intracérébrale de *B. pertussis*) (WHO 1990). Cette norme repose sur la corrélation qui existe entre la protection chez l'enfant et les résultats de ce test chez la souris et qui a été établie par le " Medical Research Council " du Royaume Uni (MRC 1959). Ce test est cependant difficile à mettre en oeuvre et les résultats sont très variables. Il faut constamment contrôler l'efficacité du vaccin. Les différences d'antigénicité des différents vaccins utilisés, discutées dans la partie 5.2, pourraient avoir une importance clinique. Plusieurs rapports font état d'une faible efficacité clinique pour certains vaccins produits localement au Canada (Halperin 1989) et en Afrique du Sud (Strebel 1991). De telles observations devraient nous rendre vigilants quant à la qualité des vaccins.

La mauvaise efficacité d'un vaccin pourrait être due à des problèmes de stockage, à l'administration elle-même lorsqu'elle est mal effectuée ou à des modifications du schéma de vaccination: le calendrier, la fréquence des injections et l'âge à la vaccination. Tous ces problèmes de logistique doivent être strictement surveillés.

7. Caractéristiques immunologiques du vaccin entier inactivé

7.1 Nature du vaccin coquelucheux acellulaire

Le vaccin Pillemer a probablement été le premier vaccin coquelucheux acellulaire. Il était préparé à partir d'une suspension de bacilles de la coqueluche désintégrés par sonification puis trai-

tée avec un stroma de globules rouges humains du groupe O rhésus négatif autoclavé. Un complexe stroma-antigène est ainsi formé, il contient une petite fraction de la cellule bactérienne. Le “ Medical Research Council ” a testé ce vaccin et observé une réponse immunitaire élevée chez les enfants. Malheureusement, l'antigène Pillemer a parfois été à l'origine de graves complications et son utilisation n'a jamais été autorisée en clinique (Griffith 1988).

Entre 1962 et 1977, la firme Eli Lilly a commercialisé aux Etats-Unis, un vaccin coquelucheux produit à partir d'un extrait bactérien. Le contenu de ce dernier n'a jamais été clairement caractérisé et il a été retiré du marché.

La compréhension des rôles de la TC, de l'HAF et des AGG dans la pathogénie et l'immunité envers la coqueluche ont ouvert de nouvelles perspectives, grâce à l'utilisation de ces protéines pour développer de nouveaux vaccins acellulaires. L'emploi de vaccins monovalents à base d'anatoxine coquelucheuse ou bivalents constitués par l'anatoxine associée à l'HAF a fait l'objet d'une revue (Galazka 1988).

L'emploi de tels vaccins présente le principal avantage de supprimer les complications liées à la présence des constituants toxiques non protecteurs, en particulier le LPS qui est éliminé lors de la purification de la fraction antigénique soluble.

On sait aujourd'hui que le vaccin acellulaire doit contenir la toxine coquelucheuse, traitée de telle façon qu'elle ait perdu sa toxicité tout en conservant son immunogénicité (c'est à dire sous forme d'anatoxine coquelucheuse, ATC). Ce vaccin doit aussi contenir l'HAF. Les vaccins acellulaires expérimentaux ou actuellement produits, contiennent différentes quantités d'ATC, d'HAF, d'AGG et de protéine 69 kd (Tableau 3).

Au Japon, où les vaccins acellulaires sont utilisés en routine pour la vaccination des enfants âgés de deux ans ou plus, il existe deux vaccins. Le

premier, le vaccin Takeda, est produit par le groupe chimique Takeda à Osaka et par quatre autres compagnies (Kitasato Institute, Tokyo ; Chiba Serum Institute, Ichikawa ; Denka Seiken, Tokyo ; et Kaketsu Chemo-Sero-Therapeutic Institute, Kumamoto). Le vaccin Takeda contient beaucoup plus d'HAF que d'ATC (30 à 40 µg d'HAF et environ 5 µg d'ATC par dose) et une petite quantité d'AGG (environ 1µg par dose) (Aoyama et al. 1989). Les proportions en poids d'HAF : ATC : AGG sont habituellement 90:10:1 (Tableau 3), mais celles d'HAF : ATC dans les vaccins commercialisés sont parfois faibles à 4:1 (Tomoda et al. 1991). Ce vaccin contient également une petite quantité de la protéine de membrane externe 69 kd. Il a été produit sous la forme d'un vaccin trivalent DTC par les laboratoires Wyeth et Lederle et a fait l'objet de nombreux essais cliniques chez les nourrissons et les enfants aux Etats-Unis (Anderson et al. 1987, 1988, Blumberg et al. 1991, Lewis et al. 1986, Morgan et al. 1990, Pichichero et al. 1987). Ce vaccin a aussi été étudié de façon extensive chez les enfants japonais (Aoyama et al. 1989, Kimura et al. 1991, Mortimer et al. 1990, Tomoda et al. 1991).

Biken (Fondation pour la recherche sur les maladies microbiennes de l'université d'Osaka) fabrique le second type de vaccin acellulaire utilisé au Japon. Ce vaccin contient les mêmes quantités d'HAF et d'ATC (habituellement 12,5 à 24 µg par dose). Lors d'une enquête sur les enfants en contact familial avec la coqueluche, les taux d'attaque secondaire étaient de 14,3% pour le vaccin Biken, de 7,5% pour le vaccin Takeda, de 13,5% avec le vaccin entier inactivé et de 61,3% lorsque les enfants n'étaient pas vaccinés. Ces données permettent d'évaluer l'efficacité des vaccins. Elle est de 88% pour le vaccin Takeda, de 77% pour le vaccin Biken et de 78% pour le vaccin entier inactivé (Aoyama et al. 1988). Les intervalles de confiance de ces estimations sont larges et se chevauchent.

