

Vaccination contre la coqueluche en Europe - l'état des lieux fin 1999

Hélène Therre et Sabine Baron
Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France.

A partir des données fournies par :

G. Rasch, Robert Koch Institute, Allemagne
J. White, Public Health Laboratory Service, Angleterre et Pays de Galles
JP. Klein, Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Autriche
K. de Schrijver, Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap, Belgique
C. Gueur, R. Lorenzo, J. de Roubaix, Ministère de la Communauté française de Belgique, Direction Générale de la Santé, Belgique
T. Ronne, Statens Serum Institute, Danemark
C. Bramley, R. SchoafEge, Scottish Centre for Infection and Environmental Health, Ecosse
S. Mateo, Centro Nacional de Epidemiologia, Espagne
H. Nohynek, National Public Health Institute, Finlande
S. Baron, Institut National de Veille Sanitaire, France
A. Karaitianou-Velonaki, Ministry of Health, Welfare, Grèce
L. Thornton, Eastern Health Board, Irlande
S. Salmaso, Istituto Superiore di Sanità, Italie
R. Hemmer, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg
L. Wijgengangs, Department of Infectious Diseases Epidemiology, Pays-Bas
B. Smyth, Communicable Disease Surveillance Centre, Irlande du Nord
H. Blystad, National Institute of Public Health, Norvège, Norvège
G. Lima, Direcção Geral da Saúde, Portugal
K. Ekdhall, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Suède

L'histoire de la coqueluche dans les pays européens a clairement montré l'efficacité de la vaccination anti-coqueluche sur la baisse de l'incidence de la maladie. Dans certains pays, les vaccins inactivés à germes entiers font partie du programme national de vaccination depuis plus de 30 ans, mais les effets secondaires associés, en particulier chez les sujets plus âgés, sont devenus un réel problème. D'importants efforts ont été réalisés depuis 1970 pour identifier les principaux facteurs de virulence de *Bordetella pertussis* afin de développer de nouveaux vaccins acellulaires. Ces facteurs sont la toxine pertussique (TP), responsable de la plupart des effets toxiques de la bactérie, et des facteurs d'adhésion tels que l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN) et les agglutinogènes (AG). Les premiers vaccins acellulaires simples ont été mis sur le marché au Japon en 1981 pour les enfants de 2 ans et plus (1), isolés puis associés aux toxoïdes diphtérique et tétanique (DTCQq acellulaire).

En Europe, l'utilisation des vaccins anti-coqueluche acellulaires est très variable d'un pays à l'autre - allant d'une vaccination universelle de tous les nourrissons à un usage limité pour le rappel chez les enfants plus âgés, ou en cas de contre-indication des vaccins à germes entiers.

Les problèmes de tolérance ont poussé certains pays à abandonner la vaccination avec les vaccins à germes entiers (2) puis à la réintroduire avec des vaccins acellulaires, alors que d'autres ont maintenu l'utilisation des vaccins à germes entiers. Les questions relatives à la tolérance et l'efficacité des vaccins anti-coqueluche restent l'objet de débat. Si plusieurs études n'ont pas mis en évidence de lien solide entre les vaccins à

germes entiers et les atteintes neurologiques permanentes (3), les essais cliniques récents ont montré que les vaccins acellulaires entraînent moins d'effets secondaires (réactions locales, fièvre, effet secondaires graves) mais ont une efficacité moindre que certains vaccins à germes entiers (4,5). Plusieurs questions restent encore sans réponse. Cet article présente la situation de la vaccination contre la coqueluche en Europe fin 1999.

Méthodes

Un questionnaire a été envoyé en octobre 1999 aux représentants des instances de santé publique (membres du comité éditorial d'Eurosurveillance) de 16 pays européens. Les questions portaient sur les programmes et calendriers vaccinaux, la couverture vaccinale après les trois premières doses et des données de surveillance de la coqueluche (mode de déclaration des cas, incidence en 1998 et classe d'âge la plus touchée), le type de vaccin utilisé et les changements prévus. Les questionnaires ont été remplis par les bénéficiaires eux-mêmes ou ont été transmis à un expert national de la vaccination.

Résultats

De la déclaration des cas aux données d'incidence actuelle

La coqueluche est une maladie à déclaration obligatoire dans tous les pays à l'exception de la France, de la communauté française de Belgique et de l'Allemagne. Au Danemark, seuls les cas survenant chez des enfants de moins de deux ans doivent être déclarés. Le chiffre d'incidence sur une seule année précisé dans le questionnaire, doit être interprété avec prudence car les systèmes de surveillance de la coqueluche sont très différents

Pertussis immunisation in Europe - the situation in late 1999

Hélène Therre and Sabine Baron
Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France.

