

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N° 110

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Capucine AHR

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 9 DECEMBRE 2025

La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte

JURY

Président : M. Philippe LANOTTE, Professeur de microbiologie - Praticien hospitalier,
UFR de Pharmacie, Tours

Membres :

- M. Denys BRAND, Professeur de microbiologie, UFR de Pharmacie, Tours
- Mme Anne-Laure BERTOLINO, Pharmacien d'officine à Saint-Cyr-sur-Loire
- Mme Charlotte RANGDE, Pharmacien d'officine à Savigné Sur Lathan

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	Pharmacologie
SENECHAL	Olivier	Pharmacologie

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 09/12/2025

L'étudiant

Capucine AHR

**Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND**

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier M. Denys Brand, directeur de cette thèse, pour son encadrement et ses conseils au cours de cette rédaction.

J'adresse également mes remerciements à M. Philippe Lanotte, président du jury, ainsi qu'à Mme Anne-Laure Bertolino et Mme Charlotte Rangdé pour avoir accepté de faire partie du jury et pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à l'ensemble de mes collègues, ainsi qu'aux pharmaciens titulaires qui m'ont accueilli et accompagné tout au long de mes années d'études et au cours de mon activité professionnelle. Leur soutien, leurs échanges et leur bienveillance ont grandement enrichi mon parcours.

Enfin, j'adresse mes remerciements les plus sincères à ma famille et à mes proches, pour leur présence constante, leur patience et leur appui indéfectible tout au long de ces années.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	11
II. Généralités sur la coqueluche.....	11
A. Histoire de la maladie.....	11
B. Caractéristiques des bactéries responsables de la coqueluche	12
(Taxonomie, morphologie et autres caractéristiques, facteurs de virulences)	12
C. Modes de transmission et épidémiologie	14
D. Physiopathologie et manifestations cliniques.....	17
E. Diagnostic.....	19
F. Surveillance épidémiologique	21
G. Sensibilité aux antibiotiques et traitement.....	22
H. Vaccins	25
1. Développement des vaccins contre la coqueluche, évolution des valences	25
2. Changements dans les recommandations au fil du temps	26
III. Prévention de la coqueluche chez le nouveau-né et le nourrisson	30
A. Actualité épidémiologique	30
B. Prévention vaccinale	38
1. Vaccination des femmes enceintes	38
a) Recommandations en vigueur en France	38
b) Analyse des directives des organisations de santé - Comparaison des recommandations internationales	40
c) Mécanismes de protection néonatales	42
d) Importance de la période de vaccination.....	42
e) Études cliniques et données sur l'efficacité des vaccins pendant la grossesse	43
f) Analyse des effets indésirables potentiels pour la mère et l'enfant	44
2. Vaccination des personnes de l'entourage proche du nourrisson (stratégie du « cocooning »)	46
C. Autres mesures de contrôle non vaccinal	46
IV. Conclusion.....	48
V. Bibliographie	50

Liste des figures

Figure 1. Nombre de cas hospitalisés de coqueluche chez l'enfant de moins de 17 ans (1996-2015) et chez les nourrissons de moins de 12 mois (2016-2023), données RENACOQ (données 2023, non consolidées)(21).....	16
Figure 2. Schéma de synthèse de l'évolution de la coqueluche (reproduit à partir de l'item 163 du Pilly étudiant 2023-CMIT)(27)	18
Figure 3. Orientation clinico-diagnostique devant une suspicion de coqueluche (reproduit à partir de l'item 163 du Pilly étudiant 2023-CMIT)(27)	20
Figure 4. Taux d'incidence hebdomadaire des cas de coqueluche vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine en 2024 (semaines 01 à 52), et intervalles de confiance à 95%. (48).....	30
Figure 5. Nombre hebdomadaire d'actes SOS Médecins pour "coqueluche", tous âges, en France, du 1er janvier 2022 (semaine S01) au 31 décembre 2024. (48).....	31
Figure 6. Nombre hebdomadaire d'actes SOS Médecin pour "coqueluche", par tranches d'âge, en France, de la semaine 01-2024 à la semaine 52-2024 (48)	32
Figure 7. Nombre hebdomadaire de passages aux urgences, pour coqueluche, de la semaine 01 à 52 pour les années 2017, 2018, 2022, 2023, 2024 2024. (48).....	33
Figure 8. Nombre hebdomadaire de passages aux urgences, pour coqueluche, par tranches d'âge, de la semaine 01-2024 à la semaine 52-2024, France, données OSCOUR® (48).....	34
Figure 9. Nombre hebdomadaire d'hospitalisations après passage aux urgences, pour coqueluche, tous âges, des années 2017, 2018, 2022, 2023 et 2024 (semaine S01 à S52), données OSCOUR®.(48).....	35
Figure 10. Nombre total de cas de coqueluche chez les nourrissons hospitalisés de moins de 12 mois, rapportés à santé publique France, par année, de 2010 à 2024, en France hexagonale (données RENACOQ). (48)	36
Figure 11. Taux de positivité et nombre de tests PCR positifs et négatifs pour coqueluche par année de 2017 à 2024 en France. (48).....	36

Liste des tableaux

Tableau I : Synthèse de l'antibiothérapie et de l'antibioprophylaxie utilisées en cas de coqueluche.....	25
Tableau II : Compositions des vaccins anticoquelucheux acellulaires disponibles en France (45)	28
Tableau III : Résumé du schéma vaccinal contre la coqueluche.....	29
Tableau IV : Période vaccinale au cours de la grossesse recommandée par pays (en semaines d'aménorrhée) et l'année de la recommandation. (39)	41

Liste des abréviations

ARS : Agence Régionale de Santé
CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CNR : Centre Nationale de Référence
FHA : Hémagglutinine filamenteuse
FIM : Fimbriae
HAS : Haute autorité de santé
OSCOUR : Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
PMI : Protection maternelle et infantile
PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PRN : Pertactine
PT : Toxine pertussique
RENACOQ : Réseau hospitalier de la surveillance de la coqueluche
SA : Semaine d'aménorrhée
VRS : Virus respiratoire syncytial
s.d. : sans date

I. Introduction

La coqueluche demeure une infection respiratoire bactérienne particulièrement redoutée chez les nourrissons, chez qui elle peut entraîner des complications sévères, voire mortelles, avant l'âge de trois mois, période où la vaccination est encore incomplète.

Malgré l'existence de programmes de vaccination efficaces, la persistance de foyers épidémiques, la circulation du germe dans la population adulte et l'immunité insuffisante ou déclinante de ces derniers exposent les nouveau-nés à un risque d'infection élevé, justifiant la recherche de stratégies complémentaires de prévention.

La vaccination des femmes enceintes s'est imposée comme une mesure clé pour protéger les nourrissons encore trop jeunes pour être immunisés, en permettant un transfert transplacentaire d'anticorps maternels. Cette approche, recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé et adoptée dans de nombreux pays, vise à combler la vulnérabilité immunitaire du nouveau-né dès la naissance et à réduire considérablement l'incidence des formes graves de coqueluche chez les plus petits. En France, la Haute Autorité de Santé préconise ainsi la vaccination de toutes les femmes enceintes à chaque grossesse, idéalement entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée, afin de garantir un niveau optimal d'anticorps protecteurs transmis au nouveau-né.

Ce travail de thèse a pour objectif d'analyser l'intérêt, les modalités, l'efficacité et la sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte, en s'appuyant sur les recommandations nationales et internationales ainsi que sur les données scientifiques récentes. Il explorera également les mécanismes immunitaires sous-jacents, les stratégies alternatives de prévention, et les défis persistants dans la lutte contre cette maladie infectieuse.

À travers une revue exhaustive de la littérature et une analyse critique des pratiques actuelles, cette thèse entend ainsi contribuer à une meilleure compréhension des enjeux de la vaccination maternelle dans la prévention de la coqueluche chez le nouveau-né.

II. Généralités sur la coqueluche

A. Histoire de la maladie

L'origine exacte de la coqueluche demeure inconnue. Selon Nils Rosen von Rosenstein, un médecin suédois, il est probable que cette maladie ait émergé en Afrique ou dans les Indes Orientales, pour ensuite apparaître en Europe. (1)

La première description de la coqueluche, alors connue sous le nom de *Tussis quinta* ou *Tussis quintana*, est attribuée au médecin français Guillaume de Baillou, après une épidémie survenue à Paris en 1578. Cette épidémie s'est ensuite étendue au reste de l'Europe. (1)

En 1900, l'agent pathogène de la coqueluche est identifié pour la première fois par Jules Bordet dans l'expectoration d'un enfant de cinq mois. À cause de la fragilité du germe, il ne parvient cependant pas à l'isoler.

Il faudra attendre 1906 pour que Jules Bordet et Octave Gengou, grâce à la mise au point d'un milieu de culture particulier, réussissent à isoler la bactérie des expectorations d'un nourrisson de deux mois. Il s'agit du milieu Bordet-Gengou dont la composition est la suivante :

- une gélose enrichie d'extrait glycérimé de pommes de terre permettant l'apport de nutriments essentiels ;
- du sang défibriné de lapin pour fournir des facteurs de croissance spécifiques ;
- du sérum physiologique NaCl pour maintenir l'osmolarité.

La combinaison de l'amidon et du sang a permis de résoudre les difficultés de culture rencontrées en 1900 lorsque J. Bordet a pu observer la bactérie sans réussir cependant à la cultiver. (2,3)

Aujourd'hui, le nombre de cas de coqueluche a fortement diminué avec la vaccination généralisée des jeunes enfants. Elle reste pourtant endémique dans le monde entier.

B. Caractéristiques des bactéries responsables de la coqueluche

(Taxonomie, morphologie et autres caractéristiques, facteurs de virulences)

L'agent responsable de la coqueluche est la bactérie *Bordetella pertussis*. Une bactérie du même genre, *Bordetella parapertussis* peut provoquer une infection respiratoire similaire mais généralement moins grave et de plus courte durée. Il s'agit de la paracoqueluche. (4) *Bordetella pertussis* a un réservoir strictement humain tandis que *Bordetella parapertussis* a également été isolée chez les ovins. (5)

Bordetella pertussis est un coccobacille à Gram négatif, capsulé et aérobic stricte. Sa taille est comprise entre 0,5 et 1,0 µm. Sa croissance est optimale à une température comprise entre 35 et 37 °C sur des milieux spécifiques comme la gélose Bordet-Gengou ou Regan-Lowe.(4,6)

Ces géloses sont des milieux essentiels pour le diagnostic de la coqueluche. Le milieu de Bordet-Gengou est le milieu historique de référence et le milieu de Regan-Lowe est aujourd'hui préféré pour sa sélectivité et sa praticité en laboratoire. (7,8) Mis au point plus récemment, le milieu de Regan-Lowe se compose de charbon de bois permettant de neutraliser les acides gras toxiques, d'extrait de bœuf, de peptones, d'amidon, de chlorure de sodium, de niacine et de sang défibriné de cheval. Il contient parfois un antibiotique, la céfalexine, permettant d'inhiber la flore commensale des voies respiratoires. Il offre une meilleure suppression des contaminants comparée au milieu de Bordet-Gengou. Il est utilisé pour la culture des échantillons cliniques destinés à la culture ou à la PCR. (9)

Bordetella pertussis synthétise de nombreuses toxines et adhésines responsables des manifestations et de la durée des symptômes cliniques. Ces facteurs de virulence permettent à *Bordetella pertussis* de coloniser les voies respiratoires et contourner les défenses immunitaires. (4)

Plusieurs adhésines permettent la fixation aux cellules ciliées respiratoires :

- L'hémagglutinine filamenteuse FHA est une glycoprotéine essentielle pour l'adhésion initiale aux cellules épithéliales ciliées. (10–13)
- Les *fimbriae* sont quant à eux des structures protéiques facilitant l'ancrage à l'appareil respiratoire et activant les récepteurs de l'hémagglutinine filamenteuse. (10–13)
- La pertactine est une protéine de surface de type autotransporteur. Son rôle est important dans l'adhésion de la bactérie aux cellules phagocytaires. Elle est la cible des vaccins acellulaires et est associée aux formes graves de coqueluches. (10–13)

Des toxines sont également responsables de la perturbation des fonctions cellulaires :

- La toxine pertussique PTX (de type A-B) est exprimée par *Bordetella pertussis*. Cette toxine a un rôle d'adhésine. En se fixant sur les cellules eucaryotes, la partie B va permettre l'entrée de la protéine A. L'hypothèse est que cette toxine pertussique pourrait se fixer aux lymphocytes circulants, les empêchant ainsi d'interagir avec les cellules endothéliales et de migrer vers le site de l'inflammation. Cette toxine a également une activité adénosine diphosphate-ribosyltransferase. Cette activité lui permet d'inactiver les protéines G impliquées dans la régulation cellulaire. (10–13)
- *Bordetella pertussis* ainsi que *Bordetella parapertussis* synthétisent également l'adénylcyclase-hémolysine qui a une activité hémolytique et invasive. Elle détruit les macrophages alvéolaires et inhibe la phagocytose de *Bordetella pertussis* par les polynucléaires neutrophiles. En activant la production d'adénosine monophosphate cyclique AMPc, elle neutralise les défenses immunitaires innées. (10–13)
- La toxine cytotrachéale TCT va quant à elle agir sur l'épithélium respiratoire en supprimant le mécanisme de clairance ciliaire et en empêchant sa réparation. Elle est à l'origine de la persistance de la toux. (10–13)

L'infection consiste en une colonisation de l'épithélium bronchique. Les adhésines jouent un rôle très important dans l'adhésion aux cellules épithéliales et la multiplication bactérienne. Après cela, un syndrome toxinique survient. Il se caractérise par la destruction des cellules épithéliales trachéales ciliées ainsi que l'accumulation de mucus. (10–13)

Bordetella pertussis possède un système de régulation génétique BvgAS qui lui permet d'adapter son expression génétique en fonction de l'environnement dans lequel elle se trouve. Ce système peut ainsi activer ou désactiver les gènes responsables de la virulence. (14)

Deux protéines principales composent ce système :

- BvgS : une protéine kinase membranaire qui agit comme capteur environnemental.
- BvgA : agissant comme régulateur de réponse et activé par phosphorylation.

Lorsque la bactérie se trouve dans des conditions favorables, dans les voies respiratoires à 37°C par exemple, BvgS va alors détecter cet environnement propice à l'infection et activer BvgA par phosphorylation. (14)

BvgAS module l'expression de ses gènes en basculant entre trois états principaux :

- Bvg⁺ : dans ce mode, le système BvgAS est activé. La protéine capteur, BvgS, va activer BvgA par phosphorylation. Quand BvgA est activé, il va déclencher l'expression de nombreux gènes de virulence conduisant ainsi à la production de toxines et d'adhésines. *Bordetella pertussis* sera alors capable de coloniser les voies respiratoires et de provoquer la coqueluche. (14,15)
- Bvg⁻ : dans ce mode, le système BvgAS est inactivé. BvgA ne sera donc pas phosphorylé et les gènes de virulences seront éteints. On retrouvera à la place des « virulence-repressed genes » impliqués principalement dans le métabolisme, la survie et la persistance de la bactérie dans l'environnement. Ce sont des conditions défavorables, comme une température basse qui seront responsables de l'expression de ces gènes. (14,16)
- Bvg_i (Bvg intermédiaire) : dans cet état intermédiaire, le niveau de BvgA phosphorylé est moyen. C'est-à-dire que seuls certains gènes de virulence sont exprimés, permettant à la bactérie de s'adapter à des environnements changeants ou à des phases de transition entre colonisation et persistance dans l'environnement. (16)

Ce système est essentiel pour que la bactérie puisse infecter efficacement l'hôte mais également survivre en dehors de ce dernier.