Tableau 3. Composition des vaccins coquelucheux acellulaires (d'après Robinson et Ashworth 1988)

Vaccins	Proportion d'antigène				Stade de développement
	HAF	ATC	AGG	69kd	
Takeda (Produit au Japon; incorporé au vaccin DTC fabrique par Lederle aux Etats-Unis)	90	10	0,1 à 1	1	Vaccination des enfants de plus de 2 ans au Japon; études cliniques chez les nourrissons et les enfants au Japon et aux Etats-Unis
Biken (a) (produit au Japon et en France par l'Institut Mérieux)	1	1	-	-	vaccination des enfants au Japon; études cliniques et sur le terrain en Suède; essais cliniques aux Etats-Unis.
Biken(b)	-	1	-	-	Essais en Suède
Centre de Recherche et de Microbiologie Appliquée (CRMA), Royaume-Uni	1	1	1	-	Etudes cliniques au Royaume-Uni
Sclavo, Italie	1.4	1*	-	1	Etudes cliniques chez les adultes

*toxine coquelucheuse non toxique ayant perdu la sous-unité S1 par génie génétique

En conclusion, les deux vaccins acellulaires ont une efficacité similaire à celle du vaccin entier inactivé qui est de 78%.

L'institut Mérioux produit aussi le vaccin acellulaire de type Biken. Ce dernier contient 12,5 µg d'ATC et d'HAF. Ce vaccin associé aux anatoxines tétanique et diphtérique a été étudié chez les nourissons et les enfant aux Etats-Unis (Edwards et al. 1989, 1991, Van Savage et al. 1990).

Ce type de vaccin acellulaire et le vaccin monovalent constitué par l'anatoxine coquelucheuse ont été testés lors d'une étude de terrain en Suède entre 1986 et 1987. Leur efficacité protectrice contre la coqueluche confirmée par culture, était de 69% pour le vaccin Biken et de 54% pour l'anatoxine coquelucheuse (Olin 1990). Les estimations d'efficacité sont largement influencées par la méthode de diagnostic employée. En effet, lorsque la maladie est confirmée par un diagnostic bactériologique, l'efficacité de l'anatoxine coquelucheuse sous forme de vaccin monovalent est plus importante lorsqu'on inclue des patients présentant une toux prolongée. L'efficacité est de 72% pour les toux de 14 jours, et de 86% contre des toux d'une durée de 28 jours. Le pouvoir protecteur du vaccin monovalent est de 90% quand on définit les cas de coqueluche sur la base d'un diagnostic clinique, c'est à dire des quintes de toux spasmodiques (Blackwelder et al. 1991).

Malheureusement, cette étude suédoise n'a pas permis d'identifier un profil sérologique associé à une immunité clinique; les taux d'anticorps anti-TC post-vaccinaux sont les mêmes pour les individus ayant contracté ou non la coqueluche. De plus, ces vaccins acellulaires n'étaient pas associés aux anatoxines tétanique et diphtérique et les sujets

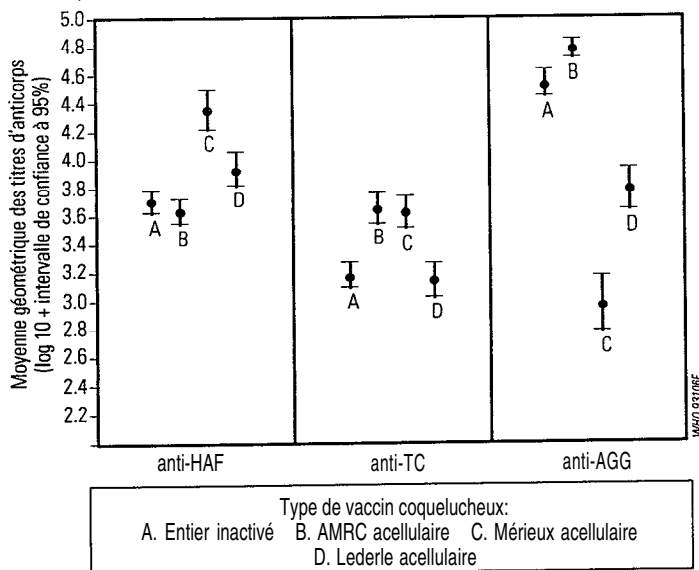
participant à l'étude étaient des enfants âgés de 6 à 11 mois. Par conséquent, les résultats de ces essais ne peuvent pas s'appliquer directement aux enfants de moins de 5 mois qui constituent le groupe cible des campagnes de vaccination du PEV avec le DTC.

Le vaccin Biken a fait l'objet de plusieurs études cliniques en Suède (Blennow et al. 1988, Blennow & Granstrom 1989a, 1989b, 1990). Les données indiquent que deux doses de ce vaccin assurent une protection d'au moins trois ans (Olin 1990). L'anatoxine coquelucheuse sous forme de vaccin monovalent, modifie considérablement l'évolution de la coqueluche mais ne protège pas contre l'infection. L'addition d'HAF assure une meilleure protection contre l'infection. A la vue de ces résultats, on considère que les deux vaccins acellulaires administrés aux nourissons en deux doses, protègent efficacement contre les symptômes cliniques de la coqueluche: toux spasmodique et convulsive. Les vaccins bivalents contenant l'HAF et l'ATC semblent assurer une meilleure protection contre les formes bénignes ou asymptomatiques de la coqueluche. D'après les études suédoises, il semble que l'efficacité de ces vaccins contre la maladie et l'infection puisse être améliorée par l'addition d'autres antigènes protecteurs purifiés à partir des bacilles de la coqueluche (Storsaeter et al. 1990).

