



Contents

- 385 Pertussis vaccines:
WHO position paper

Sommaire

- 385 Note de synthèse:
position de l'OMS concernant
les vaccins antioquelucheux

Pertussis vaccines: WHO position paper

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 WHO's current position on the use of vaccines in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. The position papers are designed for use mainly by national public-health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

This document incorporates the most recent developments in the field of pertussis vaccines and replaces the position paper published in the *Weekly Epidemiological Record* in January 2005. Footnotes provide a limited number of core references; abstracts of these references as well as a more comprehensive reference list can be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Grading tables that assess the quality of scientific evidence for key conclusions are also available through this link and are referenced in the position paper.

Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antioquelucheux

Conformément à son mandat qui est de fournir des recommandations aux États Membres sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales utilisés contre des maladies qui ont des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles récapitulent les informations générales essentielles relatives aux maladies et aux vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces derniers dans le contexte mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre d'experts, au sein même et en dehors de l'OMS et, depuis 2006, sont examinées et approuvées par un groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS sur la vaccination. Ces notes de synthèse sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document incorpore les avancées les plus récentes dans le domaine des vaccins antioquelucheux et remplace la note de synthèse publiée en janvier 2005 dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. Les notes de bas de page renvoient à un nombre limité de références bibliographiques centrales; des résumés de ces dernières ainsi qu'une liste bibliographique plus complète sont disponibles à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpaper/en/index.html>.

Ce lien donne également accès à des tableaux de notation permettant d'évaluer la qualité des données scientifiques ayant mené à des conclusions importantes, tableaux qui sont référencés dans la note de synthèse.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

10.2010
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Background

Public-health aspects

Pertussis (whooping cough) is an important cause of death in infants worldwide, and continues to be a public-health concern even in countries with high vaccination coverage. Estimates from WHO suggest that in 2008 about 16 million cases of pertussis occurred worldwide, 95% of which were in developing countries, and that about 195 000 children died from this disease.¹ Pertussis is caused by the bacterium *Bordetella pertussis* which is transmitted from infected to susceptible individuals through droplets. In its early catarrhal stage, pertussis is highly communicable, with a secondary attack rate of up to 90% among nonimmune household contacts. Untreated patients may be contagious for 3 weeks or more following the onset of typical coughing attacks, although communicability diminishes rapidly after the catarrhal stage. Chronic carriers of *B. pertussis* are uncommon.

Before vaccines became widely available, pertussis was one of the most common childhood diseases worldwide. Following large-scale vaccination during the 1950s and 1960s, a dramatic reduction (>90%) in incidence and mortality of pertussis was observed in the industrialized world. Pertussis vaccine (combined with diphtheria toxoid and tetanus toxoid) has been part of WHO's Expanded Programme on Immunization since its inception in 1974, and in 2008 about 82% of all infants worldwide received 3 doses of pertussis vaccine. WHO estimates that in 2008 global vaccination against pertussis averted about 687 000 deaths.

Whereas little is known about the duration of protection following pertussis vaccination in developing countries, several studies in the industrialized world show that protection wanes after 4–12 years.² Pertussis is increasingly reported in older children, adolescents and adults. A serological study from the United States showed that 21% (95% confidence interval [CI], 13–32%) of adults with prolonged cough (lasting >2 weeks) had pertussis.³

Adolescents and adults are significant sources of transmission of *B. pertussis* to unvaccinated young infants. A study conducted in Canada, France, Germany and the United States showed that when pertussis occurred in infants, household members – primarily parents – were the source of *B. pertussis* in 76–83% of cases.⁴ Similar findings have been reported from Brazil⁵ and Australia.⁶ The shift towards an increase in pertussis incidence

Considérations générales

Les aspects liés à la santé publique

La coqueluche est une cause importante de mortalité infantile dans le monde et reste un problème de santé publique, même dans les pays où la couverture vaccinale est élevée. Les estimations de l'OMS laissent à penser qu'en 2008 il y aurait eu près de 16 millions de cas de coqueluche dans le monde, dont 95% dans les pays en développement, et qu'environ 195 000 enfants seraient décédés de cette maladie.¹ La coqueluche est due à *Bordetella pertussis*, une bactérie transmise à des sujets sensibles par le biais des gouttelettes respiratoires de personnes infectées. Dans sa phase catarrhale initiale, la coqueluche est extrêmement contagieuse et le taux d'atteinte secondaire peut atteindre 90% chez les contacts familiaux non immuns. Les malades non traités peuvent être contagieux pendant au moins 3 semaines une fois que les quintes de toux caractéristiques se sont installées, mais la contagiosité diminue rapidement après la phase catarrhale. Les porteurs chroniques de *B. pertussis* sont rares.

Avant que les vaccins ne deviennent largement disponibles, la coqueluche faisait partie des maladies infantiles les plus courantes partout dans le monde. La vaccination à grande échelle pratiquée dans les années 1950 à 1960 a conduit à une réduction spectaculaire (>90%) de l'incidence de la coqueluche et de la mortalité due à cette maladie dans le monde industrialisé. Le vaccin anticoquelucheux (associé à des anatoxines diphtériques et tétaniques) fait partie du Programme élargi de vaccination de l'OMS depuis sa création en 1974 et, en 2008, près de 82% de tous les nourrissons du monde recevaient 3 doses de vaccin anticoquelucheux. L'OMS estime qu'en 2008, la vaccination contre la coqueluche a permis d'éviter environ 687 000 décès dans le monde.

Alors qu'on sait peu de choses de la durée de protection conférée par la vaccination anticoquelucheuse dans les pays en développement, plusieurs études réalisées dans les pays industrialisés montrent que cette protection décline au bout de 4 ans, et ce pendant 8 ans.² On notifie de plus en plus de cas de coqueluche chez les grands enfants, les adolescents et les adultes. Une étude sérologique réalisée aux États-Unis a montré que 21% (intervalle de confiance [IC] à 95%: 13%-32%) des adultes présentant une toux prolongée (durant >2 semaines) étaient atteints de coqueluche.³

Les adolescents et les adultes constituent des sources de transmission importantes de *B. pertussis* pour les jeunes nourrissons non vaccinés. Ainsi, une étude effectuée en Allemagne, au Canada, aux États-Unis et en France, a montré que lorsqu'une coqueluche apparaît chez un nourrisson, ce sont les membres de la famille et en premier lieu les parents qui sont à l'origine de la contamination par *B. pertussis* dans 76 à 83% des cas.⁴ Des résultats analogues ont été rapportés au Brésil⁵ et en Australie.⁶ L'évolution à la hausse

¹ Black RE et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*, 2010, 375:1969–1987.

² Wendelboe AM et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(Suppl. 5):S58–S61.

³ Wright SW et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.

⁴ Wendelboe AM et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2007, 4:15.

⁵ Baptista PN et al. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:1027–1028.

⁶ Jardine A et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Communicable Diseases Intelligence*, 2010, 34:116–121.

¹ Black RE et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*, 2010, 375:1969–1987.

² Wendelboe AM et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(Suppl. 5):S58–S61.

³ Wright SW et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.

⁴ Wendelboe AM et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2007, 4:15.

⁵ Baptista PN et al. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:1027–1028.

⁶ Jardine A et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Communicable Diseases Intelligence*, 2010, 34:116–121.

among older age groups that has been reported in some countries may be a true increase but this should be interpreted with caution owing to developments in diagnosis and surveillance.

The pathogen and the disease

B. pertussis is a small, fastidious Gram-negative coccobacillus with exclusive affinity for the mucosal layers of the human respiratory tract. Occasionally, other infectious agents, in particular *B. parapertussis*, may cause pertussis-like disease. *Bordetella* species may alter their phenotypic state depending upon environmental conditions, and may show different expression of virulence factors. These factors include pertussis toxin (PT), filamentous haemagglutinin (FHA), pertactin (PRN), fimbriae (FIM) type 2 and type 3, adenylate cyclase toxin (ACT), tracheal cytotoxin (TCT), lipooligosaccharide and *B. pertussis* endotoxin. The pathogenesis of pertussis is incompletely understood, but FHA, PRN and FIM facilitate attachment to targeted host cells, and PT, TCT and ACT enable the bacterium to destroy the epithelial lining and evade the host's immune system: these are important pathogenetic factors.

Over time, moderate changes have been observed in the genomic sequences of bacterial PRN and PT. So far, however, concerns based on epidemiological findings – that the efficacy of current pertussis vaccines may gradually be lost because of antigenic drift and continuous selection of the least vaccine-sensitive clones – have not been substantiated.⁷ Although a few strains have shown resistance to macrolides, there is no indication of emerging resistance to antimicrobial drugs.

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.⁸ In young infants, pertussis may cause apnoea and cyanosis without cough, whereas in adolescents and adults, uncharacteristic, persistent cough may be the only manifestation. The catarrhal, paroxysmal and convalescent stages of the disease may last for several months.

Although most cases of clinically recognizable pertussis occur in children aged 1–5 years, severe disease and death have been reported mainly during the first weeks and months of life.⁹ In older children, adolescents and adults, pertussis is often unrecognized because its course is frequently atypical.

de l'incidence de la coqueluche dans les classes d'âge plus âgées rapportée dans certains pays peut être réelle, mais doit être interprétée avec prudence en raison des progrès accomplis sur le plan du diagnostic et de la surveillance.