From data provided by :

G. Rasch, Robert Koch Institute, Germany
J. White, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, England and Wales
JP. Klein, Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Austria
K. de Schrijver, Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap, Belgium
C. Gueur, R. Lorenzo, J. de Roubaix, Ministère de la Communauté française de Belgique, Direction Générale de la Santé, Belgium
T. Ronne, Statens Serum Institute, Denmark
C. Bramley, R. SchoafEge, Scottish Centre for Infection and Environmental Health, Scotland
S. Mateo, Centro Nacional de Epidemiologia, Spain
H. Nohynek, National Public Health Institute, Finland
S. Baron, Institut National de Veille Sanitaire, France
A. Karaitianou-Velonaki, Ministry of Health, Welfare, Greece
L. Thornton, Eastern Health Board, Ireland
S. Salmaso, Istituto Superiore di Sanità, Italy
R. Hemmer, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg
L. Wijgengangs, Department of Infectious Diseases Epidemiology, Netherlands
B. Smyth, Communicable Disease Surveillance Centre, Northern Ireland
H. Blystad, National Institute of Public Health, Norway
G. Lima, Direcção Geral da Saúde, Portugal
K. Ekdhall, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Sweden

The history of pertussis in European countries has clearly shown that immunisation decreases the morbidity associated with the disease. Inactivated whole cell pertussis vaccines (wP) have been used in some national vaccination programmes for over 30 years, but adverse reactions, mainly in older recipients, have become a major concern. Considerable efforts have been made since 1970 to identify the main immunogenic virulence factors of *Bordetella pertussis* in order to develop new acellular pertussis vaccines. These factors are pertussis toxin (PT), responsible for most of the toxic effects of the bacteria, and adhesion factors such as filamentous haemagglutinin (FHA), pertactin (PRN), and fimbrial agglutinogens (AG). Simple acellular vaccines were first licensed in 1981 in Japan for children aged 2 years and over (1), and then combined with diphtheria and tetanus toxoids (DTaP).

The use of acellular pertussis vaccines varies widely between European countries - from universal immunisation of newborn babies to restricted use for booster(s) in older children or for children for whom whole cell pertussis vaccines are contraindicated.

Concerns about safety led some countries to stop vaccination with whole cell vaccines (2) and later introduce acellular vaccines, whereas some other countries have continued to use whole cell vaccines. Concerns about the safety and efficacy of pertussis vaccines are still debated. Several studies have failed to find any strong evidence between whole cell vaccines and permanent neurological damage (3), but several recent clinical trials have shown that acellular vaccines cause fewer adverse effects

(local reactions, fever, and serious adverse effects) but are less effective than some whole cell vaccines (4,5). Several questions remain unanswered. This article presents the picture of pertussis vaccination in Europe in late 1999.

Methods

A questionnaire sent in October 1999 to representatives of public health authorities (members of the editorial board of Eurosurveillance) of 16 European countries asked about immunisation programmes and schedule, vaccine coverage after the first three doses, and surveillance data on pertussis (notification status, incidence in 1998, and the peak age of cases), the type of vaccine currently used, and any changes foreseen. Recipients either completed the questionnaires themselves or asked a national expert on vaccination to do so.

Results

From notification of pertussis to current incidence

Pertussis is a statutory notifiable disease in all countries except France, the French community of Belgium, and Germany. In Denmark, only cases among children under 2 years of age are notifiable. The accuracy of the estimated incidence in a single year, as requested in the questionnaire, should be considered with caution because of the differences between national surveillance systems for pertussis and because the disease is known to have an epidemic cycle of three to four years. European countries were classified in three categories with regard to the incidence of pertussis in 1998.

d'un pays à l'autre, et la coqueluche suit des cycles épidémiques de trois à quatre ans. Les pays européens peuvent être classés en trois catégories selon l'incidence de la coqueluche en 1998.

Dans la première catégorie, on trouve les pays de faible incidence en 1998 (moins de 5 pour 100 000) : l'Autriche, la communauté flamande de Belgique, l'Angleterre et le Pays de Galles, la Grèce, le Luxembourg, le Portugal, l'Ecosse, et l'Espagne. La deuxième catégorie inclut le Danemark, l'Irlande, l'Irlande du Nord et l'Italie avec une incidence modérée en 1998 comprise entre 5 et 12 pour 100 000. La troisième catégorie comprend les pays dont l'incidence en 1998 est supérieure à 12 pour 100 000 : la Finlande, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Norvège et la Suède.

Neuf pays (Belgique, Angleterre et Pays de Galles, France, Allemagne, Irlande, Pays-Bas, Portugal, Ecosse et Espagne) ont rapporté que les cas de coqueluche concernent essentiellement les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés ou n'ayant bénéficié que d'une primo-vaccination partielle. D'autres tranches d'âge sont également concernées dans certains de ces pays : par exemple, les enfants plus âgés (entre 3 et 9 ans) aux Pays-Bas, et les jeunes adultes en France.

Dans quatre autres pays ayant fourni les données sur l'âge, ce ne sont pas les nourrissons qui sont les plus touchés, mais plutôt les enfants plus âgés (de 5 à 10 ans) en Italie et au Danemark, les jeunes adultes en Norvège et les enfants plus âgés non vaccinés en Suède. En Finlande, les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes sont concernés. Ces données ne sont pas disponibles en Autriche, en Grèce et en Irlande du Nord. Au Luxembourg, aucun cas n'a été notifié en 1997 et 1998.

