



RAPPORT D'UNE CONSULTATION INFORMELLE
SUR LA VACCINATION ANTICOQUELUCHEUSE

Rijks Instituut voor de Volksgezondheid
Bilthoven, Pays-Bas

9-11 décembre 1974



Table des matières

	<u>Pages</u>
Liste des participants	2
1. Introduction	3
2. La coqueluche dans le monde	3
3. Vaccins anticoquelucheux	4
4. Réactions adverses à la vaccination	6
5. Immunité	7
6. Conclusions et recommandations	8
Annexe I. Facteurs toxiques de <u>B. pertussis</u>	10
Annexe II. Les différents types de réaction à la vaccination DTCP et leur fréquence aux Pays-Bas	17
Annexe III. Phénomènes pharmacologiques consécutifs à la vaccination anti- coquelucheuse	27

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

LISTE DES PARTICIPANTS

Dr H. C. Bartlema, Medisch-Biologisch Laboratorium TNO, Lange Kleiweg 139, Rijswijk, Pays-Bas

Dr B. Burianova-Vysoka, Chef du Département d'Epidémiologie, Faculté d'Hygiène, Université Charles, Srobarova 48, Tchécoslovaquie

Professeur J. A. Dudgeon, The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, Londres WC1N 3JH, Royaume-Uni

Dr G. Edsall, Department of Microbiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, Londres WC1E 7HT, Royaume-Uni (Rapporteur)

Dr D. S. Freestone, The Wellcome Research Laboratories, Langley Court, Beckenham, Kent, Royaume-Uni

Dr A. H. Griffith, Head, Department of Clinical Immunology, The Wellcome Research Laboratories, Langley Court, Beckenham, Kent, Royaume-Uni

Professeur Walter Hennesen, Behringwerke A. G., Marburg 355, République fédérale d'Allemagne

Dr N. W. Preston, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni

Dr E. H. Relyveld, Institut Pasteur, 92380 Garches, France

Dr M. Tiru, Statens Bakteriologiska Laboratorium, 10521 Stockholm, Suède

Professeur D. de Wied, Rudolf Magnus Instituut voor Farmacologie, Vondellaan 6, Utrecht, Pays-Bas

Professeur M. S. Zakharova, Chef du Laboratoire des Infections des Voies respiratoires, Institut Gamaleya d'Epidémiologie et de Microbiologie, rue Gamaleya 18, Moscou 123098, Union des Républiques socialistes soviétiques

Personnel du Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven, Pays-Bas

Dr H. Cohen, Directeur (Président)

Dr Ch. A. Hannik, Pédiatre

Dr J. Nagel, Chef de l'Unité d'Immunochimie

Dr J. D. van Ramshorst, Chef du Département des Etalons biologiques

Dr P. A. van Hemert, Chef du Laboratoire de Production de Vaccin

Secrétariat de l'OMS

Dr B. Bytchenko, service des Maladies bactériennes, OMS, Genève, Suisse (Secrétaire)

Dr W. Chas. Cockburn, Directeur de la Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr B. Cvjetanovic, Chef du service des Maladies bactériennes, OMS, Genève, Suisse

1. INTRODUCTION

Ouvrant la réunion au nom de l'OMS, le Dr Cockburn a résumé ainsi les objectifs de la consultation : faire le bilan des progrès accomplis en ce qui concerne les méthodes de préparation et d'épreuve du vaccin anticoquelucheux, ainsi que les études visant à mettre au point de nouveaux antigènes plus efficaces et moins toxiques, et proposer de nouvelles recherches en vue d'améliorer les programmes de vaccination. La coqueluche reste en effet une maladie grave. Si, dans les pays développés, elle a pu être maîtrisée grâce à la vaccination, elle est encore responsable d'une morbidité et d'une mortalité infantiles élevées dans les pays en voie de développement, faute de bons programmes de vaccination. L'emploi du vaccin DTC donne parfois des résultats décevants en raison de la faible activité de composant anticoquelucheux. En outre, on s'inquiète des propriétés toxiques des antigènes coquelucheux, en particulier dans les pays développés où la maladie, maîtrisée par la vaccination, a cessé de poser un problème de santé publique mais où des réactions postvaccinales, rares il est vrai, continuent d'être enregistrées. Des recherches visant à mettre au point des vaccins plus actifs et moins réactogènes sont donc nécessaires si l'on veut arriver à vaincre totalement la coqueluche.

2. LA COQUELUCHE DANS LE MONDE

Depuis 1954, les rapports sur la situation sanitaire dans le monde que l'OMS établit sur la base d'informations fournies par les Etats Membres font apparaître que la coqueluche reste une maladie universelle.

Selon les données provenant de 81 pays, quelque 350 000 enfants sont atteints chaque année. En réalité, le nombre des cas est beaucoup plus grand car la notification est très incomplète, surtout dans les pays en voie de développement. Tous les 3 ou 4 ans, on observe une hausse cyclique de l'incidence de l'infection.

Dans certains pays, on a noté qu'avant l'ère de la vaccination anticoquelucheuse, 60 à 90 % des adultes avaient été infectés à un moment quelconque de leur existence. Ces proportions demeurent probablement valables dans la plupart des pays en voie de développement où la prophylaxie n'a guère progressé. On a récemment enregistré une hausse de la morbidité en Afrique (Congo, Gabon, Sénégal, Tchad, etc.). En zone tropicale, la coqueluche fait concurrence à la variole par son importance et sa gravité chez les jeunes enfants, dont beaucoup sont atteints ensuite de kwashiorkor ou de marasme. Comme les taux de létalité chez les nourrissons infectés varient entre 4 et 15 % dans les pays en voie de développement, le nombre total des décès imputables à la coqueluche s'élève probablement à plusieurs millions par an.

Dans les pays développés, grâce à l'amélioration des conditions socio-économiques et au développement des services curatifs et préventifs, la morbidité coquelucheuse est devenue, pendant ces deux dernières décennies, de 20 à 50 fois plus faible sinon davantage. A ce progrès, les programmes de vaccination ont beaucoup contribué.

En URSS, l'incidence de l'infection est tombée, en 20 ans, de 400 cas pour 100 000 habitants à 12 cas pour 100 000 et, dans le Massachusetts (EUA), le nombre des cas est passé de 10 000 en 1930 à 27 en 1973.

Dans une population vaccinée, le déclin rapide de la coqueluche se caractérise généralement par une moindre intensité des épidémies, par la disparition de la maladie dans certaines régions et par une évolution du tableau clinique vers les formes bénignes.

A l'heure actuelle, dans la majorité des pays développés, c'est le sérotype 1,3 qui est responsable de la maladie. L'importance épidémiologique des divers sérotypes (1,2,3; 1,2; 1,3) de B. pertussis n'a pas encore été entièrement élucidée. Jusqu'ici, rien n'indique de façon

irréfutable que les vaccins à B. pertussis actuellement employés ne soient pas efficaces, s'ils ont été préparés selon les directives de l'OMS et s'ils répondent aux normes fixées.

Le problème des paracoqueluches mérite d'être étudié de plus près. Des épidémies de paracoqueluche ont été signalées plus fréquemment qu'ailleurs en Tchécoslovaquie, en URSS et dans plusieurs autres pays. D'après la Banque OMS des Sérums, les sérums recueillis dans divers pays contiennent souvent des anticorps anti-paracoquelucheux.

Des rapports provenant de différents pays font état de cas de coqueluche survenus chez des enfants vaccinés. Les causes pourraient en être les suivantes :

- 1) niveau d'immunité insuffisant dans la population, soit parce que l'activité des vaccins employés était trop faible, soit parce que la couverture a été insuffisante;
- 2) emploi de vaccins ne correspondant pas aux sérotypes de B. pertussis identifiés dans la population;
- 3) augmentation relative des infections dues à B. parapertussis.

