

Un germe et sa prévention

La coqueluche



N. GUISO

Ex-directrice de recherches
à l'Institut Pasteur
et Ex-directrice du Centre National
de Référence de la coqueluche, PARIS.

Histoire de la coqueluche

Une publication de 2015 dans le *Lancet Infectious Disease* [1] indique que la première description de la coqueluche ne daterait pas de 1578 par Guillaume de Baillou suite à une épidémie à Paris [2] mais des années 1480-1490 en Perse. Cette maladie aurait commencé comme une épidémie. En effet, les enfants, tout comme les adultes, étaient infectés et des décès étaient mentionnés à tous les âges. Cela suggère que les adultes n'avaient pas d'immunité et donc n'avaient pas été infectés plus jeunes. La maladie n'était pas encore endémique.

La propagation de la maladie a, vraisemblablement, été par la suite interhumaine, les villes perses étant situées sur la route de la soie ; la propagation serait liée aussi à l'accroissement des densités de population et aux échanges par bateaux.

La coqueluche ne semble pas avoir été mentionnée chez les Romains ou les

Grecs bien que ces derniers aient connu des toux épidémiques comme le souligne N. Rosen de Rosenstein [3]. Cette maladie serait donc récente.

La coqueluche s'est développée sur le continent américain, puis en Australie et en Océanie, et a provoqué une mortalité infantile élevée. Au XIX^e siècle, elle est, avec la rougeole, la première cause de décès d'enfants par maladies infectieuses. On rapporte alors la mort de 1 enfant sur 1 000 !

La maladie

La coqueluche, maladie très contagieuse, se transmet par aérosols de personne à personne. Elle comporte quatre phases cliniques :

- une phase asymptomatique d'environ une semaine ;
- une phase avec des symptômes non spécifiques (*stadium catarrhale*) comparée à un rhume ordinaire avec une toux sèche et sans fièvre ;
- une phase d'état (*stadium convulsivum*) qui peut durer 30 à 40 jours, avec toux paroxystique et quintes, souvent nocturnes, et reprise inspiratoire très difficile, vomissements, côtes cassées, incontinence et très grande fatigue chez l'adulte, pouvant être dramatique chez le nourrisson et provoquer la mort ;
- enfin une phase de convalescence (*stadium miasmaticum*) avec des expectorations et de la toux par quintes de moins en moins nombreuses, phase qui peut aussi durer une quarantaine de jours. Le nom de la maladie en Chine est la toux des 100 jours.

Une excellente description de la maladie a été faite par Marcel Pagnol durant l'ère

pré-vaccinale, indiquant la peur qu'inspirait la maladie :

Marius : *Oh, vous savez, la coqueluche, ce n'est pas si terrible !*

César : *Malheureux ! Ça s'attrape rien qu'en regardant ! C'est une espèce de microbe voltigeant, 100 millions de fois plus petit qu'un moustique ! Et c'est un monstre qui a des crochets terribles... Et dès qu'il voit un petit enfant, cette saloperie lui saute dessus, et essaye de lui manger le gosier, et lui fait des misères à n'en plus finir !*

L'agent de la coqueluche

Les agents de la coqueluche sont des bactéries, principalement *Bordetella pertussis* (fig. 1) et plus rarement *Bordetella parapertussis*. C'est en 1900 que Jules Bordet identifia la bactérie dans l'expectoration d'un nourrisson de 5 mois atteint de coqueluche, mais n'arriva pas à l'isoler car il se heurta aux

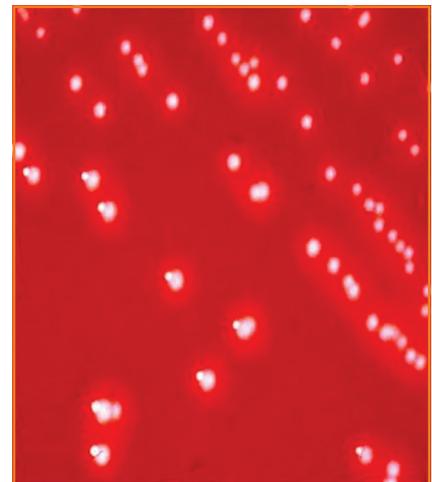


Fig. 1 : *Bordetella pertussis* sur milieu de Bordet Gengou.