Ces données doivent être interprétées avec prudence du fait de la difficulté du diagnostic et de la surveillance, en particulier pour les groupes d'âge plus élevés.

Du calendrier vaccinal et de la pratique de vaccination ...

Tous les pays participants ont une vaccination généralisée, conformément aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (6), ciblée sur les nourrissons, avec ou sans rappels chez les enfants plus âgés et/ou les adolescents. Le nombre total de doses varie de trois à cinq selon les pays. Le calendrier de primo-vaccination est assez homogène, consistant en trois doses, dans tous les pays participants. Dans la

plupart des cas, elle sont administrées entre 2 et 6 mois (2,3,4 ou 2,4,6 ou 3,4,6). Quatre pays (Danemark, Italie, Norvège et Suède) administrent la troisième dose à 12 mois. Les différences les plus tangibles concernent les politiques de rappel, que ce soit en termes de nombre de doses ou d'âge d'administration (tableau). Le Royaume-Uni (RU), l'Irlande, le Danemark, la Norvège et la Suède ne pratiquent aucun rappel chez les enfants plus âgés. En Suède cependant, certaines régions ont utilisé à leur initiative un vaccin coquelucheux acellulaire à trois antigènes pour les grands enfants de maternelle et dans la région de Göteborg, une campagne de rattrapage avec un vaccin coquelucheux à un seul antigène a débuté dans le cadre d'essais cliniques. La plupart des autres pays recommandent un rappel entre 13 et 24 mois, à l'exception de l'Italie où il est recommandé à 5 ans. Quatre pays recommandent un second rappel : la Grèce, le Portugal et l'Espagne aux enfants vers 4-6 ans et la France aux adolescents (11-13 ans).

La couverture vaccinale après trois doses à l'âge de 2 ans s'échelonne de 82 à 99% en 1998. Elle est inférieure à 93% dans trois pays seulement : la Grèce (82%), l'Irlande (84%) et l'Italie (88% pour la cohorte des naissances 1996). Cette information n'est pas disponible en Allemagne.

... aux vaccins utilisés

Tous les pays utilisent actuellement des vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche (DTCoq) à germes entiers ou acellulaires. Seule la communauté française de la Belgique utilise un vaccin coquelucheux à germes entiers non combiné.

Les pays peuvent être classés en quatre groupes selon les types de vaccins (à germes entiers et/ou acellulaires) utilisés. Sept pays ont abandonné le vaccin à germes entiers au cours de la seconde moitié des années quatre-vingt-dix (Autriche, Danemark, Allemagne, Irlande, Luxembourg, Norvège) et l'ont remplacé par des vaccins acellulaires. En Suède, la vaccination anti-coqueluche avec le vaccin à germes entiers a été interrompue en 1979 et la vaccination n'a été reprise qu'en 1996 avec des vaccins acellulaires (7).

La deuxième catégorie de pays (la communauté flamande de Belgique, la France, la Grèce, l'Italie et l'Espagne) utilise les deux types de vaccins, à germes entiers et acellulaires. En Italie, les vaccins acellulaires sont utilisés dans 95% des vaccinations. Les indications de vaccination avec les vaccins ➤

In the first category are the countries with a low incidence in 1998 (<5 per 100 000 population): Austria, Belgium (the Flemish community), England and Wales, Greece, Luxembourg, Portugal, Scotland, and Spain. The second category includes Denmark, Ireland, Northern Ireland, and Italy with a moderate incidence in 1998 (5 to 12/100 000). Countries with an incidence >12/100 000 in 1998 constitute the third category: Finland, Germany, the Netherlands, Norway, and Sweden.

Nine countries (Belgium, England and Wales, France, Germany, Ireland, Netherlands, Portugal, Scotland, Spain) reported that pertussis cases occurred mostly among children too young to be vaccinated or who had received only partial primary vaccination. Other age categories were also affected in some of these countries - for example, children aged 3 to 9 years were the other most affected age group in the Netherlands and young adults were much affected in France.

In the four remaining countries that provided data on age, infants were not the most affected age group: children aged 5 to 10 years in Italy and Denmark, young adults in Norway, and unimmunised older children in Sweden. In Finland both school age children and young adults were affected. Data were not available for Austria, Greece and Northern Ireland. In Luxembourg, no cases were notified in 1997 and 1998.

These data should be interpreted with caution because of the difficulty of diagnosis and surveillance, especially in older age groups.

From primary vaccination schedule and vaccination practice...

All participating countries have universal vaccination, according to the World Health Organization's (WHO) recommendations (6), aimed at newborn babies, with or without boosters in older children and/or teenagers. The total number of doses varies from three to five according to countries. The schedule of primary vaccination is quite homogenous, consisting of three doses in all participating countries. Most of them administer these first three doses between 2 and 6 months of age (2, 3, 4 or 2, 4, 6 or 3, 4, 6), but four others (Denmark, Italy, Norway, and Sweden) give the third dose at 12 months. The largest differences are in booster policies both in terms of number of doses and

in terms of age of administration (table). The United Kingdom (UK), Ireland, Denmark, Norway, and Sweden do not give a booster dose to older infants, although in Sweden, some areas gave a three-component acellular pertussis vaccine on their own to older preschool children, and in Gothenburg and surroundings a catch-up campaign with a mono-component pertussis vaccine given on its own was started as part of a clinical trial. Most other countries recommend a booster between 13 to 24 months, except for Italy where it is recommended at 5 years of age. Four countries recommend a second booster: Greece, Portugal, and Spain to children at 4 to 6 years of age, and France to teenagers (11 to 13 years).