On pourrait atteindre à plus d'efficacité dans la lutte contre la coqueluche en faisant des recherches sur les points suivants :

- 1) morbidité et mortalité imputables à la maladie dans les pays en voie de développement;
- 2) besoins à satisfaire dans les services de santé locaux pour qu'ils puissent organiser et exécuter efficacement des programmes de vaccination;
- 3) état d'immunité de la population à l'égard de la coqueluche et de la paracoqueluche, en particulier dans les régions où la maladie atteint des enfants vaccinés;
- 4) effets secondaires et complications résultant des vaccins comprenant un élément anticoquelucheux;
- 5) efficacité des programmes de vaccination, mesurée en vies sauvées et en gains économiques ou pertes économiques évitées.

Les effets et le rapport coût/avantage des programmes de vaccination anticoquelucheuse n'ont pas été suffisamment étudiés. Cependant, selon le Dr Zakharova, la vaccination planifiée, pratiquée en URSS depuis 1961, a protégé de la maladie quelque 8 000 000 d'enfants et a évité à 800 000 d'entre eux des complications neurologiques.

3. VACCINS ANTICOQUELUCHEUX

L'introduction dans le vaccin de souches appartenant aux trois grands types agglutinogéniques a fait l'objet de discussions. On a rappelé que les sérotypes peuvent subir toute une série de mutations, par exemple 1,2,3 en 1,2 ou 1,3; 1,2 en 1; 1 en 1,2 ou 3; ou inversement. D'autre part, on a noté que les mutations se produisent in vivo chez l'enfant et chez le ouistiti d'expérience, et certains faits, cités par des participants, donnent à penser que, chez les enfants ou les animaux mal vaccinés, ces mutations ou glissements vont dans le sens d'une transformation permettant au germe d'échapper à l'effet immunitaire du vaccin.

Certains participants ont émis l'opinion que la surinfection joue peut-être un rôle important et qu'il est possible que, dans beaucoup d'infections, il y ait présence simultanée de plus d'un sérotype. D'après certaines observations, il ne semble pas que les sérotypes soient d'une importance capitale en ce qui concerne la protection. Néanmoins, comme on a découvert que certaines souches sont mauvaises productrices du facteur 3, certains fabricants ont ajouté la souche 1,3 à leurs vaccins, accroissant probablement ainsi leur pouvoir agglutinogène. Des recherches plus poussées dans cette voie seraient souhaitables.

Il a été fait état des progrès accomplis au Centre collaborateur OMS de référence et de recherche pour B. pertussis dans la préparation et l'étude des réactifs de référence pour la détermination des types. Le Centre a préparé des sérums spécifiques de type, qui font actuellement l'objet d'essais dans des laboratoires d'autres pays.

Un facteur très important pour la protection du public est le pourcentage d'acceptation de la vaccination : lorsqu'il est supérieur à 60 %, on observe un recul de la morbidité; lorsqu'il dépasse 90 %, la maladie disparaît pratiquement.

Le groupe a examiné la signification probable des antigènes protecteurs de la souris (MPA) selon que leur poids moléculaire est élevé ou faible. Les préparations à faible poids moléculaire contiennent (en plus des MPA) le facteur sensibilisant à l'histamine (HSF), le facteur favorisant la lymphocytose (LPF) et l'hémagglutinine (HA). Comme certains de ces facteurs se trouvent dans les surnageants de cultures de B. pertussis, il faut que les suspensions de cellules bactériennes destinées à la production de vaccin soient centrifugées et lavées. D'autre part, il faut détruire la toxine thermolabile soit par chauffage de la suspension en vrac, soit par maintien prolongé dans le merthiolate à basse température. De toute manière, il est nécessaire de vérifier s'il y a des traces de toxine thermolabile par le test de toxicité sur la souris, afin de les éliminer du vaccin. Il convient de s'employer à préparer des MPA de poids moléculaire élevé qui soient relativement exempts des autres facteurs.

Pour la préparation de suspensions de fragments cellulaires, les participants ont mentionné deux méthodes : congélation-décongélation (Suède); et désintégration ultrasonique de la paroi cellulaire, suivie d'une extraction à l'éther (URSS). Les produits obtenus par ce dernier moyen ont une activité protectrice élevée chez la souris et sont pauvres en HSF, LPF, et autres facteurs toxiques. En outre, ils sont stables et présentent moins d'arcs de précipitation dans les épreuves de diffusion en milieu gélifié. Des études préliminaires faites sur un petit nombre d'enfants ont montré que ces préparations sont moins réactogènes que le vaccin à cellules entières.

Ces procédés demandent à être explorés plus avant. Il faudrait en particulier étudier le comportement des diverses fractions dans l'épreuve de protection de la souris, d'autant plus que cette épreuve présente une courbe dose-réponse de pente exceptionnellement faible lorsqu'on utilise la préparation obtenue par congélation-décongélation avec extraction à l'alcool.

Le groupe a passé en revue les neuf ou dix facteurs toxiques connus de B. pertussis (voir annexe 1), ainsi que certains résultats préliminaires relatifs à la préparation de LPF et à la détermination de l'endotoxine au moyen de l'épreuve du lysat de limule. On pourrait probablement substituer l'épreuve LPF à l'épreuve HSF qui est moins précise.

Les différences de toxicité pour la souris entre les vaccins centrifugés et les vaccins précipités par acide - ces derniers étant généralement plus toxiques - ont été exposées. L'essai de ces vaccins sur la souris, par observation des effets létaux à des concentrations 8 fois supérieures, a fourni plus de renseignements que l'épreuve habituelle du gain de poids. On a aussi étudié sous ce rapport des vaccins préparés à partir de souches d'origines diverses.

Il a été confirmé que, dans l'épreuve intracérébrale sur la souris, il y a diminution de l'activité des vaccins après adsorption sur hydroxyde d'aluminium. Le même phénomène se produit avec le phosphate de calcium. On a montré que l'adsorption des cellules de B. pertussis sur ces deux adsorbants est plus totale que sur le phosphate d'aluminium, mais, l'adsorption étant moindre avec celui-ci, l'activité des vaccins n'est pas réduite. D'autre part, des études histologiques ont montré que tous les vaccins anticoquelucheux adsorbés provoquent, aux points d'injection, des réactions plus marquées que ne le fait l'adjuvant lui-même.

L'utilité de l'épreuve de protection de la souris a fait l'objet de longues discussions. Le groupe a reconnu que si cette épreuve n'indique pas de façon certaine l'efficacité d'un vaccin pour l'homme, elle n'a, néanmoins, jamais donné jusqu'ici de résultats vraiment erronés.

4. REACTIONS ADVERSES A LA VACCINATION

Depuis l'introduction aux Pays-Bas, en 1962, du vaccin DTCP, on a observé 47 cas de prostration,¹ 39 cas de convulsion, et 47 cas de cris persistants.

Les signes précurseurs de la prostration notés chez les nourrissons sont l'agitation et la nervosité. Ensuite, l'enfant tombe graduellement dans un état de stupeur qui finit par devenir comateux. La peau est décolorée, humide et froide. Les nouveau-nés dans cet état paraissent pâles et gris. La détresse respiratoire (dyspnée) et la cyanose sont fréquentes mais la guérison finit par intervenir, sans aucune séquelle.

La proportion de cas de prostration attribués à la vaccination chez les jeunes enfants est estimée à environ 1 pour 3500, celle des cas de convulsions à environ 1 pour 2150 (voir annexe II). Toutefois, un certain nombre de cas de convulsions, bien qu'induits par la vaccination, sont souvent dus à une prédisposition neurologique.

Dans quatre cas au moins, de graves symptômes neurologiques, apparus après administration du vaccin DTCP étaient associés à une infection virale primaire (Herpes simplex, Coxsackie B5, Echo 25). Le taux de la mortalité infantile liée à la vaccination est estimé à moins de 1 pour 1 million.

Plusieurs participants ont émis l'idée que les diverses réactions - mineures et majeures - pouvaient être considérées comme faisant partie d'un même spectre, avec des variations d'intensité dépendant de la prédisposition de l'enfant vacciné. D'autres estiment au contraire que ces diverses réactions pourraient avoir des causes distinctes.

Des recherches portant sur les phénomènes pharmacologiques induits chez la souris et le rat par la vaccination anticoquelucheuse ont montré que cette vaccination produit une stimulation β -adrénergique se traduisant par une élévation marquée du taux d'insuline, malgré la présence de divers symptômes analogues à ceux que l'on observe après un blocage β -adrénergique (voir annexe III).

