



## Contents

- 433 Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015

## Sommaire

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

## Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015

### Introduction

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

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

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the public. This document incorporates the most recent developments in the field of pertussis disease and its prevention by vaccination; it replaces the position paper published in October 2010<sup>1</sup> and

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

### Introduction

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

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

Les notes s'adressent avant tout aux autorités de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination nationaux, mais elles peuvent aussi intéresser des organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le corps médical, la presse scientifique et le grand public. Le présent document intègre les avancées les plus récentes concernant la coqueluche en tant que maladie et sa prévention par vaccination. Il remplace la note de synthèse publiée en octobre 2010<sup>1</sup> et les *Recommanda-*

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

08.2015  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See No. 40, 2010, pp. 385–400.

<sup>1</sup> Voir N° 40, 2010, pp. 385-400.

includes the revised guidance on the choice of pertussis vaccines published in July 2014.<sup>2</sup> Recommendations on the use of pertussis vaccines were discussed by SAGE in April 2014<sup>3</sup> and in April 2015;<sup>4</sup> the evidence presented at these meetings can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/> and at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/en/> respectively.

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

## Background

### Epidemiology

#### Disease distribution and burden

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

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

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

*tions révisées concernant le choix des vaccins anticoquelucheux: juillet 2014.*<sup>2</sup> Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins anticoquelucheux ont été discutées par le SAGE en avril 2014<sup>3</sup> et en avril 2015;<sup>4</sup> les éléments présentés lors de ces réunions peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/> et à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/en/> respectivement.

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

## Considérations générales

### Épidémiologie

#### Distribution de la maladie et charge de morbidité

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

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

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

<sup>2</sup> See No. 30, 2014, pp. 337–340.

<sup>3</sup> See No.21, 2014, pp. 221–236.

<sup>4</sup> See No. 22, 2015, pp. 261–280.

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

<sup>6</sup> Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_report\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1); accessed July 2015.

<sup>2</sup> Voir N° 30, 2014, pp. 337-340.

<sup>3</sup> Voir N° 21, 2014, pp. 221-236.

<sup>4</sup> Voir N° 22, 2015, pp. 261-280.

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

<sup>6</sup> Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_report\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1); consulté en juillet 2015.

on Immunization (EPI) since its inception in 1974. It was estimated that that without vaccination there would have been >1.3 million pertussis related deaths globally in 2001.<sup>7</sup> In 2013, according to WHO estimates, pertussis was still causing around 63 000 deaths in children aged <5 years,<sup>8</sup> although there is considerable uncertainty over these estimates in view of the paucity of reliable surveillance data, particularly from developing countries. In 2014 global vaccination coverage with 3 doses of a pertussis-containing vaccine was estimated at 86%.<sup>9</sup>

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

Following an increase in incidence in a few countries using aP vaccines, and concern about the potential for global resurgence of pertussis,<sup>11</sup> a review was carried out by WHO in 2014.<sup>12</sup> Overall, data from 19 high and middle income countries provided no evidence of a widespread resurgence of pertussis. In most countries where increasing numbers of pertussis cases were noted over several recent years, this was mainly attributed to naturally occurring cyclic patterns. Factors that have probably contributed to the increasing numbers of recorded cases include higher disease awareness, improved surveillance sensitivity, and the enhanced diagnostic sensitivity of the now widely used polymerase chain reaction (PCR). However, there is evidence that a true resurgence has occurred in 5 of the 19 countries reviewed, 4 of which were exclusively using aP vaccines.<sup>12</sup> The observed increase in cases in the 5th country, which used wP vaccine, was considered to be primarily related to factors other than the vaccine,

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

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

Suite à une augmentation de l'incidence de la coqueluche dans quelque pays utilisant des vaccins acellulaires et à l'expression de préoccupations à propos des possibilités de résurgence de cette maladie,<sup>11</sup> l'OMS a dressé un bilan de la situation en 2014.<sup>12</sup> Globalement, les données émanant de 19 pays à revenu élevé ou intermédiaire n'ont fourni aucune preuve d'une résurgence de grande ampleur de la coqueluche. Dans la plupart des pays où l'on avait noté une augmentation du nombre de cas de coqueluche depuis plusieurs années, cette augmentation était principalement attribuable aux schémas cycliques intervenant naturellement. Parmi les facteurs ayant probablement contribué à accroître les nombres de cas enregistrés figuraient entre autres la plus grande reconnaissance de la maladie et la sensibilité plus poussée de la surveillance et de la technique, maintenant largement utilisée pour le diagnostic, de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR). Néanmoins, on relève des preuves de la survenue d'une vraie résurgence dans 5 des 19 pays examinés, parmi lesquels 4 utilisaient exclusivement des vaccins acellulaires.<sup>12</sup> La multiplication des cas observée dans

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

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

<sup>9</sup> World Health Organization. Global and regional immunization profile. [internet]. Geneva, Switzerland. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/gs\\_gloprofile.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf?ua=1)

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

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

<sup>12</sup> WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf?ua=](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=); accessed July 2015.

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

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

<sup>9</sup> World Health Organization. Global and regional immunization profile. [internet]. Genève, Suisse. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/gs\\_gloprofile.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf?ua=1); consulté en juillet 2015.

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

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

<sup>12</sup> WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf?ua=](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=); consulté en juillet 2015.

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

#### Mode of transmission

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

#### Pathogen

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

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

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

#### Mode de transmission

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

#### Agent pathogène

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

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

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

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

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

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

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

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

### Disease

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

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

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

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

### La maladie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Diagnosis and treatment

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

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

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

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

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

### Diagnostic et traitement

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

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

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

<sup>22</sup> Crowcroft NS, Pebody RG.. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367:1926–1936.

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

<sup>24</sup> Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). Also available from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO\\_IVB\\_14.03\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO_IVB_14.03_eng.pdf)

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

<sup>22</sup> Crowcroft NS, Pebody RG.. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367:1926–1936.

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

<sup>24</sup> Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Genève, Organisation de la Santé, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO\\_IVB\\_14.03\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO_IVB_14.03_eng.pdf)

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

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

### Naturally-acquired immunity

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

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

### Pertussis vaccines

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

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

### Immunité naturellement acquise

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

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

### Vaccins anticoquelucheux

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

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

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

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

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

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

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

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

### Whole-cell pertussis vaccines

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

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

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

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

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

Different national schedules are in use for the primary series, including vaccination at the following ages: 6, 10 and 14 weeks; 2, 3 and 4 months; 3, 4 and 5 months; and 2, 4 and 6 months. There is also variability in the use of booster doses.

Vaccines containing wP must not be frozen. They should be stored at 2–8 °C.

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

### Vaccins antioquelucheux à germes entiers

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

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

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

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

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

Différents calendriers nationaux sont appliqués pour la primo-vaccination, et notamment l'administration du vaccin à 6, 10 et 14 semaines; à 2, 3 et 4 mois; à 3, 4 et 5 mois; et à 2, 4 et 6 mois. Le recours à des doses de rappel est également variable.

Les vaccins contenant des germes entiers ne doivent pas être congelés. Ils doivent être conservés à une température de 2–8 °C.

<sup>29</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941). See Annex 6, Recommendations for whole cell pertussis vaccine, pp. 301–333. (Also available from <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/Full%20Text%20TRS941.pdf>.) See [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole\\_cell\\_pertussis/Annex%206%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole_cell_pertussis/Annex%206%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=1)

<sup>29</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941). See Annex 6, Recommendations for whole cell pertussis vaccine, pp. 301–333. (Egalement disponible sur <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/Full%20Text%20TRS941.pdf>.) Voir [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole\\_cell\\_pertussis/Annex%206%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole_cell_pertussis/Annex%206%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=1)



The immune response to wP vaccines is directed against an array of bacterial antigens. Significant differences in the immune responses to various antigens have been observed with different wP vaccines. Immunogenicity data are difficult to interpret and compare for wP vaccines and data from clinical trials showed that highly efficacious wP vaccines did not necessarily induce the highest measurable antibody titres. There is no established immunological correlate of protection against pertussis disease, although the presence of antibody to PT is believed to play a role in protection against severe disease in infants. Different wP vaccines may have different antigenic content and methods of production and control, leading to variations in post-vaccination immune responses. Published data are limited, and much of the available information refers to vaccine formulations no longer in use.

Limited evidence from a systematic review<sup>30</sup> suggests that the short-term immune response (a few weeks to months post-vaccination) increases with the number of doses, and appears to be stronger with longer intervals between primary doses. Observational studies report higher antibody titres 6–8 weeks following the 3rd dose when it is given approximately 6 months after the 2nd dose, i.e. 2 primary doses plus 1 booster (2p+1 schedule), than when given 1–2 months after the 2nd dose, i.e. 3 primary doses (3p schedule) given at intervals of 4–8 weeks.

A systematic review<sup>31</sup> of the efficacy and effectiveness of pertussis vaccines included 49 randomized controlled trials and 3 cohort studies, using the WHO clinical trials definition of pertussis.<sup>32</sup> The pooled efficacy of wP vaccine against pertussis disease in children was 78%, but varied significantly among vaccines. Direct effectiveness data for vaccines that are currently in use are not available. The efficacy of DTwP vaccines that were evaluated ranged from 46% (RR, 0.54; 95%, CI: 0.46–0.63) to 92% (RR, 0.08; 95%, CI: 0.05–0.13). A randomized double-blind trial in Senegal showed that 3 doses of a wP vaccine had an overall efficacy of 55% against less severe pertussis (defined as  $\geq 21$  days of any cough illness, with pertussis confirmed by culture, serology or contact with a culture-confirmed case) versus 96% using the more specific WHO case definition ( $\geq 21$  days of paroxysmal cough in addition to the same confirma-

La réponse immunitaire à des vaccins anticoquelucheux à germes entiers est dirigée contre toute une série d'antigènes bactériens. On a observé des différences importantes dans les réponses immunitaires dirigées contre divers antigènes pour différents vaccins anticoquelucheux à germes entiers. Les données d'immunogénéricité sont difficiles à interpréter et à comparer pour les vaccins de ce type et des données d'essais cliniques ont montré que les vaccins à germes entiers offrant une grande efficacité n'induisaient pas nécessairement les titres d'anticorps mesurables les plus élevés. Il n'existe pas de corrélat immunologique établi de la protection contre la coqueluche maladie, même si l'on pense que la présence d'anticorps contre la TP joue un rôle dans la protection contre les formes graves de la maladie chez le nourrisson. Des vaccins à germes entiers différents peuvent avoir une composition antigénique différente et avoir suivi des méthodes de fabrication et de contrôle qui diffèrent également, d'où des variations dans les réponses immunitaires postvaccinales. Les données publiées à ce sujet sont limitées et une grande part d'entre elles se réfèrent à des formulations vaccinales qui ne sont plus en usage.

Des éléments limités provenant d'une revue systématique<sup>30</sup> laissent à penser que la réponse immunitaire à court terme (de quelques semaines à quelques mois après la vaccination) s'amplifie avec le nombre de doses et semble plus forte avec des intervalles plus longs entre les doses primaires. Des études d'observation signalent des titres d'anticorps plus élevés 6 à 8 semaines après la 3<sup>e</sup> dose lorsque celle-ci est administrée approximativement 6 mois après la 2<sup>e</sup> dose, c'est-à-dire après l'administration de 2 doses primaires + 1 dose de rappel (schéma 2p + 1), par comparaison avec l'injection de cette 3<sup>e</sup> dose 1-2 mois après la 2<sup>e</sup> dose, c'est-à-dire après l'administration de 3 doses primaires (schéma 3p), à intervalles de 4 à 8 semaines.

Une revue systématique<sup>31</sup> de l'efficacité des vaccins anticoquelucheux a couvert 49 essais contrôlés randomisés et 3 études de cohorte, en utilisant la définition de la coqueluche pour les essais cliniques de l'OMS.<sup>32</sup> L'efficacité poolée du vaccin à germes entiers contre la coqueluche maladie chez l'enfant était de 78%, mais variait de manière importante d'un vaccin à l'autre. On ne dispose pas de données d'efficacité directe pour les vaccins actuellement en usage. L'efficacité des vaccins DTcE évalués se situait entre 46% (RR= 0,54; IC à 95%: 0,46-0,63) et 92% (RR = 0,08; IC à 95%: 0,05-0,13). Un essai randomisé en double aveugle mené au Sénégal a montré que 3 doses de vaccin à germes entiers fournissaient une efficacité globale de 55% contre les formes moins sévères de coqueluche (définies comme  $\geq 21$  jours d'une maladie quelconque donnant de la toux, avec confirmation de la présence d'une coqueluche par culture, dosage sérologique ou connaissance d'un contact du sujet avec un cas de coqueluche confirmé par culture), qui passait à 96%

<sup>30</sup> Mueller J, Koutangni T, Guiso, N, Soarez-Weiser K, Fine P, Restrepo AH et al. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Part 2: Whole-cell pertussis vaccine, 2014. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/6\\_Report\\_wP\\_140813.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/6_Report_wP_140813.pdf?ua=1); accessed July 2015.

<sup>31</sup> Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003, 21:2003–2014.

<sup>32</sup> WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01). (Also available from <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>)

<sup>30</sup> Mueller J, Koutangni T, Guiso, N, Soarez-Weiser K, Fine P, Restrepo AH et al. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Part 2: Whole-cell pertussis vaccine, 2014. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/6\\_Report\\_wP\\_140813.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/6_Report_wP_140813.pdf?ua=1); consulté en juillet 2015.

<sup>31</sup> Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003, 21:2003–2014.

<sup>32</sup> WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/V&B/03.01). (Egalement disponible sur <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>)

tive criteria).<sup>33</sup> This demonstrates the importance of the case definition in the estimation of efficacy.

An updated systematic review<sup>30, 34</sup> indicates that 3p schedules of wP given in infancy are effective against pertussis disease in the first 5 years of life. There are also consistent though more limited data indicating that vaccination in infancy using a 2p+1 schedule (at ages 3, 5 and 10–13 months) is effective in the first 5 years of life.