Vaccine coverage for three doses at 2 years of age ranged from 82% to 99% in 1998. It was below 93% in only three countries: Greece (82%), Ireland (84%), and Italy (88% in 1996 birth cohort). These data were unavailable in Germany.

... to vaccines currently used

All countries currently use combined diphtheria-tetanus-pertussis vaccines either with whole cell (DTwP) or acellular (DTaP) vaccines, except for the French speaking community of Belgium which uses whole cell pertussis vaccines alone (wP).

Countries can be divided into four groups by the kind of pertussis vaccine (whole cell or acellular) currently used. Whole cell pertussis vaccines have been withdrawn in the second half of the 1990s in seven European countries (Austria, Denmark, Germany, Ireland, Luxembourg, Norway) and replaced by acellular vaccines. In Sweden, pertussis vaccination with whole cell vaccine was discontinued in 1979 and acellular vaccines were introduced in 1996 (7).

The second category includes the Flemish community of Belgium, France, Greece, Italy, and Spain, which use both whole cell and acellular vaccines. In Italy, acellular vaccines are used in 95% of vaccinations. The indication for immunisation with acellular vaccines varies widely from one country to another: Greece and Italy use both whole cell and acellular vaccines for primary vaccination and boosters, while Spain, the Flemish community of Belgium, and France have licensed acellular vaccines only for booster(s).

The third category (French ➤

► acellulaires sont très variables d'un pays à l'autre : en Grèce et en Italie, les deux types de vaccins sont utilisés pour la primo-vaccination et les rappels, alors qu'en Espagne, dans la communauté flamande de Belgique et en France, les vaccins acellulaires n'ont été mis sur le marché que pour le(s) rappel(s).

La troisième catégorie (communauté française de Belgique, Pays-Bas) n'utilise que les vaccins à germes entiers.

La dernière catégorie réunit les pays qui utilisent essentiellement les vaccins

Uni un vaccin acellulaire à un antigène est disponible, bien que non commercialisé, sur une base nominative pour trois indications spécifiques : chez les enfants plus âgés non vaccinés, chez les enfants n'ayant reçu que le seul vaccin DT et dont les parents désirent maintenant une vaccination contre la coqueluche et enfin, en cas de réaction locale ou de fièvre après une vaccination DTCQq antérieure. Pour faire face au problème récent d'approvisionnement en vaccin DTCQq à germes entiers, le Royaume-Uni a récemment autorisé, à compter de la mi-décembre 1999 et pour une période ini-

► community of Belgium, the Netherlands) use whole cell vaccines only.

The last category includes countries that mainly use whole cell vaccines, but where acellular vaccines are used for some specific indications. Finland and Portugal recommend acellular pertussis vaccines only if whole cell is contraindicated. In the United Kingdom an unlicensed single antigen vaccine is available on a named patient basis for three specific indications: for unimmunised older

have led the UK to introduce (from mid-December 1999) acellular combined vaccines (first DtaP, and then DtaP-IPV as a reserve) for an initial period of three months (8). A detailed review of vaccines supply is being undertaken.

SmithKline Beecham's Infanrix (DTaP) is the most widely used acellular pertussis vaccine but others are also used in many European countries. In addition to the combination of acellular pertussis with tetanus and diphtheria (DTaP), multi-combined vaccines

Tableau / Table
Vaccination contre la coqueluche en Europe - La situation fin décembre 1999 /
Pertussis immunisation in Europe - The situation in late December 1999