A propos de l'évaluation des réactions postvaccinales, les participants ont éprouvé quelque difficulté à décider si des épisodes médicaux graves survenant dans les jours ou les semaines qui suivent la vaccination sont directement ou indirectement imputables à l'administration du vaccin ou n'ont, au contraire, aucun rapport avec elle. On sait que des accidents neurologiques d'étiologie inconnue se produisent sans que rien ne les laisse prévoir chez des enfants bien portants aux âges où le vaccin est normalement administré. Parmi ces accidents figurent notamment :

- des décès subits inattendus : selon un certain nombre d'enquêtes, leur incidence est de 1,1 pour 1 million par jour chez les enfants de deux à six mois, et de 4 pour 1 million par jour chez les enfants de six à 12 mois;
- des primo-convulsions : chez les enfants de 6 à 18 mois, le taux d'incidence est de 1 à 2 pour 100 000 enfants par jour.

¹ Certains auteurs parlent de réaction de choc (voir annexe II).

On ne peut cependant en déduire que toutes les réactions post-vaccinales soient sans rapport avec la vaccination. Pour les réactions imputables aux vaccins, on devrait observer des groupements dans le temps (ou grappes) se superposant au "fond" constant.

Depuis sa création en 1964, le sous-comité des réactions adverses du British Committee on Safety of Drugs (maintenant Committee on Safety of Medicines) a enregistré les manifestations cliniques adverses observées après l'administration de médicaments et de vaccins. Dans l'ensemble, les renseignements recueillis sur les réactions sont incomplets mais il est vraisemblable qu'ils sont plus complets pour les réactions les plus graves. De 1964 à mars 1974, 892 réactions adverses à des vaccins DTC, dont 21 fatales, ont été signalées.

Une étude sur les hospitalisations dans neuf régions sanitaires du Royaume-Uni en 1972 a relevé 35 admissions consécutives à la vaccination, dont 5 cas au moins pour des réactions qui auraient pu être graves. Pour 13 millions de doses de vaccin distribuées, huit encéphalopathies et cinq décès associés à la vaccination DTC ont été signalés à un producteur. A la suite d'une enquête plus poussée, on a établi que plusieurs de ces décès étaient dus à d'autres causes (méningite tuberculeuse, syndrome de Reye). Ainsi, la notification d'une réaction n'impliquait pas nécessairement une relation de cause à effet et souvent, lorsque des renseignements complémentaires ont pu être obtenus, il est apparu que d'autres états pathologiques étaient en cause.

Au Royaume-Uni, les données récentes semblent indiquer que les vaccins contenant B. pertussis pourraient avoir dans bien des cas des effets neurologiques graves et persistants. Bien que ces hypothèses n'aient pas été confirmées, la consommation de vaccins DTC a considérablement diminué et toutes les vaccinations de routine chez les jeunes enfants, y compris les vaccinations contre la rougeole, ont diminué.

En Estonie (URSS), 307 000 injections de vaccin DTC en six ans n'ont été suivies d'aucune réaction grave; le vaccin était préparé sur milieu solide et sa concentration était de 10 unités internationales d'opacité. En outre la première dose a été administrée à 5-6 mois. Les réactions graves sont si peu nombreuses en URSS, en Tchécoslovaquie ou en France qu'elles ne posent pas de problème. Au cours des cinq dernières années, aucune réaction grave n'a été observée en Suède où un système de notification très sûr a été mis en place et où 80 000 enfants sont vaccinés chaque année. En URSS, les réactions fatales ont été rares - 1 pour 10 millions de vaccinations DTC - et n'étaient pas nécessairement liées directement au vaccin.

Il faudrait établir un système uniforme pour enregistrer les réactions et comparer leur incidence, leur nature et leur gravité à celles d'états pathologiques similaires apparaissant chez des enfants non vaccinés du même groupe d'âge.

De l'avis général, les réactions liées à la vaccination triple ou quadruple sont dues, sinon en totalité, à l'élément B. pertussis des vaccins. Il a été signalé que certains pays avaient récemment réduit la quantité d'antigène (en unités internationales) incorporée dans les vaccins mais que ceux-ci restent cependant conformes aux normes d'activité fixées par l'OMS.

5. IMMUNITÉ

Des études visant à évaluer l'importance relative de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire dans la protection contre l'infection à B. pertussis et dans la guérison ont été mentionnées.

Dans les premières expériences, des tests de protection active et passive ont été pratiqués selon des méthodes normalisées d'immunisation et d'épreuve sur des souris irradiées aux rayons X, après restauration partielle ou totale du potentiel immunologique. Il est apparu que la protection active, qu'elle soit à médiation humorale ou cellulaire, pourrait être thymo-dépendante; il n'a pas été constaté de corrélation entre le titre d'agglutination chez les souris et le degré de protection. D'après les expériences faites jusqu'ici, il n'est pas

possible de dire avec certitude si l'immunité humorale ou l'immunité cellulaire peut à elle seule conférer une protection dans l'épreuve sur la souris.

Le groupe est convenu qu'aucune des études faites jusqu'à présent sur la souris ou sur le singe n'a encore permis de déterminer si l'immunité anticoquelucheuse est essentiellement humorale, cellulaire ou liée aux anticorps locaux ou si elle résulte d'une combinaison de ces mécanismes; des recherches plus poussées sur ce point sont donc nécessaires.

6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

La coqueluche est partout dans le monde une maladie cliniquement grave, avec taux de mortalité et taux de complications élevés. Elle peut être combattue très efficacement par la vaccination puisque son incidence a été réduite au vingtième et parfois même au cinquantième de sa valeur primitive dans les pays où une proportion importante des groupes d'âge vulnérables ont été vaccinés. Bien que la coqueluche soit généralement bénigne chez les sujets vaccinés, rien n'indique que la maladie se soit atténuée chez les enfants non vaccinés et elle reste difficile et coûteuse à traiter.

1. Compte tenu des connaissances récentes et des avantages évidents de la vaccination, il convient de maintenir une large couverture vaccinale dans les groupes d'âge vulnérables aussi bien que dans les pays techniquement avancés que dans les pays en voie de développement. Vu l'importance de la maladie dans ces derniers pays, le groupe a fortement recommandé à l'OMS de poursuivre énergiquement son programme élargi de vaccination dans les pays intéressés.
2. Avant d'entreprendre un programme de vaccination, il faut étudier la situation épidémiologique en procédant à des examens cliniques, bactériologiques et sérologiques. Il a été souligné que les techniques d'immunofluorescence peuvent faciliter le diagnostic. Dans une population vaccinée, il arrive qu'on observe des cas bénins et atypiques évoquant cliniquement la coqueluche. Ils peuvent être dus à B. pertussis ou à des organismes tels que B. parapertussis et H. influenzae type B ou à certains adénovirus.
3. Différentes définitions cliniques de la coqueluche ont été données; l'éventail va de la toux paroxysmique légère aux symptômes classiques de la quinte-chant du coq et des vomissements. La gravité clinique doit être évaluée par le nombre de paroxysmes à la période la plus aiguë de la maladie, la durée de la toux paroxysmique (en semaines) et la présence ou l'absence de quinte-chant du coq et de vomissements.
4. On a montré qu'il existe trois types agglutinogéniques principaux de B. pertussis (1,2,3; 1,2; et 1,3) et qu'ils peuvent être instables et se transformer soit par mutation soit par sélection. Des mélanges de ces sérotypes ont été observés dans les infections humaines. On rencontre rarement des souches pures du type 1. Des observations similaires ont été faites sur le ouistiti et il semble que, dans cette espèce, l'immunité soit spécifique de type. S'agissant de la production des vaccins, l'importance pratique des différences de structure agglutinogénique n'est pas claire mais il est bon qu'il y ait dans les vaccins des souches convenables des principaux sérotypes. Comme beaucoup de pays sont parvenus à préparer des vaccins actifs avec leurs propres souches, il n'est plus nécessaire qu'une source centrale distribue des souches. Toutefois, il est vivement recommandé que l'OMS continue de fournir des sérums de typage pour donner aux producteurs le moyen de contrôler la structure agglutinogénique de leurs souches et pour faciliter l'identification des souches isolées. Il faudrait également déterminer ce que sont les propriétés agglutinogéniques des vaccins chez les animaux et chez l'homme.
5. Pour l'étalonnage des vaccins par l'épreuve de protection sur la souris, chaque pays devrait avoir sa préparation de référence. Il reste que l'épreuve donnera peut-être des résultats incertains, notamment en raison des variations dans la qualité des préparations nationales de référence. Chaque préparation nationale de référence devrait donc être contrôlée chaque année par comparaison avec l'étalon international. Cet étalon international, qui date de plusieurs années, devrait être réétudié.