Available evidence from between-study comparisons shows no difference in vaccine effectiveness when 3p doses are given at 1-month or 2-month intervals. The only data available for a 2p+1 schedule are with a 2-month interval between 1st and 2nd doses.

Data on effectiveness are only available for schedules initiated at around 2–3 months of age. Little is known about the effectiveness of wP vaccines in older age groups because, at the time the trials were conducted, pertussis was perceived as a problem only of young children. Also, the reactogenicity of wP vaccine was considered too high for routine use in older children, adolescents and adults.

## Acellular pertussis vaccines

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

The first aP vaccine was developed in Japan in 1981, and aP vaccines have gradually become the predominant type used in industrialized countries. These vaccines contain one or more of the following purified antigens: PT, FHA, PRN, and FIM types 2 and 3. Vaccines differ not only in the number (1 [PT only], 2 [PT and FHA], 3 [PT, FHA, and PRN] or 5 [PT, FHA, PRN, and FIM types 2 and 3] components) and concentration of the antigen components, but also with regard to the bacterial clone used in production, methods of purification and detoxification (glutaraldehyde, formaldehyde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> or genetic), adjuvants, and the use of preservatives, such as thiomersal and phenoxyethanol.<sup>35</sup> The quantities of pertussis antigen and of the diphtheria and tetanus components in the vaccines intended primarily for use in young children vary in the different products. The exact contribution of the individual aP antigens to protection is not clear.

<sup>33</sup> Simondon F, Preziosi M, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Itean I, et al A randomized double-blind trial comparing a 2-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, 15:1606–1612.

<sup>34</sup> Whole Cell Pertussis Vaccines: Summary of evidence relevant to schedules. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/2\\_wp\\_summary\\_WG\\_23Mar2015\\_submitted.pdf?ua=](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/2_wp_summary_WG_23Mar2015_submitted.pdf?ua=); accessed July 2015.

<sup>35</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-second report. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO Technical Report Series No. 979). See Annex 4, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines, pp. 187–260. (Also available from [http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS\\_979\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_979_Annex_4.pdf?ua=1)).

si l'on utilisait la définition OMS plus spécifique de cette maladie (≥21 jours de toux paroxystique en plus des mêmes critères de confirmation).<sup>33</sup> Ces résultats illustrent l'importance de la définition de cas dans l'estimation de l'efficacité.

D'après une revue systématique actualisée<sup>30, 34</sup> les calendriers vaccinaux comprenant 3 doses primaires de vaccin à germes entiers administrées avant un an sont efficaces contre la coqueluche maladie pendant les 5 premières années de vie. Il existe aussi des données cohérentes, mais plus limitées, indiquant que la vaccination pendant la petite enfance à l'aide d'un calendrier de type 2p + 1 (à 3, 5 et 10–13 mois) est également efficace sur les 5 premières années de vie.

Les éléments tirés de comparaisons entre études ne font apparaître aucune différence en termes d'efficacité vaccinale entre l'administration de 3 doses primaires à 1 mois et à 2 mois d'intervalle. Les seules données disponibles pour un schéma de type 2p + 1 concernent le cas où l'on respecte un intervalle de 2 mois entre la 1<sup>re</sup> et la 2<sup>e</sup> doses.

On ne dispose de données d'efficacité que pour des calendriers de vaccination démarrés autour de 2–3 mois. On sait peu de chose de l'efficacité des vaccins à germes entiers dans les tranches d'âge plus avancé car, au moment où les essais ont été menés, la coqueluche était perçue comme un problème ne touchant que les jeunes enfants. De même, la réactogénicité du vaccin à germes entiers a été considérée comme trop forte pour que ce vaccin soit administré de manière systématique à des grands enfants, des adolescents ou des adultes.

## Vaccins anticoquelucheux acellulaires

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

Le premier vaccin anticoquelucheux acellulaire a été mis au point au Japon en 1981 et ce type de vaccin est devenu progressivement le plus utilisé dans les pays industrialisés. Ces vaccins contiennent un ou plusieurs des antigènes suivants purifiés: PT, HAF, PRN et FIM de types 2 et 3. Ils diffèrent non seulement par le nombre des composants antigéniques (1 [TP uniquement], 2 [TP et HAF], 3 [TP, HAF et PRN] ou 5 [TP, HAF, PRN et FIM de types 2 et 3]) et par leur concentration, mais aussi par le clone bactérien utilisé pour la production, les méthodes de purification et de détoxification (glutaraldéhyde, formaldéhyde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou méthodes génétiques), les adjuvants et l'utilisation de conservateurs tels que le thiomersal et le phénoxyéthanol.<sup>35</sup> Les quantités d'antigènes coquelucheux et de composants diphtériques et tétaniques dans les vaccins destinés principalement aux jeunes enfants varient selon les produits. La contribution exacte à l'effet protecteur des différents antigènes entrant dans la composition des vaccins acellulaires n'est pas clairement connue.

<sup>33</sup> Simondon F, Preziosi M, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Itean I, et al A randomized double-blind trial comparing a 2-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, 15:1606–1612.

<sup>34</sup> Whole Cell Pertussis Vaccines: Summary of evidence relevant to schedules. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/2\\_wp\\_summary\\_WG\\_23Mar2015\\_submitted.pdf?ua=](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/2_wp_summary_WG_23Mar2015_submitted.pdf?ua=); consulté en juillet 2015.

<sup>35</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-second report. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO Technical Report Series No. 979). See Annex 4, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines, pp. 187–260. (Également disponible sur [http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS\\_979\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_979_Annex_4.pdf?ua=1)).

WHO has developed a set of recommendations for quality (production and lot-release), safety and efficacy of aP vaccines.<sup>35</sup> Although aP vaccines are usually administered in combination with diphtheria and tetanus toxoids (DTaP), combinations containing aP vaccine may also include other vaccines routinely administered during infancy, such as Hib, HepB, and IPV. Vaccines containing reduced doses of tetanus toxoid and diphtheria toxoid have also been developed for booster immunization.

The standard dose of aP vaccine is 0.5 ml; this is administered intramuscularly in the anterolateral thigh of children aged <12 months and in the deltoid muscle in older age groups.

As for the wP vaccines, aP vaccines are licensed for use starting at 6 weeks of age and manufacturers recommend 3 doses for the primary series with an interval of at least 4 weeks between the doses, as well as 1 or 2 booster doses. There is considerable variation in the schedules used for the primary vaccination series. In some countries a 2p+1, rather than a 3p series, is used, with the vaccine given at 3, 5 and 12 months, or at 2, 4 and 11/12 months.

Vaccines that contain aP must not be frozen. They should be stored at 2–8 °C.

#### Immunogenicity, efficacy and effectiveness

A randomized controlled trial comparing 3-component and 5-component aP-containing vaccines with a wP vaccine concluded that the efficacies of the wP vaccine and the aP vaccines were similar against culture-confirmed pertussis with at least 21 days of paroxysmal cough: the RR for the 5-component vaccine compared with wP recipients was 0.85 (95% CI: 0.41–1.79) and the RR for the 3-component vaccine 1.38 (95% CI: 0.71–2.69). For culture confirmed pertussis the RR for the 5-component vaccine compared with wP recipients was 1.4 (95% CI: 0.78–2.52) and the RR for the 3-component vaccine 2.55 (95% CI: 1.5–4.33).<sup>36</sup>

In a study in Germany, a 4-component aP vaccine had an efficacy of 83% (95% CI: 76%–88%) against typical pertussis.<sup>37</sup> In a study in Italy, efficacies of 84% (95% CI: 76%–89%) and 84% (95% CI: 76%–90%) against typical pertussis were reported for 2 different 3-component aP vaccines compared with a poorly efficacious wP

L'OMS a mis au point une série de recommandations concernant la qualité (production et libération des lots), l'innocuité et l'efficacité des vaccins acellulaire (DTCa).<sup>35</sup> Même si ces vaccins sont habituellement administrés en combinaison avec les anatoxines diphtérique et tétanique, les associations vaccinales contenant le vaccin acellulaire peuvent aussi inclure d'autres vaccins administrés de manière systématique pendant la petite enfance, comme les vaccins anti-Hib et anti-HepB et le VPI. Des vaccins renfermant des doses réduites d'anatoxines tétanique et diphtérique ont aussi été mis au point pour la vaccination de rappel.

La dose standard de vaccin acellulaire est de 0,5 ml; elle est administrée par voie intramusculaire dans la face antéro-latérale de la cuisse chez l'enfant de <12 mois et dans le muscle deltoïde pour les tranches d'âge plus avancé.

Comme les vaccins à germes entiers, ces vaccins sont homologués pour être administrés à partir de l'âge de 6 semaines et les fabricants recommandent l'injection de 3 doses pour la série primaire, avec un intervalle de 4 semaines au moins entre les doses, ainsi que 1 à 2 doses de rappel. Les calendriers vaccinaux appliqués pour la série primaire sont très variables. Dans certains pays, on utilise un calendrier de type 2p +1, plutôt qu'une série de 3 doses primaires, le vaccin étant administré à 3, 5 et 12 mois ou à 2, 4 et 11/12 mois.

Les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire ne doivent pas être congelés. Ils doivent être conservés à une température de 2-8 °C.

#### Immunogénéicité et efficacité

Un essai contrôlé randomisé comparant des vaccins contenant un vaccin acellulaire à 3 composants ou à 5 composants avec un vaccin anticoquelucheux à germes entiers est parvenu à la conclusion que les efficacités des vaccins à germes entiers et acellulaires étaient similaires contre une coqueluche confirmée par culture, donnant au moins 21 jours de toux paroxystique; le rapport de risque (RR) entre les personnes recevant le vaccin acellulaire à 5 composants et celles recevant le vaccin à germes entiers était de 0,85 (IC à 95%: 0,41-1,79) et entre les personnes recevant le vaccin acellulaire à 3 composants et celles vaccinées avec le vaccin à germes entiers de 1,38 (IC à 95%: 0,71-2,69). Pour la coqueluche confirmée par culture, le RR entre les personnes vaccinées avec le vaccin acellulaire à 5 composants et celles ayant reçu le vaccin à germes entiers était de 1,4 (IC à 95%: 0,78-2,52) et le RR dans le cas où le premier vaccin était le vaccin acellulaire à 3 composants de 2,55 (IC à 95%: 1,5-4,33).<sup>36</sup>

Une étude menée en Allemagne a relevé une efficacité de 83% (IC à 95%: 76-88%) contre la coqueluche typique pour un vaccin acellulaire à 4 composants.<sup>37</sup> Une autre étude réalisée en Italie a rapporté des efficacités de 84% (IC à 95%: 76-89%) et de 84% (IC à 95%: 76-90%) contre la coqueluche typique pour 2 vaccins acellulaires à 3 composants différents, dans le cadre d'une

<sup>36</sup> Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of 2-component, 3-component, and 5-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*, 1997, 350:1569–1577.

<sup>37</sup> Stehr K, Cherry JD, Heining U, Schmitt-Grohé S, Uberall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*, 1998, 101:1–11.

<sup>36</sup> Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of 2-component, 3-component, and 5-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*, 1997, 350:1569–1577.

<sup>37</sup> Stehr K, Cherry JD, Heining U, Schmitt-Grohé S, Uberall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*, 1998, 101:1–11.

vaccine.<sup>38</sup> In a large study of household contacts of index cases in Germany, vaccine efficacy was calculated at 88.7% (95%, CI: 76.6%–94.6%) following primary vaccination with a 3-component aP vaccine (DTaP).<sup>39</sup> In the randomized double-blind trial in Senegal,<sup>33</sup> a 2-component DTaP vaccine was compared with a DTwP vaccine. Absolute efficacy estimates derived from this case–contact study showed that the aP vaccine provided less protection than the wP vaccine: 74% (95%, CI: 51%–86%) versus 92% (95%, CI: 81%–97%) using the WHO case definition, although the difference was not statistically significant. The duration of effectiveness of these various vaccines is discussed later.

A systematic review of 3 large, double-blind randomized controlled trials of aP vaccines<sup>40</sup> concluded that multi-component aP vaccines have higher protective efficacy than 1-component and 2-component aP vaccines against both typical whooping cough and mild pertussis disease. Similarly, a systematic review that included 49 randomized controlled trials and 3 cohort studies concluded that 1-component and 2-component aP vaccines had lower absolute efficacies than vaccines with  $\geq 3$  components: (67%–70% efficacy versus 80%–84%).<sup>31</sup> However, in observational studies of vaccine effectiveness conducted after long-term large-scale use of licensed 2-component aP-containing vaccines (primarily in Sweden<sup>41</sup> and Japan<sup>42</sup>) and of 1-component aP vaccine in the Danish national immunization programme, all of these aP-containing vaccines demonstrated high effectiveness in preventing pertussis irrespective of specific antigen content. Hence, the higher efficacy numbers for multi-component vaccines compared to the 1-component and 2-component vaccines in the randomized clinical trials should be interpreted with caution.

Studies to date indicate that aP vaccines are more effective than low-efficacy wP vaccines (wP vaccines shown to be suboptimal are no longer in use), but may be less effective than the highest-efficacy wP vaccines.<sup>43</sup> Although some systematic reviews have favoured multi-component aP vaccines over vaccines with 1 or 2 aP

comparaison avec un vaccin à germes entiers peu efficace.<sup>38</sup> Dans une étude à grande échelle des contacts familiaux des cas indicateurs menée en Allemagne, il a été calculé une efficacité vaccinale de 88,7% (IC à 95%: 76,6-94,6%) après la primovaccination avec un vaccin acellulaire à 3 composants [DTCa].<sup>39</sup> Dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle conduit au Sénégal,<sup>33</sup> on a comparé un vaccin DTCa à 2 composants à un vaccin DTC à germes entiers. Des estimations de l'efficacité absolue établies à partir de cette étude cas-témoin ont montré que le vaccin acellulaire fournissait une protection moindre que le vaccin à germes entiers: 74% (IC à 95%: 51-86%) contre 92% (IC à 95%: 81-97%) si l'on utilisait la définition de cas de l'OMS, même si la différence relevée n'était pas statistiquement significative. La durée de l'efficacité de ces divers vaccins est évoquée plus loin.