Un germe et sa prévention

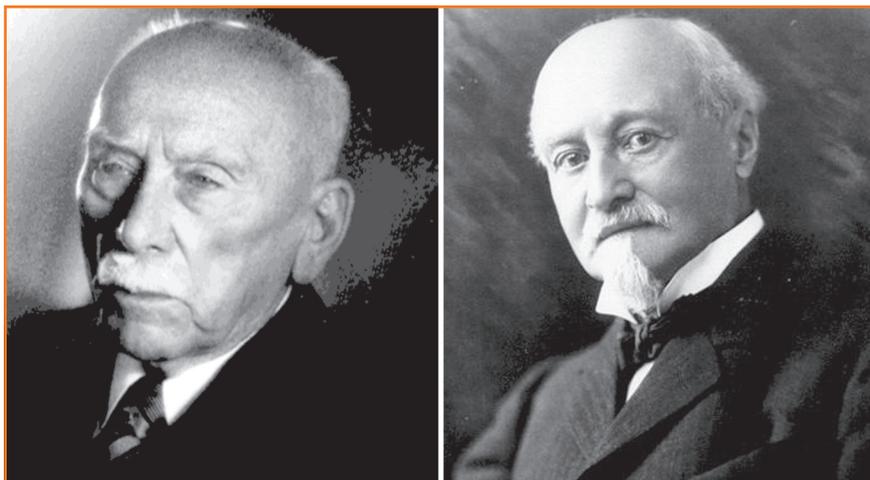


Fig. 2 : Jules Bordet (à gauche) et Octave Gengou (à droite).

problèmes de fragilité du germe. En 1906, J. Bordet parvient, cette fois, à isoler le même germe que celui observé en 1900 dans l'expectoration d'un nourrisson de 2 mois (qui aurait été son propre neveu, Paul), grâce à la mise au point d'un milieu particulier avec son beau-frère O. Gengou [5] (fig. 2). Six ans pour cultiver cette bactérie témoignent de la difficulté de cette culture, ce qui est toujours le cas en 2018.

Comme l'origine de la maladie semble récente, une des hypothèses actuelles suite au séquençage du génome des deux agents de la maladie, mais aussi de la bactérie responsable d'infections respiratoires chez de nombreux mammifères – *B. bronchiseptica* –, serait que *B. pertussis* et *B. parapertussis* dériveraient d'une *B. bronchiseptica* qui se serait adaptée à l'homme [6].

Rapidement, J. Bordet est le premier à décrire la variabilité antigénique. En effet, la bactérie, qui ne peut être isolée qu'au tout début de la période de toux, ne peut être cultivée, à partir des expectorations, que sur du milieu Bordet-Gengou. Cependant, après plusieurs repiquages, elle peut être cultivée sur milieu ordinaire. Or, les immun-sérums, développés chez l'animal après vaccination avec la bactérie isolée sur milieu

de Bordet-Gengou, agglutinent cette bactérie mais pas celle cultivée sur milieu ordinaire et vice-versa. Le phénomène décrit ensuite par P.-H. Leslie et A.D. Gardner [7] est celui de variation ou de modulation de phase dont les caractéristiques moléculaires sont maintenant bien connues. Toutes les modifications du milieu de culture (constituants, eau, fabrication...) sont à la base des difficultés à cultiver la bactérie.

Par ailleurs, le séquençage du génome a mis en évidence, en grand nombre, des séquences d'insertion (*Insertion Sequence* ou IS en anglais) dans le génome de la bactérie. Ces éléments sont mobiles et peuvent provoquer des délétions ou des duplications de gènes [8, 9], ce qui peut aussi induire un arrêt ou une augmentation de production de certaines protéines par la bactérie et donc aussi modifier le résultat des cultures.