6. On connaît assez bien maintenant la nature des facteurs toxiques pour la souris et les autres animaux. Certains d'entre eux au moins semblent étroitement liés, et des méthodes simples ont été mises au point pour déterminer quantitativement le LPF et l'endotoxine. Il est recommandé d'organiser des études collectives pour mesurer ces facteurs dans les vaccins contenant des antigènes de B. pertussis de différentes origines. Des préparations de référence et des techniques normalisées de mesure de ces facteurs devraient être mises au point.

7. Des résultats encourageants ont été enregistrés en URSS avec un vaccin anticoquelucheux à base de fragments de cellules qui satisfait aux normes de l'OMS pour l'activité et l'absence de toxicité. Il est recommandé que ce vaccin soit fourni aux autres laboratoires pour y être éprouvé et que les études pilotes sur de jeunes enfants, déjà en cours en URSS, soient poursuivies. Naturellement, des études sur l'antigène purifié sont aussi à encourager dans d'autres laboratoires.

8. Depuis quelque temps, on s'intéresse beaucoup à la question des réactions adverses : prostration, convulsions et cris persistants notamment. L'état de prostration a été - rarement - observé chez certains enfants : quelques heures après la vaccination, l'enfant prend soudain un teint cendré, se refroidit et sombre dans l'immobilité. Des études approfondies qui ont été faites dans un pays il ressort que les symptômes de prostration apparaissent chez les enfants vaccinés dans un cas sur 3500 et les convulsions dans 1 cas sur 2500. L'état de prostration disparaît en quelques heures et les convulsions sont en partie du type fébrile.

Dans la même étude, qui s'est étendue sur une période de douze ans pendant laquelle 3 millions d'enfants ont été vaccinés, 6 réactions plus graves ont été signalées. Dans deux cas, une infection par le virus de l'herpès pouvait être en cause. L'un des sujets s'est rétabli complètement, un autre a conservé une légère hémiparésie permanente et deux autres sont décédés rapidement. Des études faites dans d'autres pays ont donné des taux à peu près semblables ou beaucoup plus faibles.

Il est recommandé que des études collectives sur les réactions adverses soient organisées selon des protocoles uniformes dans un certain nombre de pays et que l'on étudie parallèlement les propriétés des vaccins employés.

9. Selon des rapports provenant de divers pays, il semble que dans certaines familles à antécédents de troubles neurologiques, les complications neurologiques de la vaccination - dont les convulsions - soient plus fréquentes; il convient donc de ne pas vacciner les enfants de ces familles.

10. Les études sur les phénomènes pharmacologiques consécutifs à la vaccination chez l'animal devront être poursuivies et il conviendra d'en faire également sur des enfants.

11. Les données présentées au groupe indiquent que dans les collectivités bien vaccinées le degré de protection est élevé. Les réactions authentifiées qui mettent en danger la santé ou la vie des enfants vaccinés sont très rares; il s'en produit probablement moins d'une par million de sujets. Il a été noté avec inquiétude que la publicité donnée récemment à des taux de réaction, qui n'avaient pas été scientifiquement vérifiés, a eu des conséquences très fâcheuses sur l'acceptation de la vaccination dans un pays au moins. Il n'apparaît pas que la maladie soit moins grave aujourd'hui qu'elle ne l'était autrefois. Une régression des vaccinations aboutirait à des épidémies étendues comme l'expérience l'a montré dans plusieurs pays.

12. La nature de l'immunité conférée par la vaccination anticoquelucheuse reste obscure. Il est recommandé d'organiser des études sur les mécanismes cellulaires et humoraux de l'immunité postvaccinale et sur le rôle des différents éléments cellulaires qui sont biologiquement actifs. La mise au point d'épreuves permettant de déterminer ces mécanismes serait particulièrement importante pour la sélection des vaccins purifiés.

FACTEURS TOXIQUES DE B. PERTUSSIS

par

J. Nagel

De nombreuses propriétés de B. pertussis ont été décrites dans la littérature. Outre l'activité protectrice favorable et l'agglutinogène inoffensif, on connaît plusieurs facteurs plus ou moins toxiques (Munoz, 1963; Munoz & Bergman, 1968). Ce sont :

- 1) la toxine thermolabile, à pouvoir dermonécrotique;
- 2) l'endotoxine ou lipopolysaccharide;
- 3) l'hémagglutinine;
- 4) le facteur sensibilisant à l'histamine (HSF);
- 5) la toxine à apparition tardive, décrite par Kurokawa et d'autres auteurs;
- 6) le facteur favorisant la leucocytose ou la lymphocytose (LPF);
- 7) l'activité d'adjuvant, et notamment la stimulation de la production d'anticorps homocytotropes (pseudo-IgE);
- 8) l'activité favorisant l'anaphylaxie active et passive;
- 9) l'activité favorisant le choc;
- 10) le facteur responsable des diverses modifications métaboliques qui suivent l'injection du vaccin.

Dans cette énumération, la toxine thermolabile et l'endotoxine occupent manifestement une place, à part. Malgré de nombreuses recherches, rares sont les auteurs qui ont pu affirmer avoir séparé ces facteurs. C'est pourquoi on estime le plus souvent qu'ils sont liés à la même entité moléculaire.

Du point de vue vaccino-gène, la toxine thermolabile ne crée aucune difficulté. On la détruit en chauffant le vaccin à 56°C.

L'endotoxine, extraite des bactéries par la méthode de Westphal et coll. (chaleur et phénol) (1952) ne semble pas être très toxique. Cependant, une endotoxine plus létale a été décrite par Kitagawa et coll. (1961). Selon Mota et coll. (1974), l'endotoxine pourrait être responsable de l'augmentation de la production des anticorps pseudo-IgE chez les cobayes. Une épreuve in vitro très sensible, faisant appel à la gélification d'un lysat de cellules sanguines de limule, a été récemment mise au point. Dans cette épreuve, on peut déceler des quantités d'endotoxine de l'ordre du picogramme (Thye Yin et coll., 1972).

On sait fort peu de chose de l'hémagglutinine et de son éventuelle toxicité. Les publications existantes ne parlent que de son isolement.

L'activité d'adjuvant, en dehors de celle que provoque l'endotoxine, a pu être étudiée, du point de vue notamment de la production d'anticorps homocytotropes, c'est-à-dire favorisant l'anaphylaxie, chez la souris et le chat (Munoz, 1964). Il semble qu'il existe une relation étroite entre cette activité et le facteur sensibilisant à l'histamine (HSF). Il en va de même de l'activité qui provoque des réactions d'hypersensibilité à l'égard de diverses substances telles que la sérotonine, la peptone, l'endotoxine, etc. (Levine & Pieroni, 1966).

Le HSF a fait l'objet d'études approfondies, tant de la part des immunologistes que des pharmacologues (Lehrer et coll., 1974). De nombreuses investigations ont été entreprises pour en élucider le mode d'action chez les animaux de laboratoire. Encore que l'on soupçonne un rôle des surrénales, son mode d'action exact demeure obscur. Mais comme il est étroitement lié à l'anaphylaxie et à l'activité favorisant le choc et qu'il détermine en outre chez les animaux de nombreuses modifications physiologiques, son caractère toxique ne fait absolument aucun doute. Cependant, il est aussi en rapport étroit avec l'antigène protecteur de la souris, et rares sont les chercheurs qui affirment avoir dissocié les deux activités (sur le plan analytique). Un groupe suédois assure être en mesure de produire à l'échelle industrielle un vaccin exempt de HSF.