Une revue systématique de 3 essais contrôlés randomisés de grande ampleur, en double aveugle, de vaccins acellulaires<sup>40</sup> a conclu que les vaccins acellulaires multicomposants offraient une plus grande efficacité protectrice que les vaccins acellulaires comprenant 1 ou 2 composants à la fois contre la coqueluche typique et contre ses formes plus bénignes. De manière similaire, une revue systématique couvrant 49 essais contrôlés randomisés et 3 études de cohorte est parvenue à la conclusion que les vaccins acellulaires à 1 et 2 composants présentaient des efficacités absolues plus faibles que les vaccins comprenant  $\geq 3$  composants: (67–70% contre 80–84%).<sup>31</sup> Cependant, dans le cadre d'études d'observation de l'efficacité vaccinale menées après l'utilisation à grande échelle et à long terme de vaccins anticoquelucheux acellulaires à 2 composants homologués (principalement en Suède<sup>41</sup> et au Japon<sup>42</sup>) et d'un vaccin du même type à un seul composant dans le cadre du Programme national de vaccination danois, la totalité de ces vaccins acellulaires a fait la preuve d'une forte efficacité dans la prévention de la coqueluche, quelle que soit leur teneur en antigènes spécifiques. Par conséquent, les chiffres d'efficacité plus élevés obtenus dans les essais cliniques randomisés pour des vaccins multicomposants par comparaison avec des vaccins comprenant 1 ou 2 composants devront être interprétés avec prudence.

Les études menées à ce jour indiquent que les vaccins acellulaires sont plus efficaces que les vaccins à germes entiers de faible efficacité (les vaccins à germes entiers dont il a été montré qu'ils donnaient des résultats sous-optimaux ne sont plus utilisés), mais peuvent être moins efficaces que les vaccins à germes entiers les plus performants.<sup>43</sup> Même si certaines

<sup>38</sup> Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of 2 acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341–348.

<sup>39</sup> Schmitt HJ, von König CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, Gahr M, Schult R, Folkens JU, Rauh W, Clemens R. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA*. 1996;275(1):37–41.

<sup>40</sup> Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;9:CD001478.

<sup>41</sup> Carlsson R, Trollfors B Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709–5718.

<sup>42</sup> Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiology and Infection*, 2009, 137:124–130.

<sup>43</sup> Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter JA controlled trial of a 2-component acellular, a 5-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:349–355.

<sup>38</sup> Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of 2 acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341–348.

<sup>39</sup> Schmitt HJ, von König CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, Gahr M, Schult R, Folkens JU, Rauh W, Clemens R. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA*. 1996;275(1):37–41.

<sup>40</sup> Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;9:CD001478.

<sup>41</sup> Carlsson R, Trollfors B Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709–5718.

<sup>42</sup> Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiology and Infection*, 2009, 137:124–130.

<sup>43</sup> Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter JA controlled trial of a 2-component acellular, a 5-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:349–355.

components, taken together with the experience of vaccine use in countries,<sup>12, 40</sup> evidence is not sufficient to establish any significant difference in vaccine effectiveness of aP vaccines with differing numbers of components. These effectiveness values relate to relatively short term follow-up.

Experience in the UK suggests that the lower immunogenicity of the Hib antigen polyribosylribitol phosphate in the DTaP–Hib combination may be clinically relevant compared with the DTwP–Hib combination vaccine when schedules do not include a booster dose in the second year of life.<sup>44</sup>

A recent systematic review<sup>45</sup> concluded that: (i) with 2p+1 schedules of aP, clinical protection and antibody titres during the 1st year of life are substantially lower than with a 3p schedule until the 3rd dose is given; (ii) a 2p+1 schedule provides better clinical protection than a 3p schedule after the 3rd dose; (iii) the age at initiation and length of intervals in the 3-dose primary schedule do not have a substantial impact on immunogenicity; and (iv) the timing of a booster between 15 and 18 months of age (after 3 primary doses) has no apparent serological impact.

#### Effectiveness of incomplete schedules with wP or aP vaccines

Observational studies have consistently shown around 50% protection against severe pertussis in infancy following a single dose of either wP or aP pertussis vaccine, and that 2 doses offer at least 80% protection. However, as the evidence is consistent with incremental protection after each additional dose, it is essential to complete a full primary series to obtain the full protective effects conferred by pertussis vaccine.<sup>12, 33, 46, 47, 48, 49, 50, 51</sup> Subsequent boosters have been shown to extend the duration of protection against pertussis.

revues systématiques ont conclu à une supériorité des vaccins acellulaires multicomposants sur les vaccins acellulaires à 1 ou 2 composants, les éléments disponibles, pris dans leur ensemble en incluant l'expérience acquise dans les pays avec l'utilisation des vaccins<sup>12,40</sup> ne sont pas suffisants pour établir un écart significatif quelconque entre les efficacités des vaccins acellulaires renfermant des nombres de composants différents. Les valeurs d'efficacité disponibles se rapportent à des périodes de suivi relativement courtes.

L'expérience accumulée au Royaume-Uni laisse à penser que la plus faible immunogénicité de l'antigène de Hib polyribosylribitol phosphate dans le vaccin associé DTaP-Hib que dans le vaccin associé DTc-Hib à germes entiers pourrait être cliniquement pertinente lorsque les calendriers de vaccination ne comportent pas de dose de rappel au cours de la deuxième année de vie.<sup>44</sup>

Une revue systématique récente<sup>45</sup> est parvenue à la conclusion que: 1) les calendriers de vaccination de type 2p +1 avec un vaccin acellulaire donnaient une protection clinique et des titres d'anticorps pendant la 1<sup>re</sup> année de vie substantiellement plus faibles qu'un calendrier en 3 doses primaires, jusqu'à ce que la 3<sup>e</sup> dose soit administrée; 2) qu'un calendrier de type 2p +1 fournissait une meilleure protection clinique qu'un schéma en 3p après la 3<sup>e</sup> dose; 3) que l'âge de début et la durée des intervalles n'avaient pas d'incidence substantielle sur l'immunogénicité pour les calendriers en 3 doses primaires; et 4) qu'il n'existait aucun impact apparent sur le plan sérologique au moment de l'injection d'une dose de rappel entre le 15<sup>e</sup> et le 18<sup>e</sup> mois (après 3 doses primaires).

#### Efficacité de schémas incomplets de vaccination avec les vaccins anticoquelucheux à germes entiers ou acellulaires

Les études d'observation ont régulièrement mis en évidence une protection d'environ 50% contre la coqueluche sévère chez le nourrisson après l'administration d'une seule dose de vaccin anticoquelucheux acellulaire ou à germes entiers et une protection de 80% au moins après l'injection de 2 doses. Néanmoins, comme les données sont compatibles avec une augmentation progressive de la protection après chaque dose supplémentaire, il est indispensable d'achever une série primaire entière pour obtenir les effets protecteurs complets de la vaccination anticoquelucheuse.<sup>12, 33, 46, 47, 48, 49, 50, 51</sup>

<sup>44</sup> McVernon J, Andrews N, Slack M, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003, 361:1521–1523.

<sup>45</sup> Mueller et al. Review on aP schedules and absolute effect - Figures and tables of the version of 19 August 2014. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/7\\_aP\\_Tables\\_Figures\\_140819.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/7_aP_Tables_Figures_140819.pdf?ua=1); accessed July 2015.

<sup>46</sup> Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):5.

<sup>47</sup> Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry NK, George RC, Harrison TG, et al. Accelerating Control of Pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis*. 2012 January; 18(1): 38–47.

<sup>48</sup> Briand V, Bonmarin I, Levy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine* 25(41) (2007) 7224–7232.

<sup>49</sup> Juretzko P, von KR, Herman M, Wirsing von Konig CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany, 2002. *Clin.Infect.Dis* 35:162–167.

<sup>50</sup> Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Clark TA, Messonnier NE, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012;308:2126–2132.

<sup>51</sup> Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001. *Pediatrics* 2005;116.

<sup>44</sup> McVernon J, Andrews N, Slack M, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003, 361:1521–1523.

<sup>45</sup> Mueller et al. Review on aP schedules and absolute effect - Figures and tables of the version of 19 August 2014. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/7\\_aP\\_Tables\\_Figures\\_140819.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/7_aP_Tables_Figures_140819.pdf?ua=1); consulté en juillet 2015.

<sup>46</sup> Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):5.

<sup>47</sup> Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry NK, George RC, Harrison TG, et al. Accelerating Control of Pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis*. 2012 January; 18(1): 38–47.

<sup>48</sup> Briand V, Bonmarin I, Levy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine* 25(41) (2007) 7224–7232.

<sup>49</sup> Juretzko P, von KR, Herman M, Wirsing von Konig CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany, 2002. *Clin.Infect. Dis* 35:162–167.

<sup>50</sup> Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Clark TA, Messonnier NE, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012;308:2126–2132.

<sup>51</sup> Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001. *Pediatrics* 2005;116.

## Comparison of the effectiveness of wP-containing and aP-containing vaccines

A resurgence of pertussis has occurred in some countries several years after the switch from wP to aP vaccine (Australia, Portugal, UK, USA). In the UK and Portugal an increased incidence of pertussis in unprotected infants, including in those too young to be vaccinated, has been observed.<sup>12</sup> Countries experiencing this resurgence had used different vaccination schedules, which have also evolved over time before and after the switch to aP vaccines.

Recent mathematical modelling studies from Australia, England and Wales, and the USA, as well as data from a baboon model of pertussis that closely resembles the human disease, support the hypothesis that transition from wP to aP vaccines may be associated with disease resurgence. In the baboon model, the aP vaccines studied protected against disease but had limited impact on infection or transmission of pertussis to other animals, whereas DTwP vaccines were effective in preventing infection and transmission.<sup>52</sup> It is plausible that in humans, as in nonhuman primates, asymptomatic or mildly symptomatic infections in DTaP-immunized persons may result in transmission of *B. pertussis* to others and may drive pertussis outbreaks. The other notable finding in the baboon study is the role of both Th1 and Th17 cells in the immune response to natural infection and to DTwP vaccine. The model suggests that both Th1 and Th17 memory responses are needed to produce sterilizing mucosal immunity.<sup>53</sup> In baboons the aP vaccines induce higher Th2, but lower Th1 and Th17 responses, and are less effective in clearing the pertussis organisms and preventing transmission. Corresponding studies in humans are needed.

Although the reasons for the resurgence of pertussis were found to be complex and varied by country, the shorter duration of protection and probable lower impact of aP vaccines on infection and transmission are likely to play critical roles.<sup>3, 12, 54, 55</sup>

## Efficacité comparée des vaccins contenant une composante anticoquelucheuse acellulaire et de ceux renfermant une composante anticoquelucheuse à germes entiers

Une résurgence de la coqueluche a eu lieu dans certains pays plusieurs années après le passage du vaccin à germes entiers au vaccin acellulaire (Australie, Portugal, Royaume-Uni et USA). Au Royaume-Uni et au Portugal, on a relevé une augmentation de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons non protégés, et notamment chez ceux trop jeune pour être vaccinés.<sup>12</sup> Les pays dans lesquels s'observait cette résurgence avaient utilisé différents calendriers de vaccination, qui avaient également évolué au cours du temps, avant et après le passage au vaccin acellulaire.

Des études par modélisation mathématique récemment réalisées en Angleterre, en Australie, au Pays de Galle et aux USA, ainsi que des données d'étude de la coqueluche sur un modèle animal constitué par le babouin, dont la maladie ressemble étroitement à la coqueluche humaine, étayent l'hypothèse selon laquelle le passage des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires s'accompagne d'une résurgence de la maladie. La modélisation chez le babouin montre en particulier que les vaccins acellulaires étudiés protègent contre la coqueluche maladie, mais n'ont qu'un effet limité sur l'infection ou la transmission à d'autres animaux, tandis que les vaccins de type DTC à germes entiers préviennent efficacement l'infection et la transmission.<sup>52</sup> Il est plausible que chez les humains comme chez les primates non humains, des infections asymptomatiques ou légèrement symptomatiques touchant des individus immunisés avec le DTC acellulaire puissent entraîner la transmission de *B. pertussis* à d'autres individus et des flambées de coqueluche. L'autre résultat notable de l'étude chez le babouin concerne le rôle des cellules Th1 et Th17 dans la réponse immunitaire à une infection naturelle et à la vaccination par le DTC à germes entiers. Le modèle laisse à penser que les réponses mémoires médiées par ces 2 types de cellules sont nécessaires pour produire une immunité mucoale stérilisante.<sup>53</sup> Chez le babouin, les vaccins acellulaires induisent des réponses de plus grande ampleur en cellules Th2, mais plus faibles en cellules Th1 et Th17 et sont moins efficaces dans l'élimination des bactéries coquelucheuses et dans la prévention de la transmission. Des études correspondantes chez l'homme sont nécessaires.

Si les raisons de la résurgence de la coqueluche sont complexes et variables selon les pays, la durée de protection plus brève et l'impact probablement plus faible sur l'infection et la transmission fournis par les vaccins acellulaires jouent sans doute un rôle essentiel.<sup>3, 12, 54, 55</sup>

<sup>52</sup> Warfel JM, Merkel TJ. Reply to Domenech de Celles et al.: Infection and transmission of pertussis in the baboon model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Feb 18;111(7):E718.

<sup>53</sup> Warfel JM, Merkel TJ. Bordetella pertussis infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol* 2013 Jul;6(4):787–796.

<sup>54</sup> Hong Choi Y, Campbell H, Amirthalingam G, Miller E. Modelling pertussis transmission in England and Wales: investigating the cause of the recent resurgence and impact of additional vaccination strategies.