Le Centre de Recherche et de Microbiologie Appliquée (AMRC) de Porton au Royaume Uni, a développé un vaccin acellulaire contenant les antigènes HAF, ATC et AGG en quantités égales (10µg par dose) et purifiés séparément (Robinson & Ashworth 1988) (Tableau 3). La sélection d'un vaccin acellulaire pour des essais cliniques en phase III, destinés à comparer l'efficacité des vaccins acellulaires et cellulaires, a d'abord nécessité une étude en phase II avec 3 vaccins : le vaccin AMRC, le vaccin Biken préparé par Mérioux et le vaccin Takeda produit au Japon. 432 enfants ont été répartis de façon aléatoire en double aveugle, en 4 groupes traités avec l'un des vaccins acellulaires ou le vaccin entier inactivé. Chaque vaccin était administré sous la forme d'un constituant du DTC. Les enfants étaient vaccinés à l'âge de 3, 5 et 8 à 10 mois. Ces essais ont confirmé le caractère faiblement réactogène des vaccins acellulaires. Lorsqu'on considère les réponses anticorps envers les antigènes TC, HAF et AGG, les résultats entre les vaccins acellulaires et entre chacun d'eux comparé au vaccin entier inactivé, varient de façon significative (Figure 10). Depuis Mai 1990, le calendrier de la primo-vaccination par le DTC a été modifié au Royaume-Uni, les doses étant administrées à 2, 3 et 4 mois. Un nouvel essai en phase II sera donc nécessaire pour déterminer quel vaccin acellulaire participera à l'étude clinique en phase III.

Actuellement, on s'intéresse beaucoup à la préparation d'un vaccin acellulaire dépourvu de la

Figure 10. Moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-HAF, anti-TC et des agglutinines après trois doses de DTC à l'âge de 3, 5 et 7 mois (Miller et al. 1990)



sous-unité S1 porteuse de l'activité enzymatique et contenant uniquement les sous-unités responsables de l'adhérence à la surface cellulaire. De nombreux sites essentiels à l'action de la toxine sont situés sur les dimères S2-S4 et S3-S4. Ces derniers sont capables d'induire la production d'anticorps neutralisants et sont donc des candidats potentiels pour la préparation des vaccins acellulaires coquelucheux (*Burns et al. 1988*). L'absence de la sous-unité S1 éliminerait tout risque de toxicité liée à la TC. Un vaccin dépourvu des propriétés toxiques de la TC mais contenant néanmoins toute les caractéristiques immunologiques de celle-ci, a été préparé par génie génétique et testé dans une étude en phase I sur un petit groupe de volontaires adultes. Ce vaccin ne présente aucun danger. Il est fortement immunogène (*Podda et al. 1991*).

Cependant, en dépit de ces résultats encourageants, certaines observations appellent à la prudence. L'étude de Thomas et al. (1989) montre qu'après l'administration du vaccin entier inactivé ou après la coqueluche, la réponse humorale envers la TC est presque exclusivement dirigée contre la sous-unité S1. Si la réponse anticorps contre les antigènes de *B. pertussis* reflète l'immunité après la maladie ou la vaccination, ces résultats suggèrent que les sous-unités de liaison de la TC ne peuvent remplir leur rôle en tant que constituants d'un vaccin acellulaire sûr, à moins qu'une modification puisse accroître leur immunogénicité chez l'homme.

Il est aujourd'hui possible d'isoler les gènes codant pour la TC et l'HAF et de les incorporer dans d'autres bactéries. Il serait donc envisageable d'utiliser les techniques de recombinaison de l'ADN afin de produire des vaccins coquelucheux. De tels vaccins seraient plus purs que ceux dérivés des cultures de *B. pertussis* et contiendraient seulement les fractions de TC et d'HAF les plus protectrices.

7.2 Emploi du vaccin acellulaire

Le Japon est le seul pays ayant réussi à introduire le vaccin coquelucheux acellulaire dans les programmes de vaccination courants. Ce vaccin est administré en association avec les anatoxines diphtérique et tétanique aux enfants âgés de 24 à 48 mois. Ils reçoivent trois injections espacées de 3 à 8 semaines et une quatrième dose 12 à 18 mois après la troisième injection. Depuis l'incorporation de ce vaccin dans le DTC en 1981, l'incidence de la coqueluche a diminué ; 5000 à 13 000 cas déclarés entre 1979 et 1980, 500 à 1000 cas entre 1987 et 1988. Cette incidence est malgré tout plus élevée qu'entre 1970 et 1974, lorsqu'on employait le vaccin entier inactivé chez les nourissons. Le déclin de l'incidence de la maladie apparaît dans les tranches d'âge prises dans leur ensemble; ce-

pendant il est plus important chez les enfants de plus de deux ans. Depuis décembre 1988, On peut donner le DTC aux enfants âgés de plus de trois mois au Japon (*Kimura & Kuno-Sakai 1990, Kimura et al. 1991*), mais en 1990, seulement 10% des enfants de moins d'un an avaient été vaccinés avec le DTC (*Kimura & Kuno-Sakai 1990a, 1991*).

En général le caractère réactogène du vaccin acellulaire est plus faible que celui du vaccin entier inactivé. L'emploi du vaccin acellulaire réduit la fréquence des réactions systémiques (fièvre, vomissements, irritabilité, anorexie) et les réactions locales (induration, rougeur, chaleur, douleur). Cependant on possède peu d'expérience concernant la réactivité de ce vaccin chez les très jeunes enfants et les données actuelles proviennent essentiellement d'études cliniques réalisées sur de très petits groupes d'enfants. Quelques études ont posé le problème de réactions causées par le vaccin acellulaire administré à doses répétées dès le tout jeune âge. Les enfants les plus âgés présentent de façon significative plus de réactions locales (rougeur ou induration) et systémiques (fièvre ou irritabilité) après la vaccination avec le DTC contenant le vaccin acellulaire Takeda (*Anderson et al. 1987, Kamiya et al. 1992*). Lors de la primo-vaccination, ces réactions sont moins importantes avec le vaccin Biken qu'avec le vaccin entier inactivé, cependant lors du rappel à l'âge de deux ans, elles sont plus importantes chez les enfants ayant eu une primo-vaccination avec le vaccin acellulaire (*Blennow 1988a, Blennow & Granstrom 1989*). Il est nécessaire d'avoir des données supplémentaires afin d'évaluer la réactivité de doses répétées de vaccin acellulaire.