Le germe pathogène et la maladie

B. pertussis est un coccobacille à Gram négatif exigeant, ayant une affinité exclusive pour les muqueuses des voies respiratoires de l'homme. D'autres germes infectieux, en particulier *B. parapertussis*, peuvent parfois provoquer des pathologies analogues à la coqueluche. Le phénotype des espèces de *Bordetella* peut se modifier en fonction des conditions environnementales qui règnent et montrer différentes expressions des facteurs de virulence. Ces facteurs comprennent la toxine pertussique (PTX), l'hémagglutinine filamenteuse (HAF), la pertactine, les fimbriae de types 2 et 3, la toxine adénylate-cyclase (TAC), la cytotoxine trachéale (TCT), le lipooligosaccharide et l'endotoxine coquelucheuse. On connaît mal la pathogénèse de la coqueluche, mais la HAF, la pertactine et les fimbriae, qui facilitent la fixation aux cellules hôtes cibles et la PTX, la TCT et la TAC qui permettent à la bactérie de détruire le revêtement épithélial et d'échapper au système immunitaire de l'hôte, en sont des facteurs importants.

Au cours du temps, des modifications modérées ont été observées au niveau des séquences génomiques de la pertactine et de la PTX bactériennes. Cependant, jusqu'ici, les préoccupations suscitées par des données épidémiologiques indiquant que l'efficacité des vaccins anticoquelucheux actuels pourrait progressivement s'estomper du fait d'une dérive antigénique et de la sélection continue des clones les moins sensibles aux vaccins ne se sont pas matérialisées.⁷ Bien que quelques souches aient montré une résistance aux macrolides, rien n'indique qu'on ait affaire à l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens chez ce germe.

À l'issue d'une période d'incubation de 9 à 10 jours (éventail: 6-20 jours), des symptômes catarrhaux, notamment une toux, apparaissent. Pendant 1 à 2 semaines, des quintes de toux se terminant par le classique chant du coq peuvent survenir. Dans les cas typiques, la toux est particulièrement paroxysmique la nuit et s'accompagne souvent de vomissements.⁸ Chez le jeune nourrisson, la coqueluche peut ne provoquer qu'une apnée et une cyanose, tandis que chez l'adolescent et l'adulte, une toux persistante, non caractéristique, peut constituer la seule manifestation de la maladie. La phase catarrhale, celle des quintes et la convalescence peuvent durer plusieurs mois.

Bien que la plupart des cas de coqueluche cliniquement identifiables se produisent chez l'enfant âgé de 1 à 5 ans, les cas graves et des décès sont surtout notifiés au cours des premières semaines ou des premiers mois de la vie.⁹ Chez les grands enfants, les adolescents et les adultes, la coqueluche passe souvent inaperçue du fait de son évolution fréquemment atypique.

⁷ Njamkepo E et al. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290–1294.

⁸ Heininger U et al. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):E10.

⁹ Edwards KM et al. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008:467–517.

⁷ Njamkepo E et al. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290–1294.

⁸ Heininger U et al. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):E10.

⁹ Edwards KM et al. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008:467–517.

In industrialized settings, complications such as bronchopneumonia may occur in about 6% of children suffering from pertussis; in infants aged <6 months complication rates may be 4 times higher.⁸ During 1997–2000, a total of 29 134 cases of pertussis were reported in the United States: of the 28 187 for whom supplementary clinical data were available, 20.0% required hospitalization; 5.2% developed pneumonia; 0.8% had seizures; 0.1% had encephalopathy; and 0.2% died.¹⁰ In developing countries, the average case-fatality rate for pertussis was estimated at nearly 4% in infants aged <1 year and at 1% in children aged 1–4 years.¹¹ In Senegal, for example, the case-fatality rate among children aged <5 years was 2.8%.¹² Following natural infection, antibodies to PT – the only *B. pertussis*-specific antigen – are found in only 80–85% of patients. Neither the type nor concentration of antibodies is well correlated to immunity, and, so far, no protective role has been observed for cell-mediated immunity. Natural infection does not confer long-lasting protection against pertussis.¹³ Macrolide antibiotics, such as erythromycin, may prevent or moderate clinical pertussis when given during the incubation period or the early catarrhal stage. During the paroxysmal phase of the disease, antimicrobial drugs will not change the clinical course, but may eliminate the bacterium from the nasopharynx and thus reduce transmission.¹⁴

Etiological diagnosis is based on recovering *B. pertussis* from nasopharyngeal specimens obtained during the catarrhal stage and early paroxysmal stage. Traditionally, bacterial culture has been considered the gold standard for laboratory confirmation.¹⁵ Bacterial culture is specific but not very sensitive, and requires selective culture media. Polymerase chain reaction (PCR) for *Bordetella* is more sensitive and can be performed on the same biological samples used for cultures.¹⁶ In most cases, serological diagnosis is based on detecting a significant increase in the concentration of specific antibodies against PT in paired serum samples. The samples 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

Dans les pays industrialisés, des complications telles que la bronchopneumonie peuvent se produire chez environ 6% des enfants atteints de coqueluche; chez les nourrissons âgés de <6 mois, un taux de complications 4 fois plus élevé a été observé.⁸ De 1997 à 2000, 29 134 cas de coqueluche ont été notifiés aux États-Unis: sur les 28 187 pour lesquels on disposait de données cliniques supplémentaires, 20,0% ont nécessité une hospitalisation, 5,2% ont présenté une pneumonie, 0,8% des convulsions, 0,1% une encéphalopathie et 0,2% sont décédés.¹⁰ Dans les pays en développement, le taux de létalité moyen de la coqueluche est estimé à près de 4% chez les nourrissons de <1 an et à 1% chez les enfants âgés de 1 à 4 ans.¹¹ Au Sénégal, par exemple, le taux de létalité chez les enfants âgés de <5 ans était de 2,8%.¹² Suite à une infection naturelle, on ne trouve des anticorps dirigés contre la PTX, le seul antigène spécifique de *B. pertussis*, que chez 80% à 85% des patients. Ni le type ni la concentration des anticorps ne sont bien corrélés à l'immunité et, jusqu'ici, aucun rôle protecteur de l'immunité à médiation cellulaire n'a été observé. L'infection naturelle ne confère pas de protection à long terme contre la coqueluche.¹³ Les macrolides comme l'érythromycine peuvent prévenir ou atténuer la coqueluche clinique lorsqu'ils sont administrés pendant la période d'incubation ou au début de la phase catarrhale. Pendant la phase des quintes de toux, les antimicrobiens ne modifient plus l'évolution clinique, mais peuvent éliminer la bactérie du rhinopharynx et limiter ainsi la transmission.¹⁴

Le diagnostic étiologique est basé sur la mise en évidence de *B. pertussis* dans des prélèvements rhinopharyngiens obtenus au cours de la phase catarrhale ou au début de la phase des quintes de toux. Traditionnellement, la culture bactérienne est considérée comme la meilleure méthode de confirmation au laboratoire.¹⁵ Elle est très spécifique, mais relativement peu sensible, et exige des milieux de culture sélectifs. L'amplification génique (PCR) à la recherche de *Bordetella* est plus sensible et peut être effectuée sur les mêmes échantillons biologiques que les cultures.¹⁶ Dans la plupart des cas, le diagnostic sérologique est basé sur la détection d'une augmentation importante du titre d'anticorps spécifiques anti-PTX dans des paires de sérums. Les sérums doivent être prélevés au cours de la phase catarrhale initiale (sérum de phase aiguë) et environ 1 mois plus tard (sérum de convalescence). Des titres d'anticorps élevés dans le sérum de sujets non vaccinés laissent supposer une infection récente. Pendant l'année suivant la vaccination, un dosage sérologique à partir de prélèvements sériques uniques pose des

¹⁰ Pertussis—United States, 1997–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51:73–76.

¹¹ Crowcroft NS et al. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367:1926–1936.

¹² Préziosi MP 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.

¹³ The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis – update 2009. Geneva, World Health Organization, 2010. (Also available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf.)

¹⁴ Tiwari T et al. 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.

¹⁵ Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/IPV/04.14). Also available from http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_04.14/en/index.html.

¹⁶ Riffelmann M et al. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43:4925–4929.

¹⁰ Pertussis—United States, 1997–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51:73–76.

¹¹ Crowcroft NS et al. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367:1926–1936.

¹² Préziosi MP 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.

¹³ The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis – update 2009. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2010. (Également disponible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf.)

¹⁴ Tiwari T et al. 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.

¹⁵ Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2007 (WHO/IPV/04.14). Également disponible sur http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_04.14/en/index.html.

¹⁶ Riffelmann M et al. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43:4925–4929.

testing may not be able to differentiate between antibodies occurring after natural infection and those occurring after vaccination.

Pertussis vaccins

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 highly purified, selected components of this agent. Different manufacturers use different strains of *B. pertussis*, and the "genealogy" of these bacterial sources is not readily available.⁷ In addition, significant heterogeneity across studies complicates comparisons of the efficacy and effectiveness of different vaccines.

Whole-cell pertussis vaccines

The wP vaccines are based on standardized cultures of selected *B. pertussis* strains that are subsequently killed, usually by heating, and treated 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 hence wP vaccines are relatively heterogeneous. The role in vaccine efficacy or effectiveness of the varying amounts of biologically active PT, lipopolysaccharide, TCT or ACT is unclear. Most wP vaccines are combined with diphtheria toxoid and tetanus toxoid. Some wP vaccines are also combined with other vaccines routinely administered during infancy, such as *Haemophilus influenzae* type b (Hib), hepatitis B (HBV) and inactivated poliovirus (IPV). All wP vaccines contain aluminium salts as an adjuvant, and some have thiomersal or other preservatives for multidose presentations. Vaccines containing wP must not be frozen but should be stored at 2–8 °C.

WHO has developed a set of quality requirements for the production and lot-release of wP vaccines.¹⁷ These vaccines are not licensed for routine use in older children, adolescents and adults.

Immunogenicity, efficacy and effectiveness whole-cell pertussis vaccines

The immune response to wP vaccines is directed against an array of antigens of whole bacterial cells. Significant differences in the immune responses to various antigens have been observed among the different wP vaccines. A systematic review¹⁸ of the effects of pertussis vaccines included 49 randomized controlled trials and 3 cohort studies, and used the WHO case definition of

problèmes puisqu'il ne permettrait sans doute pas de différencier les anticorps résultant d'une infection naturelle de ceux dus à la vaccination.