<sup>55</sup> Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A Change in Vaccine Efficacy and Duration of Protection Explains Recent Rises in Pertussis Incidence in the United States (A Change in Efficacy and Duration of Pertussis Vaccine). 2015;11(4):e1004138.

<sup>52</sup> Warfel JM, Merkel TJ. Reply to Domenech de Celles et al.: Infection and transmission of pertussis in the baboon model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Feb 18;111(7):E718.

<sup>53</sup> Warfel JM, Merkel TJ. Bordetella pertussis infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol* 2013 Jul;6(4):787–796.

<sup>54</sup> Hong Choi Y, Campbell H, Amirthalingam G, Miller E. Modelling pertussis transmission in England and Wales: investigating the cause of the recent resurgence and impact of additional vaccination strategies.

<sup>55</sup> Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A Change in Vaccine Efficacy and Duration of Protection Explains Recent Rises in Pertussis Incidence in the United States (A Change in Efficacy and Duration of Pertussis Vaccine). 2015;11(4):e1004138.

## Duration of protection and booster requirements in children

An observational study of pertussis attack rates in a general practice community in the UK showed that wP vaccine effectiveness fell from 100% in the first year after the primary vaccination to 84% in the 4th year, 52% in the 5th year and to 46% in the 6th year.<sup>56</sup>

There is limited evidence on the duration of clinical protection conferred by wP vaccines. However, the data are consistent with decline of vaccine effectiveness over time. Duration of immunity acquired after a 3p series of wP vaccine is estimated to range from 4 to 12 years.<sup>57</sup> For the vaccines currently in use, the 2014 systematic review indicates a maximum annual loss of protection of 13% and a minimum loss of 2% following a primary vaccination series.<sup>6, 34</sup>

A large study in Italy of 2 aP-containing vaccines 6 years after completion of the primary immunization series in children (with a 2, 4, 6 month schedule) showed protective efficacies of 76% and 85%, respectively, using 2 clinical definitions of pertussis of differing specificity.<sup>58</sup> In Sweden, a 2-dose primary aP immunization series with a booster at age 12 months provided protection against pertussis for approximately 5 years.<sup>41</sup>

The precise rate of decline in observed vaccine effectiveness and the mechanism involved are unclear. Factors could be the waning of antibody levels, or progressive acquisition of natural immunity by the unvaccinated population, or both.

There is now increasing evidence that protection following booster doses of aP vaccines wanes faster in individuals primed with aP rather than with wP vaccines.<sup>57, 59</sup> Epidemiological data show waning immunity in school-aged children, adolescents and young adults in populations receiving aP vaccine.<sup>34, 60</sup> Ongoing passive surveillance in the USA has demonstrated an increase in the incidence of pertussis among children aged 7–10 years who had been vaccinated with 5 doses of aP vaccine. In 2010, California, a state with high coverage of the childhood immunization series, reported the highest number of cases of pertussis in 52 years. The rates observed in infants aged <6 months were 168 cases/100 000, in children aged 7–9 years 28 cases/100 000, and in adolescents aged

## Durée de la protection et nécessité d'un rappel chez l'enfant

Une étude d'observation des taux d'attaque par la coqueluche parmi la clientèle de médecins généralistes au Royaume-Uni a mis en évidence que l'efficacité du vaccin à germes entiers baissait de 100% au cours de la première année après la primo-vaccination à 84% au cours de la 4<sup>e</sup> année, puis à 52% dans la 5<sup>e</sup> année et à 46% dans la 6<sup>e</sup> année.<sup>56</sup>

On dispose de données limitées sur la durée de la protection clinique conférée par les vaccins à germes entiers. Néanmoins, ces données sont compatibles avec une baisse de l'efficacité de ces vaccins au cours du temps. On estime que la durée de l'immunité acquise après une série de 3 doses primaires de vaccin à germes entiers se situe entre 4 et 12 ans.<sup>57</sup> Pour les vaccins actuellement en usage, la revue systématique de 2014 indique une perte annuelle maximale de protection de 13% et une perte minimale de 2% après une série vaccinale primaire.<sup>6, 34</sup>

Une étude de grande ampleur, conduite en Italie sur 2 vaccins comprenant une composante anticoquelucheuse acellulaire, 6 ans après l'administration complète à des enfants de la série vaccinale primaire (calendrier prévoyant des injections à 2, 4 et 6 mois) a mis en évidence des efficacités protectrices de 76 et 85% respectivement, en utilisant 2 définitions cliniques de la coqueluche de spécificités différentes.<sup>58</sup> En Suède, une primo-vaccination en 2 doses de vaccin acellulaire, suivie d'une dose de rappel à 12 mois, a fourni une protection contre la coqueluche durant approximativement 5 ans.<sup>41</sup>

Le taux exact de baisse de l'efficacité observée des vaccins et les mécanismes mis en cause sont mal connus. Les facteurs qui y participent pourraient être la diminution progressive des titres d'anticorps ou l'acquisition avec le temps d'une immunité naturelle par la population non vaccinée, voire les deux.

Des données de plus en plus abondantes attestent que la protection obtenue après des doses de rappel de vaccin acellulaire disparaît plus vite chez les individus ayant reçu pour la primo-vaccination un vaccin acellulaire que chez ceux ayant été reçu un vaccin à germes entiers.<sup>57, 59</sup> Les données épidémiologiques montrent la disparition progressive de l'immunité chez les enfants d'âge scolaire, les adolescents et les jeunes adultes dans les populations vaccinées avec le vaccin acellulaire.<sup>34, 60</sup> La surveillance passive en cours aux USA a mis en évidence une augmentation de l'incidence de la coqueluche chez les enfants de 7 à 10 ans vaccinés avec 5 doses de vaccin acellulaire. En 2010, la Californie, un état bénéficiant d'une forte couverture par les vaccinations infantiles, a signalé le nombre le plus élevé de cas de coqueluche en 52 ans. Les taux d'incidence observés

<sup>56</sup> Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988; 296:612–614.

<sup>57</sup> Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology.

<sup>58</sup> Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi dA, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience.(Abstract). *Pediatrics* 2001;108(5):1195.

<sup>59</sup> Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014;133(3):e513-19

<sup>60</sup> Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 – trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence*, 2007, 31:205–215.

<sup>56</sup> Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988; 296:612–614.

<sup>57</sup> Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology.

<sup>58</sup> Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi dA, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience.(Abstract). *Pediatrics* 2001;108(5):1195.

<sup>59</sup> Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014;133(3):e513-19

<sup>60</sup> Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 – trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence*, 2007, 31:205–215.

10–18 years 21 cases/100 000.<sup>61</sup> These data suggest that when aP-containing vaccines are used in low-incidence settings, a 3-dose primary series and a booster in the second year of life may provide insufficient protection for children aged >6 years; thus, these doses should be followed by an additional booster dose administered at the time of school entry. Data also suggest a faster waning of protection following repeated booster doses. In contrast, wP vaccine used for at least the 1st dose provides longer-lasting protection irrespective of the subsequent doses.<sup>57</sup>

### Vaccine safety

Vaccination with wP vaccines is frequently associated with minor local and systemic adverse reactions (1 in 2–10 vaccinations), such as local redness and swelling, induration, fever and agitation. Prolonged crying and febrile convulsions are not uncommon (<1 in 100 vaccinations); hypotonic–hypo-responsive episodes are uncommon (<1 in 1000–2000 vaccinations).<sup>62</sup> There may be quite large differences in reactogenicity between different wP products. There is limited evidence that reactogenicity after the 3rd vaccine dose is greater in children when using a 2p+1 versus a 3p schedule.<sup>34</sup>

As local reactions tend to increase with age and with the number of injections, wP-containing vaccines are usually not recommended for use in children aged  $\geq 7$  years, adolescents and adults. To reduce the reactogenicity of booster doses, aP-containing vaccines with reduced concentrations of the antigens have been formulated for use in adolescents and adults.

The frequency of adverse events following primary aP vaccination did not differ from that observed in the placebo group, regardless of the number of vaccine components included. However, after the primary series, the rate and severity of local reactions tend to increase with each successive DTaP dose. Transient, benign and painless swelling, sometimes involving the entire limb, occurs in 2%–6% of children who receive booster doses of DTaP vaccines. Similar swellings have rarely been associated with other childhood vaccinations. The swelling always subsides spontaneously without any sequelae.<sup>63</sup>

étaient de 168 cas/100 000 chez les nourrissons de <6 mois, de 28 cas/100 000 chez les enfants de 7 à 9 ans et de 21 cas/100 000 chez les adolescents de 10 à 18 ans.<sup>61</sup> Ces données laissent à penser que lorsqu'on utilise des vaccins contenant une composante antioquelucheuse acellulaire dans des pays où l'incidence de la maladie est faible, la protection apportée par une primovaccination en 3 doses et une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie pourrait atteindre un niveau insuffisant chez les enfants de >6 ans; ces doses devraient donc être suivies d'une dose de rappel supplémentaire, administrée au moment de l'entrée à l'école. Les données semblent également indiquer une disparition plus rapide de la protection après des doses de rappel répétées. À l'inverse, l'utilisation du vaccin à germes entiers pour la première dose au moins assure une protection de plus longue durée, indépendamment de la nature des doses ultérieures.<sup>57</sup>

### Sécurité des vaccins

La vaccination par un vaccin antioquelucheux à germes entiers est fréquemment associée à des réactions indésirables locales ou systémiques (1 pour 2 – 10 vaccinations), telles que rougeurs ou tuméfactions locales, induration, fièvre ou agitation. Les pleurs prolongés et les convulsions fébriles sont moins fréquentes (<1 pour 100 vaccinations) et les épisodes hypotoniques–hyporéactifs sont rares (<1 pour 1000–2000 vaccinations).<sup>62</sup> Il peut y avoir d'assez grandes variations dans la réactogénicité des différents produits vaccinaux à germes entiers. On dispose d'éléments limités indiquant que la réactogénicité après la 3<sup>e</sup> dose vaccinale est plus importante chez les enfants lorsqu'on fait appel à un calendrier de type 2p + 1 que lorsqu'on utilise un calendrier en 3 doses primaires.<sup>34</sup>

Les réactions locales ayant tendance à augmenter avec l'âge et avec le nombre des injections, les vaccins contenant une composante antioquelucheuse à germes entiers ne sont habituellement pas recommandés chez les enfants de  $\geq 7$  ans, les adolescents et les adultes. Pour réduire la réactogénicité des doses de rappel, des vaccins contenant une composante antioquelucheuse acellulaire, avec une teneur réduite en antigènes, ont été formulés à l'intention des adolescents et des adultes.

La fréquence des manifestations indésirables suite à la primovaccination avec un vaccin acellulaire ne différerait pas de celle observée dans le groupe placebo, quel que soit le nombre de composants vaccinaux injectés. Cependant, après la série d'injections primaire, la fréquence et la gravité des réactions locales avaient tendance à augmenter avec chaque dose successive de DTaP. Une tuméfaction transitoire, bénigne et non douloureuse, s'étendant parfois à l'ensemble du membre, apparaît chez 2 à 6% des enfants qui reçoivent une dose de rappel de DTaP. En de rares occasions, des tuméfactions similaires ont été associées à d'autres vaccinations de l'enfant. Ces tuméfactions disparaissent toujours spontanément sans laisser de séquelles.<sup>63</sup>

<sup>61</sup> Pertussis Report - 8/31/2010 <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf> Pertussis Report - 8/31/2010. Available at <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf>; accessed July 2015.

<sup>62</sup> WHO Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions – Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines, May 2014. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/DTP\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1); accessed July 2015.

<sup>63</sup> Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2003, 14:196–198.

<sup>61</sup> Pertussis Report - 8/31/2010 <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf> Pertussis Report - 8/31/2010. Disponible sur <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf>; consulté en juillet 2015.

<sup>62</sup> WHO Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions – Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines, May 2014 [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/DTP\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1)

<sup>63</sup> Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2003, 14:196–198.



In a comparative study of wP and aP vaccines, the reactogenicity advantage of aP vaccines was substantially reduced when administered in a 2/3/4 month schedule due to the lower reactogenicity of the DTwP vaccine when given at a younger age.<sup>64</sup>

There has been considerable controversy about historical claims that wP vaccines may have a role in causing long-term neurological problems. In 1976, the National Childhood Encephalopathy Study in the UK suggested that the DTwP vaccine may rarely cause encephalopathy in children who had previously been apparently neurologically normal. This suggestion was not confirmed in a follow-up study that used data from the original study<sup>65, 66</sup> or in subsequent investigations.<sup>67, 68</sup> Despite re-analysis which showed that there was in fact no association between pertussis vaccination and encephalopathy, they continued to be linked for many years including in paediatric textbooks that were not updated or correctly informed. Increasingly sophisticated diagnostic tools have revealed a substantial number of alternative causes, including Dravet syndrome,<sup>69</sup> for almost all of the severe neurological disorders that follow infant vaccinations and have been falsely attributed to them.

None of the combination vaccines has produced any adverse events that had not been observed with the individual components. A 2012 Cochrane review found that for both DTaP-HepB-Hib and DTwP-HepB-Hib the use of the combined versus separate vaccines did not result in an increase in the incidence of serious adverse events (RR 0.94; 95% CI: 0.58–1.53), but causes slightly more frequent minor reactions, such as redness (RR 1.09; 95% CI: 1.01–1.18) and pain (RR 1.09; 95% CI: 1.02–1.16).<sup>70</sup>

Except in those who have experienced a rare anaphylactic reaction following administration of wP or aP vaccines, there are no contraindications for the use of these vaccines.

<sup>64</sup> Miller E, Ashworth LAE, Redhead K, Thornton C, Waight PA, Coleman T. Effect of schedule on reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell pertussis vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. *Vaccine* 1997;15(1):51–60.

<sup>65</sup> Miller DL, Wadsworth MJH, Ross EM. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCEs team. *Vaccine*, 1989, 7:487–489.

<sup>66</sup> Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171–1176.