Pays Country	Vaccin coquelucheux utilisé actuellement / Pertussis vaccine currently used	Utilisé depuis / Used since	Calendrier de primo-vaccination / Primary vaccination schedule (mois / months)	Rappels / Boosters (mois / months)
Allemagne / Germany	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	retiré en 1998 / withdrawn in 1998 1995	2,3,4	10-14
Autriche / Austria	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	retiré en 1997 / withdrawn in 1997 1998	3,4,5	16-18
Belgique (Francophone) Belgium (French)	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	1950's	3,4,5	13
Belgique (Flamande) Belgium (Flemish)	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	1950's 1999	3,4,5	13 13
Danemark / Denmark	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	retiré en 1997 / withdrawn in 1997 1997	3,5,12	non / no
Espagne / Spain	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	1965 1997 (commercialisé / licensed)	2,4,6	18 18 et/and 6 ans/years
Finlande / Finland	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	1953 1999	3,4,5 en cas de contre-indication / contraindication only	20-24
France	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	1959 1998	2,3,4	16-18 16-18 11-13 ans/years
Grèce / Greece	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	1951 1997	2,4,6 2,4,6	18 et/and 4 ans/years 18 et/and 4 ans/years
Irlande / Ireland	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine vaccin acellulaire / Acellular vaccine	retiré en 1996 / withdrawn in 1996 1996	2,4,6	
Italie / Italy	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine* Vaccin acellulaire / Acellular vaccine*	1960's 1995	3,5,12 3,5,12	5 ans / years 5 ans / years
Luxembourg	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	remplacé en 1999 / replaced in 1999 1999	2,3,4	18
Norvège / Norway	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	retiré en 1998 / withdrawn in 1998 commercialisé en 1997 / licensed in 1997 utilisé largement depuis 1998 / widely used since 1998	3,5,12	non / no
Pays-Bas / Netherlands	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine	1962	2,3,4	11
Portugal	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	1960	2,4,6 en cas de contre-indication / contraindication only	18 et/and 5-6 ans/years
Royaume-Uni / United Kingdom	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine**	1953 DTCQq à partir de 1961 / DTP from 1961 1999	2,3,4 (depuis / since 1990) 2,3,4 (1)	non / no non / no
Suède / Sweden	Vaccin à germes entiers / Whole-cell vaccine Vaccin acellulaire / Acellular vaccine	interrompu en 1979 / discontinued in 1979 1996	3,5,12	non / no

* Ce calendrier est recommandé depuis avril 1999 / This schedule has been recommended since April 1999.

** Depuis la mi-décembre 1999, pour faire face aux problèmes d'approvisionnements en vaccin à germes entiers, deux vaccins acellulaires ont été autorisés pour une période de trois mois. Par ailleurs, depuis 1990, un vaccin acellulaire est disponible sur une base nominative pour des indications spécifiques / Since mid-December 1999, two acellular vaccines have been introduced for a limited period of three months, to face supply problems of whole cell vaccine. Furthermore, an unlicensed acellular vaccine has been available on a name patient basis for very limited indications since 1990.

à germes entiers, mais où les vaccins acellulaires sont autorisés pour des indications spécifiques. La Finlande et le Portugal ne recommandent leur utilisation qu'en cas de contre-indication du vaccin à germes entiers, alors qu'au Royaume-

unie de trois mois, l'utilisation de vaccins acellulaires combinés (d'abord DTCQq acellulaire, puis DTCQq acellulaire+IPV en réserve) (8). Par ailleurs, une évaluation détaillée des stocks de vaccins est en cours.

children, for children who have received DT earlier and parents now wish pertussis to be added, and if local reaction/pyrexia has occurred following earlier DTP. Recent problems with the supply of whole cell vaccine

have been developed during the past ten years. Seven countries have reported using tetravalent (Denmark, Spain) or/and pentavalent (Austria, France, Germany, Italy, Luxembourg) vaccines with *Haemophilus influenzae*

Si le vaccin acellulaire de SmithKline Beecham (Infanrix) est le plus largement utilisé, d'autres vaccins acellulaires sont utilisés dans plusieurs pays européens. En plus de la combinaison diphtérie-tétanos-coqueluche (DTCq acellulaire), d'autres vaccins multi-combinés ont été développés au cours des dix dernières années. Sept pays ont rapporté utiliser des vaccins tétravalents (Danemark, Espagne) et/ou pentavalents (Autriche, France, Italie, Allemagne, Luxembourg) associant au DTCq acellulaire, *Haemophilus influenzae b* et/ou le vaccin polio inactivé (DTCq-Hib ou DTCq-IPV ou DTCq-Hib-IPV).

Les changements prévus dans les calendriers vaccinaux nationaux

Dans plusieurs pays, des discussions sont en cours pour modifier le calendrier vaccinal de la coqueluche. L'un des principaux changements prévus est l'introduction d'un rappel. Le Danemark, l'Irlande, la Norvège et la Suède, qui actuellement n'ont pas de rappel, prévoient d'introduire une quatrième dose pour les enfants plus âgés (entre 4 et 10 ans). Le Danemark et l'Irlande pourraient ajouter le vaccin anti-coqueluche acellulaire au vaccin diphtérie-tétanos (DT) actuellement administré aux enfants de 4 ou 5 ans. Les Pays-Bas, où seul un rappel à 11 mois est recommandé, considèrent l'adjonction d'un second rappel pour les enfants de 4 ans. En Allemagne le calendrier vaccinal devrait être modifié au début de l'année 2000 à la suite de la décision (octobre 1999) du Comité Permanent sur la Vaccination (STIKO, Ständige Impfkommision) de recommander une cinquième dose pour les enfants de plus de 10 ans. En Belgique francophone, deux solutions sont à l'étude : adopter un calendrier 2,4,6 avec ou sans rappel (qui remplacerait le calendrier actuel 3,4,5 et 13), ou adopter un calendrier 2,3,4 avec un rappel à 13 mois. Par ailleurs, des vaccins coquelucheux acellulaires devraient y être disponibles d'ici deux ans.