Les vaccins anticoquelucheux

Pendant plusieurs décennies, les programmes de vaccination du nourrisson utilisant des vaccins anticoquelucheux de qualité attestée ont permis de prévenir avec succès les cas de coqueluche grave chez les nourrissons du monde entier. Il existe 2 types de vaccins anticoquelucheux: les vaccins à germes entiers, préparés à partir de *B. pertussis* tuées, et les vaccins acellulaires préparés à partir de constituants hautement purifiés et sélectionnés de la bactérie. Les différents fabricants utilisent différentes souches de *B. pertussis*, et la «généalogie» de ces dernières n'est pas disponible facilement.⁷ En outre, la grande hétérogénéité des différentes études complique les comparaisons de l'efficacité des différents vaccins anticoquelucheux.

Vaccins anticoquelucheux à germes entiers

Les vaccins à germes entiers sont préparés à partir de cultures normalisées de quelques souches de *B. pertussis*, qui sont ensuite tuées, habituellement par chauffage et traitées au formol. Chaque lot de vaccins subit de nombreux tests afin d'évaluer l'activité, la toxicité, la stérilité et la concentration bactérienne. Les méthodes utilisées pour la production varient d'un fabricant à l'autre et, de ce fait, ces vaccins sont relativement hétérogènes. Le rôle des différentes quantités de PTX, de lipopolysaccharide, de TCT et/ou de TAC biologiquement actifs dans l'efficacité du vaccin est mal connu. La plupart des vaccins à germes entiers sont associés à l'anatoxine diphtérique et à des anatoxines tétaniques. Certains d'entre eux sont également associés à d'autres vaccins administrés systématiquement au cours de la petite enfance tels les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib), anti-hépatite B et antipoliomyélitique inactivé (VPI). Tous les vaccins à germes entiers contiennent des sels d'aluminium comme adjuvants et certains contiennent également du thiomersal ou d'autres conservateurs dans les présentations multidoses. Les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux à germes entiers ne doivent pas être congelés mais conservés entre 2 et 8°C.

L'OMS a élaboré une série de normes de qualité pour la production et la mise en circulation des lots de vaccins anticoquelucheux à germes entiers.¹⁷ Ces vaccins ne sont pas homologués pour l'usage systématique chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte.

Immunogénicité et efficacité des vaccins anticoquelucheux à germes entiers

La réponse immunitaire aux vaccins anticoquelucheux à germes entiers est dirigée contre toute une série d'antigènes des cellules bactériennes entières. Parmi ces différents vaccins, on a observé des différences importantes dans les réponses immunitaires aux divers antigènes. Lors d'un examen systématique¹⁸ des effets des vaccins anticoquelucheux qui portaient sur 49 essais contrôlés randomisés et 3 études de cohortes, l'effica-

¹⁷ 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>.)

¹⁸ Jefferson T et al. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003, 21:2003–2014.

¹⁷ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 941, annexe 6, Recommendations for whole cell pertussis vaccine, pp. 301–333. (Également disponible sur <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/Full%20Text%20TRS941.pdf>.)

¹⁸ Jefferson T et al. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003, 21:2003–2014.

pertussis;¹⁹ the review found that the pooled efficacy of wP vaccine against pertussis in children was 78%, but efficacy varied significantly among vaccines. The efficacy of wP alone ranged from 61% (relative risk [RR], 0.39; 95% CI, 0.27–0.57) to 89% (RR, 0.11; 95% CI, 0.08–0.15); the efficacy of diphtheria–tetanus–whole-cell pertussis (DTwP) vaccines ranged from 46% (RR, 0.54; 95% CI, 0.46–0.63) to 92% (RR, 0.08; 95% CI, 0.05–0.13). In New South Wales, Australia, the efficacy of wP was highest (91%) among children aged 8–23 months and lowest (78%) among children aged 9–13 years.²⁰ A randomized double-blind trial in Senegal showed that 3 doses of a French wP vaccine had an overall efficacy of 55% against pertussis (defined as ≥ 21 days of cough, with pertussis confirmed by culture, serology or contact with a culture-confirmed person) versus 96% for the stricter WHO case definition (≥ 21 days of paroxysmal cough in addition to the same confirmative criteria).²¹

The protective impact of an incomplete series of wP immunization using wP-containing vaccines was calculated in a few trials: in a study in the United States a single dose of wP provided an estimated efficacy of 44%, and 4 doses provided an estimated efficacy of about 80% against typical paroxysmal cough.²² A study from Denmark estimated that 1 dose had an efficacy of 36% in preventing hospitalization, and 3 doses had an efficacy of 87%.²³

Little is known about the effectiveness of wP among older age groups because pertussis was previously perceived as a problem only of young children. Also, the reactogenicity of wP vaccine was thought to be too high to permit routine use in older children, adolescents and adults.

After 30 years of use in France, wP vaccines continued to be highly effective although *B. pertussis* still circulated in the community.²⁴ On the other hand, surveillance data from Poland indicated a decrease in wP effectiveness during 1996–2001: during this time vaccine efficacy in children aged 2–5 years decreased from 97% to 73%, and in children aged 6–9 years, efficacy decreased from 84% to 69%.²⁵

cité globale des vaccins anticoquelucheux à germes entiers contre la coqueluche, en prenant la définition de la coqueluche recommandée par l’OMS¹⁹ était de 78% chez l’enfant, mais a montré des variations considérables d’un vaccin à l’autre. L’efficacité vaccinale du vaccin anticoquelucheux à germes entiers seul se situe entre 61% (risque relatif [RR]: 0,39; IC à 95%: 0,27-0,57) et 89% (RR: 0,11; IC à 95%: 0,08-0,15), tandis que l’efficacité vaccinale des vaccins associés DTcE se situe entre 46% (RR: 0,54; IC à 95%: 0,46 à 0,63) et 92% (RR: 0,08; IC à 95%: 0,05-0,13). En Nouvelle-Galles du Sud (Australie), l’efficacité vaccinale du vaccin anticoquelucheux à germes entiers a été la plus élevée (91%) chez les enfants âgés de 8 à 23 mois et la plus faible (78%) chez ceux âgés de 9 à 13 ans.²⁰ Un essai randomisé, en double aveugle, effectué au Sénégal a montré une efficacité globale des 3 doses d’un vaccin anticoquelucheux à germes entiers français de 55% contre la coqueluche (définie comme ≥ 21 jours de toux avec confirmation par culture, sérologie ou contact avec une personne dont la coqueluche a été confirmée par culture), contre 96% pour la définition OMS du cas, plus stricte (≥ 21 jours de quintes de toux en plus des mêmes critères de confirmation).²¹

Dans quelques essais, on a calculé l’effet protecteur d’une série incomplète de vaccinations au moyen de vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux à germes entiers; dans une étude effectuée aux États-Unis, une dose unique d’un tel vaccin a fourni une efficacité vaccinale estimée de 44% et 4 doses une efficacité vaccinale estimée d’environ 80% contre les quintes de toux caractéristiques.²² Des études effectuées au Danemark ont permis d’estimer que l’efficacité vaccinale d’une dose de vaccin contre l’hospitalisation était de 36% et que celle de 3 doses était de 87%.²³

On sait peu de choses de l’efficacité vaccinale dans les classes d’âge plus âgées du fait que la coqueluche était précédemment considérée comme un problème touchant uniquement le jeune enfant. De plus, on pensait que la réactogénicité du vaccin à germes entiers était trop élevée pour pouvoir l’utiliser systématiquement chez le grand enfant, l’adolescent et l’adulte.

Après 30 ans d’utilisation en France, les vaccins anticoquelucheux à germes entiers continuent d’avoir une efficacité élevée bien que *B. pertussis* circule toujours dans la communauté.²⁴ Par ailleurs, les données de la surveillance en Pologne indiquent une diminution de l’efficacité de ce vaccin au cours de la période 1996–2001. Ainsi, chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l’efficacité vaccinale a diminué, passant de 97% à 73%, et de 84% à 69% chez les 6–9 ans.²⁵

¹⁹ 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>.)

²⁰ Torvaldsen S et al. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1996–1998. *European Journal of Epidemiology*, 2003, 18:63–69.

²¹ Simonon F et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, 15:1606–1612.

²² Onorato IM et al. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267:2745–2749.

²³ Hviid A et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine*, 2004, 22:3530–3534.

²⁴ Baron S et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 5:412–418.

²⁵ Zielinski A et al. The effectiveness of vaccination with whole-cell pertussis vaccine by age group in Poland 1996–2001. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2004, 36:114–118.

¹⁹ WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/V&B/03.01). (Également disponible sur <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>.)

²⁰ Torvaldsen S et al. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1996–1998. *European Journal of Epidemiology*, 2003, 18:63–69.

²¹ Simonon F et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, 15:1606–1612.

²² Onorato IM et al. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267:2745–2749.

²³ Hviid A et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine*, 2004, 22:3530–3534.

²⁴ Baron S et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 5:412–418.

²⁵ Zielinski A et al. The effectiveness of vaccination with whole-cell pertussis vaccine by age group in Poland 1996–2001. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2004, 36:114–118.

Acellular pertussis vaccines

The first acellular pertussis (aP) vaccine was developed in Japan in 1981, and aP vaccines have gradually become the dominant type in the industrialized world. These vaccines contain ≥ 1 of the separately purified antigens PT, FHA, PRN, and FIM type 2 and type 3. Vaccines differ from one another not only in the number and quantity of antigen components, but also with regard to the bacterial clone used for primary antigen production, methods of purification and detoxification, incorporated adjuvants, and the use of preservatives, such as thiomersal.²⁶ Vaccines that contain aP must not be frozen but should be stored at 2–8 °C. The exact contribution of the different aP antigens to protection is not clear. However, significant changes in the effectiveness of aP vaccines have not been documented, irrespective of changes over time in the genetic makeup of circulating *B. pertussis* strains.²⁷ Although aP vaccines are usually administered in combination with diphtheria toxoid and tetanus toxoid, combinations containing aP vaccine may also include other vaccines routinely administered during infancy, such as Hib, HBV, and IPV. Also, vaccines containing reduced doses of tetanus toxoid and diphtheria toxoid have been developed for booster immunization.