<sup>67</sup> Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:768–773.

<sup>68</sup> Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181–187.

<sup>69</sup> Scheifele DW. "What else could it be?" When neurologic disorders follow immunization. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1–5. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/ScheifeleANGxp1.pdf>, accessed April 2013.

<sup>70</sup> Bar-ON ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2012(4):CD005530.

Dans le cadre d'une étude comparative des vaccins à germes entiers et acellulaires, on a constaté que l'avantage en matière de réactogénéricité des vaccins acellulaires diminuait substantiellement lorsque les vaccins étaient administrés à 2,3 et 4 mois en raison de la réactogénéricité plus faible du vaccin DTC à germes entiers lorsqu'il est injecté à un plus jeune âge.<sup>64</sup>

La revendication historique selon laquelle les vaccins acellulaires pouvaient avoir un rôle dans l'apparition à long terme de problèmes neurologiques a donné lieu à de très grandes controverses. En 1976, la *National Childhood Encephalopathy Study* réalisée au Royaume-Uni semblait indiquer que le vaccin DTC à germes entiers pouvait, dans de rares cas, être à l'origine d'une encéphalopathie chez des enfants paraissant auparavant normaux sur le plan neurologique. Cette possibilité n'a pas été confirmée par une étude de suivi, effectuée à partir des données de l'étude de 1976<sup>65, 66</sup> ou par les investigations ultérieures.<sup>67, 68</sup> Bien que la ré-analyse a montré qu'il n'y avait en fait aucune association entre la vaccination anticoquelucheuse et l'encéphalopathie, le lien a continué d'être fait pendant de nombreuses années, et notamment dans des manuels pédiatriques, qui n'étaient pas actualisés ou n'utilisaient pas des sources correctes. Les outils diagnostiques de plus en plus perfectionnés ont révélé un nombre substantiel d'autres causes possibles, y compris le syndrome de Dravet,<sup>69</sup> pour la plupart des troubles neurologiques sévères apparus après la vaccination de nourrissons et attribués à tort à cette vaccination.

Aucun des associations vaccinales n'a produit de manifestation indésirable qui n'ait été auparavant observée avec l'une de ses composantes utilisées séparément. Une revue Cochrane réalisée en 2012 a constaté à la fois pour l'association DTCa-HepB-Hib et l'association DTC-HepB-Hib à germes entiers, que par rapport à leur administration séparée, l'utilisation combinée des vaccins n'entraînait pas d'augmentation de l'incidence des manifestations indésirables graves (RR = 0,94; IC à 95%: 0,58-1,53), mais produisait des réactions mineures légèrement plus fréquentes, telles que rougeurs (RR = 1,09; IC à 95%: 1,01-1,18) et douleurs (RR = 1,09; IC à 95%: 1,02-1,16).<sup>70</sup>

Excepté pour les personnes ayant déjà présenté une réaction anaphylactique rare après l'administration d'un vaccin anticoquelucheux à germes entiers ou acellulaire, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de ces vaccins.

<sup>64</sup> Miller E, Ashworth LAE, Redhead K, Thornton C, Waight PA, Coleman T. Effect of schedule on reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell pertussis vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. *Vaccine* 1997;15(1):51–60.

<sup>65</sup> Miller DL, Wadsworth MJH, Ross EM. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCEs team. *Vaccine*, 1989, 7:487–489.

<sup>66</sup> Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171–1176.

<sup>67</sup> Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:768–773.

<sup>68</sup> Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181–187.

<sup>69</sup> Scheifele DW. "What else could it be?" When neurologic disorders follow immunization. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1–5. Disponible sur: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/ScheifeleANGxp1.pdf>, consulté en avril 2013.

<sup>70</sup> Bar-ON ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2012(4):CD005530.

## Interchangeability of vaccines

In principle, the same type of wP-containing or aP-containing vaccines should be given throughout the primary course of vaccination. However, the limited available data do not suggest that changing from a wP-containing to another wP-containing product, from an aP-containing to another aP-containing product, or between an aP-containing and a wP-containing vaccine has any effect on safety or immunogenicity. Therefore, if the previous type of vaccine is unknown or unavailable, any wP or aP vaccine may be used for subsequent doses, according to vaccine availability.

## Vaccine co-administration

In general, co-administration of inactivated vaccines is acceptable. Data on simultaneous administration of the first 3 doses of DTaP or DTwP containing vaccines with other childhood vaccines such as PCV, IPV and OPV and M, MR, and MMR, conjugate meningococcal meningitis, rotavirus, varicella and Hib, indicate no interference with response to any of these other antigens or with the immune response to the pertussis antigens, either during the administration of the primary series or after the booster doses.<sup>71, 72</sup>

Most studies have found that multiple simultaneous vaccinations were associated with only slightly more severe adverse events than use of the most reactogenic vaccine alone. On the other hand, vaccines that combine multiple antigens limit the number of local adverse events by reducing the number of injections. There are no data suggesting that concomitant administration of pertussis vaccine with other vaccines decreases the protective efficacy of the pertussis vaccination; however, reduced pertussis vaccine immunogenicity has been noted occasionally in such situations.<sup>73</sup>

## Additional strategies for preventing early infant mortality

### Booster doses in adolescents and adults

In some countries, including Australia, Canada, France, Germany and the USA, adolescents and adults are offered boosters of aP vaccine in combination with tetanus toxoid and reduced-dose diphtheria vaccine (TdaP).

## Interchangeabilité des vaccins

En principe, le même type de vaccin contenant une composante anticoquelucheuse à germes entiers ou acellulaire devrait être administré sur l'ensemble de la primovaccination. Néanmoins, les données limitées disponibles ne semblent pas indiquer que passer d'un vaccin contenant une composante à germes entiers à un autre produit renfermant aussi une composante à germes entiers ou d'un vaccin contenant une composante acellulaire à un autre produit renfermant aussi une composante acellulaire ou encore d'un vaccin contenant une composante acellulaire à un vaccin renfermant une composante à germes entiers, ou vice-versa, ait un quelconque effet sur l'innocuité ou l'immunogénicité de la vaccination. Par conséquent, si le type de vaccin précédemment administré est inconnu ou indisponible, tout vaccin à germes entiers ou acellulaire peut être utilisé pour les doses ultérieures, en fonction de la disponibilité de ces vaccins.

## Co-administration de vaccins

En général, la co-administration de vaccins inactivés est acceptable. Les données relatives à l'administration simultanée des 3 premières doses de vaccins associés contenant le DTaP ou le DTc à germes entiers et d'autres vaccins administrés pendant l'enfance, tels que les vaccins VPC, VPI, VPO, R, OR et ROR, anti-méningococcique-antiméningitique conjugué, antirotavirus, antivaricelleux et anti-Hib, n'indiquent aucune interférence avec la réponse à l'un quelconque des autres antigènes ou avec celle suscitée par les antigènes coquelucheux, qu'il s'agisse d'une primovaccination ou de doses de rappel.<sup>71, 72</sup>

La plupart des études ont constaté que les manifestations indésirables associées aux vaccinations multiples simultanées étaient seulement légèrement plus graves que celles éventuellement provoquées par le vaccin le plus réactogène utilisé seul. Par ailleurs, les vaccins qui associent plusieurs antigènes limitent le nombre des manifestations indésirables locales en permettant de réduire le nombre des injections. Il n'existe pas de données laissant supposer que l'administration concomitante du vaccin anticoquelucheux et d'autres vaccins diminue l'efficacité protectrice de la vaccination anticoquelucheuse; néanmoins, une diminution de l'immunogénicité du vaccin anticoquelucheux a été notée occasionnellement dans ce type de situation.<sup>73</sup>

## Stratégies complémentaires pour prévenir la mortalité infantile précoce

### Doses de rappel chez les adolescents et les adultes

Dans certains pays, dont l'Allemagne, l'Australie, le Canada, la France et les USA, on propose aux adolescents et aux adultes des doses de rappel de vaccin anticoquelucheux acellulaire, associé à de l'anatoxine tétanique et à une dose réduite de

<sup>71</sup> King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:394–407.

<sup>72</sup> Dolan S, Wallace A, Burnett E, Ehlman D, Sui W, Garon J, Patel M, Hampton L, Kay A, Chmielewski E, and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5\\_Summary\\_of\\_Evidence\\_3-25-2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf?ua=1); accessed July 2015.

<sup>73</sup> Edwards KE, Decker MD. Chapter 23: Pertussis vaccines. In *Vaccines*, 6th ed. (Eds. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA). 2013. UK: Elsevier Saunders. p.464.

<sup>71</sup> King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:394–407.

<sup>72</sup> Dolan S, Wallace A, Burnett E, Ehlman D, Sui W, Garon J, Patel M, Hampton L, Kay A, Chmielewski E, and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5\\_Summary\\_of\\_Evidence\\_3-25-2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf?ua=1); consulté en juillet 2015.

<sup>73</sup> Edwards KE, Decker MD. Chapter 23: Pertussis vaccines. In *Vaccines*, 6th ed. (Eds. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA). 2013. UK: Elsevier Saunders. p.464.

Although these programmes (other than vaccination of pregnant women) have an impact in the directly targeted populations, there is as yet no substantial evidence that they have had a significant impact on severe pertussis in infants; they are possibly of limited impact because of the more rapid waning of immunity observed after aP vaccination relative to the duration of immunity after wP vaccination.<sup>57</sup>

### Immunization of newborn infants

In view of data demonstrating protection against severe pertussis disease in human and baboon infants after a single dose, the immunization of infants at birth has been considered as a strategy potentially worth pursuing. However, this strategy cannot be recommended at the present time as there are insufficient data on the safety of the vaccine in newborn infants and a stand-alone aP vaccine (without other combined antigens) is not available. An additional dose of DTaP given at birth was associated with a significantly lower response to diphtheria toxoid and to 3 of 4 pertussis antigens compared with controls,<sup>74</sup> whereas a stand-alone aP vaccine given at birth was not.<sup>75</sup>

### Pertussis immunization in pregnancy

A number of countries (e.g. Argentina, Israel, New Zealand, UK, USA) have introduced maternal Tdap vaccination during pregnancy to help prevent mortality in infants too young to be vaccinated. Recent evidence consistently indicates that maternal immunization with aP-containing vaccine during the third trimester of pregnancy is safe<sup>76</sup> and highly effective in protecting infants from pertussis and that it may have a high impact on morbidity and mortality in infants too young to have been vaccinated. This conclusion does not apply to wP vaccines, given the absence of immunogenicity and efficacy data in pregnant women and concerns about potential higher reactogenicity in adults. The baboon pertussis model also shows that maternal vaccination confers protection in infants.<sup>77</sup>

Experience with vaccination of pregnant women in the UK indicates high impact on infant pertussis-related

vaccin DTca. Même si ces programmes (différents de la vaccination des femmes enceintes) ont un effet sur les populations directement visées, on ne dispose jusqu'à présent d'aucun élément substantiel indiquant un impact notable sur la coqueluche grave du nourrisson; il est possible que l'ampleur limitée de cet impact soit due à la disparition plus rapide de l'immunité relevée après une vaccination avec le vaccin acellulaire, par comparaison avec la durée de immunité procurée par l'administration du vaccin à germes entiers.<sup>57</sup>

### Vaccination des nouveau-nés

Au vu des données mettant en évidence l'apparition, chez l'homme et le babouin, d'une protection contre la coqueluche grave chez le nouveau-né après l'administration d'une dose unique de vaccin anticoquelucheux, la vaccination des nourrissons à la naissance a été envisagée comme une stratégie potentiellement intéressante. Néanmoins, elle ne peut être préconisée pour l'instant car les données disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les nouveau-nés sont insuffisantes et le vaccin anticoquelucheux (sans antigènes combinés) acellulaire n'existe pas sous forme indépendante. L'administration d'une dose supplémentaire de DTca à la naissance a été associée à une réponse significativement plus faible à l'anatoxine diphtérique et à 3 des 4 antigènes coquelucheux par comparaison avec des témoins,<sup>74</sup> tandis que l'injection d'un vaccin anticoquelucheux acellulaire séparé à la naissance n'est pas associée à de tels phénomènes.<sup>75</sup>

### Vaccination anticoquelucheuse pendant la grossesse

Un certain nombre de pays (Argentine, Israël, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni et USA, par exemple) ont introduit la vaccination maternelle par le Tdca (association vaccinale comprenant de l'anatoxine tétanique, plus des doses réduites d'anatoxine diphtérique et de vaccin anticoquelucheux acellulaire) pendant la grossesse, pour contribuer à prévenir la mortalité des nourrissons trop jeunes pour être vaccinés. Les données récentes indiquent de manière cohérente que la vaccination des mères avec un vaccin contenant une composante anticoquelucheuse acellulaire pendant le premier trimestre de grossesse ne comporte pas de risque<sup>76</sup> et offre une grande efficacité dans la protection des nouveau-nés contre la coqueluche et également pourrait avoir un impact important sur la morbidité et la mortalité des nourrissons trop jeunes pour avoir été vaccinés. Cette conclusion ne s'applique pas aux vaccins à germes entiers, compte tenu, pour ce type de vaccin, de l'absence de données d'immunogénicité et d'efficacité chez les femmes enceintes et des préoccupations relatives à leur plus grande réactogénicité potentielle chez l'adulte. La modélisation de la coqueluche chez le babouin montre aussi que la vaccination maternelle protège les nourrissons.<sup>77</sup>

L'expérience acquise avec la vaccination des femmes enceintes au Royaume-Uni indique un effet important sur la mortalité

<sup>74</sup> Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr* 2008;153(3):327-332.e1.

<sup>75</sup> Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008 660.e1;152(5):655; May-660.

<sup>76</sup> Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219.

<sup>77</sup> Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis* 2014 Aug 15;210(4):604-610.

<sup>74</sup> Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr* 2008;153(3):327-332.e1.

<sup>75</sup> Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008 660.e1;152(5):655; May-660.

<sup>76</sup> Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219.