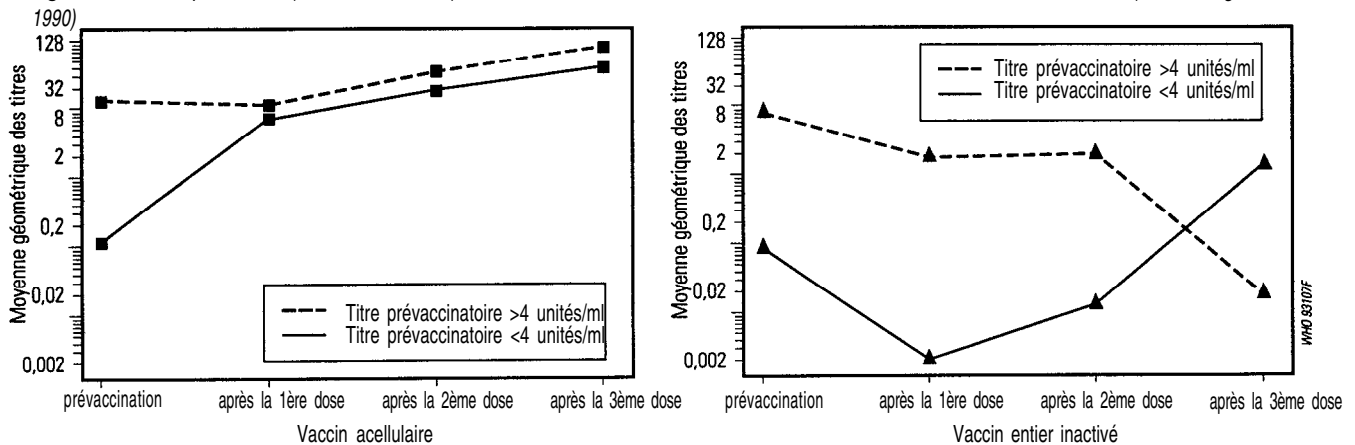
7.3 Réponse anticorps au vaccin acellulaire

On n'a pas de données comparatives concernant l'efficacité clinique des vaccins acellulaires et entiers inactivés. Cependant, il existe des informations concernant la réponse anticorps à ces vaccins. Les figures 9, 10 et 11 présentent quelque résultats.

En général, la réponse anti-TC à une primo-vaccination ou au rappel avec le vaccin acellulaire est identique ou supérieure à celle obtenue avec le vaccin entier inactivé (*Anderson et al. 1988, Edwards et al. 1989, Lewis et al. 1986, Miller et al. 1990, Morgan et al. 1990, Pichichero et al. 1987, Van Savage et al. 1990*). La réponse anti-HAF est toujours significativement plus importante avec les vaccins de type Takeda ou Biken qu'avec le vaccin entier inactivé.

Au contraire, les titres d'agglutinines sont plus élevés lors de la vaccination avec le DTC contenant le vaccin coquelucheux entier inactivé. Ceci peut s'expliquer par la faible quantité d'AGG pré-

Figure 11. Anticorps anti-TC (unités d'ELISA/ml) chez des enfants vaccinés avec les vaccins entiers inactivés ou acellulaires (Van Savage et al. 1990)



sente dans le vaccin Takeda et à son absence dans le type Biken. Le vaccin acellulaire du AMRC contient des taux élevés d'AGG2 et d'AGG3. Il entraîne l'apparition de meilleurs titres d'agglutinines que le vaccin entier inactivé (Figure 10).

Le profil cinétique de la réponse humorale aux vaccins entiers inactivés et acellulaires semble différent. La réponse au vaccin acellulaire semble débiter dès la première injection, sans la période de latence observée avec le vaccin entier inactivé (Figure 9). On observe aussi une réponse différente lorsque les enfants possèdent des titres pré vaccinaux d'IgG anti-TC déterminés par ELISA (Figure 11). En effet, ces derniers affectent considérablement la réponse au vaccin entier inactivé mais pas la réponse au vaccin acellulaire. Ce phénomène pourrait être du à une immunogénicité supérieure de l'ATC dans le vaccin acellulaire, à l'absence de certains constituants présents dans le vaccin entier inactivé ou à d'autres facteurs encore non identifiés (Van Savage et al. 1990). Ces résultats augmentent l'intérêt pour l'emploi de vaccins acellulaires lors de la vaccination précoce contre la coqueluche.

Les réponses antitétanique et antidiphtérique ne varient pas selon la nature cellulaire ou acellulaire de la composante coqueluche dans le vaccin DTC (Anderson et al. 1988, Edwards et al. 1989, Lewis et al. 1986, Pichichero et al. 1987). Ceci indique que le vaccin coquelucheux acellulaire possède les mêmes propriétés adjuvantes que le vaccin entier inactivé.

7.4 Avenir du vaccin acellulaire?

Le vaccin acellulaire doit-il remplacer le vaccin entier inactivé conventionnel ? Les observations réalisées au Japon et les études suédoises montrent qu'il confère une certaine protection contre la coqueluche.