C. Modes de transmission et épidémiologie

La coqueluche est une infection bactérienne caractérisée par peu ou pas de fièvre, affectant l'arbre respiratoire inférieur. Elle se manifeste par une évolution prolongée et une grande contagiosité. En effet, une personne atteinte par la coqueluche peut en contaminer quinze autres en moyenne. (17)

L'incidence des cas de coqueluche a considérablement diminué depuis l'introduction du vaccin. Cependant, la bactérie continue de circuler, car ni la vaccination, ni la maladie ne procurent une immunité à vie contre l'affection. Les populations les plus vulnérables comprennent les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés, ainsi que les adolescents et les adultes ayant perdu

la protection conférée par le vaccin ou la maladie. (18) Plus de 90% des décès dus à la coqueluche ont lieu chez des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Les parents et la fratrie sont la principale source de contamination chez les tout-petits. (19)

La transmission se produit par voie aérienne, au contact d'une personne malade présentant des symptômes de toux. Les gouttelettes respiratoires entraînent des aérosols contenant les particules infectieuses. Cette transmission au contact direct avec les sécrétions est principalement observée au sein de la famille ou dans des environnements collectifs. (18) La période de contagiosité atteint son maximum au cours de la première semaine, diminuant ensuite avec le temps. Elle est considérée comme nulle après 3 semaines d'évolution sans traitement antibiotique, ou après 3 à 5 jours d'antibiothérapie en fonction du type d'antibiotique utilisé. (18)

La coqueluche est présente dans le monde entier mais son incidence varie selon les régions, l'accès aux soins et à la vaccination. Les pays d'Afrique et d'Asie du Sud Est sont encore très touchés du fait de la couverture vaccinale insuffisante. Selon Santé Publique France, on recense 40 millions de cas de coqueluche par an dans le monde. Le nombre de décès attribués à la coqueluche s'élève quant à lui à 300 000 par an dans le monde. (17)

Concernant les pays développés, malgré des taux de vaccination élevés, des épidémies peuvent survenir en raison :

- d'une diminution de l'immunité vaccinale au fil du temps nécessitant des rappels pour maintenir une immunité collective,
- de l'évolution antigénique de la bactérie. (18)

Selon l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), après une faible circulation de la bactérie durant la pandémie de Covid-19, plus de 25 000 cas de coqueluche ont été rapportés en Europe en 2023 et plus de 32 000 cas avaient déjà été recensés entre janvier et mars 2024. Durant les années 2023-2024, dans 17 pays européens l'incidence la plus élevée de cas de coqueluche concernait les enfants de moins d'un an tandis qu'elle concernait les adolescents de 10 à 19 ans pour 6 autres pays européens. (20)

Entre 2013 et 2021, près de 1000 cas de coqueluche ont nécessité une hospitalisation en France chez les enfants de moins d'un an dont plus de la moitié avait moins de trois mois selon le réseau RENACOQ (le réseau hospitalier de surveillance de la coqueluche). (21)

Ce nombre d'hospitalisations s'inscrit dans un contexte épidémiologique particulier. En effet, la coqueluche évolue par cycles avec un pic de recrudescence observé tous les 3 à 5 ans. Le réseau RENACOQ a ainsi identifié six pics épidémiques depuis 1997 en France. Après le dernier pic épidémique de 2017-2018, durant lequel 162 cas d'hospitalisation ont été recensés, une baisse continue a été observée, atteignant 34 cas en 2020 et seulement 4 cas chez les nourrissons de moins de 12 mois. (21)

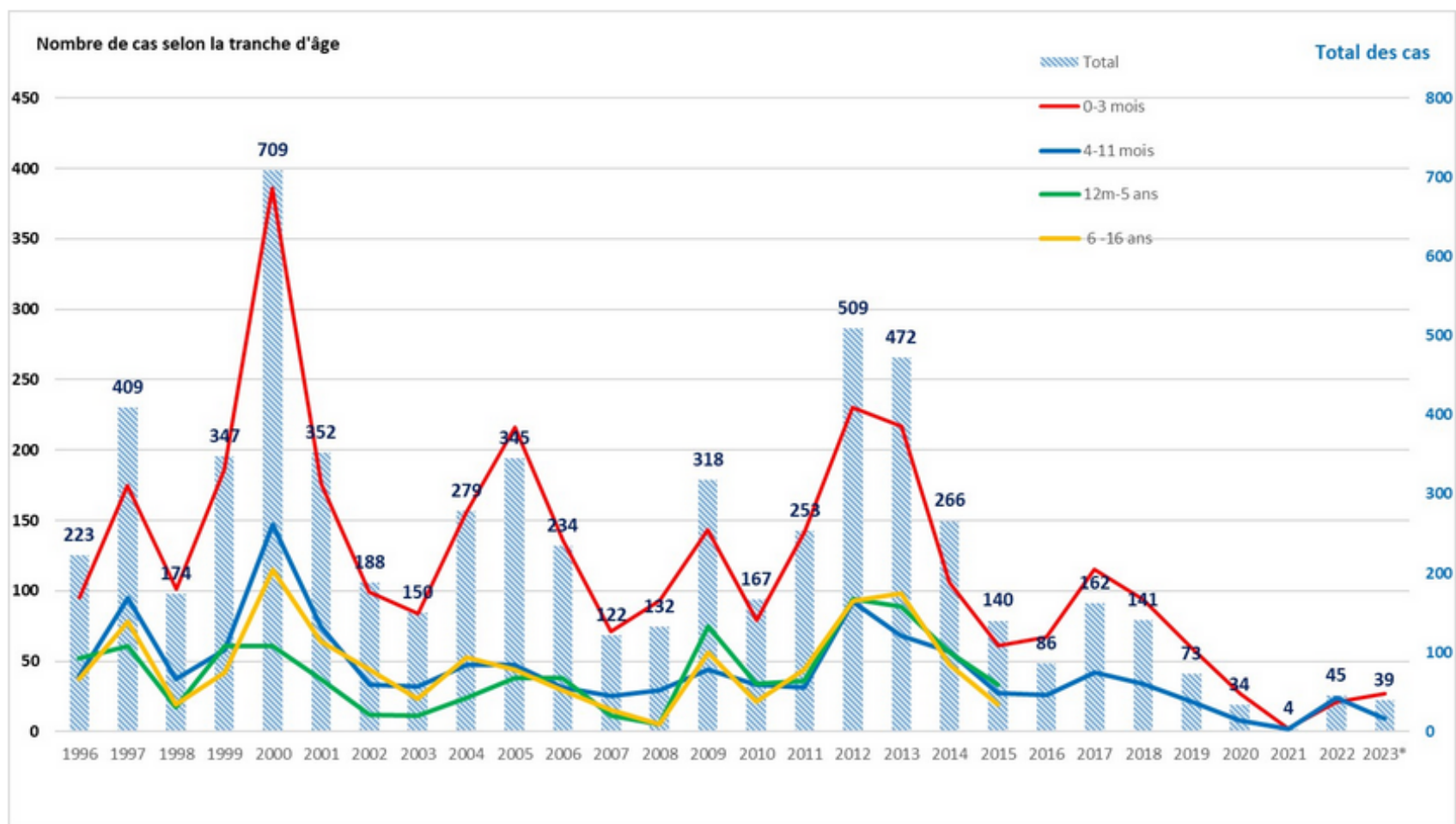


Figure 1. Nombre de cas hospitalisés de coqueluche chez l'enfant de moins de 17 ans (1996-2015) et chez les nourrissons de moins de 12 mois (2016-2023), données RENACOQ (données 2023, non consolidées)(21)

Un pic épidémique a donc été observé en 1997, en 2000, en 2005, en 2009, en 2012-2013, ainsi qu'en 2017-2018. Un pic probable pour les années 2020-2021 était donc attendu. Le retard de ce pic épidémique a sûrement été dû aux mesures sanitaires appliquées en France à la suite de l'épidémie de COVID-19 où la transmission de la coqueluche a été réduite. (21)

Depuis le premier trimestre 2024, on observe une recrudescence de cas de coqueluche en France. La multiplication du nombre de cas constatée en 2024 par rapport à 2023 indique une reprise de la circulation de la bactérie. Cette reprise de la circulation de *Bordetella pertussis* sera détaillée par la suite. (21)

D. Physiopathologie et manifestations cliniques

L'infection de l'hôte par *Bordetella pertussis* est une contamination strictement humaine se propageant par gouttelettes et aérosols lors de la toux. La durée d'incubation est comprise entre 7 et 21 jours avec une durée moyenne de 10 jours. (22)

La contamination se déroule ainsi :

- Tout d'abord, *Bordetella pertussis* colonise les cellules épithéliales ciliées des voies respiratoires grâce à des protéines de surface (l'hémagglutinine filamenteuse et la pertactine). (23,24)
- Les bactéries sécrètent alors la toxine pertussique, qui perturbe la signalisation cellulaire en augmentant l'AMP cyclique. Cela inhibe ainsi la réponse immunitaire. (23,24)
- Sous l'effet de la toxine cytotrachéale, les cils respiratoires sont détruits, entraînant une accumulation de mucus et une inflammation. (23,24)
- L'adénylate cyclase désactive quant à elle les phagocytes, favorisant ainsi la survie bactérienne. (23,24)

Après la phase d'incubation asymptomatique, les manifestations cliniques de la coqueluche se caractérisent par trois phases :

- La première phase est la phase catarrhale et dure environ deux semaines. Elle se caractérise par une rhinorrhée. On peut observer des symptômes pseudo-grippaux tels que des éternuements, une toux légère ou encore une faible fièvre. La contagiosité est maximale pendant cette phase. (25,26)
- Vient ensuite la seconde phase : la phase paroxystique durant laquelle on observe une toux persistante de plus de 7 jours. Il n'y a généralement pas de fièvre associée

mais des quintes de toux avec une reprise respiratoire difficile dont le son est comparable au chant du coq. Ce « chant du coq » est caractéristique de la coqueluche.

Des vomissements à la suite des quintes peuvent être observés. Chez les adultes et les adolescents on observe souvent une hausse de la toux nocturne. Chez les très jeunes enfants, surviennent parfois des apnées et des accès de cyanose durant les quintes. (25,26)

- Enfin, il s'agit de la phase de convalescence qui dure généralement plusieurs semaines. Les quintes de toux diminuent progressivement durant cette phase. Il reste tout de même une hyperréactivité bronchique résiduelle, pouvant se poursuivre pendant quelques semaines voire quelques mois. (25,26)

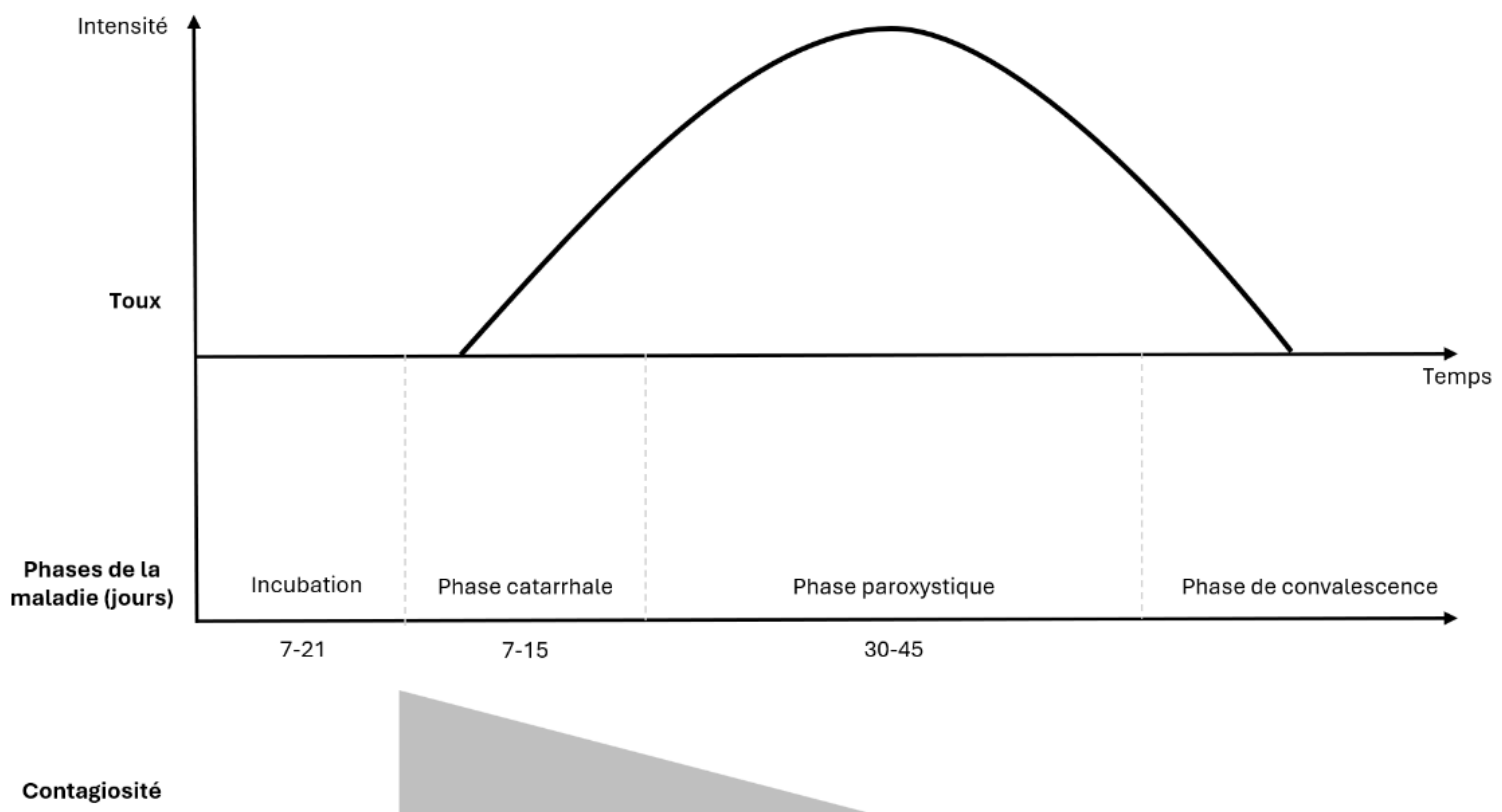


Figure 2. Schéma de synthèse de l'évolution de la coqueluche (reproduit à partir de l'item 163 du Pilly étudiant 2023-CMIT)(27)

L'infection par la coqueluche peut être mortelle chez les nourrissons. Ces derniers peuvent présenter des signes de gravité majeurs provoquant des complications.

Ces complications peuvent prendre plusieurs formes :

- La complication la plus fréquente est la broncho-pneumopathie. Elle se manifeste par des difficultés respiratoires majeures pouvant évoluer vers une détresse

respiratoire aiguë. La broncho-pneumopathie est entraînée par des surinfections broncho-pulmonaires bactériennes ou virales. (5,28,29)

- Les nourrissons peuvent également présenter des épisodes d'apnée associés parfois à une cyanose et une bradycardie. Ces manifestations peuvent apparaître de façon isolée sans toux typique exposant à un risque de malaise, d'asphyxie et de mort subite. (5,28,29)
- La coqueluche peut se compliquer de façon très rare mais extrêmement sévère par une encéphalopathie coquelucheuse. Cela se traduit par des convulsions, des troubles de la conscience, une confusion, des troubles moteurs tels que l'hémiplégie, la paraplégie, l'ataxie ou encore des troubles sensoriels comme la surdité ou la cécité. (5,22)
- Une forme fulminante de la coqueluche prend le nom de coqueluche maligne. Elle est caractérisée par une détresse respiratoire sévère, un état de choc et une défaillance multiviscérale touchant le foie, les reins et le cerveau. Elle est associée à une mortalité très élevée. (5,22)
- D'autres complications sont plus fréquentes, elles incluent l'otite moyenne aiguë chez les nourrissons atteints de la coqueluche.
Des vomissements peuvent également persister à la suite des quintes de toux, entraînant un risque de déshydratation et de dénutrition. (5,28,29)

E. Diagnostic

Le diagnostic est d'abord clinique, puis confirmé par des examens biologiques.

Le diagnostic clinique repose sur la recherche d'une infection des voies respiratoires puis une persistance de toux qui dure plus de 7 jours et se présente sous forme de quintes.

L'existence de potentiels cas de coqueluche dans l'entourage qui auraient pu être à l'origine de la contamination doit ensuite être recherchée. Cette personne doit avoir eu une toux prolongée ayant débuté 7 à 21 jours avant les premiers symptômes du cas recherché. En effet, une personne est considérée comme contagieuse durant trois semaines après l'apparition des premiers symptômes sans prise d'antibiotiques. (30)

Un diagnostic biologique sera ensuite réalisé. Il est possible de rechercher le matériel génétique de *Bordetella pertussis* par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ou plus rarement de procéder à une culture de la bactérie à partir d'un écouvillonnage ou d'une aspiration nasopharyngée. La culture, bien que spécifique, est moins sensible que la PCR et n'est réalisable que pendant les deux premières semaines de l'infection. Passé ce délai, seule une PCR spécifique pourra être

effectuée. Il faut néanmoins que les premiers symptômes n'aient pas dépassé 21 jours pour effectuer cette dernière.