Le facteur favorisant la leucocytose, très probablement identique au facteur de toxicité à apparition tardive, a récemment attiré l'attention (Sato et coll., 1972, 1973, 1974). Ce facteur, principalement excrété dans le surnageant de culture, n'a guère d'importance sur le plan de la production de vaccin si l'on a soin d'utiliser des cellules centrifugées. Mais des recherches pratiquées dans notre Institut ont montré que le LPF est précipité en même temps que les cellules de coqueluche lorsque le pH de la culture est abaissé à 3,5-4, comme c'est le cas lorsque les cellules sont récoltées par précipitation en milieu acide (Van Hemert, 1969). Les vaccins contenant des cellules précipitées en milieu acide donnent des réactions toxiques (Cohen et coll., 1969). L'épreuve du gain de poids de la souris met cette toxine en évidence par perte de poids et mort des souris après le troisième jour qui suit l'injection.

Sato (Sato et coll., 1974) a récemment formulé une hypothèse intéressante sur les rapports entre l'antigène protecteur de la souris, l'HSF, le LPF et l'hémagglutinine. De ses travaux sur les propriétés du LPF isolé des surnageants de culture il a tiré les conclusions suivantes.

Bordetella pertussis donne lieu à deux types d'antigènes protecteurs : premièrement, un antigène protecteur exempt d'HSF, exempt de LPF et non toxique (Sato, 1970; Zakharova et coll., 1970) qui se trouve dans la paroi cellulaire, et deuxièmement une molécule beaucoup plus petite présentant une activité de sensibilisation à l'histamine, de renforcement de la leucocytose et hémagglutinante. Cette conclusion repose sur les résultats suivants : 1) le LPF purifié a présenté, après légère détoxification à la formoline, une nette activité protectrice; 2) un anti-sérum préparé chez des lapins contre le LPF a conféré à des souris une protection passive; et 3) après absorption de l'antisérum anti-LPF par du LPF purifié, tous les anticorps protecteurs ont été absorbés dans le sérum. L'absorption d'un antisérum anti-corps microbien entier, pratiquée de la même manière, n'en a pas diminué l'activité protectrice.

La micrographie électronique de l'antigène protecteur de la souris exempt d'HSF, isolé sur des bactéries, a révélé que la molécule 22 S se compose de molécules cylindriques, constituées chacune de sous-structures annelées. D'autre part, l'antigène protecteur toxique, le LPF purifié, se compose de filaments très grêles.

Morse & Morse (1970) ont démontré que ce matériel filamenteux était présent sur les bactéries durant les premières quarante-huit heures de culture. Passé ce délai, et notamment au bout de quatre jours, de très rares filaments adhèrent encore aux cellules. Chez les bactéries en phase IV, ces filaments n'ont pas pu être identifiés avec certitude.

L'existence de deux types d'antigène protecteur de la souris est une hypothèse très intéressante. Le fait que l'antigène protecteur toxique ait une forte affinité pour les parois cellulaires des érythrocytes pourrait expliquer l'assez forte toxicité du vaccin SPA de Pillemer chez l'enfant (Medical Research Council, 1959). En outre, Pillemer utilisait des cellules récoltées après 40 heures de culture. Dans ces cellules jeunes, le matériel filamenteux devait adhérer encore à la paroi cellulaire. Sato a pu en démontrer la présence sur les stromas des érythrocytes après absorption d'un extrait recueilli par la méthode ultrasonique de Pillemer.

Les travaux de Clausen et coll. (1968) ont corroboré la théorie de Sato. Leur préparation d'HSF très purifié a déterminé une nette lymphocytose. Ils ont pu montrer en outre qu'après l'injection de sérum leucocytaire anti-souris, la leucocytose diminuait nettement, tandis que la sensibilité à l'histamine n'était pas affectée. Ainsi, bien qu'il se puisse que les deux phénomènes soient provoqués par la même entité moléculaire, il est possible qu'ils agissent indépendamment l'un de l'autre. Il en va de même d'autres phénomènes, tels que l'hypoglycémie et l'activité d'adjuvant en fonction de la production d'anticorps homocytotropes.

Il ressort clairement de ce qui précède que l'étroite relation qui existe entre l'antigène protecteur de la souris et le facteur qui provoque diverses réactions nocives pose de graves problèmes pour la production d'un vaccin non toxique.

Cependant, le mécanisme de ces réactions de toxicité chez les animaux d'expérience n'est pas nécessairement le même que celui des réactions fâcheuses relevées chez l'enfant, car on constate entre les deux modèles des différences assez marquées. Dans le premier, on utilise de très jeunes adultes (souris et chats), et les réactions sont déterminées par l'injection de suspensions bactériennes ou de produits solubles. Il arrive fréquemment qu'elles atteignent leur maximum au bout de trois ou quatre jours. Le second modèle est constitué par de tout jeunes enfants qui, le plus souvent, reçoivent un vaccin contenant un adsorbant. En outre, les symptômes de toxicité se déclarent dans les quelques heures qui suivent la vaccination.

Quels que soient les agents toxiques qui sont responsables des réactions postvaccinales nocives, des méthodes de laboratoire devront être mises au point pour assurer la normalisation de ces agents. Aussi s'efforce-t-on d'isoler des préparations d'HSF/LPF purifiés et d'endotoxine purifiée. Les expériences faites jusqu'ici ont porté sur les points suivants.

1. Epreuve biologique de réaction au LPF

On a effectué des expériences préliminaires pour tester l'homogénéité et la sensibilité de diverses lignées de souris dans leurs réactions au facteur favorisant la leucocytose. Le tableau 1 résume les résultats d'expériences dans lesquelles des groupes de dix souris de chacune des lignées dont on disposait recevaient par voie intraveineuse des injections de 0,1 ml d'extraits de surnageants de culture de *B. pertussis*. Au bout de trois jours, du sang était prélevé dans la veine caudale et les leucocytes étaient dénombrés à l'hématimètre.

TABLEAU 1. COMPARAISON DE L'HOMOGENEITE ET DE LA SENSIBILITE DE DIVERSES LIGNEES DE SOURIS DANS LEUR REPOSE AU LPF

Lignée de souris	1ère préparation		2ème préparation	
	Numération moyenne des leucocytes x 10 ³ (plage)	Ecart type	Numération moyenne des leucocytes (plage)	Ecart type
Swiss - RIV	10,7 (6,2-15,0)	28 %	n.t. ^a	-
Swiss - TNO	17,4 (8,5-29,0)	39 %	45,0 (33,0-68,4)	22 %
NIH - RIV	14,3 (12,2-15,8)	8 %	66,0 (53,0-86,2) ^b	13 %
Balb/c - TNO	10,4 (7,0-14,0)	25 %	35,5 (24,0-61,2)	34 %
C57 black - TNO	11,8 (8,6-17,0)	20 %	n.t. ^a	-
CDI - RIV	19,9 (15,6-23)	18 %	n.t. ^a	-
N - TNO	16,3 (10,8-21,2)	21 %	50,0 (40,2-78,5)	22 %
O ²⁰ - TNO	11,8 (7,7-15,8)	24 %	45,0 (28,5-54,5)	16 %

^a n.t. = non testée.
^b Groupe de cinq souris.

Sur la base de ces expériences, la lignée de souris NIH - RIV a été retenue pour la détermination de l'activité LPF.

2. Isolement et purification du LPF

Les surnageants de cultures de *B. pertussis* (souche 134) ont servi de matériel de départ pour l'isolement du LPF. Après avoir récolté les bactéries par centrifugation, on a acidifié au pH 3,5-4 le surnageant de culture encore légèrement trouble. Au bout de 48 heures, la sédimentation s'était faite. Le surnageant a été aspiré et éliminé, et la suspension restante centrifugée. Le culot a alors été soumis à un lavage avec une solution en tampon phosphaté de pH 3,5 et extrait au moyen d'un tampon hypertonique, dans les conditions prescrites par Sato. Cette solution concentrée de LPF contient encore une quantité considérable d'endotoxine, comme l'a montré l'épreuve du lysat de limule. On peut en éliminer la plus grande partie par ultracentrifugation en gradient de densité dans le sucrose. On pousse la purification du LPF par fractionnement en milieu de sulfate d'ammonium, par électrophorèse sur bloc Pevikon ou filtration sur gel en tampon hypertonique.