En Espagne, actuellement, 14 des 19 Régions Autonomes recommandent des rappels à 18 mois et à 6 ans avec un vaccin combiné acellulaire (DTCq acellulaire). A l'avenir, le calendrier vaccinal va être harmonisé au niveau national : primo-vaccination avec un vaccin combiné à germes entiers (DTCq entier) à 2,4 et 6 mois et deux rappels à 18 mois et à 6 ans avec un vaccin combiné acellulaire.

Les autres changements prévus portent sur l'introduction des nouveaux vaccins hexavalents incluant la valence hépatite B. L'Autriche prévoit leur introduction dans le calendrier vaccinal dès que ces vaccins auront une autorisation

de mise sur le marché en Europe.

Discussion

En Europe, la coqueluche persiste en dépit de l'usage large de la vaccination, touchant les sujets qui ne sont pas immunisés - que ce soit par vaccination ou par infection naturelle.

Considérée comme une maladie de la petite enfance, l'épidémiologie de la coqueluche a connu un changement important avec la vaccination généralisée des nourrissons. Certains pays assistent à un déplacement de l'âge des cas vers des classes d'âges plus âgées. Les données recueillies, notamment l'incidence sur la seule année 1998, doivent cependant être interprétées avec prudence. En effet, les systèmes de surveillance nationaux sont très différents d'un pays à l'autre et aucun consensus n'existe encore pour la définition de cas de la coqueluche en surveillance. La comparabilité des données pourrait être partiellement améliorée en ne considérant que l'incidence spécifique de la tranche d'âge des très jeunes nourrissons, à partir des cas hospitalisés. Cette approche est celle adoptée actuellement dans le cadre du projet ESEN (European Sero-Epidemiology Network). Il reste cependant clair que l'incidence de la coqueluche varie dans les pays européens, comme l'avaient montré les dernières conclusions du projet ESEN (9). Diverses raisons permettent d'expliquer la forte incidence dans certains pays en 1998 en dépit d'une couverture vaccinale élevée. Une épidémie est survenue en 1997-1998 en Norvège (10). Aux Pays-Bas, l'épidémie de 1997 est apparue associée à l'émergence d'une souche de *B. pertussis* distincte sur le plan antigénique de celle servant à l'élaboration du vaccin à germes entiers utilisé (11). En Suède, en dépit de la vaccination recommandée depuis 1996 pour tous les nourrissons et d'une couverture vaccinale élevée, l'incidence a beaucoup diminué mais reste élevée. Cette situation est la conséquence des 17 années d'interruption de la vaccination anti-coqueluche (7). En Angleterre, au Pays de Galles et en Ecosse malgré les faibles taux de coqueluche notifiés, la morbidité et la mortalité restent importantes chez les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés. En Finlande, des méthodes sensibles de diagnostic de la coqueluche (EIA, PCR) sont utilisées dans le pays depuis plusieurs années. Les chiffres d'incidence actuelle reflètent la circulation endémique, (qui a prévalu pendant les 20 dernières années) de plusieurs types de souche de *B. pertussis*, en particulier chez les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes : 30% des cas diagnostiqués en soins primaires sont causés par *B. parapertussis*, ➤

b and/or inactivated polio virus (DTaPHib or DTaPIPV or DTaPHibIPV).

Changes foreseen in national immunisation schedules

Many countries are discussing changes in their pertussis vaccination schedules. One of the main changes planned is the introduction of a booster dose. Denmark, Ireland, Norway, and Sweden, which have currently no booster dose, are planning to introduce a fourth dose for older children (between 4 and 10 years old). Denmark and Ireland are considering adding an acellular pertussis vaccine to the current diphtheria-tetanus (DT) vaccine given at the age of 4 or 5 years. In the Netherlands, where a fourth dose is administered at 11 months, a fifth dose at the age of 4 years is being considered. Germany should adopt such a change in early 2000 following the Permanent Vaccination Committee (STIKO, Ständige Impfkommision) decision of October 1999 to recommend a fifth dose for children over 10 years. In the French speaking part of Belgium, two options are being considered. The first option is a 2, 4, 6 month schedule with or without a booster to replace the current 3, 4, 5, 13 schedule). The second one is to adopt a 2, 3, 4 schedule with a booster dose at 13 months. The introduction of an acellular pertussis vaccine is planned within two years. In Spain presently, 14 of the 19 autonomous regions recommend DTaP boosters at 18 months and 6 years. In the future, the immunisation schedule will be harmonised nationally - whole cell vaccine (DTwP) for primary immunisation at 2, 4, 6 months and acellular vaccine (DTaP) for boosters at 18 months and 6 years.

Other foreseen changes concern the introduction of newly combined hexavalent vaccines that include hepatitis B vaccine. Austria is planning to introduce an hexavalent vaccine as soon as such vaccines are licensed in Europe.

