

Paris, le 07 juillet 2006

Information presse

Un vaccin nasal contre la coqueluche efficace chez les bébés

Loin d'être une maladie disparue, la coqueluche est en recrudescence, y compris dans les pays tels que la France ayant mis en place un programme de vaccination généralisée. Cette pathologie respiratoire très contagieuse est la cause d'environ 300 000 décès chaque année, particulièrement chez les nourrissons trop jeunes pour être totalement immunisés par les vaccins actuels. Des chercheurs de l'Inserm à l'Institut Pasteur de Lille viennent de démontrer, sur un modèle animal de coqueluche, l'efficacité d'un nouveau candidat-vaccin, administrable en une seule dose par voie nasale et peu coûteux à fabriquer. Après un développement clinique chez l'homme, ce vaccin qui mime une infection naturelle par la coqueluche pourrait protéger les nouveau-nés, notamment dans les pays en voie de développement. Ces travaux sont publiés dans *PloS Pathogens* du 07 juillet 2006.

<http://www.plos.org/press/plpa-02-07-locht.pdf>

Il y a tout juste cent ans, le scientifique belge Jules Bordet décrivait pour la première fois *Bordetella pertussis*, bactérie responsable de la coqueluche. Cette pathologie respiratoire très contagieuse se manifeste par des quintes de toux répétitives et violentes, suivies par une congestion du visage, voire une cyanose. Des pays tels que l'Australie, la Belgique, le Canada, les Etats-Unis, la Finlande, la France ou les Pays-Bas, ont mis en place une vaccination généralisée depuis plus de quarante ans. Il existe actuellement 2 sortes de vaccins contre la coqueluche :

- **les vaccins de première génération, dits à germes entiers**, constitués du germe entier de *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche, inactivé à la chaleur ou chimiquement. Ils sont parfois responsables de réactions locales et générales : fièvre élevée, convulsions, syndrome des cris persistants, cyanose...
- **les vaccins de deuxième génération, dits acellulaires**. Ces derniers ont été développés d'abord au Japon dans les années 1970/80 et sont actuellement largement utilisés dans les pays occidentaux. Ils comportent de 2 à 5 antigènes de *Bordetella pertussis*. Ils sont beaucoup plus coûteux que les vaccins à germes entiers et ne sont pas facilement abordables pour les pays en voie de développement.

La large couverture vaccinale des enfants dans les pays occidentaux a déplacé le profil habituel des malades. Quasiment absente aujourd'hui dans la tranche d'âge typique (6 mois à 10 ans), la coqueluche est apparue chez les jeunes adultes. Dans cette population la coqueluche se manifeste avec des symptômes peu caractéristiques car les jeunes adultes sont encore partiellement protégés par les vaccins reçus dans l'enfance. Elle reste de ce fait mal diagnostiquée. La coqueluche n'est généralement pas mortelle chez les adultes, mais ces derniers constituent un réservoir important pour la transmission du germe aux nourrissons. Chez ces bébés, trop jeunes pour être protégés par la vaccination, la coqueluche est souvent grave, voire mortelle. En effet, les vaccins actuels (à germe entier ou acellulaire) sont administrés en trois injections à 2, 3 et 4 mois mais, étant donnée

l'immaturation du système immunitaire des nourrissons, ne confère une immunité correcte que vers 4 à 6 mois. Deux alternatives se posent alors pour résoudre ce problème :

- vacciner les adultes et adolescents avec les vaccins actuellement disponibles, surtout avec les vaccins acellulaires. Sachant que la participation des adultes et des adolescents à des programmes de vaccination est en général très mauvaise et qu'on ne peut rendre cette vaccination obligatoire, cette stratégie ne serait probablement pas efficace.
- vacciner les enfants plus jeunes, dès la naissance. Cependant, 3 injections au moins, à un mois d'intervalle sont nécessaires pour une protection optimale. Même si on vaccinait à la naissance avec la première dose, les enfants ne seraient pas totalement protégés jusqu'à l'âge de 4 mois (la tranche d'âge la plus vulnérable).

C'est en observant une bonne réponse immunitaire à la coqueluche, dès 2 semaines, chez des nourrissons naturellement infectés que la troisième piste a été développée par l'équipe de Camille Locht. « *Comme nous savions que l'infection naturelle protège bien contre une nouvelle infection les enfants qui ont survécu à la première, nous avons développé un candidat vaccin qui consiste en une souche de Bordetella pertussis génétiquement atténuée, capable de protéger par une seule administration nasale les bébés souris, alors qu'une vaccination classique ne le fait pas* ». Ce nouveau vaccin, qui mime une infection naturelle par la coqueluche, a montré pour la première fois une efficacité sur les bébés souris, un modèle d'étude validé pour cette pathologie. Il a par ailleurs prouvé son efficacité secondaire sur *Bordetella parapertussis*, autre souche responsable de la coqueluche et contre laquelle ne protègent pas les vaccins actuels.

Ce candidat-vaccin destiné en priorité aux pays en développement serait facile à produire et d'un coût bien moindre que le vaccin acellulaire actuel. Il fait l'objet d'un plan de recherche préclinique qui devrait aboutir rapidement aux premières phases d'investigations cliniques. Des collaborations ont d'ores et déjà été engagées au plan international, à la fois en matière de développement pré-clinique et de production du vaccin nasal. L'Inserm renforcera le pôle développement de cette découverte scientifique en mettant à disposition l'un des chercheurs de l'unité 629 au sein de l'International Vaccine Institute de Séoul (Corée du Sud), lequel est en mesure de mettre en place des essais cliniques dans des pays en développement.

L'Inserm, partenaire des pays en développement

Le rôle de l'Inserm dans la coopération internationale avec les pays en développement (PED) concerne pour une grande part les maladies émergentes et infectieuses. Du fait de son expertise en recherche biomédicale, l'Inserm tisse de plus en plus de liens avec les PED sur des thématiques nouvelles, en particulier les maladies dites de "civilisation", qui constituent autant d'opportunités de partenariats.

▪ Pour en savoir plus

« Live attenuated *B.pertussis* as a single-dose nasal vaccine against whooping cough » Nathalie Mielcarek¹, Anne-Sophie Debrie¹, Dominique Raze¹, Julie Bertout¹, Carine Rouanet¹, Amena Ben Younes², Colette Creusy³, Jacquelyn Engle⁴, William E. Goldman⁴&Camille Locht¹.

¹ Unité 629 Inserm, Institut Pasteur de Lille

² IFR 142, Institut Pasteur de Lille

³ Service d'anatomie pathologique, Hôpital St Vincent, Lille

⁴ Washington University, St Louis, MO, USA

PloS Pathogens vol.2, Issue 7. 7 Juillet 2006

- **Contact chercheur**

Camille Locht

Inserm U629, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Prof. Calmette, F-59019 Lille Cedex

Tel. (+33) 3 20 87 11 51/57

camille.locht@pasteur-lille.fr