En Suède, l'étude du vaccin acellulaire a montré que le vaccin bivalent ATC-HAF était efficace à 69% dans les cas de coqueluche (confirmés par diagnostic bactériologique) et à 79% pour les formes graves de la maladie. Des estimations ont été

obtenues lors du suivi de l'étude non aveugle et ont conduit à une efficacité plus importante de 83% et 97% respectivement. Cependant les taux d'anticorps post-vaccinaux anti-TC et anti-HAF ne semblent pas être corrélés avec la protection clinique. Les antigènes TC et HAF ne sont peut être pas les seuls déterminants de la protection envers la coqueluche, la réponse à d'autres antigènes pourraient y contribuer après l'infection ou la vaccination.

Aux Etats-Unis, la " Food and Drug Administration " a autorisé la mise sur le marché d'un vaccin acellulaire coquelucheux pour la quatrième et la cinquième dose du schéma de vaccination infantile avec le DTC (ACIP 1992a, 1992b). Dans ce pays on conseille toujours le vaccin entier inactivé pour les trois premières injections. En dépit des informations accumulées sur les vaccins acellulaires, plusieurs questions majeures restent encore posées et retardent l'agrément et la disponibilité de tels vaccins en dehors du Japon et des Etats-Unis. Ces interrogations ont trait principalement aux incertitudes à propos de la " meilleure estimation " de l'efficacité des vaccins acellulaires par rapport aux vaccins entiers inactivés disponibles et sur leur pouvoir protecteur chez des enfants de moins de 6 mois. D'autres questions auxquelles on n'a pas encore répondu, concerne l'existence possible d'un risque de réactions secondaires rares mais graves. La réponse à ces questions sera probablement onéreuse, difficile d'un point de vue logistique et s'étendra sur plusieurs années.

Actuellement, des administrations gouvernementales et des producteurs de vaccins envisagent des essais cliniques supplémentaires pour juger de l'efficacité de ces vaccins. Les questions à résoudre sont :

- le choix et l'établissement du site approprié pour l'étude concernant des populations adéquates en nombre limité (Allemagne, Italie, Suède, Royaume Uni),
- le choix des vaccins les plus prometteurs ou la sélection de vaccins parmi de multiples candidats,

- le choix du vaccin entier inactivé pour un contrôle positif,
- la possibilité d'inclure un groupe témoin avec un placebo,
- le choix d'un schéma de vaccination pour les jeunes enfants,
- un accord sur une définition claire des cas de maladie,
- la fréquence des complications rares qui doivent être mesurées.

Si elle est mise en oeuvre, cette étude devrait durer environ trois ans avec un coût s'élevant à plusieurs millions de dollars et des informations seraient obtenues au plus tôt au milieu des années 1990 (Bernier 1990).

8. Conséquences pour les programmes de vaccination

Afin de réellement maîtriser la coqueluche dans le monde, tous les pays doivent employer les vaccins coquelucheux dans leurs programmes de vaccination infantile. En Octobre 1991, le Comité Consultatif Général du PEV a conseillé la poursuite des vaccinations avec le DTC contenant le vaccin coquelucheux entier inactivé, dans la mesure où les vaccins acellulaires ne sont pas encore largement disponibles (PEV 1992).

Dans tous les pays, il est prioritaire de s'assurer que tous les enfants reçoivent une primo-vaccination complète avec 3 doses de DTC dans leur plus jeune âge, particulièrement dans les pays où la coqueluche reste à l'état endémique et pose un grave problème de santé pour les nourissons et les jeunes enfants. Tous les efforts doivent être tournés vers une primo-vaccination dès l'âge de 6 mois ou avant et l'obtention d'une protection à 90% dans toutes les régions.

Le débat concernant la durée de l'immunité après la vaccination reste ouvert. Celle-ci peut être prolongée et maintenue chez les enfants plus âgés, par un rappel DTC un an après la primo-vaccination. Les pays considérant l'introduction d'injections de rappel dans leur programme de vaccination, devraient d'abord évaluer le rapport coût-bénéfice et l'impact possible de ces rappels sur le profil épidémiologique de la coqueluche et particulièrement sur sa répartition en fonction de l'âge. Avant de mettre en place de tels calendriers de vaccination, il faut étudier les ressources supplémentaires requises, leur disponibilité dans le temps et vérifier que ce nouveau calendrier n'a pas d'impact négatif sur le maintien de la couverture des jeunes enfants.

Il faudrait que les pays ayant déjà inclus ces injections supplémentaires surveillent la protec-

tion assurée par ces rappels et fassent en sorte qu'elle soit d'au moins 90%.

La coqueluche devrait être une maladie à déclaration obligatoire et sa morbidité devrait être plus étroitement contrôlée.

Abréviations

AC	adénylate cyclase
AGG	agglutinogènes
AB	agglutination bactérienne
ATC	anatoxine coquelucheuse
DTC	vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche
ELISA	test immunoenzymatique (enzyme-linked immunosorbent assay)
FL	facteur de lymphocytose
HAF	hémagglutinine filamenteuse
Lf	unité de floculation
LPS	endotoxine lipopolysaccharidique
TC	toxine coquelucheuse

Références

- Aaby P, et al. Vaccinated children get milder measles infection: A community study from Guinea Bissau. *J Infect Dis* 1986;154:858-863.
- (ACIP) Immunization Practices Advisory Committee (USA). Recommendations on pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for reinforcing and booster use — Supplementary ACIP Statement. *Morb Mort Wkly Rep* 1992a;41(RR-1).
- (ACIP) Immunization Practices Advisory Committee (USA). Recommendations on pertussis vaccination: acellular pertussis vaccine for the fourth and fifth doses of the DTP series. Update to Supplementary ACIP Statement. *Morb Mort Wkly Rep* 1992b;41(RR-15).
- Adonajlo A, et al. Pertussis and parapertussis antibody levels in selected groups of children and adolescents. *Przegl Epidemiol* 1971;25:493-500.
- Aleksandrowicz J, Pstragowska W. Biological activity of serum and secretory IgA in the course of pertussis in children. *Med Dosw Mikrobiol* 1980;32:201-207.
- Anderson EL, et al. Clinical and serologic response to acellular pertussis vaccine in infants and young children. *Am J Dis Child* 1987; 141:949-953,
- Anderson EL, Belshe RB, Bartram J. Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. *J Infect Dis* 1988;157:731-737.
- Aoyama T, et al. Type specific efficacy of acellular pertussis vaccine. *Am J Dis Child* 1988;142:40-42.
- Aoyama T, et al. Efficacy and immunogenicity of acellular pertussis vaccine by manufacturer and patient age. *Am J Dis Child* 1989;143:655-659.
- Arciniega JL, et al. Human serologic response to envelope-associated proteins and adenylate cyclase toxin to *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis* 1991;163:135-142.