Immunogenicity, efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccine

A randomized controlled trial of 3-component and 5-component aP-containing vaccines compared 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: RR for the 5-component vaccine was 0.85 (95% CI, 0.41–1.79) and RR for the 3-component vaccine was 1.38 (95% CI, 0.71–2.69). For culture-confirmed pertussis, with or without cough, the corresponding RRs in the groups given 5-component vaccine was 1.40 (95% CI, 0.78–2.52); for those given the 3-component vaccine the RR was 2.55 (95% CI, 1.50–4.33).²⁸ In a study in Germany, a 4-component aP vaccine demonstrated an efficacy of 83% (95% CI, 76–88%) against typical pertussis.²⁹ In an Italian study, 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.³⁰ In a large study of household contacts of index cases in Germany, vaccine efficacy was calculated at 88.7% (95%

Vaccins anticoquelucheux acellulaires

Le premier vaccin anticoquelucheux acellulaire a été préparé au Japon en 1981 et ce type de vaccin est progressivement devenu le plus utilisé dans le monde industrialisé. Ils contiennent un ou plusieurs des antigènes purifiés séparément suivants: PTX, HAF, pertactine et fimbriae de types 2 et 3. En plus du nombre et de la quantité des constituants antigéniques, les vaccins actuels diffèrent les uns des autres pour ce qui est du clone bactérien utilisé pour la production primaire d'antigènes, des méthodes de purification et de détoxification, des adjuvants incorporés et des conservateurs tel le thiomersal.²⁶ Les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire ne doivent pas être congelés mais conservés entre 2 et 8°C. Le rôle exact joué par chacun des différents antigènes de ce vaccin acellulaire dans la protection n'est pas clairement établi. Toutefois, jusqu'ici, aucune altération importante de l'efficacité de ces vaccins n'a été documentée, quels que soient les changements survenus au cours du temps dans le patrimoine génétique des souches de *B. pertussis* circulant.²⁷ Bien que ces vaccins acellulaires soient habituellement administrés en association avec les vaccins antidiphthérique et antitétanique, les associations qui les contiennent peuvent également comprendre d'autres vaccins de la petite enfance tels les vaccins anti-Hib, anti-hépatite B et VPI. De plus, des vaccins contenant des doses réduites d'anatoxines tétaniques et diphtériques ont été préparés pour les vaccinations de rappel.

Immunogénicité et efficacité des vaccins anticoquelucheux acellulaires

Un essai contrôlé et randomisé portant sur des vaccins à 3 et 5 constituants contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire, que l'on a comparés à un vaccin anticoquelucheux à germes entiers, a conclu à une efficacité comparable des 2 types de vaccins contre une coqueluche confirmée par culture, qui s'est accompagnée d'au moins 21 jours de quintes de toux (RR pour le vaccin à 5 constituants: 0,85 [IC à 95%: 0,41-1,79]) et RR pour le vaccin à 3 constituants: 1,38 [0,71-2,69]. Pour la coqueluche confirmée par culture, accompagnée ou non de toux, les RR correspondants dans les groupes à 5 et 3 constituants ont été respectivement de 1,40 [0,78-2,52] et de 2,55 [1,50-4,33].²⁸ Dans une étude effectuée en Allemagne, un vaccin à 4 constituants renfermant le vaccin anticoquelucheux acellulaire a montré une efficacité vaccinale de 83% (IC à 95%: 76-88) contre la coqueluche caractéristique.²⁹ Dans une étude italienne, une première efficacité vaccinale de 84% (IC à 95%: 76-89) et une seconde de 84% (IC à 95%: 76-90) contre la coqueluche ont été rapportées pour 2 vaccins différents à 3 constituants renfermant le vaccin anticoquelucheux acellulaire.³⁰ Dans une grande étude sur les contacts

²⁶ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series No. 878). See Annex 2, Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines, pp. 57–76. (Also available from http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/acellular_pertussis/WHO_TRS_878_A2.pdf.)

²⁷ Mooi FR et al. Phylogeny, evolution and epidemiology of Bordetellae. In: Loch C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, Horizon Biosciences, 2007: 17–46.

²⁸ Olin P et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*, 1997, 350:1569–1577.

²⁹ Stehr K 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.

³⁰ Greco D et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341–348.

²⁶ Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Quarante-septième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (OMS, Série de rapports techniques, N° 878). Voir annexe 2, Directives pour la production et le contrôle du constituant anticoquelucheux acellulaire des vaccins monovalents ou associés, pp. 63-83. (Également disponible sur http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_878_fre.pdf.)

²⁷ Mooi FR et al. Phylogeny, evolution and epidemiology of Bordetellae. In: Loch C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, Horizon Biosciences, 2007: 17–46.

²⁸ Olin P et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*, 1997, 350:1569–1577.

²⁹ Stehr K 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.

³⁰ Greco D et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341–348.

CI, 76.6–94.6%) following primary vaccination with a 3-component aP vaccine (diphtheria–tetanus–acellular pertussis [DTaP]).³¹

A systematic review of 3 large, double-blind randomized controlled trials of aP vaccines³² 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 acellular vaccines had lower absolute efficacies than vaccines with ≥ 3 components: (67–70% efficacy versus 80–84%).¹⁸ However, in studies conducted after long-term large-scale use of licensed 2-component aP-containing vaccines (primarily in Sweden³³ and Japan³⁴) and of 1-component aP vaccine in the national Danish immunization programme,²³ all of these aP-containing vaccines demonstrated high levels of effectiveness in preventing pertussis irrespective of antigen content. In the randomized double-blind trial in Senegal cited above,²¹ a 2-component DTaP vaccine was compared with the DTwP vaccine. Absolute efficacy estimates derived from this case-contact study showed that the aP vaccine provided less protection than the wP vaccine: 31% protection (95% CI, 7–49%) against the protocol definition of pertussis versus 55% (95% CI, 38–68%). However, using WHO's more stringent case definition, the corresponding figures were 74% (95% CI, 51–86%) protection provided by the aP vaccine versus 92% (95% CI, 81–97%) provided by the wP vaccine.

In general, at least 2 doses of aP-containing vaccine are required for protection. Data from the national Swedish pertussis surveillance programme for 2001–2004 found an incidence of 225/100 000 person-years among unvaccinated children aged 0–2 months. After the first dose (at age 3 months) of DTaP, the incidence was 212/100 000; after the second dose (at 5 months) the incidence was 31/100 000; and within 1 year of the third dose, the incidence of pertussis was only 8/100 000 person-years.³⁵

Experience in the United Kingdom suggests that the lower immunogenicity of the Hib antigen polyribosyl-ribitol 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.³⁶

familiaux des cas initiaux de coqueluche réalisée en Allemagne, l'efficacité vaccinale a atteint 88,7% (IC à 95%: 76,6% à 94,6%) après une primo-vaccination par un vaccin trivalent (DTCa).³¹

Un examen systématique³² réalisé à partir de 3 grands essais contrôlés, randomisés, en double aveugle, portant sur des vaccins anticoquelucheux acellulaires, est parvenu à la conclusion que les vaccins de ce type à plusieurs constituants ont une efficacité protectrice supérieure contre la coqueluche caractéristique ou bénigne que ceux n'en ayant qu'un ou 2. De la même façon, un examen systématique ayant porté sur 49 essais contrôlés randomisés et 3 études de cohortes a abouti à la conclusion que les vaccins acellulaires à 1 ou 2 constituants avaient une efficacité absolue inférieure à ceux ayant ≥ 3 constituants (67%–70%, contre 80%–84%).¹⁸ Par ailleurs, lors des évaluations effectuées à la suite d'une utilisation prolongée à grande échelle de vaccins homologués à 2 constituants contenant le vaccin anticoquelucheux, principalement en Suède³³ et au Japon,³⁴ et d'un vaccin anticoquelucheux à un seul constituant dans le cadre du programme danois de vaccination,²³ tous ces vaccins ont montré une efficacité élevée pour prévenir la coqueluche, quelle que soit la teneur en antigènes. De plus, dans l'essai randomisé en double aveugle effectué au Sénégal et cité plus haut,²¹ un vaccin DTCa à 2 constituants a été comparé au vaccin DTcE. Les estimations de l'efficacité absolue tirées de cette étude cas-témoin ont montré que le vaccin acellulaire conférait une protection moindre que le vaccin à germes entiers: 31% (IC à 95%: 7–49) contre 55% en utilisant la définition du cas du protocole. Toutefois, si l'on utilise la définition du cas de l'OMS, plus stricte, les chiffres correspondants étaient de 74% (IC à 95%: 51–86%) en ce qui concerne la protection fournie par le vaccin DTCa contre 92% (IC à 95%: 81–97%) pour le vaccin DTcE.

En général, il faut au moins 2 doses d'un vaccin contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire pour obtenir une protection. Les données du programme national suédois de surveillance de la coqueluche pour les années 2001 à 2004 montrent une incidence de la coqueluche de 225 pour 100 000 personnes-années chez les enfants non vaccinés âgés de 0 à 2 mois. Suite à l'administration de la première dose à l'âge de 3 mois, cette incidence est de 212/100 000; après la deuxième dose (à l'âge de 5 mois), elle est de 31/100 000, et dans l'année suivant l'administration de la troisième dose de DTCa, l'incidence de la coqueluche n'est plus que de 8 pour 100 000 personnes-années.³⁵

L'expérience du Royaume-Uni semble indiquer que l'immunogénicité moindre de l'antigène polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) du Hib de l'association DTCa–Hib, par comparaison avec les vaccins associés DTcE–Hib, pourrait être cliniquement importante lorsque les calendriers de vaccination ne comportent pas de dose de rappel au cours de la deuxième année de vie.³⁶

³¹ Schmitt HJ et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *Journal of Pediatrics*, 1997, 130:616–623.

