



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre la coqueluche

La coqueluche est une maladie respiratoire très contagieuse due au bacille de Bordet-Gengou ou *Bordetella pertussis*. Elle est largement répandue dans le monde et sa gravité tient à des complications (bronchopneumonies, complications neurologiques) et à son risque de mortalité (300 000 décès annuels dans le monde d'après l'OMS), en particulier chez le nourrisson de moins de 6 mois. La transmission strictement humaine s'effectue par contact avec un malade qui tousse. La maladie se transmet d'autant plus que l'exposition est répétée dans un espace limité et clos. La contagiosité est maximale au début de la coqueluche, pendant la phase catarrhale, puis diminue tout en persistant pendant les trois premières semaines de quintes. La période de contagiosité peut être ramenée à cinq, voire trois jours si un traitement par un macrolide est mis en œuvre. Le contrôle de la maladie repose sur la détection précoce des cas et leur traitement, ainsi que sur la prophylaxie des sujets fragiles exposés, essentiellement le nourrisson non vacciné. Un guide de conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche est disponible sur les sites du ministère de la santé et de l'InVS.

RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET SURVEILLANCE

Le vaccin coquelucheux est efficace et il existe une étroite relation entre la couverture vaccinale et l'incidence de la coqueluche dans un pays. La vaccination, introduite en 1959, s'est étendue en France en 1966 du fait de son association aux vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique. La chute

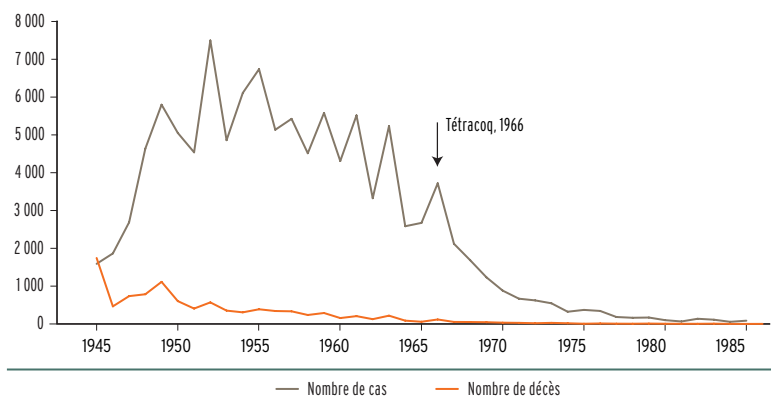
du nombre de cas de coqueluche a été spectaculaire, ainsi que la baisse de la mortalité. Cependant, la coqueluche reste la première cause de décès par infection bactérienne chez le nourrisson de moins de 3 mois (hors nouveau-né) [figure 1].

Aux États-Unis, l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie a été similaire après l'introduction du vaccin en 1953. Au contraire, le relâchement ou l'abandon de la vaccination contre la coqueluche entraîne une résurgence de la maladie. Trois pays en ont fait l'expérience : la Grande-Bretagne, la Suède et le Japon. Des épidémies souvent sévères s'y sont produites après l'arrêt de la vaccination par le vaccin à germes entiers. La Grande-Bretagne a repris la vaccination avec le même vaccin ; la Suède l'a arrêtée jusqu'en 1996 et utilise depuis le vaccin acellulaire ; le Japon l'a abandonnée, mais a mis au point, dès 1982, des vaccins acellulaires mieux tolérés.

Une nouvelle épidémiologie de la coqueluche apparaît dans les pays où les nourrissons sont bien vaccinés. Du fait de la perte assez rapide de la protection vaccinale et faute de contact avec la bactérie qui circule beaucoup moins dans la population, les adolescents et les adultes peuvent présenter une infection à *Bordetella pertussis*. Leur coqueluche est souvent atypique. Ce sont eux qui contaminent les nourrissons très jeunes non vaccinés, en général leur propre enfant. Cette nouvelle épidémiologie a été signalée aux États-Unis dès 1976 et est constatée depuis près de dix ans en France. Dans les pays non ou mal vaccinés, la coqueluche touche principalement les enfants de 4 à 7 ans. Au contraire, dans les pays où la couverture vaccinale est élevée, comme aux États-Unis ou en France, la coqueluche affecte très peu l'enfant mais touche d'une part les nourrissons non protégés par la vaccination et, d'autre part, l'adolescent ou l'adulte qui les contamine. Ce changement dans l'épidémiologie a motivé la vaccination de rappel à 11-13 ans des adolescents [figure 2].