- Ashworth L, et al. Antigens in whooping cough vaccine and antibody levels induced by vaccination of children. *Lancet* 1983;2:878-881.
- Baraff LJ, et al. Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants. *Pediatrics* 1984;73:37-42.
- Baraff LJ et al. Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:502-507.
- Barkin RM, Samuelson JS, Gotlin LP. DTP reactions and serologic response with a reduced dose schedule. *J Pediatr* 1984;105:189-194.
- Bernbaum J, et al. Half-dose immunization for diphtheria, tetanus, pertussis: response of preterm infants. *Pediatrics* 1989;83:471-473.
- Bernier RH. Prospects for a new pertussis vaccine. 17th Immunization Conference Proceedings, May 18-19, 1982, Atlanta, Georgia.
- Bernier RH. Outstanding issues in the clinical evaluation of new acellular pertussis vaccines. Proc VI Intern Symp on Pertussis. Manclark CR ed. Department of Health and Human Services, United States Public Health Service, Bethesda 26-28 September 1990:311-314. DHHS Publication No. (FDA) 90-1164.
- Bhandari B, Pamecha RK, Mandowara SL. Seroconversion following primary immunization with DPT vaccine: two versus three doses. *Indian Pediatr* 1981;18:41-47.
- Blackwelder WC, et al. Acellular pertussis vaccines: efficacy and evaluation of clinical case definitions. *Am J Dis Child* 1991;145:1285-1289.
- Blennow M, et al. Protective efficacy of a whole cell pertussis vaccine. *Br Med J* 1988a;296:1570-1572.
- Blennow M, et al. Primary immunization of infants with an acellular pertussis vaccine in a double-blind randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988b;82:293-299.
- Blennow M, Granstrom M. Adverse reactions and serologic response to a booster dose of acellular pertussis vaccine in children immunized with acellular and whole cell vaccine as infants. *Pediatrics* 1989a;84:62-67.
- Blennow M, Granstrom M. Sixteen-month follow-up of antibodies to pertussis toxin after primary immunization with acellular and whole cell vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989b;8:621-625.
- Blennow M, Granstrom M. Long term serologic follow-up after pertussis immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:21-26.
- Blumberg DA, et al. Comparison of acellular and whole cell pertussis- component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines in infants. *J Pediatr* 1991;119:194-204.
- Blumberg DA, et al. The agglutinin response to whole cell and acellular pertussis vaccines is *Bordetella pertussis*-strain dependent. *Am J Dis Child* 1992;146:1148-1150.
- Burnette WN, et al. Recombinant analogs of pertussis toxin S1 subunit. Vaccines 89. Modern approaches to new vaccines including prevention of AIDS. Cold Spring Harbor Laboratory 1989:239-242.
- Burns DL, et al. Biochemical properties of pertussis toxin. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;13(Suppl):181-185.
- Burstyn DG, et al. Serological response to filamentous hemagglutinin and lymphocytosis-promoting toxin of *Bordetella pertussis*. *Infect Immunity* 1983;41:1150-1156.
- Celko A, et al. Transplacental antibodies. Part I. Maternal antibodies against *B. pertussis* and *B. parapertussis*. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1984;28:465-469.
- Centers for Disease Control. Pertussis — United States, 1982 and 1983. *Morb Mort Wkly Rep* 1984;33:573-575.
- Chen B-L, et al. Studies on diphtheria-pertussis-tetanus combined immunization in children. III. Immune responses after the booster vaccination. *J Immunol* 1957;57:393-400.
- Cherry JD, et al. Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization — 1988. *Pediatrics* 1988;81(Suppl 6,part 2):939-984.
- Cohen P, Scadron S. The placental transmission of protective antibodies against whooping cough. *JAMA* 1943;121:656-662.
- Coursaget P, et al. Simultaneous administration of diphtheria-tetanus- pertussis-polio and hepatitis B vaccines in a simplified immunization program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis and hepatitis B surface antigen. *Infect Immunity* 1986;51:784-787.
- Cvjetanovic B, Grab B, Uemura K. Diphtheria and whooping cough. Diseases affecting a particular age. In: Dynamics of acute bacterial diseases. Epidemiological models and their application in public health. *Bull WHO* 1978;56(Suppl 1):103-133.
- Edwards KM, et al. Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children. *J Infect Dis* 1989;160:832-837.
- Edwards KM, et al. Booster response to acellular pertussis vaccine in children primed with acellular or whole cell vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1991a;10:315-318.
- Edwards KM, et al. Differences in antibody response to whole cell pertussis vaccines. *Pediatrics* 1991b;88:1019-1023.
- Expanded Programme on Immunization. The optimal age for measles immunization, Kenya. *Wkly Epidemiol Rec* 1982;57:89-91.
- Expanded Programme on Immunization. Measles surveillance methodology, Malawi. *Wkly Epidemiol Rec* 1986;61:191-193.
- Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group Meeting, 1991. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:11-14,17-19.
- Farfel Z, et al. Antibodies to *Bordetella pertussis* adenylate cyclase are produced in man during pertussis infection and after vaccination. *J Med Microbiol* 1990;32:173-177.
- Fillastre C, Guerin N. Vaccins associes et seroconversion. *Med Mal Infect* 1987;9:493-499.
- Fine PEM, Clarkson JA. Distribution of immunity to pertussis in the population of England and Wales. *J Hyg* 1984;92:21-26.