³² Zhang L et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (2):CD001478.

³³ Carlsson RM et al. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709–5718.

³⁴ Okada K et al. 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.

³⁵ Gustafsson L et al. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics*, 2006, 118:978–984.

³⁶ McVernon J et al. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003, 361:1521–1523.

³¹ Schmitt HJ et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *Journal of Pediatrics*, 1997, 130:616–623.

³² Zhang L et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (2):CD001478.

³³ Carlsson RM et al. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709–5718.

³⁴ Okada K et al. 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.

³⁵ Gustafsson L et al. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics*, 2006, 118:978–984.

³⁶ McVernon J et al. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003, 361:1521–1523.

Comparing the efficacy of wP-containing and aP-containing vaccines

The efficacies of aP and wP vary depending upon the case definition of pertussis used. However, the best aP vaccines have higher efficacy than low-efficacy wP vaccines but they may be less efficacious than the highest-efficacy wP vaccines in preventing whooping cough.^{21, 29, 30, 37}

Adverse events following pertussis vaccination

Immunization with wP vaccines is frequently associated with minor adverse reactions (1 in 2–10 injections), such as local redness and swelling, induration, fever and agitation. Prolonged crying and febrile convulsions are less common (<1 in 100 injections); hypotonic-hyporeponsive episodes are rare (<1 in 1000–2000 injections).¹⁸ The frequency of adverse events following primary aP vaccination did not differ from that observed in the control group, regardless of the number of vaccine components included.¹⁸ 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 immunizations. The swelling always subsides spontaneously without any sequelae.³⁸

To reduce the reactogenicity of booster injections, aP-containing vaccines with reduced concentrations of the antigen have been formulated for use in adolescents and adults.

In 1976, the National Childhood Encephalopathy Study in the United Kingdom suggested that the DTP vaccine may rarely cause encephalopathy in children who had been previously apparently neurologically normal. This suggestion has not been confirmed in follow-up studies that used data from the original study^{39, 40} or in subsequent investigations.^{41, 42} Thus, there is no evidence to suggest that wP vaccines cause brain damage or severe neurological disorder.

Since local reactions tend to increase with age and the number of injections, wP-containing vaccines are not recommended for use in adolescents and adults.

Efficacité comparée des vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux entier ou acellulaire

L'efficacité des vaccins anticoquelucheux entiers ou acellulaires varie en fonction de la définition de cas de la coqueluche adoptée. Toutefois, les meilleurs vaccins acellulaires sont plus efficaces que les moins bons vaccins entiers, mais peuvent être moins efficaces que les meilleurs vaccins entiers, pour prévenir la coqueluche.^{21, 29, 30, 37}

Manifestations indésirables faisant suite à une vaccination anticoquelucheuse

La vaccination par les vaccins entiers est fréquemment (1 pour 2 à 10 injections) associée à des réactions indésirables mineures telles que rougeur et tuméfaction locales, induration, fièvre et agitation. Des pleurs prolongés et des convulsions fébriles sont moins fréquents (<1 pour 100), tandis que des épisodes hypotoniques-hyporéactifs sont rares (<1 pour 1000–2000).¹⁸ La fréquence des manifestations indésirables suite à la primo-vaccination par le vaccin acellulaire a été comparable à celle observée dans le groupe de contrôle, quel que soit le nombre de constituants vaccinaux inclus. Toutefois, après la première série d'injections, les réactions locales ont tendance à être plus fréquentes et plus graves lors de chacune des doses successives de DTaP. Une tuméfaction transitoire, bénigne et non douloureuse, s'étendant parfois à l'ensemble du membre, se produit chez 2 à 6% des enfants à qui l'on administre des doses de rappel de vaccins contenant le DTaP. En de rares occasions, des tuméfactions comparables ont été associées à d'autres vaccinations de l'enfant. Celles-ci disparaissent toujours spontanément sans laisser de séquelles.³⁸

On a mis au point des vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire ayant des concentrations antigéniques réduites de façon à diminuer la réactogénicité des rappels chez l'adolescent et l'adulte.

La National Childhood Encephalopathy Study (NCES) réalisée en 1976 au Royaume-Uni semblait indiquer que le DTP pouvait être, très rarement, à l'origine d'une encéphalopathie chez des enfants auparavant apparemment normaux sur le plan neurologique. Cela n'a pas été confirmé dans les études de suivi effectuées à partir des données de la NCES,^{39, 40} ni lors des études ultérieures.^{41, 42} Ainsi, à ce jour, rien ne permet de penser que les vaccins anticoquelucheux entiers puissent provoquer des lésions cérébrales ou un quelconque trouble neurologique grave.

Comme les réactions locales ont tendance à augmenter avec l'âge et le nombre d'injections reçues, les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux entier ne sont pas recommandés chez l'adolescent et l'adulte.

³⁷ Gustafsson L et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:349–355.

³⁸ Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2003, 14:196–198.

³⁹ Miller DC et al. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine*, 1989, 7:487–489.

⁴⁰ Miller D et al. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171–1176.

⁴¹ Ray P 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.

⁴² Brown NJ et al. Vaccination, seizures and "vaccine damage". *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181–187.

³⁷ Gustafsson L et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:349–355.

³⁸ Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2003, 14:196–198.

³⁹ Miller DC et al. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine*, 1989, 7:487–489.

⁴⁰ Miller D et al. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171–1176.

⁴¹ Ray P 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.

⁴² Brown NJ et al. Vaccination, seizures and "vaccine damage". *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181–187.

None of the combination vaccines has produced adverse events that had not been observed with any of their separate components. However, there have been concerns that simultaneous exposure to multiple conjugate antigens could result either in enhanced or suppressed immune responses.¹³ A Cochrane review⁴³ in 2009 found that use of the combined vaccines did not result in a significant increase in the incidence of serious adverse events but may cause more frequent minor reactions.

Except for the rare anaphylactic reactions that may follow administration of wP vaccines or aP vaccines, there are no contraindications to the use of these vaccines.

Administration and schedule for pertussis vaccines

The standard dose of pertussis 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.

National recommendations vary considerably, and different schedules are used for the primary series, including immunization at the ages of 6 weeks, 10 weeks and 14 weeks; at 2 months, 3 months and 4 months; at 3 months, 4 months and 5 months; and at 2 months, 4 months and 6 months. A number of countries administer the vaccine at 3 months, 5 months and 12 months: the doses at 3 months and 5 months may be considered the primary series and the dose at 12 months a booster.

The vaccination schedule recommended by WHO is presented below in the section on the WHO position on pertussis 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 data available do not suggest that changing between an aP-containing and a wP-containing vaccine interferes with safety or immunogenicity. Therefore, if the previous type of vaccine is unknown or unavailable, any wP vaccine or aP vaccine may be used for subsequent doses.

Duration of protection and booster requirements in children

A large study conducted in Italy of 2 aP-containing vaccines 6 years after children had completed the primary immunization series (at 2 months, 4 months and 6 months) showed protective efficacies of 76% and 85%; variations in efficacy depended on the specificity of the clinical definition of pertussis.⁴⁴ In Sweden, a 2-dose primary aP immunization series with a booster at age 12 months provided protection against pertussis likely to last for approximately 5 years – that is, until school

Jusqu'ici, aucun des vaccins associés n'a provoqué de manifestations indésirables qui n'auraient pas été déjà observées avec l'un quelconque des constituants utilisés séparément. Par ailleurs, on s'est inquiété de ce que l'exposition simultanée à de nombreux antigènes conjugués pourrait entraîner des réponses immunitaires renforcées ou au contraire, amoindries.¹³ Une revue Cochrane datant de 2009⁴³ a montré que l'utilisation de vaccins associés n'entraînaient pas une augmentation importante de l'incidence des manifestations indésirables graves, mais pouvaient provoquer des réactions mineures plus fréquentes.

À l'exception de réactions anaphylactiques rares qui peuvent faire suite à l'administration du vaccin anticoquelucheux entier ou acellulaire, il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de ces vaccins.

Vaccins anticoquelucheux: administration et calendrier

La dose standard de vaccin anticoquelucheux est de 0,5 ml; elle est administrée par voie intramusculaire sur la face antéro-latérale de la cuisse chez les enfants de <12 mois et dans le deltoïde dans les classes d'âge plus élevées.

Les recommandations nationales peuvent montrer des variations considérables et différents calendriers sont actuellement utilisés pour la primo-vaccination, notamment l'administration aux âges suivants: 6, 10 et 14 semaines; 2, 3 et 4 mois; 3, 4 et 5 mois; et enfin 2, 4 et 6 mois. Un certain nombre de pays appliquent un calendrier en 3, 5 et 12 mois dans lequel les doses administrées à 3 et 5 mois peuvent être considérées comme constituant la primo-vaccination et la dose administrée à 12 mois comme un rappel.

Pour le calendrier de vaccination recommandé par l'OMS, voir ci-dessous «Position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux».

En principe, le même type de vaccin, contenant le vaccin anticoquelucheux entier ou acellulaire, doit être administré pour toute la primo-vaccination. Toutefois, les données limitées dont on dispose ne semblent pas indiquer que si l'on passe de l'un à l'autre, cela puisse interférer avec leur innocuité ou leur immunogénicité. Par conséquent, si l'on ignore quel a été le type de vaccin précédemment administré, on peut utiliser l'un ou l'autre pour les doses ultérieures.