Discussion

Pertussis vaccination is widely implemented in Europe, but the disease persists and affects those who have not acquired immunity, either by vaccination or by natural infection. Pertussis is usually regarded as a childhood disease, but its epidemiology has changed as a result of universal immunisation in infants. Some countries have seen a shift in the age distribution towards older age groups. However, these data, as well

as the incidence in a single year (1998), should be interpreted with caution. National pertussis surveillance systems vary widely from one country to another and no consensus for a case definition in pertussis surveillance has been reached. The problem of obtaining more comparable data could be solved partly by considering only age specific incidence among young infants in cases admitted to hospital, an approach currently adopted in the context of the European Sero-Epidemiology Network (ESEN) project. Pertussis incidence clearly varies between European countries, however, as the ESEN project recently concluded (9). Various reasons may explain the high incidence in some countries in 1998, despite a high vaccine coverage. An outbreak in Norway occurred in 1997-1998 (10). In the Netherlands, the 1997 outbreaks were found to be associated with an upsurge in strains antigenically distinct from those used in the whole cell vaccine (11). In Sweden, although vaccination has been recommended since 1996 for all children and vaccine coverage is quite high, the current incidence remains high, even though it is declining. This reflects 17 years without pertussis immunisation (7). In England and Wales and in Scotland, despite record low levels of notified pertussis, the morbidity and mortality in infants too young to be vaccinated remains high. In Finland, sensitive diagnostic methods for pertussis have been used (EIA, PCR) nationwide for several years. The present incidence figures represent an endemic situation which has prevailed for the past 20 years of circulation of several types of *B. pertussis* strain especially among school aged children and young adults (30% of cases diagnosed in primary care are caused by *B. parapertussis*, which is rare among those diagnosed and treated at hospitals).

Since the development of acellular vaccines, known to induce less side effects than whole cell vaccines, increasing numbers of European countries have introduced such vaccines in their national schedules. The acellular vaccines currently available contain one, two, three or five *B. pertussis* components. The majority of European Union countries now use such acellular vaccines, some of them since very recently (Finland, the Flemish speaking community of Belgium, Luxembourg, United Kingdom) (table).

Booster policies vary enormously among European countries (age, ➤

► que l'on retrouve rarement chez les sujets diagnostiqués et traités à l'hôpital.

Depuis le développement des vaccins anti-coqueluche acellulaires, connus pour entraîner moins d'effets secondaires que les vaccins à germes entiers, un nombre croissant de pays Européens les ont introduit dans leur calendrier national. Les vaccins acellulaires disponibles actuellement contiennent un, deux, trois ou cinq antigènes de *B. pertussis*. Aujourd'hui la majorité des pays de l'Union Européenne utilisent de tels vaccins acellulaires, certains depuis une date très récente (Finlande, Belgique flamande, Luxembourg et Royaume-Uni).

Les politiques de rappel restent très variables dans les pays Européens (âge du rappel, nombre de doses, types de vaccins), mais la situation évolue rapidement. A court terme, les changements prévus dans les calendriers nationaux atténueront ces différences. Seuls trois pays du sud de l'Europe (France, Grèce et Portugal) ont adopté une cinquième dose et actuellement la France est le seul pays qui pratique ce second rappel chez les adolescents dans le but d'obtenir une prolongation de l'immunité.

Plusieurs pays utilisent des vaccins coquelucheux combinés multivalents, et l'étape suivante sera l'introduction des vaccins hexavalents incluant le vaccin hépatite B, dont deux sont en cours de procédure d'enregistrement auprès de l'Agence Européenne du Médicament.

Outre les différentes firmes qui produisent des vaccins coquelucheux, quelques pays (le Danemark, la Finlande et les Pays-Bas) ont leur propre unité de production nationale. En Finlande, la production nationale cessera en 2003, et le pays dépendra alors de fournisseurs externes. En fait, si plusieurs licences existent pour des vaccins acellulaires, actuellement seul le DTCQ acellulaire de SmithKline Beecham y est disponible en pharmacie.

Conclusion

Le développement récent des vaccins

acellulaires fait espérer un meilleur contrôle de la coqueluche. Cet objectif sera atteint en Europe à la fois grâce à l'augmentation de la couverture vaccinale en primo-vaccination, en particulier dans les pays où la crainte des effets secondaires des vaccins à germes entiers est importante (comme l'Allemagne, l'Italie, la Suède, etc) et grâce à la mise en place de doses de rappel. Des questions cruciales demeurent concernant la durée de l'immunité induite par les vaccins acellulaires, bien que des données récentes aient montré une persistance de la protection (12,13). La mesure de l'immunité induite par ces vaccins est cependant difficile en absence d'une corrélation entre un marqueur sérologique et l'immunité. Le calendrier idéal de la vaccination anti-coqueluche fait toujours l'objet de débat, de même que la composition du vaccin idéal (14).

Quoi qu'il en soit, les vaccins acellulaires sont une opportunité pour pratiquer des rappels tardifs permettant de réduire la transmission de l'infection de la population aux nourrissons. Une des prochaines étapes sera d'envisager la vaccination des jeunes adultes au contact des jeunes nourrissons non vaccinés (15,16). Plusieurs éléments devront d'abord être éclaircis, notamment le poids, en terme de santé, de la coqueluche chez l'adulte et le gain de morbidité par coqueluche chez les nourrissons que l'on peut en espérer. Dans un premier temps, les recommandations seront vraisemblablement ciblées sur les situations épidémiques et sur les adultes qui soignent les nourrissons.