FIGURE 1

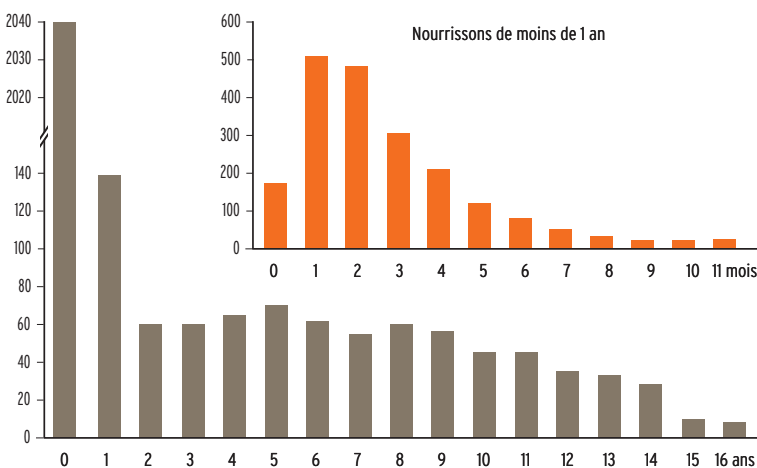
Coqueluche : morbidité et mortalité en France



Source : Déclarations obligatoires 1945-1986

FIGURE 2

Nombre et âge des cas de coqueluche du réseau Renacoq 1996-2005 : enfants jusqu'à 16 ans



Surveillance de la coqueluche

Depuis 1986, la coqueluche ne fait plus partie des maladies à déclaration obligatoire. Depuis 1994, il existe un Centre national de référence.

Un réseau hospitalier (Renacoq) de pédiatres et de bactériologistes a été constitué en 1996 pour la surveillance des coqueluches vues à l'hôpital. Il est coordonné par l'Institut de veille sanitaire. Il n'y a pas de surveillance systématique de la coqueluche « en ville » ; en revanche, les cas groupés de coqueluche doivent être signalés aux Ddass.

La surveillance repose sur l'identification des cas qui doivent répondre à l'une des trois définitions de cas suivantes :

- Cas clinique : toux quinteuse de plus de 14 jours.
- Cas confirmé biologiquement : toux quinteuse et culture positive de *Bordetella pertussis* ou *Polymerase Chain Reaction (PCR)* positive ou présence de toxine pertussique (PT) chez un sujet n'ayant pas reçu de vaccination anticoquelucheuse depuis moins de trois ans.
- Cas confirmé épidémiologiquement : toux quinteuse et contact, dans les trois semaines précédant le début de la toux, avec un cas confirmé biologiquement.

Centre de référence

Centre national de référence pour la coqueluche et autres bordetelloses : Institut Pasteur, Unité de la prévention et des thérapies moléculaires des maladies humaines, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins acellulaires disponibles en France sont composés d'un ou de plusieurs antigènes purifiés (anatoxine et adhésines) de *Bordetella pertussis* [tableau I].

Ils sont disponibles sous forme combinée :

- aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé, Hib et hépatite B sous forme d'Infanrix Hexa® ;
- aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé, Hib sous forme d'Infanrix Quinta® et Pentavac® ;
- aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé sous forme d'Infanrix Tetra® et Tetravac acellulaire® (pour les enfants) ou de Repevax® et Boostrix-tetra® (pour les adultes).

La composition de tous ces vaccins est rappelée en Annexe 7. Les vaccins sont tous adsorbés sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin est administré de préférence par voie intramusculaire.

Tous ces vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne pas être congelés.

Politique vaccinale, recommandations

En 1990, l'âge du début de la primovaccination a été fixé à 2 mois en raison du risque de contamination des très jeunes nourrissons.

Le calendrier vaccinal français 2008 recommande :

- une primovaccination à 2, 3 et 4 mois ;
- un rappel à 16-18 mois ;
- et un rappel à 11-13 ans.

TABLEAU I

Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale)

	Infanrix Tetra® Infanrix Quinta® Infanrix Hexa®	Tetravac® Pentavac®	Repevax®	Boostrix-tetra®
Toxine pertussique	25 µg	25 µg	2,5 µg	8 µg
FHA	25 µg	25 µg	5 µg	8 µg
Protéine de membrane externe 69 kd ou Pertactine	8 µg		3 µg	2,5 µg
FIM (agglutinogènes)			5 µg	

La primovaccination utilise des vaccins acellulaires combinés aux vaccins DTPolio et Hib (Pentavac®, Infanrix Quinta®) ou aux DTPolio Hib et hépatite B (Infanrix Hexa®).

L'intervalle d'un mois entre les trois injections de la primovaccination ne doit être raccourci pour aucun des vaccins. En cas d'omission ou d'allongement de ce délai, la vaccination est valable et il ne faut pas donner d'injection supplémentaire.

Le rappel à 11-13 ans recommandé en France avec les vaccins coquelucheux acellulaires combinés au vaccin DTPolio (Tetravac acellulaire®, Infanrix Tetra®) devrait permettre de prolonger l'immunité et d'éviter ainsi la constitution d'un réservoir d'adultes susceptibles de contaminer les nourrissons.