Durée de protection et rappels nécessaires chez l'enfant

Une étude à grande échelle portant sur 2 vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire menée en Italie 6 ans après une primo-vaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois a montré une efficacité protectrice de 76% et 85% respectivement; les variations de l'efficacité dépendaient de la spécificité de la définition de la coqueluche clinique.⁴⁴ En Suède, une primo-vaccination en 2 doses de vaccin acellulaire et un rappel administré à l'âge de 12 mois ont conféré une protection contre la coqueluche censée durer approximativement 5 ans, c'est-à-dire jusqu'à l'en-

⁴³ Bar-On ES et al. 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 of Systematic Reviews*, 2009 (3):CD005530.

⁴⁴ Salmaso S et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*, 2001,108:E81.

⁴³ Bar-On ES et al. 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 of Systematic Reviews*, 2009 (3):CD005530.

⁴⁴ Salmaso S et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*, 2001,108:E81.

entry.³⁵ An observational study of pertussis attack rates in a general practice community in the United Kingdom showed that wP vaccine effectiveness fell from 100% in the first year after vaccination to 84% in the fourth year, 52% in the fifth year and to 46% in the seventh year.⁴⁵

Epidemiological research supports the assumption that waning immunity with age at least partly explains the observed increase of pertussis among school-aged children, adolescents and young adults.^{35,46} Ongoing passive surveillance in the United States showed an increase in the incidence of pertussis among aP-vaccinated children aged 7–10 years. At the end of August 2010, California, a state with high coverage of the childhood immunization series, reported the highest number of cases of pertussis in 52 years. In children aged 7–9 years the incidence was 28 cases/100 000 children, and among adolescents aged 10–18 years the incidence was 21 cases/100 000. The highest rates were observed in infants aged <6 months (168 cases/100 000). Overall rates were 9.2 cases/100 000.⁴⁷ These data suggest that for aP-containing vaccines 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 should be followed by an additional booster dose administered at the time of school entry.

Additional strategies for preventing infant mortality

Booster doses in adolescents and adults

Some countries – including Australia, Canada, France, Germany and the United States – offer adolescents and adults a single booster of aP vaccine in combination with tetanus toxoid and reduced-dose diphtheria vaccine, but there is no evidence that these programmes have had an impact on severe pertussis in infants.

Pertussis immunization in pregnancy

Measurable increases in agglutinin antibodies have been found in 80–100% of women immunized with wP vaccine during pregnancy.⁴⁸ Limited data suggest that aP vaccine given to pregnant women will result in significantly increased antibody concentrations in newborns, but the duration of the maternal antibodies and the potential requirement for booster doses with subsequent pregnancies has not been sufficiently explored. Immunization during pregnancy would be expected to

trée à l'école.³⁵ Une étude d'observation sur les taux d'atteinte de la coqueluche dans une communauté du Royaume-Uni desservie par des généralistes a montré que l'efficacité du vaccin anticoquelucheux entier (Ce) avait progressivement diminué, passant de 100% au cours de la première année à 84% au cours de la quatrième, à 52% au cours de la cinquième et à 46% au cours de la septième année suivant la vaccination.⁴⁵

La recherche épidémiologique récente appuie l'hypothèse selon laquelle le fait que l'immunité diminue avec l'âge explique au moins en partie l'augmentation des cas de coqueluche que l'on observe chez les enfants scolarisés, les adolescents et les jeunes adultes.^{35, 46} La surveillance passive en cours aux États-Unis montre une augmentation récente de l'incidence de la coqueluche chez les enfants âgés de 7 à 10 ans et qui ont été vaccinés par le vaccin acellulaire. À la fin août 2010, la Californie – un État où les taux de couverture sont élevés chez l'enfant – a notifié le nombre de cas le plus élevé depuis 52 ans. Chez les enfants âgés de 7 à 9 ans et chez les adolescents de 10 à 18 ans, l'incidence a été de 28 cas/100 000 et de 21 cas/100 000, respectivement. Les taux les plus élevés ont été observés chez les nourrissons de <6 mois (168 cas/100 000). Le taux général est de 9,2 cas/100 000.⁴⁷ Ces données laissent à penser qu'au moins avec les vaccins contenant un vaccin anticoquelucheux acellulaire utilisés dans des endroits où l'incidence est faible, une primo-vaccination en 3 doses et un rappel administré au cours de la deuxième année de vie pourraient conférer une protection insuffisante chez les enfants de >6 ans et devraient donc être suivis d'un rappel supplémentaire au moment de l'entrée à l'école.

Stratégies complémentaires de prévention de la mortalité du nourrisson

Doses de rappel chez l'adolescent et l'adulte

Certains pays, dont l'Allemagne, l'Australie, le Canada, les États-Unis et la France offrent aux adolescents et aux adultes un seul rappel de vaccin anticoquelucheux acellulaire associé au vaccin antitétanique et à une dose réduite de vaccin antidiphtérique, mais, jusqu'ici, rien ne permet de penser que ces programmes ont eu un effet sur la coqueluche grave chez le nourrisson.

Vaccination anticoquelucheuse pendant la grossesse

On a trouvé des augmentations mesurables d'anticorps anti-agglutinine chez 80 à 100% des femmes vaccinées par le vaccin anticoquelucheux entier pendant leur grossesse.⁴⁸ Des données limitées laissent à penser que le vaccin acellulaire administré aux femmes enceintes entraînera une augmentation importante des titres d'anticorps chez les nouveau-nés, mais la durée d'efficacité de ces anticorps maternels et la nécessité potentielle d'avoir recours à des doses de rappel lors des grossesses ultérieures n'ont pas été suffisamment explorées. La vaccination

⁴⁵ Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988; 296:612–614.

⁴⁶ Quinn HE et al. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 – trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence*, 2007, 31:205–215.

⁴⁷ Number of Cases of Pertussis in California: Pertussis Summary Report (8-31-2010 California Department of Public Health. (Also available from <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf>).

⁴⁸ Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 2008, 57(RR 4):1–51.

⁴⁵ Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988; 296:612–614.

⁴⁶ Quinn HE et al. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 – trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence*, 2007, 31:205–215.

⁴⁷ Number of Cases of Pertussis in California: Pertussis Summary Report (8-31-2010 California Department of Public Health. (Egalement disponible sur <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf>).

⁴⁸ Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 2008, 57(RR 4):1–51.

have the most impact when infants are exposed to *B. pertussis* during the first few weeks after birth. An investigation into the incidence of pertussis in 100 infants born to mothers who had received wP vaccine during pregnancy found no cases after recognized exposures for 8 of the vaccinated mothers, whereas 3 of 6 exposed infants born to unvaccinated mothers developed clinical pertussis.⁴⁹ No clinical trials of immunization in pregnancy using aP-containing vaccines have been reported.

Although transplacentally acquired antibody may be detectable at least up to the age at which the first pertussis-containing vaccine is due (at 6–8 weeks), the concentration of antibody or antibodies required for protection against pertussis in newborns is not known.⁴⁸

High concentrations of maternal antibody after administration of wP vaccine are associated in infants with decreased response to pertussis vaccine. The clinical significance of this reduced immune response is unknown. No country recommends routine maternal immunization against pertussis during pregnancy.

Maternal and family or household vaccination (cocooning)

The rationale for the so-called cocooning strategy has been provided by studies showing that the majority of infants with pertussis acquired it from a household contact.^{4,50} Thus, in France, 65% of pertussis cases occurred in children aged <1 year, and 80% of those were infected by household members.²⁴ The cocooning strategy has been recommended in certain developed countries – including Australia, France and Germany – since the early 2000s; more recently, it has been recommended in Costa Rica. While a cocooning strategy in addition to vaccinating children and adolescents may help protect newborns, data on implementation and the impact at population level are very limited.

Vaccination of health-care workers

Several studies have shown that health-care workers are at an increased risk of pertussis, and that transmission in health-care settings poses substantial risk for severe nosocomial disease, particularly to infants and people who are immunocompromised.⁵¹ Cost-benefit evaluations from developed countries suggest that vaccinating health-care workers would be cost effective if high coverage rates were obtained.⁵² However, high coverage may be difficult to achieve without initiatives to mandate compliance. Vaccinating health-care workers against pertussis is a small component, but in some settings a potentially important component, of a total package of

pendant la grossesse devrait avoir un impact maximal lorsque les nourrissons sont exposés à *B. pertussis* au cours des quelques premières semaines suivant la naissance. Une analyse de l'incidence de la coqueluche chez 100 nourrissons nés de mères ayant reçu un vaccin entier pendant leur grossesse n'a pas permis de retrouver des cas après que l'exposition de 8 des mères vaccinées a été attestée, tandis que 3 des 6 nourrissons exposés nés de mères non vaccinées ont présenté une coqueluche clinique.⁴⁹ Aucun essai clinique de vaccination pendant la grossesse au moyen de vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire n'a été rapporté.

Bien que les anticorps acquis par voie transplacentaire puissent être décelables au moins jusqu'à l'âge auquel se fait la première administration d'un vaccin contenant le vaccin anticoquelucheux (6 à 8 semaines), on ignore quel est le titre d'anticorps ou les anticorps nécessaires pour protéger les nouveau-nés contre la coqueluche.⁴⁸

Des concentrations élevées d'anticorps maternels après vaccination par le vaccin entier sont associées à des réponses diminuées au vaccin anticoquelucheux chez le nourrisson. On ignore quelle est l'importance clinique de cette réponse immunitaire réduite. Aucun pays ne recommande actuellement de vacciner systématiquement les femmes enceintes.