<sup>77</sup> Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis* 2014 Aug 15;210(4):604-610.

mortality.<sup>28</sup> This outcome is probably primarily due to the direct protection conferred by the transfer of maternal antibodies,<sup>78</sup> with some contribution from reduced risk of transmission through reduced likelihood of peripartum pertussis in the mother. The point estimate for the vaccine effectiveness of maternal vaccination  $\geq 7$  days before birth was 91% (95%, CI: 84%–95%) using the screening method, with adjusted vaccine effectiveness estimated at 93% (95%, CI: 81%–97%) in an associated case-control study.

Data from Canada, UK and USA indicate some reduction in antibody responses in infants of vaccinated mothers to pertussis antigens, diphtheria, meningococcal C conjugate and some pneumococcal serotypes, whereas some increases in the response to other antigens were also observed, e.g. Hib and tetanus.<sup>79, 80</sup> The clinical significance of these findings is uncertain, but to date there is no evidence of an increased risk of pertussis in infants aged 3–11 months in the UK. The evidence reviewed relates only to the use of an aP-containing vaccine in pregnancy, and the immunogenicity data are confined to infants vaccinated with aP-containing vaccines. Conclusions on maternal immunization therefore cannot be extrapolated to infants receiving wP vaccines in the absence of additional immunogenicity and safety data.

The value of this strategy will need to be further assessed in women who have been primed with aP vaccines in childhood, and also evaluated in low and middle income countries (LMICs) where early accelerated schedules using wP combinations are in place.

### The “cocooning” strategy

Cocooning is a strategy to protect infants too young to be vaccinated by reducing the risk of infection through vaccination of their close contacts, who are likely to be the source of infection. The cocooning strategy has been recommended in certain developed countries – including Australia, France, Germany and the USA – since the early 2000s; more recently, it has been recommended in Chile and Costa Rica. In Chile (unpublished data) cocooning was estimated to have prevented 84% of pertussis deaths on infants aged  $< 6$  months where the strategy was applied,<sup>12</sup> but in other countries the reported impact was lower or absent. In New South

liée à la coqueluche chez le nourrisson.<sup>28</sup> Ce résultat est probablement attribuable à la protection directe conférée par le transfert d'anticorps maternels,<sup>78</sup> et pour une certaine part à la diminution du risque de transmission grâce à la probabilité réduite de coqueluche peripartum chez la mère. Ponctuellement, l'efficacité de la vaccination maternelle  $\geq 7$  jours avant la naissance a été estimée à 91% (IC à 95%: 84-95%) à l'aide d'une méthode de dépistage, avec une efficacité ajustée du vaccin évaluée à 93% (IC à 95%: 81-97%) dans une étude cas-témoins associée.

Des données provenant du Canada, des USA et du Royaume-Uni indiquent une certaine diminution des réponses en anticorps des nourrissons dont les mères ont été vaccinées face aux antigènes coquelucheux et diphtériques, au vaccin antiméningococcique C conjugué et à certains sérotypes de pneumocoque, et à l'inverse une certaine augmentation de la réponse à d'autres antigènes, par exemple ceux de Hib et du tétanos.<sup>79, 80</sup> L'importance clinique de ces résultats est incertaine, mais à ce jour, on ne dispose d'aucune preuve d'un accroissement du risque de coqueluche chez les nourrissons de 3 à 11 mois au Royaume-Uni. Les éléments examinés concernent uniquement l'utilisation d'un vaccin contenant une composante anticoquelucheuse acellulaire pendant la grossesse et les données d'immunogénicité ne s'appliquent qu'à des nourrissons vaccinés avec des vaccins contenant une composante anticoquelucheuse acellulaire. Les conclusions relatives à la vaccination maternelle ne peuvent donc être extrapolées aux nourrissons recevant les vaccins anticoquelucheux à germes entiers, sans que l'on dispose de données d'immunogénicité et d'innocuité supplémentaires.

L'intérêt de cette stratégie devra faire l'objet d'une évaluation plus poussée chez des femmes ayant reçu une primovaccination par des vaccins acellulaires pendant l'enfance et devra aussi être étudié dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, où des calendriers accélérés précoces, faisant appel à des associations vaccinales renfermant une composante anticoquelucheuse à germes entiers, sont en place.

### La stratégie du «cocooning»

Il s'agit d'une stratégie destinée à protéger les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés en réduisant le risque d'infection à travers la vaccination de leurs contacts rapprochés, susceptibles de représenter des sources d'infection. La stratégie du cocooning est recommandée dans certains pays développés dont l'Allemagne, l'Australie, la France et les USA – depuis le début des années 2000; plus récemment, elle a été préconisée au Chili et au Costa Rica. Au Chili (données non publiées), on a estimé que le cocooning avait prévenu 84% des décès dus à la coqueluche chez les nourrissons de  $< 6$  mois dans les endroits où cette stratégie avait été appliquée,<sup>12</sup> mais d'autres pays ont rapporté un effet plus faible, voire nul. En Nouvelle Galles du

<sup>78</sup> Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2015 01 Feb 2015;60(3):333–337.

<sup>79</sup> Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Nov;32(11):1257–1260.

<sup>80</sup> Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, Walter EB, Jackson LA, Englund JA, Edwards MS, Healy CM, Petrie CR, Ferreira J, Goll JB, Baker CJ. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1760–1769.

<sup>78</sup> Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2015 01 Feb 2015;60(3):333–337.

<sup>79</sup> Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Nov;32(11):1257–1260.

<sup>80</sup> Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, Walter EB, Jackson LA, Englund JA, Edwards MS, Healy CM, Petrie CR, Ferreira J, Goll JB, Baker CJ. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1760–1769.

Wales, Australia, the risk of pertussis in infants was reduced by 51% (95%, CI: 10%–73%) when both parents were vaccinated.<sup>81</sup> In the USA a study of a postpartum cocooning programme did not show any beneficial effect.<sup>82</sup>

Cocooning may have an impact on disease prevention in some settings if high vaccination coverage can be achieved in a timely manner. However, the overall impact and cost-effectiveness are likely to be substantially lower than that of maternal immunization which requires only one dose, whereas cocooning requires, as a minimum, multiple doses for parents and family members. Implementing an effective cocooning strategy with high coverage has also proved challenging in several countries.

### Vaccination of health-care workers

Several studies have shown that health-care workers (HCWs) are at increased risk of pertussis, and that transmission in health-care settings poses substantial risk of infection for infants and immunocompromised individuals.<sup>83</sup>

In many countries, vaccination of HCWs with aP-containing vaccines is recommended, and is necessary in some countries to fulfil legal requirements for minimizing potential exposure of patients to infectious agents. This requirement may include either all HCWs or special groups of HCWs who are likely to have a more intensive contact with pregnant women, neonates and infants.

No evidence has been published to document a protective effect of aP vaccination of HCWs with regard to transmission of pertussis to neonates and/or infants. It is unclear to what extent aP vaccination prevents the transmission of infection in health-care settings, and transmission from HCWs who had received Tdap vaccine in the previous 3 years has been documented. Vaccination of HCWs is therefore considered only partially effective in preventing nosocomial spread of infection.

### Cost-effectiveness

There have been few published studies on the cost-effectiveness of immunization against pertussis in developed countries and data from developing countries are lacking. In 1999, an economic evaluation of universal aP vaccination in Italy used a mathematical simulation model.<sup>84</sup> Increases in vaccination coverage

Sud, en Australie, on a constaté une diminution de risque de coqueluche de 51% (IC à 95%: 10-73%) lorsque les 2 parents étaient vaccinés.<sup>81</sup> Aux USA, l'étude d'un programme de cocooning post-partum n'a fait apparaître aucun effet bénéfique.<sup>82</sup>

Le cocooning peut avoir un effet sur la prévention de la maladie dans certains contextes si l'on parvient à atteindre une forte couverture vaccinale en temps utile. Cependant, l'impact global et le rapport coût/efficacité sont probablement substantiellement plus bas que ceux de la vaccination maternelle, qui ne nécessite qu'une seule dose, tandis que le cocooning nécessite au minimum plusieurs doses pour les parents et les membres de la famille. La mise en œuvre d'une stratégie de cocooning efficace supposant une forte couverture s'est aussi révélée difficile dans plusieurs pays.

### Vaccination des agents de santé

Plusieurs études ont montré que les agents de santé étaient exposés à un risque accru de coqueluche et que la transmission en milieu de soins représentait un risque substantiel d'infection pour les nourrissons et les individus immunodéprimés.<sup>83</sup>

Dans nombre de pays, la vaccination des agents de santé avec des vaccins contenant une composante anticoquelucheuse acellulaire est recommandée. Elle est même imposée dans certains pays dans le cadre des obligations légales pour minimiser l'exposition potentielle des patients aux agents infectieux. Ces exigences s'appliquent aussi parfois à tous les agents de santé ou à des groupes particuliers d'agents de santé, susceptibles d'avoir des contacts plus rapprochés avec des femmes enceintes, des nouveau-nés ou des nourrissons.

Il n'a été publié aucun élément attestant d'un effet protecteur de la vaccination par un vaccin anticoquelucheux acellulaire des agents de santé sur la transmission de la coqueluche aux nouveau-nés et/ou aux nourrissons. On ne sait pas clairement dans quelle mesure le vaccin acellulaire prévient la transmission de l'infection en milieu de soins et des transmissions par des agents de santé ayant reçu le vaccin Tdap au cours des 3 années antérieures ont été enregistrées. La vaccination des agents de santé n'est donc considérée que comme partiellement efficace dans la prévention de la propagation nosocomiale de l'infection.

### Rapport coût/efficacité

Peu d'études ont été publiées sur le rapport coût/efficacité de la vaccination contre la coqueluche dans les pays développés et les données provenant de pays en développement font défaut. En 1999, une évaluation économique de la vaccination universelle par le vaccin anticoquelucheux acellulaire en Italie a été réalisée en recourant à la modélisation par simulation mathématique.<sup>84</sup>

<sup>81</sup> Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics* 2014;134(4):713.

<sup>82</sup> Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(1):22.

<sup>83</sup> Bryant K, Humbaugh K, Brothers K, Wright J, Pascual F, Moran J, et al. Measures to control an outbreak of pertussis in a neonatal intermediate care nursery after exposure to a healthcare worker. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2006, 27:541–545.

<sup>84</sup> Beutels P, Bonanni P, Tormans G, Canale F, Cuneo Crovari P. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 1999, 17:2400–2409.

<sup>81</sup> Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics* 2014;134(4):713.

<sup>82</sup> Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(1):22.

<sup>83</sup> Bryant K, Humbaugh K, Brothers K, Wright J, Pascual F, Moran J, et al. Measures to control an outbreak of pertussis in a neonatal intermediate care nursery after exposure to a healthcare worker. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2006, 27:541–545.

<sup>84</sup> Beutels P, Bonanni P, Tormans G, Canale F, Cuneo Crovari P. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 1999, 17:2400–2409.

>50% yielded health gains at modest net costs, and coverage rates of 90% resulted in direct net savings of US\$ 42 per additional vaccinee. The total net savings for this strategy would be well over US\$ 100 per additional vaccinee.

In the UK a study was conducted to predict the health and economic impact of adding a pre-school pertussis booster; this was predicted to reduce morbidity and mortality in younger age groups by 40%–100%, with a likely cost per life-year gained of <£10 000.<sup>85</sup>

Of note, higher development and production costs of aP-containing vaccines result in prices per dose that are considerably higher than prices for wP-containing vaccines.

Recent cost-effectiveness studies have focused on additional strategies to complement routine primary vaccination of infants. Cost-effectiveness analyses are limited by gaps in the available data, e.g. unknown amount of underreporting, lack of information on costs and severity of unreported and undiagnosed cases, and limited information on mortality, as well as by the heterogeneity of methods used. Consequently, the results of such analyses are often inconsistent or contradictory.

A 2014 systematic review in several high income countries examined the cost-effectiveness of vaccinating pregnant women, caregivers (cocoon strategy), adults and adolescents, and health-care workers in decreasing pertussis-related morbidity and mortality among infants <1 year of age; it showed that vaccination of pregnant women was the most cost-effective strategy and more effective than cocooning.<sup>86</sup> These findings are not necessarily applicable to LMICs.

## WHO position

The main aim of pertussis vaccination is to reduce the risk of severe pertussis in infants and young children, due to the high morbidity and mortality caused by the disease in this age group. All children worldwide, including HIV-positive individuals, should be immunized against pertussis. Every country should seek to achieve early and timely vaccination initiated at 6 weeks and no later than 8 weeks of age, and maintain high coverage ( $\geq 90\%$ ) with at least 3 doses of assured quality pertussis vaccine at all levels (national and subnational). This will ensure high levels of protection in children in the <5 year age group. Any reduction in overall coverage can lead to an increase in cases of pertussis.

Des augmentations de la couverture vaccinale à >50% ont fourni des gains sanitaires, moyennant des coûts nets qui restaient modestes, et l'obtention de taux de couverture de 90% a entraîné des économies directes nettes d'US\$ 42 par personne vaccinée supplémentaire. Les économies totales nettes procurées par cette stratégie devraient être bien supérieures à US\$ 100 par personne vaccinée supplémentaire.

Au Royaume-Uni, on a mené une étude pour prédire l'impact économique et sanitaire de l'ajout d'une dose de rappel anticoquelucheuse avant la scolarisation; c'est celui-ci qui a anticipé une réduction de la morbidité et de la mortalité chez les jeunes enfants de 40 à 100%, avec un coût probable par année de vie gagnée <£10 000.<sup>85</sup>

On notera que les coûts plus importants de développement et de production des vaccins contenant une composante anticoquelucheuse acellulaire aboutissent à des prix par dose considérablement plus élevés pour ce type de vaccin que pour ceux renfermant une composante à germes entiers.