Il est possible que le prix élevé des vaccins coquelucheux acellulaires comparé à celui des vaccins à germes entiers constitue un frein à une utilisation plus large. Ainsi, en Grèce, seul le secteur privé utilise actuellement un vaccin acellulaire. Bien qu'une étude récente montre, qu'à long terme, ces vaccins acellulaires puissent générer une réduction de coût global (17), leur prix de vente élevé pourrait rester un obstacle à la généralisation de leur utilisation. ■

► number, types of vaccines), but the situation is changing fast. In the short term, the planned schedule changes will reduce these differences. Only three countries (France, Greece, Portugal, all from the south of Europe) have a fifth dose. France is currently the only European country with a fifth dose for teenagers, enabling immunity to be extended. Several countries use multi-combined pertussis vaccines, and the next step will be the introduction of hexavalent vaccines including hepatitis B. Two are being considered for licensing at the European Medical Agency.

Beside the various industrial producers of vaccine, some countries (Denmark, Finland, the Netherlands) still have their own national vaccine production. In Finland, national production will close in 2003, and the country will then become dependent on external supplies. Actually, despite licenses that cover several acellular vaccines in Finland, only the DTaP from SmithKline Beecham is available in the pharmacies in the country.

Conclusion

The recent development of acellular vaccines had raised hopes that their use would provide better control of pertussis. This goal will be achieved in Europe both with the increase in primary vaccination coverage, particularly in countries anxious about side effects of whole cell vaccines (Germany, Italy, Sweden, etc), and with the wide implementation of booster doses. Major questions remain about the duration of immunity induced by acellular vaccines, although some recent data suggest that protection persists (12,13). Measurement of vaccine induced immunity remains difficult, however, in the absence of a serological correlate of immunity. The ideal schedule of immunisation for pertussis is still debated as is the ideal vaccine composition (14).

The advent of acellular vaccines

provides an opportunity to give late boosters in order to reduce the transmission of infection from the community to infants. One of the next steps will be to consider vaccination for young adults in contact with unimmunised young infants (15,16). Several issues should be clarified first, including the health burden of pertussis in adults and how much morbidity resulting from pertussis in infants would be indirectly prevented. Recommendations will probably first target outbreaks and adults who care for infants.

The high price of acellular vaccines compared with whole cell vaccines will probably affect their wider use. In Greece only the private sector currently uses the acellular pertussis vaccine. Although a recent economic survey showed that, in the long term, such vaccines could save money (17), the high sale prices of acellular vaccines may still deter wider use. ■

References

1. Kimura M, Kuno-Saka. Developments in pertussis immunization in Japan. *Lancet* 1990; **336**: 30-2.
2. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; **351**: 356-61.
3. Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*; 1993; **307**: 1171-76.
4. Greco D, Salmasso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; **334**: 341-8.
5. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; **334**: 349-5.
6. World Health Organization, Regional Office for Europe. Strategy for pertussis prevention in the World Health Organization's European Region. *J Infect Dis* 1996; **174**(suppl 3): S291-4.
7. Olin P, Hallander H.O. Marked decline in pertussis followed reintroduction of pertussis vaccination in Sweden. *Eurosurveillance* 1999; **4**: 128-9.
8. DTaP vaccine storage. *SCIEH Weekly Report* 1999; **33**: 313.
9. Lévy-Bruhl D, Pebody R, Veldhuizen I, Valenciano M, Osborne K. ESEN: a comparison of vaccination programmes - part two: pertussis. *Eurosurveillance* 1998; **3**: 107-10.
10. Surveillance of communicable diseases in Norway 1998. Oslo: National Institute of Public Health, 1998.
11. Neppelenbroek SE, de Melker HE, Schellekens JFP, Conyn-van Spaendonck MAE. The incidence of pertussis in the Netherlands has remained high since an outbreak occurred in 1996. *Eurosurveillance* 1999; **4**: 133-4.
12. Salmasso S, Anemona A, Mastrantonio P, Stefanelli P, Tozzi AE, Ciofi degli Atti M. Long-term efficacy of pertussis vaccine in Italy. *Dev Biol Stand* 1998; **95**: 189-4.
13. Salmasso S, Mastrantonio P, Wassilak SG, Giuliano M, Anemona A, Giammanco A, et al. Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. *Vaccine* 1998; **13**: 1270-5.
14. Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediat Infect Dis J* 1997; **16**(suppl 4): S78-84.
15. Orenstein WA. Pertussis in Adults - epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination. *Clin Infect Dis* 1999; **28**(suppl 2): S147-50.
16. CDCSC. Whooping cough notifications continue to fall: young unimmunised infants remain at highest risk. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1999; **23**: 204.
17. Tormans G, Van Doorslaer E, van Damme P, Clara R and Schmitt HJ. Economic evaluation of pertussis prevention by whole-cell and acellular vaccine in Germany. *Eur J Pediatr* 1998; **157**: 395-401.