J. Bordet et O. Gengou ont aussi mis en évidence la production d'une endotoxine par cette bactérie et développé les conditions de production d'un vaccin coquelucheux composé de bactéries entières [10]. La bactérie fut tout d'abord appelée *Haemophilus pertussis* puis *Bordetella pertussis* en l'honneur de J. Bordet. En 1938, Kendrick

et Eldering isolèrent *B. parapertussis*, autre agent de la coqueluche. Les symptômes induits par cette bactérie sont semblables cliniquement à ceux induits par *B. pertussis*, mais la maladie dure moins longtemps.

Depuis leur isolement, de nombreuses études ont été réalisées afin de mettre en évidence une toxine produite par ces bactéries. On sait maintenant que *B. pertussis* exprime, outre la toxine de pertussis ou PT, d'autres toxines et des adhésines ayant un rôle important au niveau de sa fixation sur les cellules épithéliales humaines trachéales. Les adhésines majeures exprimées par *B. pertussis* sont les protéines fimbriales 2 et 3 (Fim2 et Fim3) : l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine (PRN). En plus de leurs fonctions dans la fixation aux cellules épithéliales ciliées humaines, certaines adhésines ont aussi des fonctions immunomodulatrices. *B. parapertussis* exprime les mêmes toxines et adhésines que *B. pertussis* à l'exception de la PT et Fim2 et Fim3.

Les vaccins coquelucheux

Le premier vaccin coquelucheux développé a été un vaccin à germes entiers, c'est-à-dire composé de bactéries entières inactivées soit à la chaleur, soit chimiquement. Ce vaccin a fait la preuve de son efficacité. Cependant, il n'est pas exempt d'effets secondaires. Ces effets, bien que réversibles, ont conduit certains pays, comme la Suède ou le Japon, à arrêter la vaccination mais aussi à entreprendre des recherches afin d'isoler les différentes toxines produites par la bactérie.

Après des décennies de recherche, il a été montré que *B. pertussis* produit une toxine appelée toxine de pertussis (semblable aux toxines diphtérique, tétanique, cholérique...) mais aussi plusieurs autres protéines ayant un rôle durant la maladie comme l'hémagglutinine filamenteuse, la pertactine ou les protéines fimbriales. Ces protéines

purifiées et inactivées composent maintenant un deuxième type de vaccin appelé vaccin acellulaire.

Suite à plusieurs essais cliniques en Europe et au Sénégal dans les années 1990, il a été montré que les vaccins acellulaires étaient beaucoup mieux tolérés que les vaccins à germes entiers par les nouveau-nés et qu'ils pouvaient être efficaces [11]. Ces essais montrèrent en outre aussi que les vaccins à germes pouvaient avoir des efficacités très différentes. En raison des effets secondaires induits par les vaccins à germes entiers et de la difficulté à les produire de façon reproductible, les pays développés décidèrent rapidement d'utiliser les vaccins acellulaires.

En 2018, les deux types de vaccins sont utilisés : les vaccins à germes entiers principalement en Afrique, Amérique du Sud, Asie, Chine, Inde, Moyen-Orient, Russie, et les vaccins acellulaires principalement en Amérique du Nord, Australie, Europe et Japon. Cependant, on connaît très peu les caractéristiques des vaccins à germes entiers actuellement utilisés dans le monde [12]. Les vaccins acellulaires sur le marché contiennent tous de la PT inactivée, avec soit 1 adhésine (FHA), soit 2 (FHA + PRN), soit 4 (FHA + PRN + Fim2 + Fim3).

L'épidémiologie de la coqueluche

Une baisse de la mortalité liée à la coqueluche a été observée avant l'arrivée de la vaccination. Mais sa véritable chute, dans la proportion de 95 %, est bien liée à la mise en place de programmes de vaccination généralisée.