Des analyses coût/efficacité récentes ont porté principalement sur des stratégies supplémentaires pour compléter la vaccination primaire systématique des nourrissons. Ces analyses ont été restreintes par des lacunes dans les données disponibles (taux de sous-notification inconnu, manque d'informations sur les coûts et la gravité des cas non signalés ou non diagnostiqués et données limitées sur la mortalité), ainsi que par l'hétérogénéité des méthodes employées. En conséquence, les résultats de ces analyses sont souvent incohérents ou contradictoires.

Une revue systématique réalisée en 2014 dans plusieurs pays à revenu élevé a étudié le rapport coût/efficacité de la vaccination des femmes enceintes, des personnes s'occupant des enfants (stratégie du cocooning), des adultes et des adolescents et celui de la vaccination des agents de santé dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liée à la coqueluche chez les enfants de <1 an; cette revue a montré que la vaccination des femmes enceintes était la stratégie offrant le meilleur rapport coût/efficacité et qu'elle était plus efficace que le cocooning.<sup>86</sup> Ces résultats ne sont pas nécessairement applicables aux pays à revenu faible ou intermédiaire.

## Position de l'OMS

Le principal but de la vaccination anticoquelucheuse est de réduire le risque de coqueluche grave chez les nourrissons et les jeunes enfants, compte tenu de la morbidité et de la mortalité importantes provoquées par cette maladie dans cette tranche d'âge. Tous les enfants dans le monde, y compris ceux positifs pour le VIH, devront être vaccinés contre la coqueluche. Chaque pays devra s'efforcer d'obtenir une vaccination précoce et en temps utile, qui devra débiter à partir de la 6<sup>e</sup> semaine et au plus tard à la 8<sup>e</sup> semaine, et de maintenir une forte couverture ( $\geq 90\%$ ) par au moins 3 doses de vaccin anticoquelucheux de qualité garantie, à tous les niveaux (national et infranational). Il en résultera des niveaux élevés de protection chez les enfants de <5 ans. Toute diminution de la couverture globale peut entraîner une augmentation du nombre de cas de coqueluche.

<sup>85</sup> Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20:1316–1330.

<sup>86</sup> Rivero-Santana A, Cuéllar-Pompa L, Sánchez-Gómez LM, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy*, 2014, 115(1):82–91.

<sup>85</sup> Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20:1316–1330.

<sup>86</sup> Rivero-Santana A, Cuéllar-Pompa L, Sánchez-Gómez LM, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy*, 2014, 115(1):82–91.

## Choice of vaccines

Protection against severe pertussis in infancy and early childhood can be obtained after a primary series of vaccination with either wP or aP vaccine.<sup>87</sup>

Although local and systemic reactogenicity are more commonly associated with wP-containing vaccines, both aP-containing and wP-containing vaccines have excellent safety records.<sup>88</sup> The reactogenicity of wP vaccines is significantly reduced when given in early short time-frame schedules.

Available evidence indicates that licensed aP and wP vaccines have equivalent initial effectiveness in preventing disease in the first year of life, but that there is more rapid waning of immunity, and possibly a reduced impact on transmission, with aP relative to wP vaccines.

When considering a switch from wP to aP vaccines for the primary series, the overall goal of the national immunization programme needs to be considered. Disease-related mortality in the first year of life can be significantly reduced using a primary series of either wP or aP vaccination, whereas reactivation of the protection of older children or adults against symptomatic pertussis requires periodic boosting with the less reactogenic aP vaccines.

National programmes currently administering wP vaccination should continue to use wP vaccines for primary vaccination series.<sup>89</sup> Surveillance and modelling data suggest that the use of aP vaccines may result in a resurgence of pertussis after a number of years and such resurgence may also lead to an increased risk of death in those too young to be vaccinated. The magnitude and timing of this resurgence are difficult to predict, given the many factors that intervene, such as vaccine coverage, natural immunity, vaccine type, and vaccination schedules, and should continue to be evaluated.

A switch from wP to aP vaccines for primary infant immunization should only be considered if the inclusion in the national immunization schedules of additional periodic booster or maternal immunization can be assured and sustained; this has major financial implications due to the considerably higher cost of aP vaccines and the larger number of doses required.

## Choix des vaccins

Il est possible d'obtenir une protection contre la coqueluche grave chez les nourrissons et les jeunes enfants à l'issue d'une série vaccinale primaire utilisant le vaccin anticoquelucheux à germes entiers ou acellulaire.<sup>87</sup>

Même si une réactogénicité locale et systémique est plus souvent associée aux vaccins contenant une composante anticoquelucheuse à germes entiers, les 2 types de vaccins anticoquelucheux ont enregistré jusqu'à présent d'excellents résultats en matière d'innocuité.<sup>88</sup> La réactogénicité des vaccins à germes entiers diminue notablement lorsqu'on les administre à un âge précoce, dans le cadre de calendriers vaccinaux resserrés dans le temps.

Les éléments disponibles indiquent que les vaccins anticoquelucheux acellulaire et à germes entiers homologués présentent une efficacité initiale équivalente dans la prévention de la coqueluche au cours de la première année de vie, mais que l'immunité s'estompe plus rapidement, avec éventuellement un impact plus limité sur la transmission, pour les vaccins acellulaires que pour les vaccins à germes entiers.

Si l'on envisage de passer des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires pour la primovaccination, il faut prendre en compte l'objectif global du programme national de vaccination. Il est possible de réduire de manière importante la mortalité liée à la coqueluche au cours de la première année de vie en administrant une série primaire de doses vaccinales à germes entiers ou acellulaires, tandis que la réactivation de la protection des enfants plus âgés ou des adultes contre la coqueluche symptomatique nécessite un rappel avec un vaccin acellulaire moins réactogène.

Les programmes nationaux vaccinant actuellement contre la coqueluche avec le vaccin à germes entiers peuvent continuer à utiliser ce type de vaccin pour la primovaccination.<sup>89</sup> Les données de surveillance et de modélisation laissent à penser que l'utilisation des vaccins acellulaires peut conduire à une résurgence de la coqueluche au bout d'un certain nombre d'années et qu'une telle résurgence peut aussi entraîner un risque accru de décès chez les enfants trop jeunes pour être vaccinés. L'ampleur de cette résurgence et le moment où elle apparaît sont difficiles à prédire, compte tenu des nombreux facteurs qui interviennent, comme la couverture vaccinale, l'immunité naturelle, le type de vaccin et les calendriers de vaccination, et leur évaluation devra se poursuivre.

Il ne faut envisager un passage des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires pour la primovaccination des nourrissons contre la coqueluche que s'il est possible de garantir l'inclusion et le maintien dans les calendriers de vaccination nationaux d'une dose de rappel périodique supplémentaire ou de la vaccination des mères; ce changement a des implications financières de grande ampleur en raison du coût considérablement

<sup>87</sup> Grading of scientific evidence – table 1: Efficacy/effectiveness of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Available at: [http://www.who.int/immunization/papers/pertussis\\_grad\\_efficacy](http://www.who.int/immunization/papers/pertussis_grad_efficacy)

<sup>88</sup> Grading of scientific evidence – table 2: Safety of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Available at: [http://www.who.int/immunization/papers/pertussis\\_grad\\_safety](http://www.who.int/immunization/papers/pertussis_grad_safety)

<sup>89</sup> Grading of scientific evidence – table 3: Evidence to recommendations table: what is the effect of wP vaccine on clinically important outcomes and harms, compared to aP vaccine? Available at: [http://www.who.int/immunization/papers/pertussis\\_grad\\_evidence\\_recommendations](http://www.who.int/immunization/papers/pertussis_grad_evidence_recommendations)

<sup>87</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau 1: Efficacy/effectiveness of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Disponible uniquement en langue anglaise sur: [http://www.who.int/immunization/papers/pertussis\\_grad\\_efficacy](http://www.who.int/immunization/papers/pertussis_grad_efficacy)

<sup>88</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau 2: Safety of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Disponible uniquement en langue anglaise sur: [http://www.who.int/immunization/papers/pertussis\\_grad\\_safety](http://www.who.int/immunization/papers/pertussis_grad_safety)

<sup>89</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau 3: Evidence to recommendations table: what is the effect of wP vaccine on clinically important outcomes and harms, compared to aP vaccine? Disponible uniquement en langue anglaise sur: [http://www.who.int/immunization/papers/pertussis\\_grad\\_evidence\\_recommendations](http://www.who.int/immunization/papers/pertussis_grad_evidence_recommendations)

Further, the provision of additional doses may not be sufficient to prevent resurgence of pertussis.

National programmes currently using aP vaccine may continue using this vaccine but should consider the need for additional booster doses and strategies to prevent early childhood mortality such as maternal immunization in case of resurgence of pertussis.

### Primary vaccination and booster doses in children

WHO recommends a 3-dose primary series, with the first dose administered as early as 6 weeks of age; subsequent doses should be given 4–8 weeks apart, at age 10–14 weeks and 14–18 weeks. The last dose of the recommended primary series should ideally be completed by 6 months of age; for those who have not completed the primary schedule, vaccine may be given later than 6 months of age, at any age and at the earliest opportunity. All infants, including those who are HIV-positive, should be vaccinated against pertussis.

Primary vaccination schedules can be adjusted within the limits specified above to enable programmes to tailor their schedules based on local epidemiology, the objective(s) of the immunization programme, and any particular programmatic issues. Any changes to primary pertussis immunization schedules are complex, potentially costly, and programmatic changes may have repercussions concerning co-administered antigens.

Any change in schedule and strategy and any consideration of moving from a 3p to a 2p+1 schedule for the pertussis primary immunization series should be informed by data, consideration of the current local epidemiological situation and potential impact on pertussis and Hib in the context of vaccination coverage achieved at different ages and timeliness of these vaccinations. There appears to be sustained efficacy during the first year of life with a 3p course and no evidence of early waning of immunity, which might otherwise favour a late dose at 9 months. Although some protection is afforded by 1 or 2 doses of vaccine, there is additional benefit from the 3rd dose. Delaying the 3rd dose until 9 months may jeopardize completion of the full course of vaccination and could reduce overall protection against severe disease in the first year of life.

National programmes using alternate primary vaccination schedules and with adequate surveillance should continue using these schedules and continue to monitor disease trends.

The duration of protection following primary immunization varies considerably depending upon factors such as local epidemiology, vaccination schedule and choice of vaccine. Therefore, a booster dose is recommended for children aged 1–6 years, preferably during the second year of life ( $\geq 6$  months after last primary dose), unless otherwise indicated by local epidemiology; the contact could also be used to catch up on any missed doses of other vaccines. This schedule should provide protection for at least 6 years for countries using wP

plus élevé des vaccins acellulaires et du grand nombre de doses requises. En outre, prévoir de telles doses supplémentaires peut ne pas suffire à prévenir la résurgence de la coqueluche.

Les programmes nationaux utilisant actuellement le vaccin acellulaire peuvent continuer de le faire, mais devront prendre en compte la nécessité de doses de rappel supplémentaires et de stratégies pour prévenir la mortalité infantile précoce, telles que la vaccination maternelle, en cas de résurgence de la coqueluche.

### Primovaccination et doses de rappel chez l'enfant

L'OMS préconise une série de 3 doses vaccinales primaires, dont la première est administrée dès l'âge de 6 semaines et les doses ultérieures à l'âge de 10-14 semaines et de 14-18 semaines respectivement, avec un intervalle de 4 à 8 semaines entre les doses. Dans l'idéal, la primovaccination devrait être achevée à 6 mois; pour les enfants dans la primovaccination n'est pas terminée, le vaccin pourra être administré au-delà de 6 mois, à un âge quelconque et dès que l'occasion se présente. Tous les nourrissons, y compris ceux positifs pour le VIH, devront être vaccinés contre la coqueluche.

Les calendriers de primovaccination peuvent être ajustés dans les limites spécifiées plus haut pour permettre aux programmes d'adapter leurs calendriers à l'épidémiologie locale, à leurs objectifs et à tout problème programmatique particulier. Toute modification du calendrier de primovaccination contre la coqueluche est complexe et potentiellement coûteuse et les changements programmatiques peuvent avoir des répercussions sur la co-administration des antigènes.

Tout projet de changement de calendrier ou de stratégie ou encore de passage d'un calendrier prévoyant 3 doses primaires à un calendrier de type 2 p +1 pour la série primaire de vaccinations contre la coqueluche devra s'appuyer sur des données et prendre en considération la situation épidémiologique locale et l'impact potentiel sur la coqueluche et le Hib, compte tenu de la couverture vaccinale atteinte aux différents âges et de la réalisation en temps utile de ces vaccinations. Il semble qu'un schéma en 3 doses primaires fournisse une efficacité durable au cours de la première année de vie, sans élément indiquant une disparition précoce de l'immunité, qui sinon inciterait à l'administration d'une dose tardive à 9 mois. Bien qu'une ou 2 doses de vaccin apportent déjà une certaine protection, la 3<sup>e</sup> dose procure un bénéfice supplémentaire. Retarder la 3<sup>e</sup> dose jusqu'à 9 mois pourrait remettre en cause l'achèvement de la vaccination complète et diminuer la protection globale contre les formes graves pendant la première année de vie.

Les programmes nationaux utilisant d'autres calendriers de vaccination primaire et exerçant une surveillance suffisante devront continuer d'utiliser ces calendriers et de suivre les tendances de la maladie.

La durée de la protection conférée à l'issue de la primovaccination varie considérablement en fonction de facteurs tels que l'épidémiologie locale, le calendrier de vaccination et le choix des vaccins. Par conséquent, une dose de rappel est recommandée pour les enfants de 1 à 6 ans, de préférence pendant la 2<sup>e</sup> année de vie ( $\geq 6$  mois après la dernière dose primaire), à moins que l'épidémiologie locale n'impose un autre moment; on pourra aussi tirer parti du contact pour effectuer un rattrapage vaccinal si des doses ont été manquées pour d'autres vaccinations. Ce calendrier devrait fournir une protection



vaccine. For countries using aP vaccine, protection may decline appreciably before 6 years of age.

For children whose vaccination series has been interrupted, the series should be resumed without repeating previous doses.