Selon la dernière enquête en milieu scolaire 2003-2004 portant sur les élèves de classe de troisième, si 87 % de ces adolescents avaient reçu la quatrième dose du vaccin contre la coqueluche avant 6 ans, les résultats montraient une pratique erronée de rappel au moment du deuxième rappel DTPolio, et une couverture avec cinq doses de vaccins à l'adolescence encore insuffisante (57,4 % à 15 ans en 2003-2004, mais seulement 17,4 % des enfants ayant reçu la cinquième dose après l'âge de 11 ans).

Dans son avis du 15 mars 2008, le CTV/HCSP insiste sur **l'importance de la recommandation d'un rappel coquelucheux à 11-13 ans** chez tous les adolescents et recommande :

- pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à l'âge de 11-13 ans, qu'un rattrapage soit pratiqué par l'administration d'un vaccin dTcaPolio¹ à l'âge de 16-18 ans,
- pour les enfants qui ont reçu hors recommandation un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans, que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin dTcaPolio soit proposé à l'âge de 16-18 ans.

Le CTV recommande également la pratique d'un **rattrapage coquelucheux chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années**, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26-28 ans, avec le vaccin dTcaPolio.

La recommandation d'une vaccination avec le vaccin dTcaPolio vise aussi **les adultes ayant un projet parental** et, à l'occasion d'une grossesse, les membres de l'entourage familial (enfant non à jour pour cette vaccination, adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années) selon les modalités suivantes :

- durant la grossesse de la mère pour le père, la fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses six premiers mois de vie,

1. dTcaPolio : vaccin combiné composé d'anatoxine diphtérique et de vaccin coquelucheux acellulaire à concentration réduite en antigènes, d'anatoxine tétanique et de vaccin poliomyélitique inactivé (Repevax® ou Boostrixtetra®).

– et le plus tôt possible après l'accouchement pour la mère (la vaccination est possible chez la femme qui allaite).

Dans ces cas, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent (dTcaPolio) peut être ramené à deux ans.

Le CTV recommande la vaccination contre la coqueluche par un vaccin dTcaPolio de l'ensemble des personnels soignants, y compris dans les EHPAD², à l'occasion d'un rappel décennal de vaccin contre la diphtérie à concentration réduite, le tétanos et la poliomyélite (dTPolio). Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.

Il recommande également le rattrapage des **professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux** : personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois et le personnel de la petite enfance. **Pour ces personnes, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à deux ans.** En cas de survenue de cas groupés de coqueluche en collectivité³, **ce délai peut être ramené à un mois.**

Il est également rappelé que, en l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, **il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin dTcaPolio chez l'adulte.**

Effets indésirables

La tolérance des vaccins coquelucheux acellulaires est nettement améliorée par rapport à celles des vaccins à germes entiers. Ainsi, dans des essais cliniques, les taux d'incidence des réactions au point d'injection telles que sensibilité, érythème, œdème et des effets généraux comme la fièvre, l'irritabilité et la somnolence, sont beaucoup moins importants après l'administration des vaccins acellulaires qu'après celle des vaccins à germes entiers (Pichirero).

Les effets secondaires plus rares, comme les pleurs persistants et les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, sont également moins fréquents après l'administration des vaccins acellulaires contre la coqueluche. D'autres atteintes neurologiques de type convulsions fébriles ont été signalées moins souvent après l'administration des vaccins acellulaires (Geier).

Au niveau du membre vacciné, un gonflement étendu au point d'injection (après la quatrième ou cinquième dose vaccinale) croît avec le nombre de doses administrées. Ces réactions locales se traduisent par de grandes zones de tuméfaction, mais la douleur est généralement faible. Ces réactions débutent

2. EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

3. *Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche* (en cours d'actualisation) : <http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/>, lettre C, dossier Coqueluche.

généralement dans les 48 heures suivant la vaccination, puis disparaissent spontanément sans séquelle en 4 jours en moyenne (Rennels).

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les contre-indications des vaccins coquelucheux acellulaires et à germes entiers sont :

- en cas de réactions d'hypersensibilité consécutives à une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche ou la poliomyélite ;
- en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin, aux substances présentes à l'état de traces telles que certains antibiotiques ou le formaldéhyde ;
- chez des sujets ayant présenté des complications neurologiques (pour les convulsions ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, voir ci-dessous les précautions d'emploi) suivant une immunisation antérieure par l'un des antigènes contenus dans le vaccin ;
- chez des sujets ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue qui serait survenue dans les sept jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse.