Le premier vaccin utilisé dans les années 1940 en Amérique du Nord puis dans les années 1950 en Europe a été le vaccin à germes entiers. Comme la maladie affectait surtout les nouveau-nés et les jeunes enfants, la première stratégie vaccinale appliquée a été de ne

vacciner que les jeunes enfants. Quelques décennies après l'introduction de la vaccination généralisée avec des vaccins efficaces, parallèlement à la baisse d'incidence de la maladie et de la mortalité infantile, on a observé une modification de la transmission de la maladie. Pendant l'ère pré-vaccinale, la mortalité était très importante chez les jeunes enfants et l'incidence était la plus élevée chez les enfants de 4 à 6 ans quand ils entraient en collectivité. On retrouvait peu d'adultes infectés car

ils étaient souvent en contact avec des enfants infectés et avaient donc régulièrement ce que l'on appelle des rappels naturels.

À la suite de l'introduction de la vaccination des nouveau-nés et des jeunes enfants, la circulation de la bactérie a beaucoup diminué et les adolescents et les adultes n'ont plus eu de rappels naturels. Après ce que l'on appelle une période "lune de miel" pendant

LE SAVIEZ-VOUS ?

Les noms médicaux aux XVII^e et XVIII^e siècles furent *tussis quinta*, *tussis ferina*, *tussis suffocativa*, *tussis convulsiva*, *tussis clangosa*, *tussis ferina seu furibonda*...

Parmi les étymologies, il y a la notion de chant du coq (le terme français qui s'applique au chant du coq est : coqueliner). En Europe, cette maladie a été appelée mal du mouton ou toux de l'âne (Italie) ou mal des poules (Allemagne), ce qui montre que la comparaison avec les symptômes des maladies animales est manifeste à l'époque [4]. L'étymologie du mot coqueluche serait celle de *cucullum*, mot latin désignant le capuchon. Pourquoi *cucullum*? Soit parce que, comme disait J. Sirois en 1586, "la maladie affligeant principalement la tête semble l'investir et l'élever à la similitude du capeluche ou coqueluche", soit parce que les personnes atteintes de coqueluche se garantissaient du froid par le port d'un capuchon [4]. On dit aussi que le mot coqueluche pourrait trouver son origine dans le coquelicot car, au XVI-XVII^e siècle, on employait le sirop de cette plante comme anti-tussif. Mais Goupil infirme cette étymologie car le pavot employé alors était le *papaver somniferum* et non le *papaver rhoeas* ou coquelicot [4]!

L'étymologie du mot quinte vient, elle, du latin *quinta* qui veut dire cinq. D'après de G. de Baillou, on aurait cru remarquer que les accès de toux survenaient toutes les 5 heures. On a parlé aussi d'un terme emprunté aux musulmans, le malade émettant un son bitonal réalisant un accord de quinte. Enfin, L. Schenk, à propos d'une épidémie parisienne en 1695, écrit "car de même que pour saisir la quintessence, il est très difficile de soigner cette toux, ce qui veut dire que ne pouvant en saisir ni la nature ni la soigner, cette toux s'était vu attribuer le terme de "quinteuse" dans le sens qu'on lui connaît encore actuellement lorsque l'on parle d'un caractère "quintoux", caractère difficile à analyser [4].

Nous ne saurons sans doute jamais les étymologies des mots coqueluche et quinte. Mais autant le mot quinte est utilisé par G. de Baillou pour la première fois, autant le mot coqueluche n'a pas été utilisé par les médecins, ce qui tend à prouver qu'il est d'origine populaire.

Un germe et sa prévention

POINTS FORTS

- La coqueluche est une maladie très contagieuse, dangereuse pour les personnes à risque comme les nouveau-nés mais aussi les enfants de moins de trois mois, les femmes enceintes et les séniors.
- La coqueluche n'est pas qu'une maladie pédiatrique. On peut la contracter plusieurs fois dans sa vie.
- Le meilleur moyen de prévention est la vaccination.
- La vaccination ne concerne pas que les jeunes enfants mais aussi les adolescents, les adultes et les séniors.

laquelle l'incidence de la maladie a diminué dramatiquement à tel point que la déclaration obligatoire de la maladie a été suspendue en France en 1987, une résurgence a été observée. Environ 25 ans après l'introduction de la vaccination généralisée, on a observé que la transmission était non plus d'enfants à enfants, mais d'adolescents et adultes vers des nourrissons non encore vaccinés (c'est à dire de moins de 3 mois). Ce changement indique que la vaccination, tout comme la maladie, ne protègent pas à vie et que des rappels vaccinaux sont nécessaires [13]. Or, la mise en place de rappels vaccinaux avec des vaccins à germes entiers ne pouvait être envisagée en raison des effets secondaires induits par ces vaccins.