En revanche, en cas de tableau clinique non spécifique (toux persistante sans éléments typiques de coqueluche), le recours à une PCR multiplex respiratoire peut être utile. Ce type de test permet la détection simultanée de multiples agents infectieux responsables d'infections respiratoires et peut ainsi orienter le diagnostic étiologique. Toutefois, selon la Haute Autorité de Santé, les tests multiplex ne doivent pas être utilisés en première intention dans la suspicion de coqueluche car leur sensibilité est inférieure à celle d'une PCR spécifique de *Bordetella pertussis*. (33) Au-delà de 21 jours après le début des symptômes, le diagnostic repose principalement sur des éléments cliniques et sur la recherche de cas secondaires. (31,32)

L'échantillon prélevé pour la PCR est conservé dans un milieu de transport à +4 °C afin de préserver l'ADN bactérien jusqu'à l'analyse. Pour garantir que seul l'ADN cible soit amplifié, on effectue une lyse chimique ou enzymatique puis une purification de l'ADN bactérien. (34) La phase d'amplification utilise une PCR en temps réel, qui cible des séquences génétiques spécifiques de *Bordetella pertussis*, telles que la séquence IS481 présente en de nombreuses copies dans son génome. Des amorces spécifiques vont alors se fixer à ces séquences, tandis qu'une sonde fluorescente émet un signal à chaque cycle d'amplification. Quarante à quarante-cinq cycles de dénaturation, hybridation et élongation sont effectués pour copier exponentiellement l'ADN cible. Une infection active est indiquée par une quantité initiale de bactérie élevée et le Ct (Cycle Threshold) atteint rapidement. (31,34,35)

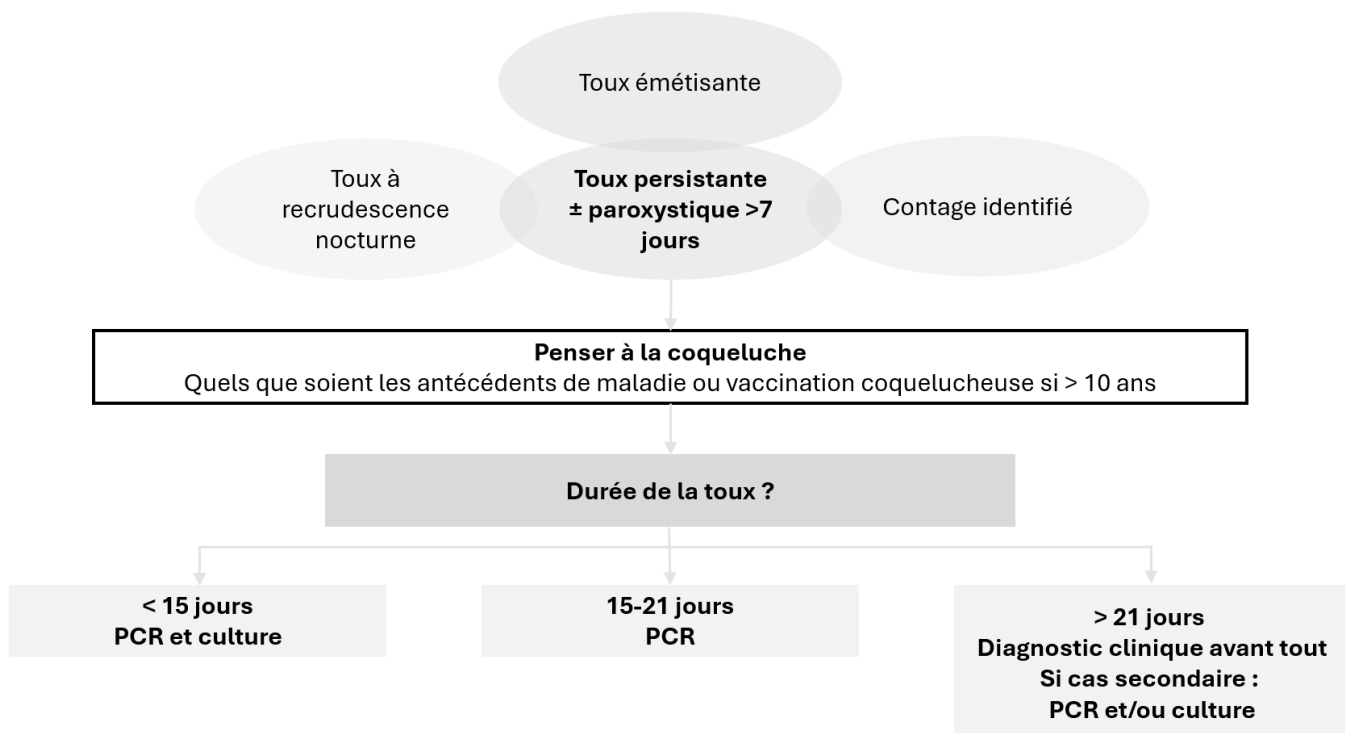


Figure 3. Orientation clinico-diagnostique devant une suspicion de coqueluche (reproduit à partir de l'item 163 du Pilly étudiant 2023-CMIT)(27)

La coqueluche ne constitue pas une maladie à déclaration obligatoire. En revanche, s'il s'agit de cas groupés (au moins deux cas) en collectivités ou bien intrafamiliaux, une déclaration devra être faite à l'Agence Régionale de Santé.

Dans le cas d'une infection nosocomiale avec au moins deux cas, il sera nécessaire d'informer le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales ou une structure équivalente en plus de l'Agence régionale de santé. (36)

F. Surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique de la coqueluche est essentielle pour pouvoir suivre l'évolution de la maladie et adapter les stratégies de prévention. Santé publique France coordonne un système de surveillance national regroupant plusieurs sources de données :

- Le réseau Sentinelles utilise des données transmises par la médecine générale et les pédiatres sur des indicateurs de santé spécifiques. Toutes ces informations permettent une estimation des taux d'incidence des maladies ainsi qu'une surveillance de leurs évolutions. Le réseau est en mesure de détecter les phénomènes épidémiques précoces et de prévoir leurs évolutions. Ces informations collectées permettent de constituer des bases de données pour la recherche. (37–39)

- SOS Médecins joue également un rôle essentiel dans la surveillance épidémiologique de Santé publique France en transmettant quotidiennement des données sur l'activité médicale. SOS médecin est présent dans toutes les régions métropolitaines de France permettant ainsi une surveillance représentative à l'échelle nationale. Ces données permettent une détection précoce des phénomènes sanitaires et donc une réponse rapide aux crises de santé publique. (37,39,40)

- Le réseau OSCOUR (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) surveille l'activité des services d'urgences hospitaliers. Il enregistre le nombre de passages aux urgences pour un diagnostic de coqueluche. Il permet de collecter des informations démographiques, administratives telles que les dates d'entrée et de sortie des urgences et médicales. (37,39)

- Le réseau RENACOQ permet quant à lui une surveillance des formes pédiatriques de coqueluches vues à l'hôpital. Il est composé de 42 établissements hospitaliers et fournit des données détaillées sur les cas hospitalisés. Depuis 2016, le réseau RENACOQ se concentre uniquement sur les nourrissons hospitalisés âgés de moins de 12 mois. Ce réseau fournit des données importantes afin d'ajuster les stratégies de prévention et de vaccination. (37,39)

- Le réseau 3Labos apporte également des données précieuses à Santé publique France pour la surveillance épidémiologique de la coqueluche. Ce réseau de trois laboratoires privés intègre des laboratoires dans toutes les régions de France métropolitaine et permet ainsi de couvrir une grande partie de l'activité de biologie réalisée hors hôpitaux. Ce réseau permet la détection et le suivi des maladies émergentes.(37,39)

Ce système de surveillance composé de plusieurs sources a permis de détecter précocement la résurgence de la coqueluche en 2024. Il permet d'offrir une vision complète de la situation épidémiologique facilitant le suivi de l'évolution de la maladie. Santé publique France peut ainsi évaluer l'impact des stratégies vaccinales et alerter les autorités sanitaires en cas de recrudescence.

G. Sensibilité aux antibiotiques et traitement

L'antibiothérapie utilisée dans le traitement de la coqueluche réduit seulement le portage de la bactérie ainsi que la période de contagiosité. En revanche, cette antibiothérapie ne modifiera que très peu l'intensité et la durée des symptômes.(33)

Le traitement antibiotique doit être initié le plus rapidement possible et durant les trois premières semaines de la phase de contagiosité suivant le début de la période catarrhale.(33)

Ce sont les macrolides qui sont préconisés en première intention. Ils appartiennent à la famille des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la synthèse protéique bactérienne en se fixant à la sous-unité 50S des ribosomes, bloquant ainsi la translocation lors de l'élongation des peptides.(41)

Chez les enfants de moins de six ans on utilisera les macrolides en suspension buvable.

Pour les nourrissons de moins de 3 mois :

- Soit la clarithromycine sera utilisée à 1 dose poids, deux fois par jour pendant 7 jours, soit 15 mg/kg/jour,
- ou bien l'azithromycine sera utilisée à 1 dose poids, une fois par jour pendant 3 jours, soit 20 mg/kg/j. (33)

En ce qui concerne les nourrissons de plus de trois mois et les enfants :

- Soit la clarithromycine sera utilisée à 1 dose poids, deux fois par jour pendant 7 jours, soit 15 mg/kg/j sans dépasser la posologie adulte de 500 mg deux fois par jour,
- ou bien l'azithromycine sera utilisée à 1 dose poids, une fois par jour pendant 3 jours, soit 20 mg/kg/j sans dépasser la posologie adulte de 500 mg une fois par jour. (39)

Si l'enfant présente une contre-indication aux macrolides, on utilisera le cotrimoxazole à 6 mg/kg/j (dose de triméthoprime) en 2 prises par jour pendant 7 jours, sans dépasser la posologie adulte de 800/160 mg, deux fois par jour. (33)

Le cotrimoxazole constitue une association fixe de deux classes d'antibiotiques distinctes. Il se compose du sulfaméthoxazole appartenant à la famille des sulfamides agissant comme inhibiteur compétitif de la synthèse de l'acide folique bactérien et du triméthoprime appartenant à la famille des diaminopyrimidines agissant comme inhibiteur de la dihydrofolate réductase bactérienne. (42)

Chez l'adulte :

- On pourra utiliser la clarithromycine à 500mg, deux fois par jour pendant 7 jours,
- ou bien l'azithromycine à 500mg par jour pendant 3 jours.
- En cas de contre-indications aux macrolides on utilisera le cotrimoxazole 800/160 mg deux fois par jour pendant 7 jours. (33)

Si le traitement antibiotique est approprié et pris correctement, une personne atteinte de la coqueluche n'est plus contagieuse entre 3 et 5 jours après le début du traitement. Sans traitement, la contagiosité persiste jusqu'à trois semaines après le début des symptômes. (33)

Concernant l'antibioprophylaxie, elle doit débuter le plus rapidement possible. Cette antibioprophylaxie consiste à administrer des antibiotiques à titre préventif pour limiter la propagation de l'infection principalement chez les personnes exposées à un cas confirmé de coqueluche. Pour les bébés de moins de onze mois non ou incomplètement vaccinés (c'est-à-dire moins deux doses), l'antibioprophylaxie doit être débutée si le contact avec le cas de coqueluche remonte à moins de 21 jours.

Pour les personnes âgées de plus de onze mois, on ne la débutera que si le contact avec le cas date de moins de 14 jours, car l'efficacité préventive de la prophylaxie devient beaucoup moins importante passé ce délai. (33)

Parmi les personnes concernées par l'antibioprophylaxie on retrouve :

- Tous les nourrissons âgés de moins de 6 mois, même s'ils sont vaccinés.
- Les nourrissons de 7 à 11 mois qui ne sont pas vaccinés ou bien dont la vaccination est encore incomplète.
- Les personnes âgées de plus de 80 ans, les personnes immunodéprimées, atteintes de pathologies respiratoires chroniques ou obèses, les femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse dont le dernier rappel coqueluche date de plus de cinq ans.
- Enfin, les enfants ainsi que les adultes dont la dernière vaccination date de plus de cinq ans et qui sont en contact avec des nourrissons ou des personnes fragiles uniquement. (33)

Les antibiotiques utilisés pour la prophylaxie sont les mêmes que pour la prise en charge des cas de coqueluche.

Depuis début 2024, une surveillance accrue des souches résistantes aux macrolides a permis au CNR d'identifier 14 échantillons résistants, soit 4,1% des isolats testés. En juillet et août 2024, 9 de ces 14 résistances ont été détectées. Le dernier cas de résistance aux macrolides détecté en France remontait à 2011. Ces nouveaux chiffres indiquent une progression de la résistance aux macrolides en France jusque-là limitée à la Chine et aux pays d'Asie du Sud-Est.(37)

Population	Antibiothérapie	Forme utilisée	Antibioprophylaxie	Durée du traitement
Nourrissons < 3 mois	Clarithromycine 15mg/kg/jour en 2 prises/j Ou Azithromycine 20mg/kg/j en 1 prise/j Ou si contre-indication : Cotrimoxazole 6mg/kg/j (dose de triméthoprine) en 2 prises/j	Suspension buvable	Même traitement que le curatif	7 jours 3 jours 7 jours
Nourrissons ≥ 3 mois et enfants	Clarithromycine 15mg/kg/jour en 2 prises/j Ou Azithromycine 20mg/kg/j en 1 prise/j Ou si contre-indication : Cotrimoxazole 6mg/kg/j (dose de triméthoprine) en 2 prises/j	Suspension buvable pour les moins de 6 ans puis comprimé	Même traitement que le curatif	7 jours 3 jours 7 jours

Adultes	Clarithromycine 500mg 2x/j Ou Azithromycine 500mg 1x/j Ou si contre- indications : Cotrimoxazole 800/160 mg 2x/j	Comprimés	Même traitement que le curatif	7 jours 3 jours 7 jours

Tableau I : Synthèse de l'antibiothérapie et de l'antibioprophylaxie utilisées en cas de coqueluche

H. Vaccins

1. Développement des vaccins contre la coqueluche, évolution des valences

Après l'isolement de *Bordetella pertussis* en 1906, les recherches visant à développer un vaccin contre la coqueluche se sont intensifiées dans les années 1920. Il a fallu attendre 1939 pour obtenir un vaccin à partir de la bactérie entière inactivée. Ces vaccins à germes entiers inactivés ont permis une réduction significative de la morbidité et de la mortalité liées à la coqueluche. Cependant, bien qu'efficace, le vaccin à germes entiers est souvent associé à des effets secondaires significatifs, notamment des réactions inflammatoires au site d'injection et dans de rares cas à des complications graves comme des convulsions. (43,44)

À la suite des préoccupations concernant la sécurité de ces vaccins à germes entiers, les vaccins acellulaires ont vu le jour au Japon en 1981. Ces derniers se composent uniquement de certains antigènes de *Bordetella pertussis*, augmentant ainsi grandement leur tolérance, tout en maintenant une efficacité comparable.

En France, c'est à partir de 1998 que les vaccins acellulaires sont introduits dans le calendrier vaccinal comme rappel. Ils seront utilisés à partir de 2001 pour la primo-vaccination. Les vaccins à germes entiers ont été totalement retirés du marché français en 2006. (43,44)

Les vaccins contre la coqueluche ont également évolué dans leur composition avec notamment l'introduction de vaccins combinés. À partir des années 1940-1950, le vaccin contre la coqueluche a été associé aux anatoxines diphtériques et tétaniques, donnant naissance au vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche à germes entiers (DTCe).

Plus récemment, la coqueluche a été intégrée à des vaccins combinés encore plus larges associant la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b pour les vaccins pentavalents. Des vaccins hexavalents sont également disponibles permettant en plus une protection contre l'hépatite B. (43,44)

2. Changements dans les recommandations au fil du temps

Plusieurs changements importants ont été apportés aux recommandations de vaccination contre la coqueluche en France au fil du temps.

La vaccination des nourrissons contre la coqueluche est devenue obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018. Elle est désormais incluse parmi les 11 vaccinations obligatoires de la petite enfance. (45,46)

La primovaccination chez le nourrisson consiste en deux injections administrées à deux mois d'intervalle, la première à l'âge de 2 mois et la seconde à 4 mois. Un rappel est ensuite effectué à 11 mois.

La primovaccination est effectuée avec des vaccins hexavalents à dose entière d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (DTCaPHibHepB) :

- Infanrix Hexa®

- Hexyon®

- Vaxelis®

Ces vaccins hexavalents DTCaPHibHepB protègent contre six maladies : la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections graves dues à *Haemophilus influenzae* de type b et contre l'hépatite B. (45,46)

L'intervalle entre la première et la deuxième dose ne doit en aucun cas être inférieur à deux mois pour garantir l'efficacité du schéma vaccinal. De la même façon, l'intervalle entre la deuxième dose et le rappel ne doit pas être inférieur à six mois.