3. Détermination de l'activité d'une préparation de LPF semi-purifié, fournie par Sato

Sato nous a procuré une ampoule contenant 300 µg de LPF lyophilisé, partiellement purifié (fraction SDGC-1). Ce matériel a été isolé à partir de cellules de *B. pertussis* cultivées en milieu solide. La purification s'est faite par précipitation en milieu de sulfate d'ammonium, électrophorèse sur bloc d'amidon et centrifugation en gradient de sucrose. Le contenu de l'ampoule a été dissous dans 1 ml d'eau distillée, et des fractions de 0,1 ml de quatre dilutions de cette solution de LPF ont été injectées par la voie intraveineuse à des groupes de trois souris NIH-RIV. Les numérations leucocytaires, pratiquées trois jours après l'injection des doses indiquées de protéine, sont résumées au tableau 2, ainsi que les résultats obtenus par Munoz qui a éprouvé l'activité de ce même lot de LPF partiellement purifié (données communiquées par Sato). Au même tableau figure l'activité d'un extrait du culot obtenu après précipitation en milieu acide d'un surnageant de culture en tampon hypertonique préparé par nos soins (Bp 134-C).

TABLEAU 2. DETERMINATION DE L'ACTIVITE LPF D'UNE FRACTION JAPONAISE DE LPF PARTIELLEMENT PURIFIE (SDGC-1) ET D'UN EXTRAIT HOLLANDAIS BRUT (Bp 134-C)

SDGC-1				Bp 134-C	
RIV ^b		Munoz ^a		RIV ^b	
Dose de protéine par souris, en µg	Numération moyenne de leucocytes	Dose de protéine par souris, en µg	Numération moyenne de leucocytes	Dose de protéine par souris, en µg	Numération moyenne de leucocytes
30	83 000	10	36 000	6	68 700
15	64 000	2	13 740	3	45 300
7,5	56 000	0,4	7 914	1,5	30 800
3,75	33 000	0,08	8 791		
0	9 000	0	8 955	0	9 000

^a Données aimablement communiquées par le Dr Sato.

^b Données communiquées par le Rijks Instituut voor de Volksgezondheid.

Dans ses travaux Sato fait état, pour cette fraction, d'une activité LPF de 23 000 unités par mg de protéine. Etant donné qu'il définit une unité de LPF comme la quantité de protéine donnant lieu à une numération leucocytaire de 32 000 cellules par mm³, une dose de 0,044 µg de SDGC-1 devrait contenir une unité. Mais 50 % de cette activité s'est perdue à la lyophilisation.

Toutefois, aussi bien au cours de nos propres travaux que chez Munoz, l'activité spécifique de la préparation s'est révélée beaucoup plus faible. Notre extrait brut avait lui-même une activité spécifique supérieure.

C'est dire qu'il reste beaucoup à faire avant de pouvoir disposer d'une quantité suffisante de LPF purifié et stable pour la production d'une préparation de référence.

4. Epreuves biologiques avec du vaccin anticoquelucheux exempt de HSF préparé par le Dr Tiru (Suède)

Le Dr Tiru nous a fourni deux vaccins censés ne pas contenir de HSF. Ces vaccins ont été préparés par congélation et dégel répétés de cellules coquelucheuses vivantes. La production faisait intervenir ensuite l'ultracentrifugation à 85 000 x g et une précipitation en milieu alcoolique.

Ces vaccins ont été soumis aux épreuves de la protection de la souris, du HSF et du LPF. Conformément aux indications du Dr Tiru, les vaccins PRB 200-2 et PRB 200-3 ont été respectivement dilués 10 et 20 fois de façon à ce qu'ils contiennent environ quatre unités protectrices par ml. Les résultats des épreuves sont résumés au tableau 3.

TABLEAU 3. ACTIVITES BIOLOGIQUES DE DEUX VACCINS FOURNIS PAR LE DR TIRU

Vaccin	Epreuve de protection de la souris 25.4.1974		Epreuve HSF 7.11.1974			Epreuve LPF ^a 18.11.1974	Epreuve du lysat de limule
	Activité (UI/ml) (lim. de conf. 95 %)	Pente	Mortalité en %			Numération des leucocytes	Positif au bout de 30 minutes en dilution
			1/1	1/5	1/25		
PRB 200-2 (dilué 1:10)	0,5 (0,05-2,1)	0,33	10 %	5 %	0 %	18 600	> 1/9 000
PRB 200-3 (dilué 1:20)	1,8 (0,3-8,2)	0,92	50 %	0 %	0 %	14 400	> 1/18 000
PRB 200-3 (dilué 1:2,5)	-	-	-	-	-	25 600	

^a Epreuve du LPF : les leucocytes ont été dénombrés trois jours après l'injection intraveineuse de 0,1 ml des vaccins dilués.

Les deux vaccins présentent une activité relativement faible. En outre, la présence d'HSF et de LPF peut être démontrée. D'assez grandes quantités d'endotoxine demeurent présentes.

Il faut souligner que l'on doit s'attacher principalement à mettre au point des vaccins dans lesquels l'HSF, le LPF et l'endotoxine sont séparés de l'antigène protecteur, de façon à éviter les effets secondaires chez les enfants. Une meilleure connaissance de la localisation de ces facteurs dans les corps bactériens devrait permettre d'y parvenir plus facilement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Clausen, C. et al. (1968) Lymphocytosis and histamine sensitization of mice by fractions from Bordetella pertussis. J. Bact., 96, 1484-1487
- Cohen, H. et al. (1969) Relation between toxicity tests in mice and reactions in children using four lots of quadruple vaccine (DPT-polio). In: Symposia Series in Immunobiological Standardization, Vol. 10, Bâle, Karger, pp. 53-62
- Van Hemert, P. A. (1969) Specific properties of acid precipitated pertussis vaccine. In: Progress in Immunobiological Standardization, Vol. 3, Bâle, Karger, pp. 297-301
- Kitagawa, M. et al. (1961) Chemical studies on cellular components of Hemophilus pertussis. II. Isolation of toxic lipopolysaccharide. J. Biochem., 49, 477-480
- Lehrer, S. B. et al. (1974) Extraction and partial purification of the histamine-sensitizing factor of Bordetella pertussis. J. Immunol., 113, 18-26
- Levine, L. & Pieroni, R. E. (1966) A unitarian hypothesis of altered reactivity to stress mediated by Bordetella pertussis. Experientia, 15, 797-798
- Medical Research Council (1959) Vaccination against whooping-cough; Final report. Brit. med. J., 1, 994-1000
- Morse, J. H. & Morse S. I. (1970) Studies on the ultrastructure of Bordetella pertussis. I. Morphology, origin and biological activity of structures present in the extracellular fluid of liquid cultures of Bordetella pertussis. J. exp. Med., 131, 1342-1357
- Mota, I. et al. (1974) The mechanism of the adjuvant effect of Bordetella pertussis: the substance responsible for the selective enhancement of IgE antibody production. Int. Arch. Allergy, 47, 425-432
- Munoz, J. (1963) Symposium on relationship of structure of micro-organisms to their immunological properties. I. Immunological and other biological activities of Bordetella pertussis antigens. Bact. Rev., 27, 325-340
- Munoz, J. (1964) Effect of bacteria and bacterial products on antibody response. Advanc. Immunol., 4, 397-440
- Munoz, J. & Bergman R. K. (1968) Histamine-sensitizing factors from microbial agents, with special reference to Bordetella pertussis. Bact. Rev., 32, 103-126
- Sato, Y. (1970) Isolation and some properties of the protective antigen from Bordetella pertussis. In: Symposia Series in Immunobiological Standardization, Vol. 13, Bâle, Karger, pp. 214-220
- Sato, Y. & Arai, H. (1972) Leucocytosis-promoting factor of Bordetella pertussis. I. Purification and characterization. Infect. Immun., 6, 899-904
- Sato, Y. et al. (1973) Leucocytosis-promoting factor of B. pertussis. II. Biological properties. Infect. Immun., 7, 992-999