Vaccination maternelle et familiale (stratégie du «cocooning»)

La raison d'être de cette stratégie est fournie par les études montrant que la majorité des nourrissons atteints de coqueluche sont infectés par un contact familial.^{4,50} Ainsi, en France, 65% des cas de coqueluche se produisent chez des enfants âgés de <1 an et 80% d'entre eux ont été infectés par un membre de la famille.²⁴ Cette stratégie vaccinale a été recommandée dans certains pays développés dont l'Allemagne, l'Australie et la France depuis le début des années 2000 et plus récemment au Costa Rica. Si, ajoutée à la vaccination pendant l'enfance et l'adolescence, cette stratégie peut permettre de protéger les nouveau-nés, les données relatives à son application et à ses effets à l'échelle de la population sont actuellement extrêmement limitées.

Vaccination des agents de soins de santé

Plusieurs études montrent que les agents de soins de santé sont exposés à un risque accru de coqueluche et que la transmission dans le cadre des soins de santé expose à un risque non négligeable de maladie nosocomiale grave, en particulier s'agissant des nourrissons et des personnes immunodéprimées.⁵¹ Des évaluations coût-avantages réalisées dans les pays développés laissent à penser que la vaccination des agents de soins de santé serait rentable si l'on peut obtenir des taux de couverture élevés,⁵² ce qui peut être difficile en l'absence d'initiatives visant à la rendre obligatoire. La vaccination anticoquelucheuse des agents de soins de santé est une composante petite, mais potentiellement importante dans certaines situations, d'un arsenal

⁴⁹ Cohen P et al. The effects of active immunization of the mother upon the offspring. *Journal of Pediatrics*, 1946, 29:609–619.

⁵⁰ Bisgard KM et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 11:985–989.

⁵¹ Bryant KA 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.

⁵² Calugar A et al. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:981–988.

⁴⁹ Cohen P et al. The effects of active immunization of the mother upon the offspring. *Journal of Pediatrics*, 1946, 29:609–619.

⁵⁰ Bisgard KM et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 11:985–989.

⁵¹ Bryant KA 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.

⁵² Calugar A et al. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:981–988.

measures to prevent infant morbidity and mortality. In any country where adult vaccination against pertussis is recommended, immunization of health-care workers is logical, especially for those who have contact with unimmunized infants.

Vaccine costs and cost-effectiveness

The literature on the cost effectiveness of immunization against pertussis is very limited, particularly for developing countries. In 1999, an economic evaluation of universal aP vaccination in Italy was performed using a mathematical simulation model.⁵³ Increases in vaccination coverage >50% yielded health gains at modest net costs, and immunization 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 United Kingdom an evaluation was conducted to determine the health impact and cost impact of adding a pre-school pertussis booster vaccination to the existing primary vaccination series. The introduction of a pre-school booster was predicted to reduce morbidity and mortality in younger age groups by 40–100%, with a likely cost per life-year gained of <£10 000.⁵⁴

Higher development and production costs of aP-containing vaccines result in prices per dose that are higher than prices for wP-containing vaccines. Therefore, aP-containing vaccines are unlikely to be currently affordable in most developing countries. In fact, by 2009, only 1 of the 49 least-developed countries and 13 of 88 developing countries have adopted aP vaccine into their national immunization programmes.

WHO position on pertussis vaccines

The main aim of pertussis vaccination is to reduce the risk of severe pertussis in infants. The worldwide priority is to achieve ≥90% coverage with 3 doses of high quality pertussis vaccine in infants, particularly where pertussis poses a serious health threat to infants and young children.

Choice of vaccines

Protection against severe pertussis in infancy and early childhood can be obtained after a primary series of vaccination with wP or aP vaccine.⁵⁵

Although local and systemic reactogenicity are more commonly associated with wP-containing vaccines, both aP-containing and wP-containing vaccines have excel-

complet de mesures visant à prévenir la morbidité et la mortalité des nourrissons. Dans tous les pays où la vaccination anticoquelucheuse est recommandée chez l'adulte, la vaccination des agents de soins de santé semble logique, surtout pour ceux qui sont en contact avec de jeunes nourrissons non vaccinés.

Coût et coût/efficacité des vaccins

La littérature relative au coût/efficacité de la vaccination contre la coqueluche est très limitée, en particulier dans les pays en développement. En 1999, on a effectué, d'après un modèle mathématique de simulation, une évaluation économique de la vaccination universelle par le vaccin anticoquelucheux acellulaire en Italie.⁵³ Des augmentations de la couverture vaccinale >50% ont entraîné des gains importants sur le plan sanitaire à un coût net modeste, et des taux de couverture vaccinale de 90% se sont traduits par des économies directes nettes de US\$ 42 par personne vaccinée supplémentaire. Les économies nettes totales que permettrait cette stratégie seraient bien supérieures à US\$ 100 par personne vaccinée supplémentaire.

Au Royaume-Uni, on a procédé à une évaluation des répercussions sanitaires et financières de l'administration d'un rappel contre *B. pertussis* avant l'entrée à l'école qui serait rajouté à la primo-vaccination existante. L'introduction de ce rappel préscolaire devait réduire de 40 à 100% la morbidité et la mortalité dans les classes d'âge plus jeunes avec un coût probable par année de vie gagnée de <£10 000.⁵⁴

Les coûts de développement et de production plus élevés des vaccins acellulaires font que les prix par dose sont plus élevés que ceux des vaccins à germes entiers. Par conséquent, il est peu probable que les vaccins acellulaires soient actuellement d'un prix abordable pour la plupart des pays en développement. De fait, en 2009, seuls 1 des 49 pays les moins développés et 13 des 88 pays en développement avaient adopté le vaccin acellulaire dans leur programme national de vaccination.

Position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux

L'objectif principal de la vaccination anticoquelucheuse est de réduire le risque de coqueluche grave chez le nourrisson. Une couverture d'au moins 90% par 3 doses de vaccin anticoquelucheux de qualité chez le nourrisson reste la priorité partout dans le monde, en particulier là où la coqueluche pose un problème de santé grave chez le nourrisson et le jeune enfant.

Choix des vaccins

On peut obtenir une protection contre la coqueluche grave chez le nourrisson et le jeune enfant après une primo-vaccination par le vaccin anticoquelucheux entier ou acellulaire.⁵⁵

Bien qu'une réactogénicité locale et systémique soit plus communément associée aux vaccins renfermant le vaccin entier, celui-ci et le vaccin acellulaire ont un excellent dossier d'inno-

⁵³ Beutels P et al. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 1999, 17:2400–2409.

⁵⁴ Edmunds WJ et al. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20:1316–1330.

⁵⁵ Grading of scientific evidence: Table I efficacy and effectiveness, with key references; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_efficacy.pdf.

⁵³ Beutels P et al. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 1999, 17:2400–2409.

⁵⁴ Edmunds WJ et al. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20:1316–1330.

⁵⁵ Tableau de notation I (efficacité/efficience) avec références principales; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_efficacy.pdf

lent safety records.⁵⁶ The aP-containing vaccines continue to be significantly more expensive than wP-containing vaccines, and for many countries there is insufficient marginal benefit to consider changing from wP-containing vaccine to aP-containing vaccine. However, in countries where the higher nonserious reactogenicity of wP would be an impediment to high vaccination coverage, the use of aP vaccine may be a mechanism to help improve acceptability. In these cases, aP vaccine should replace the wP vaccine in the national childhood immunization programme, either for the booster dose only or for the entire vaccination series.

Primary vaccination and booster doses in children

WHO recommends a 3-dose primary series, with the first dose administered at age 6 weeks; 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 be completed by the age of 6 months. All infants, including those who are HIV-positive, should be immunized against pertussis.

Although administration of aP vaccine at birth and at age 1 month has been shown to induce antibody responses in infants at the age of 2 months,⁵⁷ further studies are needed to confirm this finding, and neonatal immunization against pertussis is not recommended by WHO.

The duration of protection following primary immunization varies considerably depending upon factors such as local epidemiology, immunization schedule and choice of vaccine.⁵⁸ Therefore, a booster dose is recommended for children aged 1–6 years, preferably during the second year of life. When given in the second year of life, this booster will improve protection following primary immunization if a less effective vaccine (wP or aP) is used, thus preventing early accumulation of susceptible individuals. The timing of this booster should also provide an opportunity for catch-up vaccination and allow for the use of a combination vaccine containing both pertussis and Hib antigens.

The booster should be given ≥ 6 months after the last primary dose. Completion of this schedule (primary series plus booster) is expected to ensure protection against pertussis for ≥ 6 years. Children whose vaccination series has been interrupted should resume the series without repeating previous doses. Children aged 1–7 years or older who have not previously been immunized should receive 3 doses of wP vaccine or aP vaccine with intervals of 2 months between the first dose and the second; there should be a 6–12 month interval between the second and third doses.

cuité pour ce qui est des réactions indésirables graves.⁵⁶ Les vaccins contenant le vaccin acellulaire continuent d'être nettement plus coûteux que ceux contenant le vaccin entier et, pour de nombreux pays, il n'y a pas suffisamment de bénéfice marginal pour envisager de passer du second au premier. Toutefois, dans les pays où la réactogénicité bénigne aux vaccins entiers plus élevée constituerait un frein à l'obtention d'une couverture vaccinale élevée, le recours au vaccin acellulaire permettrait d'en améliorer l'acceptabilité. En pareil cas, le vaccin acellulaire devrait remplacer le vaccin entier dans le programme national de vaccination de l'enfant, soit uniquement pour la dose de rappel, soit pour toute la vaccination.

Primo-vaccination et rappel chez l'enfant

L'OMS recommande une primo-vaccination en 3 doses, la première étant administrée à l'âge de 6 semaines et les autres espacées de 4 à 8 semaines d'intervalle, entre 10 et 14 semaines et entre 14 et 18 semaines. La dernière dose de cette série doit avoir été administrée avant l'âge de 6 mois. Tous les nourrissons, y compris les sujets VIH-positifs, doivent être vaccinés contre la coqueluche.