La mise sur le marché des nouveaux vaccins coquelucheux acellulaires à la fin des années 1990 a permis d'établir de nouvelles stratégies vaccinales, en particulier d'introduire des rappels chez les adolescents et adultes.

En France, en 2018, nous avons, outre la vaccination des nourrissons, des rappels vaccinaux pour les enfants, les adolescents, les adultes ainsi que la stratégie du *cocooning*, c'est-à-dire la vaccination de tous les adultes ou les séniors se trouvant dans l'entourage d'un nouveau-né (calendrier vaccinal 2018). Cette stratégie vaccinale a été mise en place en

raison de la surveillance de la maladie depuis 1996 qui est effectuée par :

- Santé publique France avec le réseau Renacoq, composé d'une quarantaine d'hôpitaux pédiatriques. Cette surveillance permet d'estimer l'évolution de l'incidence de la maladie chez les nourrissons de moins de 6 mois [14];
- des réseaux de pédiatres et médecins libéraux (ACTIV/PARI/Sentinelle) qui permettent de déterminer la durée de protection induite par la vaccination ou l'incidence de la maladie dans une population donnée [15, 16];
- le Centre National de Référence qui met au point des nouvelles techniques de diagnostics biologiques et suit l'évolution temporelle des isolats cliniques de *B. pertussis* et *B. parapertussis* circulants.

Comme l'avait montré Jules Bordet au début du siècle dernier, plusieurs types d'isolats circulaient durant l'ère prévacinale. Suite à l'introduction de la vaccination avec le vaccin à germes entiers vaccin composé d'un type d'isolats, ce type a été contrôlé [17]. L'analyse de l'évolution temporelle depuis les années 1990 a été poursuivie et a permis de montrer une augmentation de la proportion d'isolats circulants ne produisant pas la PRN depuis 2007 en France [18]. Ces isolats sont toujours aussi virulents que ceux produisant la PRN [19]. D'après une étude réalisée aux États-Unis où la

proportion de ces isolats est beaucoup plus importante qu'en France, il a été montré que la vaccination est toujours efficace [20].

De même, depuis 2007, tous les isolats de *B. parapertussis* circulants ne produisent plus la PRN [21]. L'augmentation de la circulation de ces bactéries est-elle due à l'utilisation des vaccins acellulaires ou à une évolution de toutes les espèces du genre *Bordetella* [22]? La poursuite de l'analyse de l'évolution des bactéries circulantes doit donc être assurée. C'est en fonction des données obtenues par ces surveillances que les stratégies vaccinales peuvent être réévaluées régulièrement.

La couverture vaccinale en France des nourrissons de plus de 2 mois est excellente ainsi que celle des enfants et des adolescents. Mais celle des adultes nécessite d'être améliorée. En effet, il ne faut pas oublier que ce sont principalement les adultes dans l'entourage du nouveau-né non vacciné qui contaminent ce dernier. Les rares décès observés toujours en France sont des décès de trop ! Il est donc important de suivre les recommandations vaccinales.

■ Diagnostics biologiques

Le diagnostic clinique de la coqueluche est maintenant difficile car cela dépend de l'immunité du patient chez qui on suspecte la maladie. De plus, chez le nouveau-né, les caractéristiques cliniques sont quelquefois difficiles à distinguer d'une bronchiolite, par exemple. Il est donc important d'avoir une confirmation biologique. Cette confirmation consiste à rechercher le matériel génétique des agents de la coqueluche dans une aspiration ou un écouvillonnage nasopharyngé(e) prélevé(e) sur le patient. Ce prélèvement doit être pratiqué durant les 3 premières semaines de toux et non au-delà. Le diagnostic est remboursé (*hcspr20140710_conduitenircascoqueluche*).