- Fine PEM, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccine. *Rev Infect Dis* 1987;9:866-883.
- Funkhouser AW, et al. Estimated effects of a delay in the recommended vaccination schedule for diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine. *JAMA* 1987;257:1341-1346.
- Galazka A. Update on acellular pertussis vaccine. Document WHO/EPI/GEN/88.4. Geneva: World Health Organization, 1988.
- Galazka A. Control of pertussis in the world. *Wld Hlth Stat Quart* 1992;45:238-247.
- Gillenius P, et al. The standardization of an assay for pertussis toxin and antitoxin in microplate culture of Chinese hamster ovary cells. *J Biol Stand* 1985;13:61-66.
- Granstrom G, et al. Evaluation of serologic assays for diagnosis of whooping cough. *J Clin Microbiol* 1988;26:1818-1823.
- Granstrom M. Discussion. *Develop Biol Stand* 1985;61:379-386.
- Granstrom M, et al. Serological diagnosis of whooping cough by an enzyme-linked immunosorbent assay using fimbrial hemagglutinin as antigen. *J Infect Dis* 1982a;146:741-745.
- Granstrom M, et al. Detection of antibodies in human serum against the fimbrial haemagglutinin of *Bordetella pertussis* by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Med Microbiol* 1982b;15:85-96.
- Granstrom M, et al. Neutralizing antibodies to pertussis toxin in whooping cough. *J Infect Dis* 1985;151:646-649.
- Griffiths E. Efficacy of whole cell pertussis vaccine. In: Pathogenesis and immunity in pertussis. AC Wardlaw and R Parton, ed. New York: J. Wiley & Sons, 1988:353-374.
- Halperin SA, et al. Persistence of pertussis in an immunized population: results of Nova Scotia enhanced pertussis surveillance program. *J Pediatr* 1989;115:686-693.
- Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bull WHO* 1985;63:1151-1169.
- Hewlett EL. Toxins and other virulence factors. Chapter in: Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd Edition. Mandell GL, et al., eds. New York: Churchill Livingstone 1990:2-9.
- Huovila R, et al. Agglutinins in children vaccinated with the DPT vaccines used in Finland, serotypes of *Bordetella pertussis* strains isolated during whooping cough epidemics in 1976-1977 and whooping cough attack rate in children in the epidemic areas. *Acta Paediatr Scand* 1982;298(Suppl):21-25.
- Ibsen P, Moller S, Heron I. Lipopolysaccharides in a traditional pertussis vaccine. *J Biol Stand* 1988;16:299-309.
- Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J* 1988;296:612-614.
- Kamiya H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of Takeda acellular pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 2- and 3- month-old children in Japan. *Am J Dis Child* 1992;146:1141-1147.
- Kassim OO, et al. Class-specific antibodies to *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in human breast-milk and maternal-infant sera. *Ann Trop Paediatr* 1989;9:226-232.
- Kimura M, Kuno-Sakai H. Developments in pertussis immunization in Japan. *Lancet* 1990a;336:30-32.
- Kimura M, Kuno-Sakai H. Current epidemiology of pertussis in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1990b;9:705-709.
- Kimura M, Kuno-Sakai H. Pertussis vaccines in Japan — a clue towards understanding of Japanese attitude to vaccines. *J Trop Pediatr* 1991;37: 45-46.
- Kimura M, et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Takeda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids. Outcome in 3- to 8-month-old infants, 9- to 23-month-old infants and children, and 24- to 30-month-old children. *Am J Dis Child* 1991;145:734-741.
- Kudelski Z, Adonajlo A, Mackiewicz I. A search for new strains of *Bordetella pertussis* for vaccine production. *Med Dosw Mikrobiol* 1978; 30:213-220.
- Lau R. Pertussis (whooping cough) toxin and *Bordetella pertussis* whole- cell antibody levels in a healthy New Zealand population. *N Zeal Med J* 1989;102:560-562.
- Lewis K, et al. A double-blind study comparing an acellular pertussis- component DTP vaccine with a whole cell pertussis-component DTP vaccine in 18-month-old children. *Am J Dis Child* 1986;140:872-876.
- Maixnerova M, et al. Immunological surveys of antibodies against *B. pertussis* and *B. parapertussis* in some African and Asian countries. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;23:201-211.
- (MRC) Medical Research Council. Vaccination against whooping cough: The final report to the whooping cough Immunization Committee of the Medical Research Council and to the Medical Officers of Health for Battersea and Wandsworth, Bradford, Liverpool, and Newcastle. *Br Med J* 1959;1:994-1000.
- Mertsola J, et al. Serologic diagnosis of pertussis: comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and bacterial agglutination. *J Infect Dis* 1983;147:252-257.
- Miller E, et al. Preliminary comparison of antibody responses and symptoms following primary immunization with British whole cell and three acellular DTP vaccines. *Proc VI Intern Symp on Pertussis*, Bethesda, USA, 26-28 September 1990:303-310.
- Miller JJ, et al. An agglutinative reaction for *Hemophilus pertussis*. I. Persistence of agglutinins after vaccine. *J Pediatr* 1943;22:637-643.
- Morgan CM, et al. Comparison of acellular and whole cell pertussis- component DTP vaccines. A multicenter double-blind study in 4- to 6- year-old children. *Am J Dis Child* 1990;144:41-45.
- Morley D, Woodland M, Martin W. Whooping cough in Nigerian children. *Trop Geogr Med* 1966;18:169-182.
- Mortimer EA. Pertussis and pertussis vaccine in the industrialized world. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;13(Suppl):93-96.