Il s'agit désormais d'un schéma 2+1 contre un schéma 3+1 avant 2013. En effet, avant cette date, la primovaccination comportait 3 injections : à 2, 3 et 4 mois, suivies d'un rappel entre 16 et 18 mois. (45,46)

En 2013, un rappel a été ajouté à l'âge de 6 ans. Ce rappel contre la coqueluche est effectué avec un vaccin tétravalent à dose entière d'anatoxine diphtérique et d'antigène coquelucheux (DTCaP) :

- Tétravac acellulaire®

- Infanrix Tetra® (45,46)

Les vaccins effectués pour la primovaccination ainsi que le rappel des 6 ans sont à doses entières d'antigènes coquelucheux désignés par « Ca ». Cela signifie qu'ils contiennent une concentration plus élevée d'antigènes acellulaires de la coqueluche que les vaccins à dose réduite désignés quant à eux par « ca ». Cette dose entière est essentielle pour induire une réponse immunitaire robuste chez des enfants qui n'ont encore jamais été exposés à l'antigène. (45,46)

Pour les enfants entre 11 et 13 ans, il est recommandé d'effectuer un rappel diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche. Ce rappel existait déjà dans l'ancien calendrier vaccinal. On administre cette fois un vaccin à dose réduite d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaP) si le rappel à 6 ans a été effectué :

- Repevax®

- BoostrixTetra®

Cette dose réduite d'antigènes contient une concentration moindre d'antigènes acellulaires et permet de maintenir une protection correcte en réduisant les effets secondaires. Elle est recommandée pour les rappels chez les personnes ayant déjà été sensibilisées à l'antigène coquelucheux.

En revanche, si aucun rappel n'a été fait à 6 ans, on administre un vaccin à dose entière d'antigènes coquelucheux :

- Tétravac acellulaire®

- Infanrix Tetra® (45,46)

Chez les adultes âgés de 25 ans, un rappel a été introduit en 2013. On recommande le vaccin tétravalent à doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaP) :

- Repevax®

- BoostrixTetra®

Si une vaccination a été reçue dans les 5 années précédant les 25 ans, il n'est pas nécessaire d'effectuer ce rappel.

Pour les personnes âgées de plus de 25 ans non vaccinées, il est possible d'effectuer un rattrapage jusqu'à l'âge de 39 ans révolus. (45,46)

Un rappel dTcaP est ensuite recommandé tous les 20 ans, soit à 45 ans puis 65 ans. À partir de 65 ans, un rappel est recommandé tous les 10 ans. (45,46)

En France, les vaccins anticoquelucheux sont acellulaires et contiennent un ou plusieurs antigènes purifiés de *Bordetella pertussis*. Ces vaccins sont adsorbés sur des sels d'aluminium. Ces antigènes ont été sélectionnés pour leur immunogénicité et leur rôle protecteur. (45)

On retrouve cinq antigènes, en quantité variable selon les vaccins :

- La toxine pertussique (PTX) : C'est une protéine de virulence majeure, ciblée par tous les vaccins acellulaires en France. Elle joue un rôle clé dans la pathogénicité de la bactérie. (45)
- L'hémagglutinine filamenteuse (FHA) : Il s'agit d'une adhésine permettant à la bactérie de se fixer sur l'épithélium respiratoire. Elle est également présente dans tous les vaccins anticoquelucheux disponibles en France. (45)
- La pertactine (PRN) : Il s'agit d'une protéine de surface impliquée dans l'adhésion bactérienne. (45)
- Les *fimbriae* de type 2 et de type 3 (Fim2 et Fim3) : Ces agglutinogènes sont des protéines de surface formant des structures filamenteuses qui participent à l'adhésion et à la colonisation. (45)

	Infanrix Tetra® Infanrix Quinta® Infanrix Hexa®	Tetravac acellulaire® Pentavac® Hexyon®	Vaxelis®	Repevax®	Boostrixtetra®
Toxine pertussique	25 µg	25 µg	20 µg	2,5 µg	8 µg
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)	25 µg	25 µg	20 µg	5 µg	8 µg
Protéine de membrane externe 69 kd ou Pertactine (PRN)	8 µg		5 µg	3 µg	2,5 µg
FIM (agglutinogènes)			10 µg	5 µg	

Tableau II : Compositions des vaccins anticoquelucheux acellulaires disponibles en France (45)

Depuis 2015, la vaccination contre la coqueluche est recommandée pour certains professionnels :

- Le personnel soignant des Ehpad, ainsi que le personnel des maternités, des services de néonatalogie et de pédiatrie en contact étroit avec des enfants de moins de 6 mois.
- Les étudiants des filières médicales et paramédicales.
- Les professionnels de la petite enfance dont les assistants maternels ainsi que les personnes réalisant du baby-sitting. (46)

Un rappel avec un vaccin dTcaP est requis si le dernier date de plus de 5 ans. Un rappel systématique avec la valence coqueluche sera à effectuer aux âges de 25, 45 et 65 ans. (46)

À la suite d'une recrudescence des cas de coqueluche, le 22 juillet 2024, la Haute Autorité de Santé a recommandé que toutes les personnes en contact proche avec un enfant de moins de 6 mois dans le cadre professionnel ou familial reçoive un rappel du vaccin contre la coqueluche si ce dernier date de plus de 5 ans. (46)

Âge/Situation	Schéma vaccinal recommandé	Spécialités vaccinales disponibles	Remarques spécifiques
Nourrisson	1 ^{ère} dose à 2 mois 2 ^{ème} dose à 4 mois Rappel à 11 mois	Infanrix Hexa ® Hexyon ® Vaxelis ®	Vaccins hexavalents (DTCaPHibHepB)
6 ans	Rappel à 6 ans	Tétravac acellulaire ® Infanrix Tetra ®	Vaccin tétravalent (DTCaP)
11-13 ans	Rappel entre 11 et 13 ans	Repevax ® Boostrixtetra ®	Vaccin tétravalent à dose réduite d'antigène coquelucheux (dTcaP)
Jeune adulte	Rappel à 25 ans	Repevax ® Boostrixtetra ®	Vaccin tétravalent à dose réduite d'antigène coquelucheux (dTcaP)
Adulte	Rappel à 45 ans et 65 ans	Repevax ® Boostrixtetra ®	Puis tous les 10 ans à partir de 65 ans
Professionnels exposés	dTcaP si le dernier rappel date de plus 5 ans	Repevax ® Boostrixtetra ®	

Tableau III : Résumé du schéma vaccinal contre la coqueluche

III. Prévention de la coqueluche chez le nouveau-né et le nourrisson

A. Actualité épidémiologique

L'année 2024 a été marquée par une recrudescence majeure de la coqueluche en France, témoignant du retour épidémique de *Bordetella pertussis* sur l'ensemble du territoire. Cela a marqué un nouveau cycle épidémique après une faible circulation liée à la pandémie de COVID-19. Cette épidémie est considérée comme la plus importante depuis au moins 25 ans. (47)

En 2024, l'incidence des cas de coqueluche confirmés en médecine de ville a fortement augmenté. Elle a atteint 162 612 cas selon le réseau Sentinelles. (48)

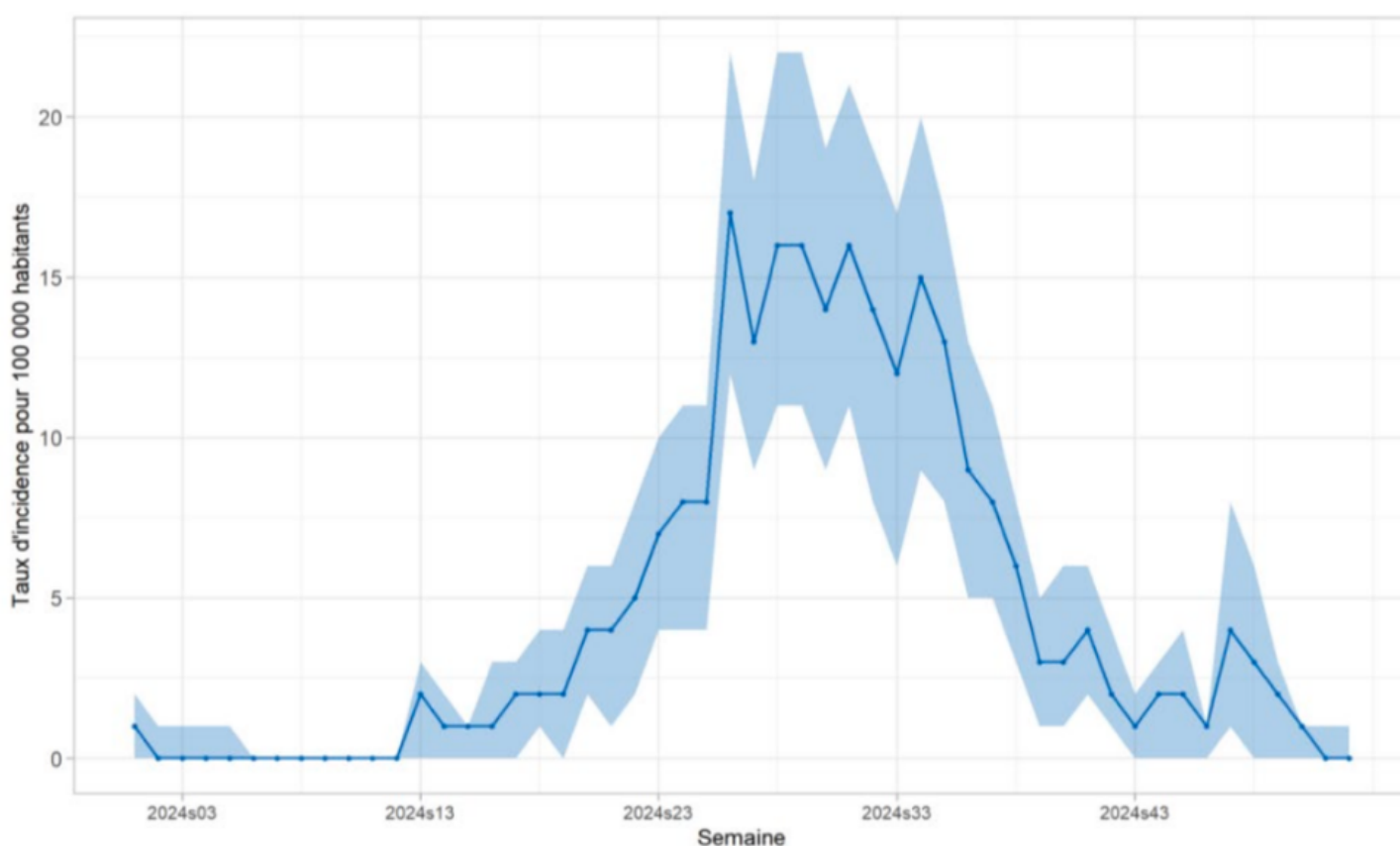


Figure 4. Taux d'incidence hebdomadaire des cas de coqueluche vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine en 2024 (semaines 01 à 52), et intervalles de confiance à 95%. (48)

Au cours de l'année 2024, 9 817 actes SOS Médecins ont été réalisés pour la coqueluche. Le nombre de consultations concernant la coqueluche a été multiplié par 75 entre la dixième et la vingt-sixième semaine, passant de 6 consultations à 451 consultations. Ce nombre de consultations est resté très élevé jusqu'à la trente-cinquième semaine, avant de diminuer progressivement. (48)

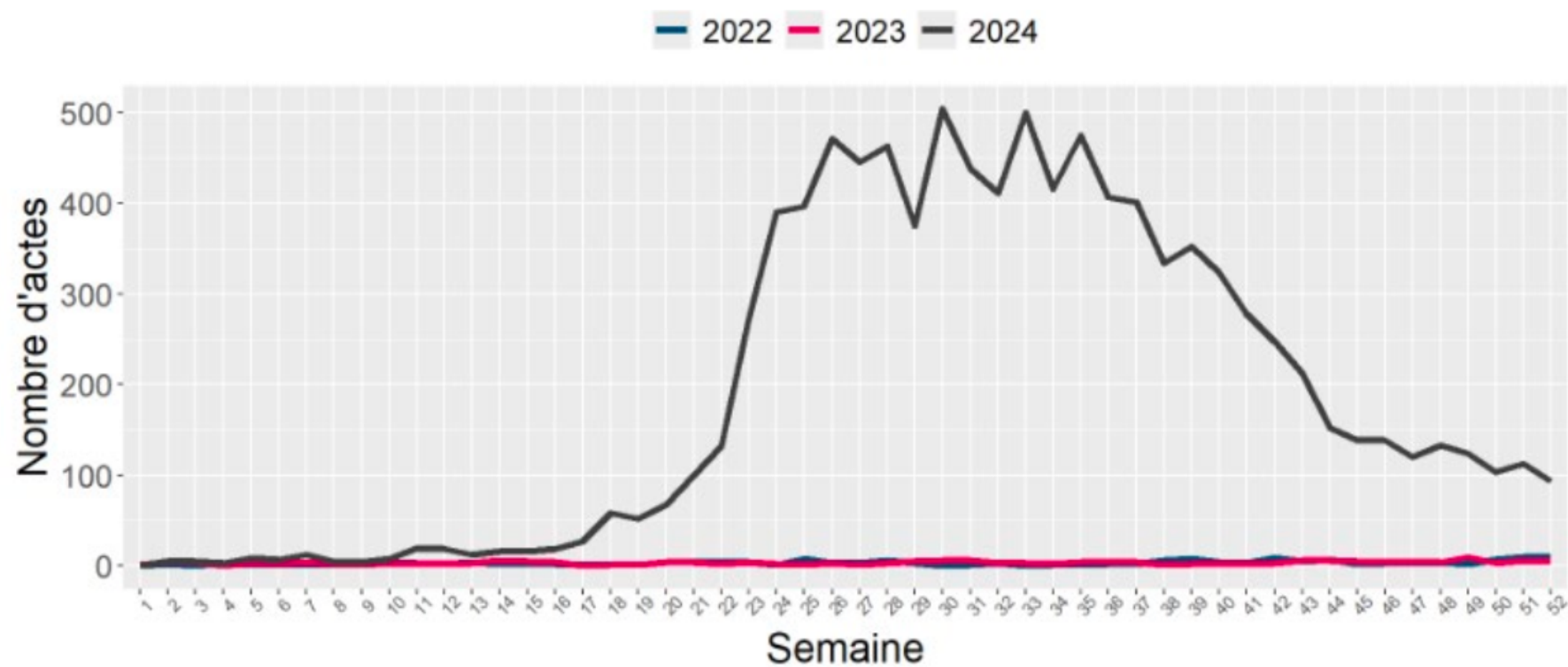


Figure 5. Nombre hebdomadaire d'actes SOS Médecins pour "coqueluche", tous âges, en France, du 1er janvier 2022 (semaine S01) au 31 décembre 2024. (48)

La diminution du nombre d’actes SOS Médecins pour « coqueluche » à partir de la semaine 36 de l’année 2024 concernait toutes les tranches d’âge confondues comme indiqué dans le graphique suivant. (48)

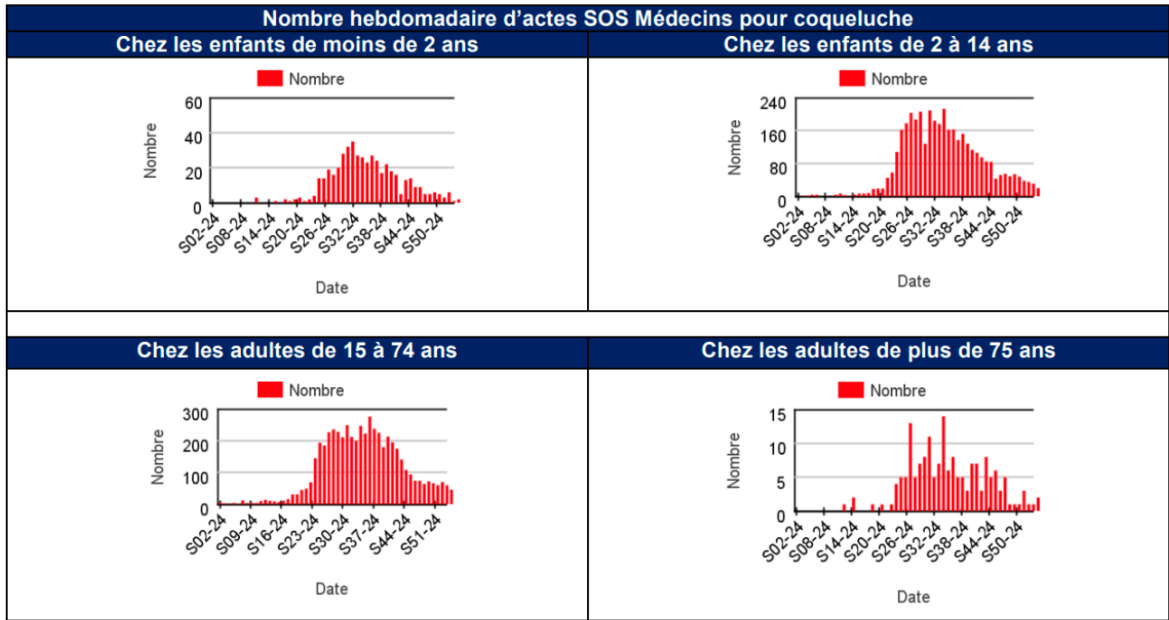


Figure 6. Nombre hebdomadaire d'actes SOS Médecin pour "coqueluche", par tranches d'âge, en France, de la semaine 01-2024 à la semaine 52-2024 (48)

En 2024, la surveillance des passages aux urgences par le réseau OSCOUR a identifié 7 012 consultations associées à la coqueluche, tous âges confondus.