Bien qu'on ait montré que l'administration du vaccin anticoquelucheux acellulaire à la naissance et à l'âge d'un mois induisait une réponse en anticorps chez les nourrissons à l'âge de 2 mois,⁵⁷ des études plus poussées sont nécessaires pour confirmer ce résultat; la vaccination néonatale contre la coqueluche ne fait pas actuellement partie des recommandations de l'OMS.

La durée de protection suivant la primo-vaccination montre des variations considérables et dépend de facteurs tels que l'épidémiologie locale de la maladie, le calendrier d'administration et le choix du vaccin.⁵⁸ Par conséquent, on recommande 1 dose de rappel chez les enfants de 1 à 6 ans, de préférence au cours de la deuxième année. Administré à ce moment-là, ce rappel renforcera la protection même si l'on utilise un vaccin moins efficace (entier ou acellulaire), évitant ainsi l'accumulation précoce de sujets sensibles. Le moment auquel ce rappel est administré fournira également une occasion d'effectuer des vaccinations de rattrapage et permettra d'utiliser un vaccin associé contenant les antigènes coquelucheux et les antigènes de Hib.

Le rappel doit être administré au moins 6 mois après la dernière dose de primo-vaccination. Ce calendrier (primo-vaccination plus rappel) devrait conférer une protection contre la coqueluche d'au moins 6 ans. Les enfants dont la série de vaccinations a été interrompue doivent pouvoir la reprendre sans répéter les doses antérieures. Les enfants dont l'âge est compris entre 1 an et de 7 ans ou plus qui n'ont jamais été vaccinés doivent recevoir 3 doses de vaccin anticoquelucheux entier ou acellulaire, espacées de 2 mois pour la première et la deuxième dose et de 6 à 12 mois pour la deuxième et la troisième dose.

⁵⁶ Grading of scientific evidence: Table II safety, with key references; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_safety.pdf.

⁵⁷ Wood N et al. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29:209–215.

⁵⁸ Grading of scientific evidence: Table III duration of protection, with key references; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_duration.pdf.

⁵⁶ Tableau de notation II (sécurité) avec références principales; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_safety.pdf

⁵⁷ Wood N et al. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29:209–215.

⁵⁸ Notation des données scientifiques, tableau III (durée de protection) avec références principales; http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_duration.pdf

Boosters of pertussis vaccine in adolescents and adults

Although vaccination can prevent pertussis in adolescents and adults there is insufficient evidence to support the addition of booster doses in these age groups in order to achieve the primary goal of reducing severe pertussis in infants. Decisions concerning such programmes should be based on the incidence and cost-effectiveness data; embarking on a strategy to vaccinate adolescents and adults presupposes there is high coverage of routine immunization in infants. However, the duration of protection after a single booster dose in adolescence, as well as programme costs and implications, merit further investigation.

Only aP-containing vaccines should be used for vaccination in those aged >6 years.

Vaccinating pregnant women and household contacts

There is insufficient evidence to recommend vaccinating pregnant women against pertussis. Although several countries have recommended that close household contacts and caregivers be vaccinated (known as cocooning), the significant programmatic difficulties and unproven effectiveness of this strategy have led WHO to conclude that there is inadequate evidence to recommend it. The relative merits of neonatal vaccination versus maternal vaccination should be investigated.

When results are available WHO will review studies of maternal vaccination using aP-containing vaccines.

Vaccinating health-care workers

Vaccinating health-care workers, primarily to prevent nosocomial transmission to infants and immunocompromised persons, may be cost effective if high coverage rates are obtained. In most settings, however, high coverage is unlikely without measures to both enhance access to, and compliance with, recommendations. Countries with demonstrable nosocomial transmission are encouraged to implement such vaccination especially among staff in maternity and paediatric units if it is economically and logistically feasible.

Vaccine interchangeability and combinations of vaccines

Although data on the interchangeability of pertussis vaccines are limited, WHO has concluded that changing among 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.

Surveillance

Careful epidemiological surveillance of pertussis, particularly laboratory-confirmed disease, is to be encouraged worldwide to monitor the disease burden and the

Rappels de vaccin anticoquelucheux chez l'adolescent et l'adulte

Bien que la vaccination puisse prévenir la coqueluche chez l'adolescent et l'adulte, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments en faveur de l'adjonction de rappels dans ces classes d'âge pour parvenir à l'objectif principal qui est de réduire la coqueluche grave chez le nourrisson. Les décisions concernant de tels programmes doivent être basées sur l'incidence de la maladie dans ces classes d'âge et sur des données de coût-efficacité; adopter cette stratégie suppose d'avoir au préalable obtenu une couverture élevée de la vaccination systématique du nourrisson. Toutefois, la durée de protection faisant suite à un rappel unique au cours de l'adolescence ainsi que les coûts et les répercussions programmatiques méritent d'être étudiés plus avant.

Seuls les vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire doivent être utilisés dans les classes d'âge >6 ans.

Vaccination des femmes enceintes et des contacts familiaux

Actuellement, on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche. Bien que plusieurs pays aient recommandé de vacciner les contacts familiaux proches et les personnes s'occupant de femmes enceintes (stratégie dite du «cocooning»), des difficultés programmatiques importantes et une efficacité non prouvée ont conduit l'OMS à conclure que, jusqu'ici, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour recommander cette stratégie. Les mérites relatifs de la vaccination néonatale et de la vaccination maternelle doivent être étudiés.

Lorsque leurs résultats seront disponibles, l'OMS examinera les études en cours relatives à la vaccination maternelle au moyen de vaccins contenant le vaccin acellulaire.

Vaccination des agents de soins de santé

La vaccination des agents de soins de santé, avant tout pour prévenir une transmission nosocomiale de la coqueluche à des nourrissons ou à des personnes immunodéprimées, est peut-être rentable si l'on obtient des taux de couverture élevés, ce qui est peu probable dans la plupart des endroits si l'on ne met pas en place des mesures pour renforcer à la fois l'accès aux soins et l'observance des recommandations. Toutefois, les pays dans lesquels la transmission nosocomiale est attestée sont encouragés à mettre en œuvre cette vaccination en mettant l'accent sur le personnel des maternités et des services de pédiatrie, si cela est faisable sur le plan économique et logistique.

Interchangeabilité des vaccins et associations vaccinales

Bien que les données relatives à l'interchangeabilité des vaccins anticoquelucheux soient limitées, la conclusion de l'OMS est que le fait d'interchanger les vaccins anticoquelucheux entiers ou acellulaires est peu susceptible d'interférer avec l'innocuité ou avec l'immunogénicité de ces vaccins. Une surveillance doit être mise en œuvre dans les pays qui introduisent des associations vaccinales, surtout lorsqu'on utilise des associations contenant le vaccin anticoquelucheux acellulaire.

Surveillance

Une surveillance épidémiologique attentive de la coqueluche, en particulier de la maladie confirmée au laboratoire, est encouragée partout dans le monde afin de suivre l'évolution de la

impact of immunization. Of particular interest are surveys comparing age-specific incidences of pertussis in countries with different policies on vaccine booster doses. Outbreak studies may also offer valuable information and should be encouraged.

Existing research platforms – including the Child Health Epidemiology Reference Group, the Pneumonia Etiology Research for Child Health project and the Neonatal Sepsis Etiology Trial – should be expanded so that a better understanding of the true burden of pertussis in infants can be gained. ■

charge de morbidité due à cette maladie et les effets de la vaccination. Des enquêtes comparant l'incidence par âge de la coqueluche présentent un intérêt particulier dans les pays ayant des politiques différentes concernant les rappels. L'étude des flambées peut également fournir des informations précieuses et doit être encouragée.

Les programmes de recherche existants, notamment le Child Health Epidemiology Reference Group, le projet Pneumonia Etiology Research for Child Health et le Neonatal Sepsis Etiology Trial, doivent être élargis afin de mieux comprendre la charge de morbidité réelle de la coqueluche chez le nourrisson. ■

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

Avian influenza	http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/	Grippe aviaire
Buruli ulcer	http://www.who.int/buruli/en/	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	http://www.who.int/child_adolescent_health/en/	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	http://www.who.int/cholera/en/	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	http://apps.who.int/globalatlas	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	http://www.who.int/csr/en/	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	http://www.who.int/infectious-disease-news/	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	http://www.filaria.org	Filariose
Geographical information systems (GIS)	http://www.who.int/health_mapping/en/	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	http://globalatlas.who.int	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	http://www.who.int/topics/en	La santé de A à Z
Influenza	http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/	Grippe
Influenza network (FluNet)	http://who.int/flunet	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	http://www.who.int/ihr/en/	Règlement sanitaire international
International travel and health	http://www.who.int/ith/en/	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	http://www.who.int/wormcontrol/en	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	http://www.who.int/leishmaniasis/en	Leishmaniose
Leprosy	http://www.who.int/lep/en	Lèpre
Lymphatic filariasis	http://www.who.int/lymphatic_filaria.org/en/	Filariose lymphatique
Malaria	http://www.who.int/malaria/en	Paludisme
Neglected tropical diseases	http://www.who.int/neglected_diseases/en/	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	http://www.who.int/csr/don/en	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	http://www.polioeradication.org/casecount.asp	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	http://www.who.int/rabies/en	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	http://www.who.int/infectious-disease-report/	Rapport sur les maladies infectieuses
Global Foodborne Infections Network (GFN)	http://www.who.int/gfn/en	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en	Variole
Schistosomiasis	http://www.3.imperial.ac.uk/schisto	Schistosomiase
Tropical disease research	http://www.who.int/tdr/	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	http://www.who.int/tb/en and/et http://www.stoptb.org	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	http://www.who.int/immunization/en/	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer/	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	http://www.who.int/whopes/en	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	http://wmc.who.int/	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/	Fièvre jaune