Children aged 1 to <7 years who have not previously been vaccinated should receive 3 doses of vaccine.

### **Booster doses of pertussis vaccine in adolescents and adults**

Only aP-containing vaccines should be used for vaccination of persons aged  $\geq 7$  years.

Although a booster dose in adolescence has been shown to decrease disease in adolescents, this is not generally recommended as a means of controlling pertussis in infants.

A decision to introduce adolescent and/or adult boosters should only be taken after careful assessment of local epidemiology, estimation of the contribution of adolescents as source of infections of young infants, and selection of adolescents and/or adults as target groups for vaccination. Decisions concerning such programmes should be based on the incidence and cost-effectiveness data. High coverage of routine immunization in infants must be in place prior to the introduction of vaccination of adolescents and adults.

### **Vaccinating pregnant women and household contacts**

Vaccination of pregnant women is likely to be the most cost-effective additional strategy for preventing disease in infants too young to be vaccinated and appears to be more effective and favourable than cocooning. National programmes may consider the vaccination of pregnant women with 1 dose of Tdap (in the 2nd or 3rd trimester and preferably at least 15 days before the end of pregnancy) as a strategy additional to routine primary infant pertussis vaccination in countries or settings with high or increasing infant morbidity/mortality from pertussis. Cocooning may have an impact on disease prevention in some settings if high coverage can be achieved in a timely manner.

### **Vaccinating health-care workers**

When a country implements a pertussis immunization programme for adults, HCWs should be prioritized as a group to receive pertussis vaccine. Although there is as yet no evidence on the effectiveness of vaccinating HCWs as a strategy to prevent the acquisition and transmission of pertussis, and the duration of protection is uncertain, vaccinating HCWs may be used as a strategy to help prevent nosocomial transmission to infants within health-care settings if high coverage rates can be obtained. Selected groups with direct contact

pendant au moins 6 ans dans les pays utilisant le vaccin à germes entiers. Dans les pays faisant appel au vaccin acellulaire, la protection fournie peut diminuer de manière appréciable avant l'âge de 6 ans.

Chez les enfants dont la série vaccinale a été interrompue, il faudra reprendre la série sans ré-administrer les doses antérieures.

Les enfants dont l'âge est compris entre 1 et 7 ans et qui n'ont pas été vaccinés auparavant devront recevoir 3 doses de vaccin.

### **Doses de rappel de vaccin anticoquelucheux chez les adolescents et les adultes**

Pour vacciner contre la coqueluche les individus de  $\geq 7$  ans, il ne faut utiliser que des vaccins acellulaires.

Même s'il a été montré que l'administration d'une dose de rappel pendant l'adolescence diminuait l'incidence de la coqueluche chez les adolescents, cette pratique n'est généralement pas recommandée en tant que moyen d'endiguer la coqueluche chez le nourrisson.

La décision d'introduire des doses de rappel à l'intention des adolescents et/ou des adultes ne devra être prise qu'après une évaluation soigneuse de l'épidémiologie locale, une estimation de la contribution des adolescents comme sources d'infection pour les jeunes enfants et une sélection des adolescents et/ou des adultes en tant que groupes cibles pour la vaccination. Les décisions concernant de tels programmes devront s'appuyer sur les données relatives à l'incidence de la maladie et au rapport coût efficacité de la vaccination. Avant l'introduction d'une vaccination des adolescents et des adultes, une forte couverture par la vaccination systématique des nourrissons doit être en place.

### **Vaccination des femmes enceintes et des contacts familiaux**

La vaccination des femmes enceintes constitue probablement la stratégie complémentaire la plus rentable pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés et semble être plus efficace et bénéfique que le cocooning. Les programmes nationaux peuvent envisager la vaccination des femmes enceintes avec une dose de vaccin Tdca (au cours du 2e ou du 3e trimestre et de préférence au moins 15 jours avant la fin de la grossesse), en tant que stratégie destinée à compléter la vaccination anticoquelucheuse primaire systématique des nourrissons dans les pays où les morbidité/mortalité dues à la coqueluche sont élevées ou en hausse. La stratégie du cocooning peut avoir un effet sur la prévention de la maladie dans certains contextes si l'on peut obtenir en temps utile une forte couverture par cette intervention.

### **Vaccination du personnel soignant**

Lorsqu'un pays met en œuvre un programme de vaccination des adultes contre la coqueluche, il doit désigner les agents de santé comme groupe prioritaire pour recevoir le vaccin anticoquelucheux. Bien qu'on n'ait pas encore de preuve de l'efficacité de la vaccination des agents de santé en tant que stratégie pour prévenir l'acquisition et la transmission de la coqueluche et que la durée de la protection conférée soit incertaine, la vaccination des agents de santé peut faire partie des stratégies destinées à prévenir la transmission nosocomiale aux nourrissons en milieu de soins si l'on est en mesure

with pregnant mothers and infant patients, such as staff working in maternity units or involved in neonatal and infant care, may be considered as priority groups for pertussis immunization. The impact in those primed with aP vaccine only will need to be assessed and this recommendation reviewed in the light of the findings.

### **Vaccine interchangeability and combinations of vaccines**

Although data on the interchangeability of pertussis vaccines are limited, WHO has concluded that changing between or within the wP and aP vaccine groups is unlikely to interfere with the safety or immunogenicity of these vaccines. Surveillance should be implemented in countries that introduce combinations of vaccines, especially when aP-containing combinations are used.

### **Vaccine co-administration**

Data regarding simultaneous administration of the first 3 doses of DTaP or DTwP containing vaccines with other childhood vaccines indicate no interference with the response to any of these other antigens either during the administration of the primary series or of the booster doses. All vaccines appropriate to the age and previous vaccination status of the child should be administered simultaneously. Evidence particularly supports co-administration of IPV, pentavalent and pneumococcal conjugate vaccines during the same visit.

When 2 injections are given concomitantly, they can be given in different limbs. When 3 injections are given, 2 injections should be administered in one limb and the 3rd injection in the other limb. Injections in the same limb should be separated sufficiently to differentiate local reactions; a common acceptable practice is to separate these injections by 2.5 cm.

### **Surveillance**

Careful epidemiological surveillance of pertussis, particularly laboratory-confirmed disease, should be encouraged worldwide to monitor the disease burden and the impact of immunization. Investigation of outbreaks may also produce valuable information and should be encouraged.

There is an urgent need to improve surveillance and assessment of disease burden particularly in LMICs and to assess the impact of infant immunization, with particular focus on fatalities in infants <1 year of age and on hospital surveillance. Identification of the conditions necessary for pertussis resurgence and the effective strategies for prevention of resurgence are important for modelling research. ■

d'obtenir des taux de couverture élevés par cette intervention. On peut envisager de donner la priorité pour la vaccination contre la coqueluche à des groupes sélectionnés en contact direct avec des femmes enceintes ou des patients pédiatriques, tels que le personnel travaillant dans les maternités ou participant aux soins des nouveau-nés et des nourrissons. Il faudra évaluer l'impact de cette intervention chez les personnes ayant reçu uniquement une primovaccination par le vaccin acellulaire et examiner cette recommandation à la lumière des résultats obtenus.

### **Interchangeabilité des vaccins et utilisation d'associations vaccinales**

Bien que les données sur l'interchangeabilité des vaccins anti-coquelucheux soient peu abondantes, l'OMS a conclu que changer de groupe entre les vaccins à germes entiers et les vaccins acellulaires ou changer de vaccin à l'intérieur d'un de ces groupes avait une faible probabilité d'interférer avec l'innocuité ou l'immunogénicité de ces vaccins. Une surveillance devra s'exercer dans les pays qui introduisent des associations vaccinales, en particulier quand elles contiennent une composante anticoquelucheuse acellulaire.

### **Co-administration des vaccins**

Les données relatives à l'administration simultanée des 3 premières doses de vaccins contenant le DTCa ou le DTC à germes entiers et d'autres vaccins délivrés pendant l'enfance n'indiquent aucune interférence avec la réponse à l'un quelconque de ces autres antigènes, que ce soit pendant la primovaccination ou la vaccination de rappel. Tous les vaccins adaptés à l'âge et au statut vaccinal antérieur de l'enfant devront être administrés en même temps. Les éléments disponibles sont particulièrement favorables à la co-administration du VPI, du vaccin pentavalent et du vaccin antipneumococcique conjugué au cours de la même consultation.

Lorsqu'on effectue 2 injections au même moment, on peut les administrer dans des membres différents. Lorsque 3 injections sont à faire, 2 d'entre elles peuvent être administrées dans un membre et la 3<sup>e</sup> dans l'autre membre. Les injections dans un même membre doivent être effectuées à distance suffisante pour différencier les réactions locales; une pratique courante acceptable consiste à séparer les injections dans le même membre de 2,5 cm.

### **Surveillance**

On encouragera partout dans le monde une surveillance épidémiologique attentive de la coqueluche, en particulier de la maladie confirmée en laboratoire, afin de suivre la charge de morbidité et l'impact de la vaccination. Les investigations à propos des flambées peuvent aussi produire des informations utiles et devront également être encouragées.

Il existe un besoin urgent d'améliorer la surveillance et d'estimer la charge de morbidité, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, et également d'évaluer l'impact de la vaccination infantile, en particulier sur la mortalité des nourrissons de moins d'un an et sur la surveillance hospitalière. L'identification des conditions nécessaires à la résurgence de la coqueluche et de stratégies efficaces pour prévenir cette résurgence est importante pour les recherches faisant appel à la modélisation. ■

## Renewal of paid subscriptions

For 90 years, the *Weekly Epidemiological Record* has served as an essential instrument for collecting and disseminating epidemiological data useful in disease surveillance on a global level. Priority is given to diseases or risk factors known to threaten international public health.

To ensure that you continue to receive the *Weekly Epidemiological Record* without interruption, please remember to renew your subscription for 2016, or place a new one. This can be done through your sales agent. For countries without appointed sales agents, please write to:

World Health Organization, WHO Press, 1211 Geneva 27, Switzerland. Fax: (+41 22) 791 48 57; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int). For existing subscribers, please include your subscriber identification number from the mailing label.

For online subscriptions, please use <http://apps.who.int/bookorders/anglais/subscription1.jsp?sesslan=1>

Please find below the annual subscription rates:

### Standard rate

Sw.fr. 346.-/US\$ 415.20 Economy mail

Sw.fr. 356.-/US\$ 427.20 Priority mail

### Developing country price

Sw.fr. 196.-/US\$ 235.20 Economy mail

Sw.fr. 206.-/US\$ 247.20 Priority mail

## Renouvellement des abonnements payants

Depuis 90 ans, le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* est un instrument essentiel pour la collecte et la diffusion de données épidémiologiques utiles pour la surveillance des maladies sur le plan mondial. La priorité est donnée aux maladies ou facteurs de risque qui menacent la santé publique sur le plan international.

Pour continuer de recevoir sans interruption le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* en 2016, merci de ne pas oublier de renouveler votre abonnement ou de souscrire pour la première fois. Cela peut être fait par votre dépositaire. Pour les pays où aucun dépositaire n'a été désigné, veuillez écrire à:

Organisation mondiale de la Santé, Editions OMS, 1211 Genève 27, Suisse. Fax : (+41 22) 791 48 57; courriel: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int). Pour les personnes déjà abonnées, merci de ne pas oublier de préciser le numéro d'abonnement figurant sur l'étiquette d'expédition.

Enfin, pour les abonnements en ligne, merci de vous rendre sur <http://apps.who.int/bookorders/francais/subscription2.jsp?sesslan=2>

Veuillez trouver ci-dessous les prix des abonnements annuels:

### Prix standard

Sw.fr. 346.-/US\$ 415.20 Envoi économique

Sw.fr. 356.-/US\$ 427.20 Envoi prioritaire

### Prix pour les pays en développement

Sw.fr. 196.-/US\$ 235.20 Envoi économique

Sw.fr. 206.-/US\$ 247.20 Envoi prioritaire

### How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int). The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

[www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

Email • send message **subscribe wer-reh** to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)  
Content management & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)

[www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

Email • envoyer message **subscribe wer-reh** à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)  
Gestion du contenu & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)

## WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/buruli/en/">http://www.who.int/buruli/en/</a>	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	<a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/en/">http://www.who.int/cholera/en/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/">http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Fact sheets on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/topics/infectious_diseases/factsheets/en/">http://www.who.int/topics/infectious_diseases/factsheets/en/</a>	Aide-mémoires sur les maladies infectieuses
Filariasis	<a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://gamapserver.who.int/mapLibrary/">http://gamapserver.who.int/mapLibrary/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics/en">http://www.who.int/topics/en</a>	La santé de A à Z
Human African trypanosomiasis	<a href="http://www.who.int/trypanosomiasis_african/en/">http://www.who.int/trypanosomiasis_african/en/</a>	Trypanosomiase humaine africaine
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/ihr/en/">http://www.who.int/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/en/">http://www.who.int/ith/en/</a>	Voyages internationaux et santé
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis/en">http://www.who.int/leishmaniasis/en</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/en">http://www.who.int/lep/en</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/">http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria/en">http://www.who.int/malaria/en</a>	Paludisme
Neglected tropical diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	<a href="http://www.who.int/csr/don/en">http://www.who.int/csr/don/en</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies	<a href="http://www.who.int/rabies/en">http://www.who.int/rabies/en</a>	Rage
Global Foodborne Infections Network (GFN)	<a href="http://www.who.int/gfn/en">http://www.who.int/gfn/en</a>	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en</a>	Variole
Schistosomiasis	<a href="http://www.who.int/schistosomiasis/en/">http://www.who.int/schistosomiasis/en/</a>	Schistosomiase
Soil-transmitted helminthiases	<a href="http://www.who.int/intestinal_worms/en/">http://www.who.int/intestinal_worms/en/</a>	Géohelminthiases
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/en">http://www.who.int/tb/en</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	<a href="http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html</a>	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes/en">http://www.who.int/whopes/en</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	<a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>	Fièvre jaune