Ce nombre de passages aux urgences a présenté une progression continue durant les premières semaines de l’année. Cette tendance s’est poursuivie jusqu’à la trente-troisième semaine, période au cours de laquelle les passages aux urgences ont atteint un niveau exceptionnellement élevé, particulièrement entre la semaine 23 et la semaine 38. À partir de la mi-août, une réduction graduelle du nombre de passages aux urgences pour « coqueluche » a été constatée. Comparativement aux cycles épidémiques antérieurs, notamment ceux de 2017 et 2018, les valeurs enregistrées en 2024 demeurent sensiblement supérieures, illustrant l’ampleur inhabituelle de cette recrudescence. (48)

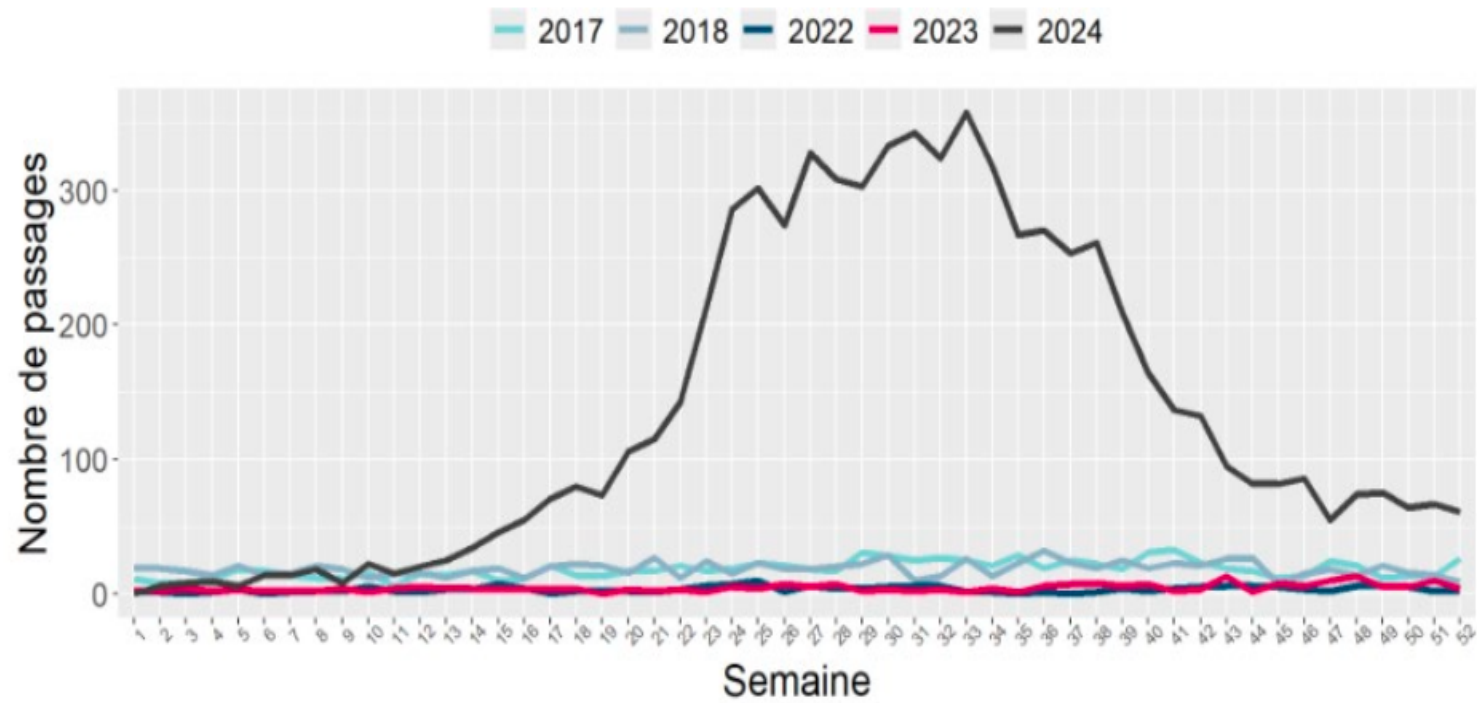


Figure 7. Nombre hebdomadaire de passages aux urgences, pour coqueluche, de la semaine 01 à 52 pour les années 2017, 2018, 2022, 2023, 2024 2024. (48)

Toutes les classes d'âges étaient concernées par la hausse de passages hebdomadaires aux urgences pour coqueluche au premier trimestre comme en témoignent les graphiques suivants.
(48)

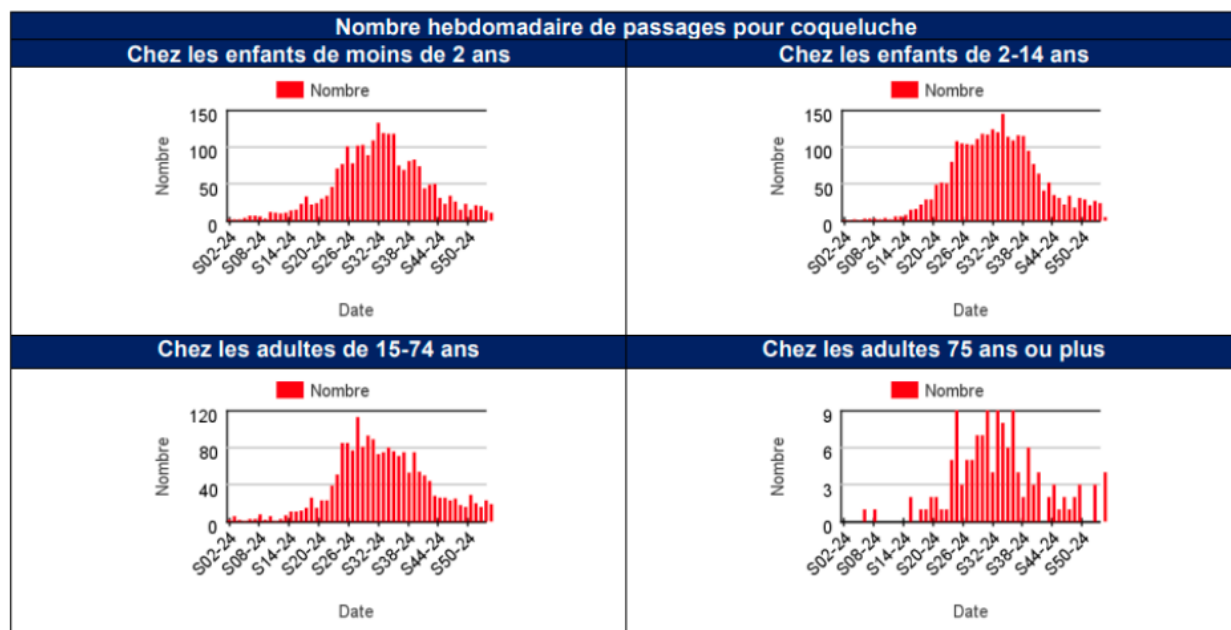


Figure 8. Nombre hebdomadaire de passages aux urgences, pour coqueluche, par tranches d'âge, de la semaine 01-2024 à la semaine 52-2024, France, données OSCOUR® (48)

En 2024, 1 471 hospitalisations ont été recensées à la suite d'un passage aux urgences pour coqueluche. Leur nombre a connu une progression régulière depuis le début de l'année 2024, traduisant une intensification progressive de l'activité hospitalière jusqu'à la trente-troisième semaine. (48)

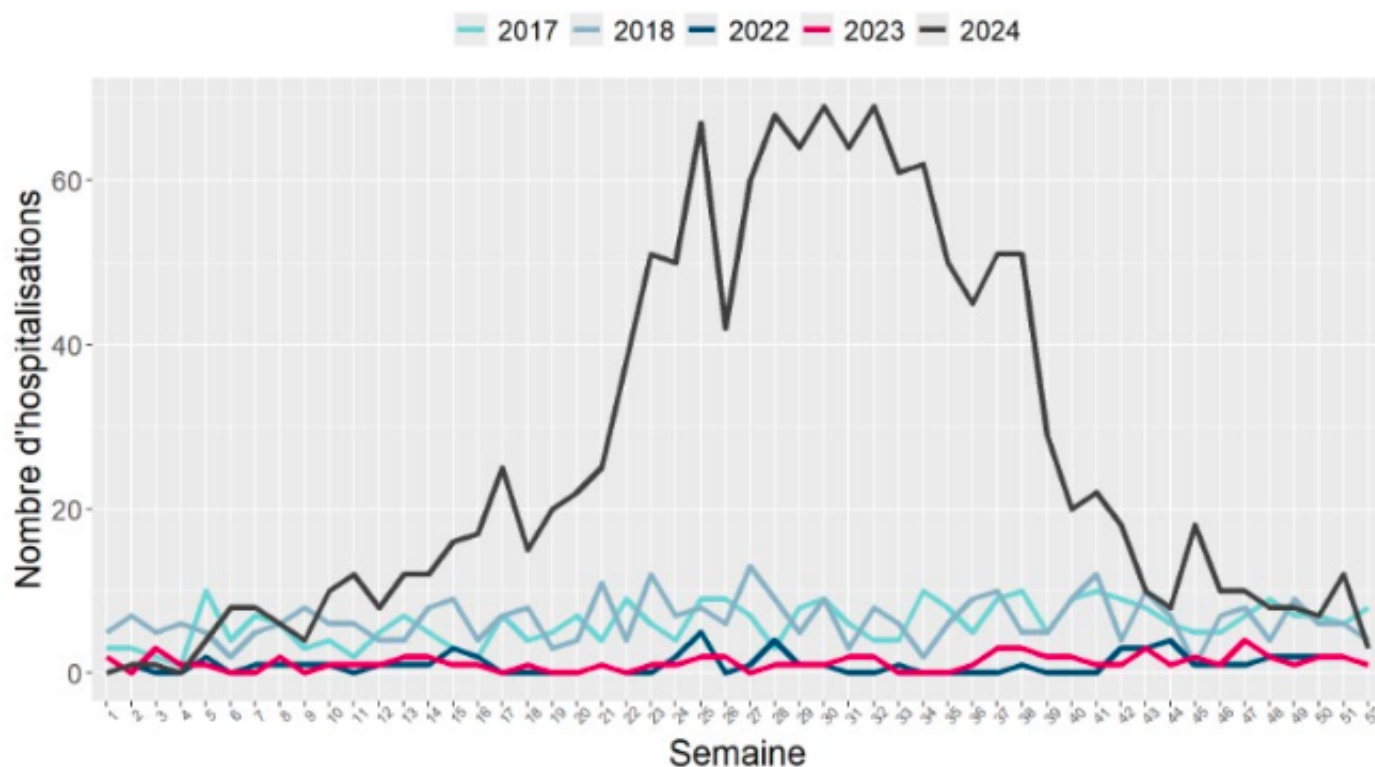


Figure 9. Nombre hebdomadaire d'hospitalisations après passage aux urgences, pour coqueluche, tous âges, des années 2017, 2018, 2022, 2023 et 2024 (semaine S01 à S52), données OSCOUR®.(48)

Les nourrissons sont particulièrement touchés. En effet, 500 enfants de moins de 12 mois ont été hospitalisés en 2024, dont 74% d'entre eux étaient âgés de moins de 6 mois selon le réseau RENACQ. (48)

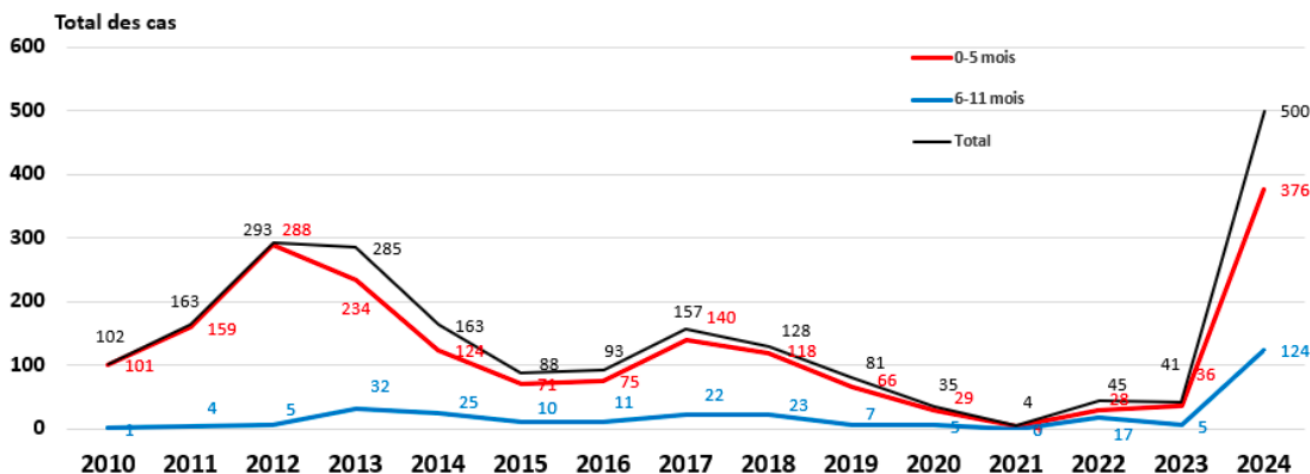
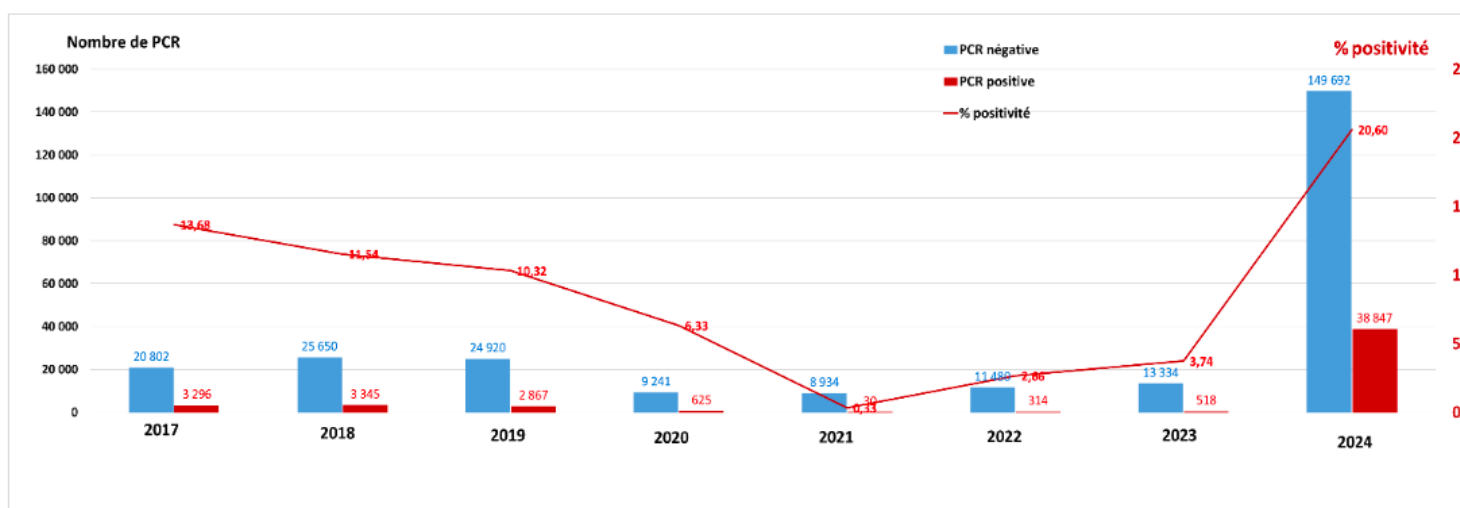


Figure 10. Nombre total de cas de coqueluche chez les nourrissons hospitalisés de moins de 12 mois, rapportés à santé publique France, par année, de 2010 à 2024, en France hexagonale (données RENACQ). (48)

En 2024, le réseau 3Labos a observé une hausse exceptionnelle du recours aux tests PCR de dépistage de la coqueluche, bien supérieure à celle des années précédentes. Au total, 188 539 tests PCR ont été effectués, dont 38 847 se sont révélés positifs. Cela correspond à un taux de positivité de 20,6% contre 3,7% en 2023. (48)



Source : 3Labos

Figure 11. Taux de positivité et nombre de tests PCR positifs et négatifs pour coqueluche par année de 2017 à 2024 en France. (48)

En 2024, un total de 46 décès à la suite d'une infection par *Bordetella pertussis* a été recensé selon les données issues de la certification électronique des décès. Cela comprenait 24 enfants dont 21 étaient âgés de moins d'un an. Il y avait 22 adultes dont 3 étaient âgés de 50 à 64 ans, 4 étaient âgés de 70 et 75 ans, 11 étaient âgés de 80 et 89 ans et 4 avaient plus de 95 ans. Pour aucun de ces adultes, excepté deux, la coqueluche n'a pas été reconnue comme première cause brute de décès. Elle était classée comme deuxième ou troisième cause brute.