La vaccination doit être différée chez les sujets atteints d'une affection fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

Les vaccins dTcaPolio ne sont pas contre-indiqués chez la femme allaitante. L'effet de leur administration pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Toutefois, on lit dans le RCP de l'un d'entre eux (modifié le 8 août 2007) : « étant donné que Repevax® contient des anatoxines ou des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer Repevax® aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé ». Le libellé du RCP du Boostrix-tetra® devrait être harmonisé fin 2008.

Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- fièvre supérieure ou égale à 40 °C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
- collapsus ou pseudo-état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination ;

- cris persistants, inconsolables, d'une durée supérieure ou égale à trois heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination ;
- convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les trois jours après la vaccination.

La prescription d'antipyrétiques dans les 48 heures suivant la vaccination est recommandée pour diminuer les réactions fébriles.

Des études ont montré que la probabilité pour qu'une complication de ce type (épisode d'hypotonie-hyporéactivité, cris persistants...) se reproduise après une nouvelle administration était faible.

Efficacité

- **L'efficacité clinique** des vaccins à germes entiers a été parfaitement démontrée par les essais cliniques et les enquêtes épidémiologiques. Elle était de l'ordre de 90 à 95 % pour les « bons » vaccins à germes entiers (vaccin Aventis Pasteur utilisé en routine en France jusqu'en décembre 2005, Lederle utilisé aux États-Unis et Evans utilisé en Angleterre). Elle est de l'ordre de 85 % pour les vaccins acellulaires, variant selon les vaccins.
- **L'efficacité sérologique** de la vaccination est plus difficile à établir, car il n'y a pas à ce jour de corrélation connue entre les taux d'anticorps et la protection clinique. Il est en revanche établi que la présence de taux élevés de plusieurs anticorps vis-à-vis des antigènes coquelucheux est associée à une meilleure protection clinique que la seule présence d'anticorps dirigés contre la toxine pertussique. Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire est sûrement aussi important, mais encore mal connu. Quel que soit le vaccin et même après l'infection naturelle, il existe une large variation individuelle des taux d'anticorps et ils diminuent rapidement avec le temps, sans corrélation clairement établie entre les taux initiaux et la protection. C'est pourquoi la surveillance épidémiologique reste capitale pour le suivi de la coqueluche et de sa vaccination.

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination anti-coquelucheuse et au vaccin dTCaPolio du 19 mars 2004.**
Bull Epidemiol Hebd 2004 ; 28-29 : 126-7.
http://www.invs.sante.fr/beh/2004/28/beh_28_2004.pdf
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la réduction du délai entre deux vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, du 24 mars 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 29-30 : 223-4.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 19 mars 2008 relatif aux recommandations vaccinales contre la coqueluche**
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche (actualisation en cours).**
<http://www.sante.gouv.fr/dossiers/>, lettre C, dossier Coqueluche.
- Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, *et al.*
Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 45-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- Baron S, Bégué P, Desenclos JC, *et al.*
Évaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994.
Bull Epidemiol Hebd 1995 ; 19 : 83-5.
http://www.invs.sante.fr/beh/1995/19/beh%20_19_1995.pdf
- Baron S, Grimprel E, Daurat G, *et al.*
Estimation épidémiologique de l'efficacité de la vaccination anticoquelucheuse au cours d'épidémies en collectivité.
Arch Pediatr 1997 ; 4 : 744-50.
- Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, *et al.*
Pertussis surveillance in French hospitals : results from a 10 year period.
Euro Surveill. 2007 Jan 20 ; 12(1).
- Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N, Njamkepo E et les participants Renacoq.
Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2004.
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 17 : 113-7.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/17/beh_17_2006.pdf
- Edwards KM.
Acellular pertussis vaccines. A solution to the pertussis problem ?
J Infect Dis 1993 ; 168 : 15-20.
- Floret D.
Les décès par infections bactériennes communautaires.
Arch Pediatr 2001 ; 4 : 705s-711s.
- Gaudelus J, Guiso N, Reinert P.
Les vaccins coquelucheux : composition, tolérance, immunogénicité et efficacité. Justification du calendrier vaccinal en France.
Med Mal Infect 2001 ; 31. Suppl 1 : 86-97.
- Geier DA, Geier MR.
An evaluation of serious neurological disorders following immunization : a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines.
Brain Dev 2004 Aug ; 26(5) : 296-300.
- Grimprel E.
La coqueluche en pratique en 2007.
Arch Pediatr. 2007 ; 14(3) : 306-9.
- Halperin SA.
The control of pertussis, 2007 and beyond.
N Engl J Med. 2007 ; 356(2) : 110-3.
- Pichichero ME.
Acellular pertussis vaccines. Towards an improved safety profile.
Drug Saf 1996 ; 15(5) : 311-24.
- Rennels MB, Edwards KM, Anderson EL, *et al.*
Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four to six-year-old children.
Pediatrics 2000 ; 105(1) : 12.