Sato, Y. et al. (1974) Leucocytosis-promoting factor of B. pertussis. III. Its identity with protective antigen. Infect. Immun., 9, 801-810

Thye Yin, E. et al. (1972) Picogram-sensitive assay for endotoxin: Gelation of Limulus polyphemus blood cell lysate induced by purified lipopolysaccharides and lipid A from Gram-negative bacteria. Biochim. biophys. Acta (Amst.), 261, 284-289

Westphal, O. et al. (1952) Über die Extraktion von Bakterien mit Phenol/Wasser. Z. Naturforsch., 7b, 148-155

Zakharova, M. et al. (1970) Separation of biologically active components from Bordetella pertussis. In: Symposia Series in Immunobiological Standardization, Vol. 13, Bâle, Karger, pp. 227-233

LES DIFFÉRENTS TYPES DE REACTION A LA VACCINATION DTCP
ET LEUR FREQUENCE AUX PAYS-BAS

par

Charlotte A. Hannik

Aux Pays-Bas, le vaccin DTCP n'est plus administré aujourd'hui qu'aux nourrissons qui reçoivent gratuitement une série complète, soit : les trois primo-vaccinations à 3, 4 et 5 mois et un rappel à 11-12 mois. Le vaccin, adsorbé sur phosphate d'aluminium, doit être injecté par voie intramusculaire.

Deux à quatre heures après la vaccination quadruple, de nombreux sujets présentent des signes de malaise, une légère élévation thermique et une certaine hypersensibilité au point d'inoculation. Ces manifestations disparaissent assez brusquement deux à quatre heures plus tard. On considère que cette réaction est normale et elle est acceptée comme telle par les mères et les médecins.

Chez un tiers environ des vaccinés, la réaction est plus sérieuse : forte fièvre de plus longue durée qui s'accompagne, assez fréquemment, d'une réaction locale (rougeur, tuméfaction et hypersensibilité notable). Toutefois, ces réactions sont encore considérées comme mineures et ne contre-indiquent pas une nouvelle administration de la composante anticoquelucheuse, encore que certains médecins des Pays-Bas aient tendance à l'exclure. Comme une partie de ces réactions est liée à une faute de technique vaccinale, il est conseillé de poursuivre la vaccination DTCP, du moins jusqu'à l'injection suivante.

Tout à fait différentes cliniquement de ces réactions mineures sont les réactions dites majeures, c'est-à-dire les complications réellement sérieuses. Les deux premiers cas ont été décrits en 1933 par Madsen, mais on utilisait à l'époque de la gélose au sang pour la production du vaccin, lequel était par ailleurs administré à titre thérapeutique. Il a été publié depuis lors un grand nombre de rapports et de résultats d'enquêtes par questionnaires. Ce sont les accidents neurologiques qui ont surtout retenu l'attention. En 1953, Berg a publié une étude de 107 cas sous le titre "Complications neurologiques de la vaccination anticoquelucheuse". Il faut toutefois noter qu'à l'époque il n'était pas systématiquement pratiqué d'examen virologiques.

Plus récemment, quatre cas d'accidents neurologiques ont été observés consécutivement à la vaccination DTCP chez des enfants qui souffraient au même moment d'une infection virale, de sorte qu'il n'est pas exclu que ce soit elle qui ait été à l'origine des symptômes (tableau 1). Deux des sujets, qui présentaient une encéphalopathie ayant entraîné des lésions durables, étaient atteints d'une infection primitive par le virus d'Herpes simplex; le troisième, qui faisait des convulsions généralisées et accusait une légère pléocytose dans le L.C.R., présentait une infection concomitante à Coxsackie B5; le quatrième, une fillette souffrant de parésie passagère du nerf moteur oculaire externe, présentait une infection à Echo 25. Aucun des sujets, âgés de 6 mois à 3 ans, n'avait eu de réaction après la première ou la deuxième injection. L'intervalle entre l'injection et les premiers symptômes était assez long : 20 heures pour l'enfant atteint de convulsions et 2 à 3 jours pour les autres.

Autrefois, seul le vaccin eût été incriminé. Mais maintenant qu'on n'utilise plus de gélose au sang, que le vaccin n'est plus administré qu'à titre prophylactique et qu'il est possible de procéder systématiquement à des examens virologiques, il importe d'analyser soigneusement chaque rapport pour préciser les différents types de réaction. On a commencé à le faire aux Pays-Bas lors de l'introduction du DTCP, à la fin de 1962. Chaque cas signalé à votre Institut a été analysé et enregistré.

On trouvera ci-après un exposé de tous les cas rapportés au cours des douze dernières années.

Choc ou collapsus

Quelques heures après la vaccination survient brusquement une grande pâleur accompagnée d'algidité et de moiteur et l'enfant cesse de réagir.

Le tableau 2 montre que ces cas se produisent surtout chez les jeunes enfants après la première injection. Toutes les réactions se sont produites dans les six heures consécutives à la vaccination, à deux exceptions près où elles sont respectivement survenues sept heures après la première injection et douze heures après la quatrième.

La constance du tableau et, surtout, la rapidité d'apparition des symptômes permettent de considérer que ce type de réaction est dû au vaccin.

Convulsions ou accès épileptiformes

Ce groupe (tableau 3) se distingue du premier par de plus grandes variations dans l'âge des sujets et dans le numéro d'ordre de l'injection en cause. En outre, le délai d'apparition des accidents oscille entre 30 minutes et 3 jours.

Malgré la communauté des symptômes (convulsions ou crises épileptiformes), il est évident qu'on n'a pas affaire à un groupe homogène (figure 1).

Il est incontestable que, chez certains des enfants les plus âgés ayant réagi à la vaccination de rappel par une poussée thermique et des convulsions, il s'agissait de convulsions fébriles, c'est-à-dire d'une réaction à la fièvre provoquée par le vaccin plutôt que d'une réaction directe à quelque activité toxique inhérente au vaccin lui-même.

Par ailleurs, il est possible que certains des sujets plus jeunes ayant des troubles neurologiques dans leurs antécédents familiaux aient eu spontanément une première crise de convulsions.

La figure 2 matérialise ces observations d'après les antécédents de troubles neurologiques de la parenté proche du sujet (père, mère, frères et soeurs) ou du père ou de la mère. La fréquence des troubles neurologiques dans la famille est remarquablement élevée.

Près de la moitié des enfants ayant eu des convulsions postvaccinales avaient des antécédents familiaux positifs, contre 19 % dans le premier groupe (tableau 4). Particulièrement frappante est l'existence de désordres neurologiques dans la proche parenté : dans 11 cas sur 34, soit près du tiers, pour les convulsions, contre 4 cas sur 47 pour le choc. Si l'on prend les choqués comme groupe témoin, ces observations confirment la position de Cockburn qui déconseillait dès 1953 de vacciner contre la coqueluche les enfants ayant des antécédents familiaux de convulsions.

Toutefois, trois enfants de père ou de mère épileptique n'ont eu aucune réaction après les quatre injections DTCP et un enfant ayant souffert de convulsions fébriles à l'âge de 9 mois n'a pas eu de réaction après la quatrième injection.

Accidents cérébraux

L'encéphalopathie est la complication la plus redoutée de la vaccination anticoquelucheuse. On a déjà mentionné deux cas d'encéphalopathie chez des enfants atteints d'une infection à Herpes-virus. Au cours de ces douze dernières années, il a été signalé quatre autres cas pour lesquels l'examen virologique a donné des résultats négatifs ou n'a pas eu lieu (tableau 5).

Là encore, les accidents se sont déclarés chez de jeunes enfants de 2 à 6 mois, dont trois ont réagi après la première vaccination. Le délai d'apparition des symptômes a été assez long - jusqu'à trois jours.

Le premier sujet, une fillette, a été saisie de convulsions dans les 24 heures en conservant une température normale. Les convulsions ont augmenté en fréquence et en durée mais ont cédé à l'hôpital à un traitement simple. Au bout d'une semaine la malade était aveugle et sourde mais elle était complètement rétablie après six semaines environ. La composition du liquide céphalo-rachidien était normale.