Le plus grand nombre de décès mentionnant la coqueluche a été rapporté au mois de juillet 2024 quelle que soit la tranche d'âge concernée. (48)

Plusieurs facteurs expliquent la résurgence de la coqueluche en France en 2024 malgré la vaccination obligatoire depuis 2018 :

- Tout d'abord, une diminution de l'immunité vaccinale est observée au cours du temps. La protection induite par le vaccin anticoquelucheux s'affaiblit après 5 à 10 ans. (50) Ainsi, les personnes non à jour de leurs rappels vaccinaux peuvent devenir des porteurs peu symptomatiques de la coqueluche et contribuer à la transmission aux nourrissons dont le schéma vaccinal n'est pas encore terminé.
- La couverture vaccinale est parfois encore incomplète pour certains et connaît des retards dans les rappels chez les enfants de 6 ans et les adolescents mais également chez les femmes enceintes chez qui la vaccination est recommandée mais non obligatoire. Cela contribue à la poursuite de la circulation de *Bordetella pertussis*.
- Depuis plusieurs années, nous assistons à une évolution génétique des souches circulantes de *Bordetella pertussis* indiquant une augmentation des variants déficients en pertactine. Valérie Bouchez *et al.* dans leur étude publiée en septembre 2021 ont étudié l'évolution des sérotypes et l'expression des antigènes vaccinaux chez *Bordetella pertussis* de 1996 à 2018. Les isolats ont été collectés via une surveillance hospitalière de cas pédiatriques de coqueluche. La production de PT, FHA et PRN a été analysée par Western blot et la production de *fimbriae* par sérotypage. La proportion d'isolats de *Bordetella pertussis* déficients en PRN n'a fait qu'augmenter passant de 0% en 2003 à 48,4% en 2018. Les isolats exprimant FIM2 ont émergé à partir de 2011 au détriment de FIM3. (51) La perte d'expression de la pertactine, un antigène vaccinal appelle à la surveillance de l'efficacité vaccinale ces prochaines années.
- Le génome entier de 67 isolats de *Bordetella pertussis* a été analysé par séquençage en 2024. Le responsable de l'unité Biodiversité et épidémiologie des bactéries pathogènes et du Centre national de référence de la Coqueluche et autres bordetelloses a indiqué que 66 isolats produisaient la pertactine et 56 isolats produisaient l'adhésine FIM2. Ces deux antigènes étaient très rarement isolés avant l'épidémie de COVID-19. La prédominance de ces protéines qui correspondent à

des facteurs de virulence de la bactérie pourrait expliquer la forte circulation de *Bordetella pertussis* durant l'épidémie de coqueluche de 2024. (52)

- Enfin, la coqueluche suit une évolution épidémique cyclique naturelle. En effet, un cycle de recrudescence apparaît tous les 3 à 5 ans. Les mesures sanitaires à la suite de la COVID-19 ont entraîné une réduction de la circulation du pathogène et donc un retard du pic épidémique attendu. A la suite de la levée des mesures barrières la circulation de *Bordetella pertussis* a repris et un nouveau pic épidémique s'est produit en 2024. (53)

B. Prévention vaccinale

1. Vaccination des femmes enceintes

a) Recommandations en vigueur en France

La vaccination contre la coqueluche est initiée à partir des deux mois du nourrisson mais ne devient protectrice qu'à partir de ses trois mois. Il apparaît donc primordial de mettre en place une vaccination prénatale afin de protéger le nourrisson durant cette période particulièrement à risque.

En France, la vaccination contre la coqueluche est recommandée pour toutes les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse. L'objectif principal de la vaccination est de protéger le nouveau-né contre la coqueluche pendant ses premiers mois de vie avant qu'il ne reçoive sa propre vaccination. (54,55)

La période privilégiée pour la vaccination se trouve entre la 20^{ème} et la 36^{ème} semaines d'aménorrhée afin d'augmenter le transfert actif transplacentaire des anticorps maternels et assurer une protection optimale du nouveau-né et du jeune nourrisson jusqu'à l'obtention d'une protection vaccinale individuelle. En revanche, la vaccination doit être réalisée au moins un mois avant l'accouchement pour que les anticorps aient eu le temps d'être produits par la mère. (54)

Cette vaccination doit être effectuée à chaque grossesse, même si la femme a été vaccinée avant sa grossesse. En effet, la quantité d'anticorps produite après la vaccination diminue rapidement et n'est pas suffisante pour protéger le nouveau-né si cette dernière a été réalisée avant la grossesse. (39)

En cas de non-vaccination pendant la grossesse, il est recommandé de vacciner la mère en postpartum immédiat, avant la sortie de la maternité. (39)

C'est avec un vaccin tétravalent à dose réduite d'antigène (dTcaP) que les femmes enceintes sont vaccinées. On retrouve en France deux vaccins ayant obtenu une AMM pour une administration chez la femme enceinte :

- Repevax®
- Boostrixtetra® (39)

Ce vaccin contre la coqueluche peut être administré de façon concomitante avec le vaccin de la grippe saisonnière ainsi que celui de la COVID-19. (39)

À la suite du contexte de recrudescence de la coqueluche, la HAS a renforcé les recommandations vaccinales afin de protéger au mieux les nouveau-nés. En plus de la vaccination de la mère, elle recommande à toutes les personnes susceptibles d'être en contact rapproché avec le nourrisson de moins de 6 mois d'effectuer un rappel vaccinal si la dernière injection contre la coqueluche reçue date de plus de 5 ans. Dans la stratégie cocooning, il en était déjà question. En revanche, la dose de rappel était préconisée si la dernière injection du proche datait de plus de 10 ans. (55)

Concernant la prise en charge, si la vaccination est effectuée avant le 6^{ème} mois de grossesse, elle sera prise en charge à 65% par l'Assurance maladie sur ordonnance médicale. La part restante à charge peut être prise en charge par les complémentaires santé.

À partir du 6^{ème} mois de grossesse, ce vaccin est totalement pris en charge par l'assurance maladie au titre de l'assurance maternité. Les PMI ainsi que les centres de vaccination peuvent également réaliser gratuitement cette vaccination contre la coqueluche. (39)

Depuis l'élargissement des compétences des pharmaciens en août 2023, ces derniers sont autorisés à prescrire et administrer les vaccins du calendrier vaccinal. Les pharmaciens peuvent désormais vacciner la femme enceinte contre la coqueluche sans prescription médicale préalable. (56)

La facturation de la vaccination à l'officine suit différentes étapes :

- Si la patiente se présente avec une ordonnance médicale, le pharmacien facture séparément le vaccin et l'acte d'injection avec le code « RVA » (Rappel vaccination adulte).

Le pharmacien doit indiquer le code prescripteur présent sur l'ordonnance et s'identifier comme exécutant dans la facture qui sera télétransmise.

L'acte vaccinal est facturé 7,50 € en métropole et remboursé à 70% par la Sécurité sociale. La prise en charge est de 100% à partir du 6^{ème} mois de grossesse.

- Si la patiente ne présente pas d'ordonnance médicale, le pharmacien vérifie d'abord l'éligibilité de la patiente selon le calendrier vaccinal.

Un bon de prise en charge est disponible sur AmeliPro. Il doit être complété pour servir de prescription.

La facturation inclut cette fois ci le vaccin ainsi que l'injection avec le code «RVA». L'acte vaccinal est facturé 9,60 € en métropole. Il est totalement pris en charge par la Sécurité sociale à partir du 6^{ème} mois de grossesse.

(56)

Les pharmaciens peuvent donc jouer un rôle actif dans la stratégie de prévention de la coqueluche chez les nouveau-nés en vaccinant les femmes enceintes.

b) Analyse des directives des organisations de santé - Comparaison des recommandations internationales

Les différentes organisations de santé peuvent présenter quelques divergences sur le moment pendant lequel la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte doit être effectuée. Le but principal reste néanmoins de réduire le risque de coqueluche grave chez le nourrisson grâce à la vaccination.

Selon l'OMS, la vaccination des femmes enceintes est considérée comme la stratégie complémentaire la plus efficace pour protéger les nouveau-nés encore trop jeunes pour être vaccinés. Elle semble d'ailleurs surpasser la stratégie du cocooning en termes d'efficacité. L'OMS suggère que tous les programmes nationaux de santé intègrent la vaccination des femmes enceintes avec une dose de vaccin dTca dans leur stratégie globale. L'OMS indique que cette vaccination doit avoir lieu au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse idéalement 15 jours avant l'accouchement. Cette recommandation vise à compléter le programme de vaccination systématique des nourrissons. (57)

L'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) préconise que la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte soit effectuée de préférence au cours du troisième trimestre de grossesse et plus précisément entre la 27^{ème} et la 36^{ème} semaine. Cela doit être effectué indépendamment de l'intervalle par rapport aux vaccinations antérieures. (58)

Selon le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), la vaccination contre la coqueluche est recommandée pour toutes les femmes entre la 27^{ème} et la 36^{ème} semaines de chaque grossesse. La vaccination dTca pendant la grossesse offre aux nourrissons la meilleure protection avant qu'il ne puisse recevoir ses propres vaccins. D'après le CDC, lorsque la vaccination est effectuée pendant le troisième trimestre de grossesse, elle prévient plus de trois cas sur quatre de coqueluche chez les nourrissons de moins de deux mois. (59,60)

La FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'obstétrique) recommande également la vaccination dTcaP à chaque grossesse. Selon elle, le moment idéal pour la vaccination se situe entre la 27^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée. (39)

Sur le plan international, la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte est donc recommandée afin de prévenir le risque d'infection par *Bordetella pertussis* chez le nourrisson. Les recommandations sur le moment optimal pour la vaccination varient entre la 13^{ème} et la 38^{ème} semaine d'aménorrhée entre les différents pays. Nombreux sont les pays ayant adopté cette stratégie depuis plusieurs années déjà. Cela montre une progression dans l'adoption de cette pratique au niveau mondial. (39)

Pays	Vaccin	Période recommandée (SA)																									
		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
Suisse	Vaccin quadrivalent*	2017																									
Canada	Boostrix trivalent	2018																									
Royaume-Uni	Dtap IPV*					2016														2012							
Irlande	Vaccin hexavalent**							2016												2012							
Nouvelle-Zelande	Vaccin trivalent (Tdap)							2020												2017							
La Mayotte (France)	Boostrix tetra Repevax																			2018							
Australie	Vaccin trivalent (Tdap)																			2017							
Argentine	Vaccin trivalent (Tdap)																			2012							
Mexique	Vaccin trivalent (Tdap)																			2013							
Brésil	Vaccin trivalent (Tdap)																			2014							
Belgique	Vaccin trivalent (Tdap)																			2020							
Etats-Unis	Vaccins trivalents																			2019							
Espagne	Boostrix***																			2015							
République tchèque	Vaccin trivalent (Tdap)																			2015							
Colombie	Vaccin trivalent (Tdap)																			2014							

* Vaccin quadrivalent (diphtérie, tétanos, coqueluche et polio).

** Vaccin hexavalent (tétanos, diphtérie, coqueluche, Hib, polio et hépatites B).

*** Boostrix trivalent (diphtérie, tétanos et coqueluche) ; Boostrix tétravalent (diphtérie, tétanos, coqueluche et polio).

Tableau IV : Période vaccinale au cours de la grossesse recommandée par pays (en semaines d'aménorrhée) et l'année de la recommandation. (39)

Certains pays tels que le Royaume-Uni, l'Irlande ou encore la Nouvelle-Zélande ont élargi la période recommandée pour la vaccination. L'évolution de ces recommandations au cours du temps reflète une prise de conscience accrue des bénéfices de la vaccination pendant la grossesse. (39)

Selon les pays, plusieurs types de vaccins sont administrés pendant la grossesse. La Suisse et le Royaume-Uni ont choisi de vacciner avec des vaccins tétravalents contenant des antigènes contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche ainsi que la poliomyélite. La plupart des autres pays vaccinant la femme enceinte contre la coqueluche réalisent quant à eux leur vaccination avec un vaccin trivalent. C'est le cas des États-Unis, du Canada, de plusieurs pays d'Amérique du Sud, de l'Australie notamment. (39)

Ce tableau met en évidence une harmonisation progressive des pratiques vaccinales chez les femmes enceintes à l'échelle internationale tout en respectant les spécificités locales. Les différences dans les périodes recommandées ou le type de vaccin utilisé reflètent des choix stratégiques adaptés aux contextes épidémiologiques nationaux. (39)

c) *Mécanismes de protection néonatales*

La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte repose sur des mécanismes immunologiques qui permettent de protéger efficacement le nouveau-né pendant ses premières semaines de vie.

Lorsque la femme enceinte reçoit le vaccin dTcaP, son système immunitaire produit alors des anticorps spécifiques contre *Bordetella pertussis*. (39)

Par la suite, un passage des anticorps maternels à travers le placenta se produit. Ce sont les immunoglobulines G produites par la mère qui traversent activement le placenta grâce aux récepteurs spécifiques FcRN situés sur les cellules trophoblastiques de ce dernier.

La densité et l'activité de ces récepteurs augmentent progressivement au cours de la grossesse, atteignant un pic au troisième trimestre. On obtient donc une protection néonatale passive immédiate. Le nouveau-né possède un niveau élevé d'anticorps IgG spécifiques contre la coqueluche grâce au transfert maternel. Le nouveau-né est alors capable de neutraliser les toxines produites par *Bordetella pertussis*, empêchant ainsi la bactérie de se fixer sur ses cellules respiratoires. (39)

Cette protection immédiate réduit le risque de formes graves et d'hospitalisation dues à la coqueluche avant que le nouveau-né puisse recevoir ses premières doses de vaccin à l'âge de deux mois. La quantité d'anticorps maternels diminue progressivement plusieurs semaines après la naissance. (39,61) En vaccinant la mère, on réduit également la probabilité qu'elle contracte et transmette la coqueluche à son nouveau-né, cette dernière restant la première source d'infection. (39)

Bien que les anticorps maternels soient protecteurs pour le nouveau-né, ils ne l'empêcheront pas ultérieurement de développer sa propre immunité active grâce à la vaccination reçue à ses deux mois. (39)

d) *Importance de la période de vaccination*

La HAS, dans son rapport concernant la recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte, a évalué la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination. Elle s'est appuyée sur huit études publiées entre 2014 et 2021. Elle indique que les études actuelles sur l'immunogénicité et l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche à différents stades de la grossesse ne fournissent pas de conclusions définitives quant à un moment idéal pour l'administration du vaccin. Les données disponibles ne permettent pas d'identifier une période spécifique de la grossesse qui serait optimale pour la vaccination. (39)

Selon les experts du groupe de travail pour les propositions de recommandations de la HAS, le vaccin contre la coqueluche peut être administré à n'importe quel moment de la grossesse en privilégiant de préférence une vaccination entre la 18^{ème} et la 36^{ème} SA. L'objectif étant que la femme enceinte se fasse vacciner pendant sa grossesse avec cette grande fenêtre vaccinale. (39)

En revanche, la mère doit se faire vacciner lors de chaque grossesse. En effet, les anticorps qu'elle a produits vont diminuer rapidement. Il est donc nécessaire de renouveler le vaccin pour assurer une protection optimale au nourrisson suivant. (62)

e) *Études cliniques et données sur l'efficacité des vaccins pendant la grossesse*

De nombreux pays vaccinaient déjà depuis plusieurs années les femmes enceintes contre la coqueluche. Plusieurs études concernant la vaccination contre cette dernière ont été publiées.