- Mortimer EA. Pertussis and pertussis vaccines: 15 years of change. *Semin Pediatr Infect Dis* 1991;2:82-90.
- Mortimer EA, et al. Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children. *Am J Dis Child* 1990;144:899-904.
- Muller AS, Leeuwenburg J, Voorhoeve AM. Pertussis in a rural area of Kenya: epidemiology and results of a vaccine trial. *Bull WHO* 1984;62: 899-908.
- Nagel J, Poot-Scholtens E. Serum IgA antibody to *Bordetella pertussis* as an indicator of infection. *J Med Microbiol* 1983;16:417-426.
- Oda M, et al. Antibodies to *Bordetella pertussis* in human colostrum and their protective activity against aerosol infection of mice. *Infect Immunity* 1985;47:441-445.
- Olin P. New conclusions and lessons learned from the vaccine trial in Sweden. *Proc VI Intern Symp on Pertussis*, Manclark CR ed. Department of Health and Human Services, United States Public Health Service, Bethesda 26-28 September 1990:299-302. DHHS Publication No. (FDA) 90-1164.
- Onorato I, Wassilak S. Laboratory diagnosis of pertussis: the state of the art. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:145-151.
- Pichichero ME, et al. Acellular pertussis vaccine; immunogenicity and safety of an acellular pertussis vs. a whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids as a booster in 18- to 24- month old children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:352-363.
- Pittman M. Pertussis toxin: the cause of harmful effects and prolonged immunity of whooping cough. A hypothesis. *Rev Infect Dis* 1979;1:401-412.
- Podda A, et al. Phase I clinical trial of an acellular pertussis vaccine composed of genetically detoxified pertussis toxin combined with FHA and 69 kDa. *Vaccine* 1991;9:741-745.
- Provenzano RW, et al. Immunization and antibody response in the newborn infant: pertussis inoculation within twenty-four hours of birth. *New Eng J Med* 1965;273:959-961.
- Relyveld E, et al. Determination of circulating antibodies directed to pertussis toxin and of agglutinogens in children vaccinated with either the whole cell or component pertussis vaccine in France, Japan and Senegal. *Vaccine* 1991;9:843-850.
- Robinson A, Ashworth LAE. Acellular and defined-component vaccines against pertussis. In: *Pathogenesis and Immunity in Pertussis*. A.C. Wardlaw and R. Parton, eds. New York: J. Wiley & Sons, 1988:399-417.
- Robinson A, Irons L, Ashworth L. Pertussis vaccine: present status and future prospects. *Vaccine* 1985;3:11-21.
- Robinson DA, et al. Whooping cough: a study of severity in hospital cases. *Arch Dis Child* 1981;56:687-691.
- Rogers WB. Half-dose immunization for diphtheria, tetanus, pertussis. *Pediatrics* 1990;86:144-145.
- Sako W. Studies on pertussis immunization. *J Pediatr* 1947;30:29-40.
- Shahin RD, et al. Characterization of the protective capacity and immunogenicity of the 69-kD outer membrane protein of *Bordetella pertussis*. *J Exper Med* 1990;171:63-73.
- Storsaeter J et al. Secondary analysis of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial. *Vaccine* 1990;8:457-461.
- Strebel P, et al. An outbreak of whooping cough in a highly vaccinated urban community. *J Trop Pediatr* 1991;37:71-76.
- Stroffolini T, et al. Prevalence of pertussis IgG antibodies in children in Palermo, Italy. *Infection* 1989;17:280-283.
- Stroffolini T, et al. Seroepidemiology of pertussis infection in an urban childhood population in Cameroon. *Eur J Epidemiol* 1991;7:54-67.
- Thomas MG, Redhead K, Lambert HP Human serum antibody responses to *Bordetella pertussis* infection and pertussis vaccination. *J Infect Dis* 1989a;159:211-218.
- Thomas MG, et al. Serum IgG, IgA, and IgM responses to pertussis toxin, filamentous haemagglutinin, and agglutinogens 2 and 3 after infection with *Bordetella pertussis* and immunization with whole cell pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1989b;160:838-845.
- Tomoda T, Ogura H, Kurashige T. Immune response to *Bordetella pertussis* infection and vaccination. *J Infect Dis* 1991;163:559-563.
- Van Savage J, et al. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990;161:487-492.
- Vodickova M, Svandova E. Antibody response to fractionated administration of the second or third injection of the basic vaccination with the mixed vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis. *Ceskoslovenska Pediatr* 1986;41:321-323.
- Wahab M, et al. Measles in Equatoria Region — South Sudan. *Ann Trop Paediatr* 1988;8:31-34.
- Warfield WS. Immunization of children who have received fractional doses of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:129-130.
- Wassilak SGF, et al. Reduced dose of DTP vaccine. *J Pediatr* 1985;106: 693-694. Wilkins J, et al. Agglutinin response to pertussis vaccine. I. Effect of dosage and interval. *J Pediatr* 1971;79:197-202.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. Revised requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. *WHO Techn Rep Ser* 1990;800, Annex 2:127-143.
- Wilkins J, Chan LS, Wehrle PF. Age and dose interval as factors in agglutinin formation to pertussis vaccine. *Vaccine* 1987;5:49-54.
- Zackrisson G, Taranger J, Trollfors B. History of whooping cough in nonvaccinated Swedish children, related to serum antibodies to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *J Pediatr* 1990;116:190-194.
- Zamora A, Chiozza A, Alonso A. Complicaciones de la coqueluche a traves de 500 casos observados en el Servicio de Clinica Epidemiologica de la Casa Cuna. *Rev Asoc Med Argent* 1962;76:121-127.