BIBLIOGRAPHIE

1. ASLANABADI A, GHABILI K, SHAD K *et al.* Emergence of whooping cough: notes from three early epidemics in Persia. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:1480-1484.
2. LAPIN J. Whooping cough. Springfield, IL, Charles C. Thomas, ed. 1 1943.
3. Traité des maladies des enfants. Nouvelle édition, 1792.
4. GOUPIL J. M. A. 1976. Thèse Paris, 1818 n° 261.
5. BORDET J, GENGOU O. Le microbe de la coqueluche. *Les annales de l'Institut Pasteur*, 1906;Tome 20:731-741 et 1907;Tome 21:720-772.
6. DIAVATOPOULOS DA, CUMMINGS CA, SCHOOLS LM *et al.* Bordetella pertussis, the causative agent of whooping cough, evolved from a distinct, human-associated lineage of B. bronchiseptica. *PLoS Pathog*, 2005;1:e45.
7. LESLIE PH, GARDNER AD. The phases of Haemophilus pertussis. *J Hyg*, 1931;31:423-424.
8. DALET K, WEBER C., GUILLEMOT L *et al.* Characterization of adenylate cyclase hemolysin gene duplication in a Bordetella pertussis isolate. *Infect Immun*, 2004;72:4874-4877.
9. KARATAEVA GI, SINYASHINAA LN, MEDKOVAAY AY *et al.* Insertional Inactivation of Virulence Operon in Population of Persistent Bordetella pertussis Bacteria. *Genetika*, 2016;52: 422-430.
10. BORDET J, GENGOU O. L'endotoxine coquelucheuse. *Les annales de l'Institut Pasteur*, 1909;p. 415.
11. EDWARDS KM, MEADE BD, DECKER MD *et al.* Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics*, 1995;96:548-557.
12. GUIISO N, WIRSING VON KONIG CH. WHO Immunological Basis for Immunization Series Module 4: Pertussis Update 2017.
13. BARON S, NJAMKEPO E, GRIMPREL E *et al.* Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 1998;17:412-418.
14. TUBIANA S, BELCHIOR E, GUILLOT S *et al.* Monitoring the impact of vaccination on infant pertussis using an active hospital-based pediatric surveillance network: results from seventeen years' experience, 1996-2012, France. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:814-820.
15. LASSERRE A, LAURENT E, TURBELIN C *et al.* Pertussis incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France, May 2008 to March 2009. *Euro Surveill*, 2011;16.pii:19783.
16. GUIISO N, LEVY C, ROMAIN O *et al.* Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006-2016. *Vaccine*, 2017;35:6083-6088.
17. NJAMKEPO E, CANTINELLI T, GUIGON G *et al.* Genomic analysis and comparison of Bordetella pertussis isolates circulating in low and high vaccine coverage areas. *Microb Infect*, 2008;10:1582-1586.
18. BOUCHEZ V, BRUN D, CANTINELLI T *et al.* First report and detailed characterization of B. pertussis isolates not expressing pertussis toxin or pertactin. *Vaccine*, 2009;27:6034-6041.
19. BODILIS H, GUIISO N. Clinical symptoms in infants less than 6 months old infected by Bordetella pertussis isolates expressing or not expressing pertactin. *Emerg Infect Dis*, 2013;19;3:471-474.
20. BREAKWELL L, KELSO P, FINLEY C *et al.* Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics*, 2016;137:e20153973.
21. BOUCHEZ V, GUIISO N. Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, vaccines and cycles of whooping cough. *Pathog Dis*, 2015;73.Pii: ftv055.
22. LINZ B, IVANOV YV, PRESTON A *et al.* Acquisition and loss of virulence-associated factors during genome evolution and speciation in three clades of Bordetella species. *BMC Genomics*, 2016;30;17:767.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.