Wanlapakorn *et al.*, dans leur essai randomisé publié en 2018 ont évalué la concentration d'IgG contre la toxine pertussique (anti-PT), l'hémagglutinine filamenteuse (anti-FHA) et la pertactine (anti-PRN) dans le sang maternel ainsi que le sang du cordon ombilical obtenus à l'accouchement. (63) Dans cette étude, 370 femmes ont reçu un vaccin Boostrix® entre la 26^{ème} et la 36^{ème} SA en Thaïlande. Cette vaccination au moins huit semaines avant l'accouchement a entraîné des taux élevés d'anticorps contre tous les antigènes de *Bordetella pertussis* étudiés. Cela fournit la preuve d'un transfert d'anticorps pendant la grossesse aux nouveau-nés. (63)

En Angleterre, en octobre 2012, pour faire face à une épidémie de coqueluche, un programme de vaccination pour les femmes enceintes a été mis en place. Amirthalingam *et al.* ont réalisé une analyse des cas confirmés en laboratoires et des hospitalisations pour cause de coqueluche chez les nourrissons entre le 1^{er} janvier 2008 et le 30 septembre 2013. Ils se sont basés sur des données soumises à *Public Health England* afin d'étudier l'effet du programme de vaccination. Pour cela, ils ont calculé l'efficacité du vaccin en comparant le statut vaccinal des mères parmi les cas confirmés avec les estimations de la couverture vaccinale pour la population nationale de femmes enceintes. En comparant les 9 premiers mois de 2013 avec la même période de 2012, ils ont pu observer une forte baisse des cas confirmés ainsi que du nombre d'hospitalisations :

- En 2012, 328 cas avaient été recensés, contre 72 cas en 2013.
- Concernant le nombre d'hospitalisations des nourrissons de moins de 3 mois, il y en avait 440 en 2012 contre 140 en 2013.

Cela démontre donc une efficacité élevée du vaccin résultant probablement de la protection passive conférée par les anticorps de la mère ainsi qu'une exposition maternelle réduite.(64)

Vizzotti *et al.* dans leur étude ont mesuré l'impact d'un vaccin acellulaire contre la coqueluche chez les femmes enceintes en Argentine à la suite du pic de décès et de maladie en 2011. En 2012, une vaccination contre la coqueluche a été proposée chez les femmes enceintes à partir de 20 SA afin de réduire la morbidité et la mortalité chez les nourrissons. Ils ont séparé l'État Argentin en deux groupes, un groupe connaissant une couverture vaccinale élevée et un

groupe témoin constitué des régions à faible couverture vaccinale avant et après la mise en œuvre du programme de vaccination.

- Il a été observé une réduction relative de 51% des cas de coqueluche dans les régions à forte couverture vaccinale par rapport aux zones à faible couverture.
- Il a également été observé une réduction de 44% des cas de coqueluche chez les nourrissons entre deux et six mois.
- Les taux d'incidence ont diminué de 87% entre 2011 et 2013, passant de 76 décès à 10 décès.

Cela vient renforcer le rôle protecteur de la vaccination maternelle pour les nourrissons. (65)

Rowe and *al.* dans leur étude de cohorte rétrospective menée en Australie entre septembre 2015 et décembre 2017 ont analysé l'efficacité des vaccins maternels contre la coqueluche ainsi que la grippe afin de prévenir ces dernières chez les nourrissons. Cette étude comprenait 186 962 femmes enceintes dont 68,5% ont été vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse.

51 cas de coqueluche chez les nourrissons confirmés en laboratoire ont été détectés. L'efficacité vaccinale contre la coqueluche était de 80,1% pour les nourrissons de moins de deux mois et de 31,8% pour les nourrissons dont l'âge était compris entre 2 et 6 mois. On observe encore ici une efficacité directe de la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche afin de prévenir la maladie chez le nouveau-né de moins de deux mois. (66)

Ces études montrent l'importance de la vaccination chez la femme enceinte pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons.

En France, aucune étude ne fournit encore de données directes sur l'efficacité clinique de la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes depuis que la mesure a été instaurée. En revanche, l'étude menée par le groupement Epi-Phare, publiée en novembre 2024, a estimé le taux de vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes dont la grossesse a débuté entre le 1^{er} août 2023 et le 31 mars 2024 en France. L'analyse a été réalisée au 1^{er} octobre 2024 chez 386 712 femmes ayant atteint au moins 34 semaines de grossesse à cette date. La couverture vaccinale était importante chez ces femmes enceintes. En effet, 63,2% des femmes enceintes incluses dans l'étude ont été vaccinées contre la coqueluche. (67)

Le taux de vaccination a fortement augmenté depuis les recommandations de la HAS en 2022. Il était de 41% en 2023, contre seulement 12% en 2022 et 2% en 2021. (68)

Cela vient confirmer une adhésion croissante à la vaccination contre la coqueluche chez les femmes enceintes en France mais cela ne permet cependant pas d'évaluer l'efficacité de la vaccination sur la réduction des cas de coqueluche chez les nourrissons en France. (67)

f) Analyse des effets indésirables potentiels pour la mère et l'enfant

La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte est généralement bien tolérée et présente un bon profil de sécurité pour la mère et son bébé.

Les effets indésirables les plus fréquents pour la mère sont une réaction locale au site d'injection entraînant douleur, rougeur ou encore gonflement. Moins couramment, il est possible d'observer de la fièvre, des frissons ou encore des maux de tête. (69)

Une revue systématique avec méta-analyse a été publiée par Gidengil *et al.* en 2021 concernant les données de sécurité de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte. Dans cette revue ont été analysés la survenue de plusieurs effets indésirables dans deux groupes. Un groupe de femmes ayant été vaccinées pendant la grossesse et un groupe contrôle de femmes n'ayant pas reçu la vaccination. Cette étude a évalué le risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez la mère, le risque de décès maternel, de diabète gestationnel, d'éclampsie ou de pré-éclampsie, de travail ou d'accouchement prématuré et d'événement du système reproducteur maternel. Aucune différence significative entre les femmes enceintes vaccinées et celles n'ayant pas reçu la vaccination n'a pu être mise en avant. (70,71)

Concernant le nourrisson, dans cette même revue, aucune différence significative n'a été mise en avant entre le groupe contrôle et le groupe vacciné concernant le risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez le nourrisson, de mortalité fœtale in utero, de décès du nourrisson, d'encéphalite et d'encéphalopathie ou encore de convulsions chez ce dernier. (70,71)

Il pourrait possiblement y avoir un effet *blunting* chez le nourrisson. On parle d'effet *blunting* pour décrire l'effet inhibiteur des anticorps maternels sur la production des propres anticorps du nourrisson. Il serait possible d'observer une diminution de la réponse immunitaire vaccinale du nourrisson lorsque la mère a reçu une vaccination pendant la grossesse. Néanmoins, les recommandations de la HAS concernant la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte rapportent qu'aucune preuve d'un effet *blunting* cliniquement significatif n'a été établie à ce jour. (70,72)

Les femmes enceintes sont vaccinées contre la coqueluche depuis 2018 à Mayotte. Les bases nationales de pharmacovigilance ainsi que celle d'Eudravigilance n'ont rapporté aucun signalement de sécurité. (70)

Il avait été signalé pour les vaccins Boostrixtetra® et Repevax® une possible infection de la cavité amniotique nommée chorioamniotite mais cela a été réfuté par le PRAC. (70)

Les effets indésirables potentiels chez le nourrisson dont les mères ont été vaccinées pendant la grossesse sont minimes et largement compensés par la protection conférée contre la coqueluche. La vaccination des femmes enceintes reste donc fortement recommandée afin de protéger les nouveau-nés contre la coqueluche.

2. Vaccination des personnes de l'entourage proche du nourrisson (stratégie du « cocooning »)

En 2004, la stratégie du cocooning a vu le jour en France. Son principe consiste en la vaccination de l'entourage proche du nourrisson afin de le protéger lors de ses premiers mois de vie. L'entourage correspond aux personnes se trouvant en contact étroit avec le nouveau-né au cours de ses six premiers mois, c'est-à-dire le père, les frères et sœurs, les grands parents, l'assistante maternelle... (39)

Depuis avril 2022, la mère peut désormais être vaccinée pendant sa grossesse contre la coqueluche afin de protéger son bébé. Dans le cadre de la stratégie du cocooning, si la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse, la vaccination lui sera proposée en postpartum à la maternité. L'allaitement n'est pas une contre-indication à cette vaccination. (39)

Pour la stratégie cocooning, la vaccination de l'entourage sera effectuée de la manière suivante :

- L'entourage n'ayant jamais été vacciné contre la coqueluche recevra une injection du vaccin dTcaPolio.
- Les personnes ayant moins de 25 ans et ayant déjà été vaccinées recevront une dose de rappel si leur dernière injection date de plus de 5 ans.
- Les personnes de plus de 25 ans recevront une dose de rappel si leur dernière injection date de plus de 10 ans. (39)

Si la vaccination des proches n'a pas été réalisée pendant la grossesse, elle pourra être réalisée après la naissance du nourrisson. (39)

Cohen *et al.* dans leur enquête réalisée entre 2009 et 2014 ont évalué le taux de couverture vaccinale contre la coqueluche et son évolution chez les parents des nouveau-nés. Cette enquête a été effectuée sur un échantillon de 300 mères et de 200 pères de nourrissons âgés entre 0 et 1 an. C'est à partir de leur carnet de santé qu'était estimée la couverture vaccinale. Lors d'un projet de naissance 87% des mères considéraient que la vaccination contre la coqueluche était importante. Un tiers des mères n'était en fait pas réellement vaccinées, contrairement aux 83% qui pensaient l'être. Entre 2009 et 2014, la couverture vaccinale contre la coqueluche chez les mères qui avaient été interrogées précédemment est passée de 22% à 61%. Cette couverture est passée de 21% en 2010 à 42% en 2013 chez les pères. La vaccination contre la coqueluche n'était à jour que chez un couple sur quatre en 2013. (73)

Même si l'adhésion des parents à la vaccination contre la coqueluche a augmenté, la couverture vaccinale obtenue avec cette stratégie du cocooning a été insuffisante pour empêcher la transmission de l'infection aux jeunes enfants. De nouvelles recommandations avec la vaccination chez la femme enceinte ont donc vu le jour.

C. Autres mesures de contrôle non vaccinal

Outre la vaccination, qui reste la méthode de prévention la plus efficace, plusieurs mesures de contrôle non vaccinales sont recommandées pour lutter contre la propagation de la coqueluche : (74)

- La détection et le traitement précoces des cas sont essentiels. Il est en effet crucial d'identifier rapidement les cas suspects et de les traiter avec des antibiotiques appropriés. (75)
- L'isolement des cas constitue également un élément nécessaire au contrôle de la coqueluche. Les personnes infectées doivent être isolées pendant 5 jours après le début d'un traitement antibiotique adapté. Ce délai d'isolement sera de 3 jours s'il s'agit de l'azithromycine qui a été utilisée.
Des mesures doivent également être mises en place pour l'éviction des cas suspects en milieu scolaire. Tant que le diagnostic n'a pas été infirmé, il faut éviter la scolarisation. Si le diagnostic est positif, il est nécessaire d'attendre 3 ou 5 jours de traitement antibiotique adapté.
Si aucun traitement antibiotique n'a été pris l'éviction doit être de 3 semaines après le début de la toux. (75,76)
- Les établissements de santé et médico-sociaux doivent mettre en place des précautions complémentaires gouttelettes autour des patients ou résidents suspects. (77)
- Le port du masque est également une mesure efficace. Les professionnels de santé ainsi que les visiteurs doivent porter un masque chirurgical en continu dès l'apparition de symptômes d'infection respiratoire. (77)
- L'accent doit également être mis sur la recherche des sujets contacts. En effet, il faut identifier et suivre les personnes ayant été en contact avec le cas jusqu'à 21 jours après le dernier contact. (77)
- L'utilisation de l'antibioprophylaxie est également une mesure de contrôle pour certains sujets contacts, notamment ceux à risque de forme grave. (75,77)
- Les mesures d'hygiène sont primordiales. L'observation des règles en cas de toux et un lavage régulier des mains permettent de diminuer la propagation des gouttelettes. Il faut éviter tant que possible le partage d'ustensiles avec une personne infectée. (77)

Toutes ces mesures, combinées à une stratégie vaccinale efficace, contribuent à contrôler la propagation de la coqueluche et à protéger les populations vulnérables.

IV. Conclusion

La coqueluche est une infection respiratoire redoutable pour les nourrissons non vaccinés. Elle reste un défi de santé publique majeur malgré les progrès réalisés en termes de vaccination. Cette thèse a permis d'analyser les stratégies de prévention centrées sur la vaccination des femmes enceintes, une approche désormais incontournable pour protéger les nouveau-nés durant leurs premiers mois de vie où la vulnérabilité est maximale.

Malgré une couverture vaccinale infantile élevée en France, les données épidémiologiques rappellent l'urgence d'agir. En effet, la circulation persistante de *Bordetella pertussis* chez les adolescents et les adultes souvent asymptomatiques expose les nourrissons à un risque important de formes graves, voire mortelles.

L'évolution des vaccins contre la coqueluche, depuis les vaccins à germes entiers jusqu'aux formulations acellulaires modernes, a permis de mieux cibler les facteurs de virulence, tels que la toxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse, la pertactine, tout en réduisant les effets indésirables. Cependant, la durée limitée de l'immunité conférée par ces vaccins a nécessité une adaptation des recommandations, plaçant désormais la vaccination de la femme enceinte au cœur de la stratégie de protection du nourrisson.

Les études cliniques et observations en vie réelle démontrent une efficacité contre les formes graves chez les nourrissons grâce au transfert transplacentaire d'anticorps maternels. Cette approche s'avère plus efficace que la stratégie du « cocooning », qui se heurte à des difficultés pratiques pour vacciner l'ensemble de l'entourage et vient ainsi renforcer efficacement le calendrier vaccinal du nourrisson, mais qui demeure intéressante dans certaines situations où la mère ne souhaite pas se faire vacciner.

Toutefois, certains obstacles demeurent : la méconnaissance des professionnels de santé, les craintes concernant les risques potentiels et les inégalités d'accès aux soins limitent encore l'impact de cette stratégie. Les mesures non vaccinales, comme l'hygiène ou l'antibioprophylaxie, bien que d'un apport limité, restent utiles en complément, en particulier lors de situations épidémiques.

Dans ce contexte, l'évolution récente des compétences vaccinales du pharmacien constitue un levier opérationnel majeur, plaçant ce dernier comme un acteur de proximité désormais pleinement intégré au parcours vaccinal de la femme enceinte. Les recommandations récentes identifient le pharmacien parmi les professionnels pouvant prescrire et réaliser les vaccinations recommandées pendant la grossesse. Au-delà de l'injection, son rôle s'étend au repérage des patientes concernées, au conseil, à la traçabilité, et à la coordination avec les autres professionnels, tout en facilitant l'accès pratique à la vaccination en ville.

Enfin, les recommandations vaccinales 2025 distinguent, chez la femme enceinte, deux logiques complémentaires : protéger la mère contre les formes sévères d'infections respiratoires et donc son enfant à naître (grippe et Covid-19) et protéger le nouveau-né dès la naissance (coqueluche et VRS). La vaccination contre la grippe et la Covid-19 est recommandée à l'automne, quel que soit le terme de la grossesse, et peut être réalisée le même jour. Si elles ne sont pas co-administrées, aucun délai minimal n'est requis entre ces deux injections. En parallèle, la vaccination coqueluche (dTcaP) est recommandée à chaque grossesse dès le deuxième trimestre, idéalement entre 20 et 36 SA, tandis que la vaccination VRS (Abrysvo®) est recommandée entre 32 et 36 SA en amont de la période épidémique et jusqu'à la fin de cette dernière. Un intervalle minimal de 2 semaines est recommandé entre un dTcaP et un Abrysvo®, ce qui impose d'anticiper la planification au troisième trimestre lorsque les fenêtres se chevauchent.

Pour conclure, cette thèse met en lumière le rôle essentiel de la vaccination maternelle contre la coqueluche, qui représente une avancée significative en santé publique grâce à son efficacité, sa sécurité et son approche préventive. Pour assurer sa pleine efficacité, il reste cependant nécessaire d'améliorer la sensibilisation des futures mères. Confrontée à la récurrence de la coqueluche, cette stratégie doit s'inscrire dans une démarche globale, associant surveillance épidémiologique, recherche et innovation vaccinale, afin d'offrir aux générations futures une protection durable contre cette maladie évitable.

V. Bibliographie

1. Institut Pasteur. *Historique de la coqueluche* [Internet]. 2025 [cité 18 févr 2025]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/files/historique-lacoqueluchepdf>
2. Simonet M. Jules Bordet, l'un des fondateurs de l'immunologie: Rev Biol Médicale. 1 juin 2021;n°360(3):53-60.
3. Cavaillon JM, Sansonetti P, Goldman M. Jules Bordet, un homme de conviction: Centenaire de l'attribution de son prix Nobel. médecine/sciences. août 2020;36(8-9):803-9.
4. Finger H, von Koenig CHW. Bordetella. In: Baron S, éditeur. Medical Microbiology [Internet]. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/>
5. Manuel MSD (Édition professionnelle). Coqueluche – Maladies infectieuses [Internet]. s.d. [cité le 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gram-negatifs/coqueluche>
6. Agence de la santé publique du Canada. Agents pathogènes – *Bordetella parapertussis* : fiche technique santé-sécurité [Internet]. 2020 [cité le 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/bordetella-parapertussis.html>
7. BD. Gélose Bordet-Gengou avec 15 % de sang de mouton, plaques [Internet]. s.d. [cité le 3 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.fishersci.fr/shop/products/bordet-gengou-agar-15-sheep-blood-plates/15699936>
8. Institut Pasteur [Internet]. 2023 [cité 3 juin 2025]. Recommandations et ressources pour le diagnostic. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/recommandations-ressources-diagnostic>
9. Dalynn Biologicals. PR36 (document technique) [Internet]. s.d. [cité le 3 juin 2025]. Disponible sur: https://www.dalynn.com/dyn/ck_assets/files/tech/PR36.pdf
10. Laboratoire Cerba. Coqueluche (document) [Internet]. s.d. [cité le 18 févr 2025]. Disponible sur: <https://documents.lab-cerba.com/files/FR/0176F.pdf>
11. Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Loch C, Jacob-Dubuisson F. Pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly human host. Virulence. 2021;12(1):2608-32
12. Smith AM, Guzmán CA, Walker MJ. The virulence factors of *Bordetella pertussis*: a matter of control. FEMS Microbiol Rev. mai 2001;25(3):309-33.
13. Weingart CL, Weiss AA. *Bordetella pertussis* Virulence Factors Affect Phagocytosis by Human Neutrophils. Infect Immun. mars 2000;68(3):1735-9.

14. Moon K, Bonocora RP, Kim DD, Chen Q, Wade JT, Stibitz S, et al. The BvgAS regulon of *Bordetella pertussis* [Internet]. *mBio*. 2017 [cité le 5 juin 2025];8(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018122/>
15. Moon K, Bonocora RP, Kim DD, Chen Q, Wade JT, Stibitz S, et al. The BvgAS regulon of *Bordetella pertussis*. *mBio*. 2017;8(5):e01526-17.
16. Hinton D. Regulation of virulence genes in *Bordetella pertussis* [Internet]. s.d. [cité le 5 juin 2025]. Disponible sur: <https://grantome.com/grant/NIH/ZIA-DK057813-11>
17. Santé publique France. Coqueluche [Internet]. s.d. [cité le 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche>
18. Institut Pasteur. Coqueluche [Internet]. 2015 [cité le 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
19. Santé publique France. Coqueluche – La maladie (page) [Internet]. s.d. [cité le 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche/la-maladie/#tabs>
20. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Increase of pertussis cases in the EU/EEA [Internet]. 2024 [cité le 17 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea>
21. Santé publique France. Recrudescence de la coqueluche en Europe, appel à une vigilance renforcée en France [Internet]. 2024 [cité le 24 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/recrudescence-de-la-coqueluche-en-europe-appel-a-une-vigilance-renforcee-en-france>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (Pink Book). Chapter 16: Pertussis [Internet]. 2024 [cité le 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-16-pertussis.html>
23. Institut Pasteur. Coqueluche : lumière sur le mécanisme d'entrée d'un des principaux facteurs de virulence de *Bordetella pertussis* [Internet]. 2021 [cité le 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/coqueluche-lumiere-mecanisme-entree-principaux-facteurs-virulence-bordetella-pertussis>
24. Trainor EA, Nicholson TL, Merkel TJ. *Bordetella pertussis* transmission. *Pathog Dis*. 2015;73(8):ftv068.
25. CDC. Whooping cough (pertussis): symptoms of whooping cough [Internet]. 2024 [cité le 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/pertussis/signs-symptoms/index.html>
26. Manuel MSD (Professional Edition). Pertussis – Infectious diseases [Internet]. s.d. [cité le 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-negative-bacilli/pertussis>

27. CMIT. *Pilly étudiant 2023 – Maladies infectieuses et tropicales*. 2e éd. s.l.: s.n.; 2023.
28. Posfay-Barbe KM. La coqueluche: une maladie à ne pas oublier. *Rev Med Suisse*. 2006;054:503-11.
29. S-Éditions (CODEX). ITEM-R2C 163 (ex-159) – Coqueluche (PDF) [Internet]. s.d. [cité le 16 mai 2025]. Disponible sur: [https://s-editions.fr/CODEX/ITEM-R2C%20163%20\(ex-159\)%20-%20COQUELUCHE.pdf](https://s-editions.fr/CODEX/ITEM-R2C%20163%20(ex-159)%20-%20COQUELUCHE.pdf)
30. Santé publique France. Coqueluche [Internet]. s.d. [cité le 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche>
31. World Health Organization (WHO). Coqueluche – VPD surveillance standards (mise à jour 5 sept 2018) [Internet]. 2018 [cité le 18 mars 2025]. Disponible sur: [https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/coqueluche-\(derni%C3%A8re-mise-%C3%A0-jour-le-5-septembre-2018\).pdf](https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/coqueluche-(derni%C3%A8re-mise-%C3%A0-jour-le-5-septembre-2018).pdf)
32. Assurance Maladie (ameli.fr). Coqueluche : consultation, traitement et évolution [Internet]. s.d. [cité le 18 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loiret/assure/sante/themes/coqueluche/consultation-traitement-evolution>
33. Haute Autorité de Santé (HAS). Choix et durées d’antibiothérapies : coqueluche chez le nourrisson, l’enfant et l’adulte [Internet]. s.d. [cité le 19 mai 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3525542/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapies-coqueluche-chez-le-nourrisson-l-enfant-et-l-adulte
34. Eurofins Biomnis. Coqueluche (référentiel, PDF) [Internet]. s.d. [cité le 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/COQUELUCHE.pdf>
35. Institut Pasteur. Coqueluche [Internet]. 2015 [cité le 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
36. Agence régionale de santé Centre-Val de Loire. Vigilance coqueluche : pensez au signalement ! [Internet]. 2024 [cité le 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/vigilance-coqueluche-pensez-au-signalement>
37. Santé publique France. Coqueluche en France : bulletin du 22 novembre 2024 [Internet]. 2024 [cité le 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/coqueluche/documents/bulletin-national/coqueluche-en-france.-bulletin-du-22-novembre-2024>
38. Réseau Sentinelles (INSERM/Sorbonne Université). Le réseau Sentinelles [Internet]. s.d. [cité le 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/?page=presentation>
39. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte (PDF) [Internet]. 2022 [cité le 19 févr 2025]. Disponible

- sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/recommandation_vaccinale_contre_la_coqueluche_chez_la_femme_enceinte.pdf
40. Santé publique France. Réseau SOS Médecins [Internet]. s.d. [cité le 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-sos-medecins>
 41. Manuel MSD (Édition professionnelle). Macrolides – Maladies infectieuses [Internet]. s.d. [cité le 8 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bactéries-et-médicaments-antibactériens/macrolides>
 42. Manuel MSD (Édition professionnelle). Triméthoprim et sulfaméthoxazole – Maladies infectieuses [Internet]. s.d. [cité le 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bactéries-et-médicaments-antibactériens/triméthoprim-et-sulfaméthoxazole>
 43. Lecorvaisier F. Impact de la vaccination sur l'évolution de Bordetella pertussis. médecine/sciences. 1 févr 2024;40(2):161-6.
 44. CHU de Montpellier. La coqueluche [Internet]. s.d. [cité le 5 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-coqueluche>
 45. Vaccination Info Service (Professionnels). Coqueluche [Internet]. 2025 [cité le 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>
 46. MesVaccins.net. Coqueluche [Internet]. s.d. [cité le 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/3-coqueluche>
 47. Institut Pasteur. Whooping cough: how do we explain its resurgence in 2024 in France? [Internet]. 2024 [cité le 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/en/research-journal/news/whooping-cough-how-do-we-explain-its-resurgence-2024-france>
 48. Santé publique France. Coqueluche en France : bilan 2024 [Internet]. 2024 [cité le 9 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/coqueluche/documents/bulletin-national/coqueluche-en-france.-bilan-2024>
 49. Santé publique France. Coqueluche en France : point au 18 septembre 2024 [Internet]. 2024 [cité le 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/coqueluche/documents/bulletin-national/coqueluche-en-france.-point-au-18-septembre-2024>
 50. Béchet S. Infovac France. Bulletin n°7 – FAQ Coqueluche – Juin 2024 [Internet]. 2024 [cité le 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-7-faq-coqueluche-juin-2024>

51. Bouchez V, Guillot S, Landier A, Armatys N, Matczak S, Toubiana J, et al. Evolution of *Bordetella pertussis* over a 23-year period in France, 1996 to 2018. *Eurosurveillance*. 2021;26(37):2001213.
52. Institut Pasteur. Coqueluche : comment expliquer la résurgence de la maladie en 2024 en France ? [Internet]. 2024 [cité le 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/coqueluche-comment-expliquer-resurgence-maladie-2024-france>
53. Institut Pasteur. Coqueluche [Internet]. 2015 [cité le 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
54. Ministère de la Santé (France). Questions-réponses public : coqueluche (PDF) [Internet]. 2022 [cité le 12 mai 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/qr_public_coqueluche_28062022.pdf
55. Haute Autorité de Santé (HAS). Recrudescence de la coqueluche : la HAS renforce les recommandations vaccinales pour protéger les nouveau-nés et les nourrissons [Internet]. 2025 [cité le 11 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3531825/fr/recrudescence-de-la-coqueluche-la-has-renforce-les-recommandations-vaccinales-pour-protoger-les-nouveau-nes-et-les-nourrissons
56. Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO). Vaccination : fiche 1 – Vaccination à l'officine (PDF) [Internet]. 2024 [cité le 3 avr 2025]. Disponible sur: <https://uspo.fr/wp-content/uploads/2024/10/2024-10-08-vaccination-fiche-1-vaccination-a-lofficine.pdf>
57. World Health Organization (WHO). *Weekly Epidemiological Record* [Internet]. s.d. [cité le 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035.PDF?sequence=1>
58. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine Scheduler [Internet]. s.d. [cité le 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>
59. CDC. CDC Newsroom (page communiqué) [Internet]. s.d. [cité le 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0206-pertussis.html>
60. Skoff TH, Deng L, Bozio CH, Hariri S. US infant pertussis incidence trends before and after implementation of the maternal tetanus, diphtheria, and pertussis vaccine. *JAMA Pediatr*. 2023;177(4):395-400.
61. CDC. Pregnancy and vaccination: about vaccines and pregnancy [Internet]. 2025 [cité le 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines-pregnancy/about/index.html>
62. Thorrington D, Rios-Yepes S, Lachâtre M, Lasserre A, Minaya-Flores P. Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte. *Santé Publique*. 2024;36(HS1):129-129.

63. Wanlapakorn N, Maertens K, Chaithongwongwatthana S, Srimuan D, Suratannon N, Vongpunsawad S, et al. Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord sera of Thai women. *Vaccine*. 2018;36(11):1453-9.
64. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *The Lancet*. 2014;384(9953):1521-8.
65. Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine*. 2016;34(50):6223-8.
66. Rowe SL, Leder K, Perrett KP, Romero N, Nolan TM, Stephens N, et al. Maternal vaccination and infant influenza and pertussis. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021051076.
67. EPI-PHARE. Vaccination contre la coqueluche pour les femmes enceintes [Internet]. 2024 [cité le 24 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/vaccination-coqueluche-femmes-enceintes/>
68. Paitraud D. VIDAL. Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : une couverture en hausse, mais disparate [Internet]. 2024 [cité le 24 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31075-vaccination-contre-la-coqueluche-pendant-la-grossesse-une-couverture-en-hausse-mais-disparate.html>
69. Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec). *Vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche : questions et réponses pour les professionnels de la santé*. Québec: Direction générale adjointe de la protection de la santé publique; 2018.
70. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte [Internet]. s.d. [cité le 19 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte
71. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: an updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(28):3696-716.
72. CBIP. Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : efficacité et sécurité en 2022 [Internet]. 2022 [cité le 7 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/vaccination-contre-la-coqueluche-pendant-la-grossesse-efficacite-et-securite-en-2022/>
73. Cohen R, Gaudelus J, Denis F, Stahl JP, Chevaillier O, Pujol P, et al. Pertussis vaccination coverage among French parents of infants after 10 years of cocoon strategy. *Médecine Mal Infect*. 2016;46(4):188-93.
74. Fédération internationale des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge (IFRC). Coqueluche – Lutte contre les épidémies : boîte à outils [Internet]. s.d. [cité le 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://epidemics.ifrc.org/fr/manager/disease/coqueluche>

75. Santé publique France. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche [Internet]. s.d. [cité le 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche/conduite-a-tenir-devant-un-ou-plusieurs-cas-de-coqueluche2>
76. Vaccination Info Service (Professionnels). Coqueluche [Internet]. 2024 [cité le 5 mars 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>
77. RéPias. Vigilance coqueluche ! [Internet]. s.d. [cité le 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/actualites/vigilance-coqueluche/>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Capucine AHR

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21601592

N° Thèse : 110

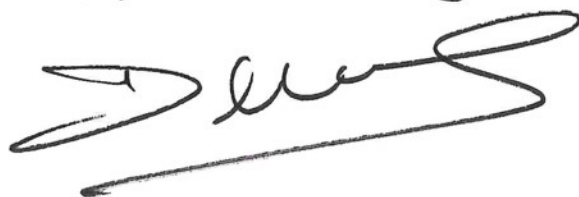
Nom et Prénom : AHR Capucine

Sujet : La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte

Tours, le : 22 / 01 / 2026

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

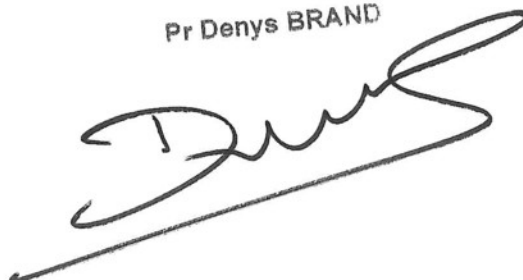
M. BRAND Denys



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant	AHR CAPUCINE	N° 110
TITRE DE LA THÈSE La vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE La coqueluche est une infection respiratoire bactérienne hautement contagieuse. Elle est particulièrement dangereuse pour les nourrissons de moins de trois mois n'ayant pas encore été vaccinés. Malgré une couverture vaccinale infantile élevée, la persistance de la circulation de <i>Bordetella pertussis</i> dans la population adulte expose les nouveau-nés à un risque d'infection grave, voire mortelle. Face à cette vulnérabilité, la vaccination des femmes enceintes est aujourd'hui considérée comme une mesure essentielle de prévention. Recommandée en France par la Haute Autorité de Santé, elle permet le transfert transplacentaire d'anticorps maternels, assurant ainsi une protection passive dès la naissance. La vaccination maternelle présente un profil de sécurité satisfaisant pour la mère et l'enfant. Les études disponibles démontrent également son efficacité à réduire les cas graves de coqueluche chez les nourrissons. Toutefois, des obstacles subsistent comme le manque d'information, les craintes injustifiées concernant la sécurité, les inégalités d'accès aux soins ou encore les réticences à la vaccination pendant la grossesse. Renforcer la prévention autour de la vaccination contre la coqueluche chez les nouveau-nés est une démarche nécessaire pour assurer leur protection dès les premiers mois de vie.		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Coqueluche, femme enceinte, vaccin, prévention, nouveau-né.		
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : M. Philippe Lanotte, Professeur de microbiologie - Praticien hospitalier, UFR de Pharmacie, Tours MEMBRES : - M. Denys BRAND, Professeur de microbiologie, UFR de Pharmacie, Tours - Mme Anne-Laure BERTOLINO, Pharmacien d'officine à Saint-Cyr-sur-Loire - Mme Charlotte RANGDE, Pharmacien d'officine à Savigné Sur Lathan		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE Le 09/12/25, salle des actes à la faculté de Pharmacie « Philippe Maupas »		