Le deuxième enfant a été frappé d'apathie le surlendemain de la vaccination, mais la température était normale. Le lendemain matin s'est déclarée une hémiparésie qui persistait sous une forme atténuée deux années plus tard.

Le troisième sujet s'est mis à hurler le surlendemain de la vaccination. Un jour plus tard, la température étant normale, il a été saisi de convulsions qui n'ont pu être maîtrisées que par un traitement des plus énergiques. Il n'a pas repris connaissance et est mort pendant la deuxième période d'apnée le quatrième jour après la vaccination. On constata un léger accroissement des éléments figurés dans le liquide céphalo-rachidien.

Le quatrième enfant s'est endormi, sans difficulté, après son premier repas, le surlendemain de la vaccination; deux heures plus tard, la mère, ayant constaté une coloration anormale de la peau, l'a emmené chez le médecin de famille, qui l'a fait immédiatement admettre d'urgence à l'hôpital. L'enfant, qui avait été saisi de convulsions toniques au cours du trajet, est mort une demi-heure après son arrivée.

Hurlements persistants

Ce type de réaction n'est pas signalé spontanément. Une fois cependant que les médecins ont été prévenus, de nombreux cas sont notifiés.

Le tableau 6 fait apparaître une certaine similitude avec le groupe des choqués, il s'agit dans les deux cas de jeunes enfants réagissant dans un délai de six heures, généralement après la première vaccination.

L'expérience montre qu'une foi excessive dans les propos de la mère peut conduire à un diagnostic erroné. Certaines mères ne disent jamais que l'enfant "pleure" mais qu'il "crie" ou qu'il "hurle". C'est particulièrement le cas des jeunes mères primipares dont l'enfant fait sa première vraie maladie à la suite de la vaccination. L'inquiétude les porte à exagérer les symptômes. Par ailleurs, tout enfant présentant une hypersensibilité locale peut hurler de façon persistante s'il est manipulé, porté ou même secoué sans arrêt.

Enfin, il existe plusieurs types de hurlements persistants : on trouve, aux deux extrêmes, les pleurs entrecoupés de hurlements qui sont bien une forme de hurlements mais non persistants et les pleurs bruyants se poursuivant pendant des heures qui impliquent une persistance mais sans hurlements. C'est pourquoi aucun diagnostic n'est plus difficile à poser que celui des hurlements persistants.

Une fois connues les réactions ou complications consécutives à la vaccination, on s'est attaché à en déterminer la fréquence. A cet effet, une enquête a été entreprise dans la province de la Hollande méridionale : les médecins et infirmières de toutes les consultations de nourrissons ont été informés des différents types de réactions et priés de toujours s'enquérir des réactions provoquées par la vaccination précédente avant d'administrer la suivante. Dès qu'ils suspectaient une réaction, ils devaient la signaler à notre Institut pour que nous organisions une consultation avec la mère. Toutes les vaccinations étant enregistrées aux Pays-Bas, il est possible à tout le moins de se faire une idée de la fréquence des réactions.

La fréquence des chocs et des convulsions est indiquée au tableau 7.

Il convient de noter que les consultations de nourrissons de la Hollande méridionale ne fournissent pas toutes des renseignements dignes de foi. Les plus sûrs émanent de La Haye et font état de chiffres surprenants : un enfant vacciné sur 3500 souffre de choc et un sur 2150 de convulsions. Cette fréquence est à peu près celle indiquée en 1960 par Cockburn dont les conclusions, basées sur des questionnaires non contrôlés, avaient été à juste titre critiquées. Au cours d'épreuves sur le terrain menées au Royaume-Uni, en 1956 et 1959, Cockburn avait observé pour sa part 14 cas de convulsions chez 46 000 enfants, soit une fréquence d'un pour 3300. On ne peut évidemment pas attribuer toutes les convulsions au vaccin mais il n'en demeure pas moins que la fréquence des réactions ainsi notifiée est remarquablement élevée.

Au cours des douze années sur lesquelles porte l'analyse, une certaine périodicité s'est manifestée dans la fréquence des réactions majeures (figure 3).

L'enquête effectuée en Hollande méridionale a commencé à la fin de 1968 et c'est un an plus tard que les consultations de La Haye se sont mises à notifier activement les cas. Or le nombre des cas divers - principalement des réactions mineures sérieuses - est demeuré à peu près stationnaire, de sorte que la périodicité des chocs et convulsions est un phénomène réel et non le résultat d'une sous-notification périodique.

Elle tient peut-être à quelque activité des vaccins qui a échappé aux tests de contrôle courants, tous les vaccins répondant aux normes de l'OMS et des Etats-Unis d'Amérique en matière de toxicité.

Résumé et conclusions

On a décrit les différents types de réactions observées aux Pays-Bas consécutivement à la vaccination DTCP. La fréquence estimée des chocs est d'environ un pour 3500 enfants vaccinés. Quant à celle de tous les cas de convulsions se manifestant dans les trois jours qui suivent la vaccination, elle est d'environ un pour 2150 enfants vaccinés c'est-à-dire du même ordre que celles enregistrées par Cockburn au cours d'épreuves sur le terrain qui se sont déroulées au Royaume-Uni entre 1956 et 1959 et par Ehrengut (1974) à Hambourg.

Les enfants réagissant par des convulsions après la vaccination DTCP présentaient une fréquence assez élevée de troubles neurologiques dans les antécédents de leur proche parenté. Il en résulte que l'existence de troubles neurologiques chez le père, la mère, les frères ou les soeurs contre-indiquent la vaccination antioquelucheuse.

TABLEAU 1. INFECTION VIRALE PRIMITIVE COINCIDANT AVEC LA VACCINATION DTCP

Age	Injection incriminée	Délai d'apparition	Diagnostic	Virus	Liquide céphalo-rachidien
6 mois	Troisième	2 jours	Encéph.	Herpès	83-3 éléments
3 ans	Cinquième	3 jours	Encéph.	Herpès	19-3 éléments
15 mois	Troisième	24 heures	Conv. fébr.	Coxs B 5	34-3 éléments
11 mois	Quatrième	2 jours	Parésie 6e paire	Echo 25	Pas d'indication

TABLEAU 2. CHOC APRES LA VACCINATION DTCP

Age	Injection incriminée				Nombre total de cas
	Première	Deuxième	Troisième	Quatrième	
2 mois	4	-	-	-	4
3 mois	23	-	-	-	23
4 mois	4	6	1	-	11
5 mois	-	2	5	-	7
6 mois	-	1	-	-	1
11 mois	-	-	-	2	2
16 mois	-	-	-	1	1
Total	31	9	6	3	49

TABLEAU 3. CONVULSIONS APRES LA VACCINATION DTCP

Age	Injection incriminée				Nombre total de cas
	Première	Deuxième	Troisième	Quatrième	
2-6 mois	14	7	5	-	26
7-14 mois	2	-	-	11	13
Total	16	7	5	11	39

TABLEAU 4. ANTECEDENTS NEUROLOGIQUES FAMILIAUX D'ENFANTS AYANT RECU LA VACCINATION DTCP

Type de réaction	Total	Antécédents neurologiques		
		Total	Proche parenté	Parenté du père ou de la mère
Convulsion	34	16 = 47 %	11 = 32 %	5 = 15 %
Choc	47	9 = 19 %	4 = 8,5 %	5 = 10,5 %
Pas de réactions	83	7 = 8,4 %	4 = 4,8 %	3 = 3,6 %

TABLEAU 5. SYMPTOMES CEREBRAUX APRES LA VACCINATION DTCP

Age	Injection incriminée	Délai d'apparition	Cultures virologiques	Liquide céphalo-rachidien
3 mois	Première	±1 jour	Pas d'indications	Normal
6 mois	Troisième	3 jours	Négatives	Normal
4 mois	Première	3 jours	Négatives	Pas d'indications
2 mois	Première	2 jours	Négatives	Pas d'indications

TABLEAU 6. HURLEMENTS PERSISTANTS APRES LA VACCINATION DTCP

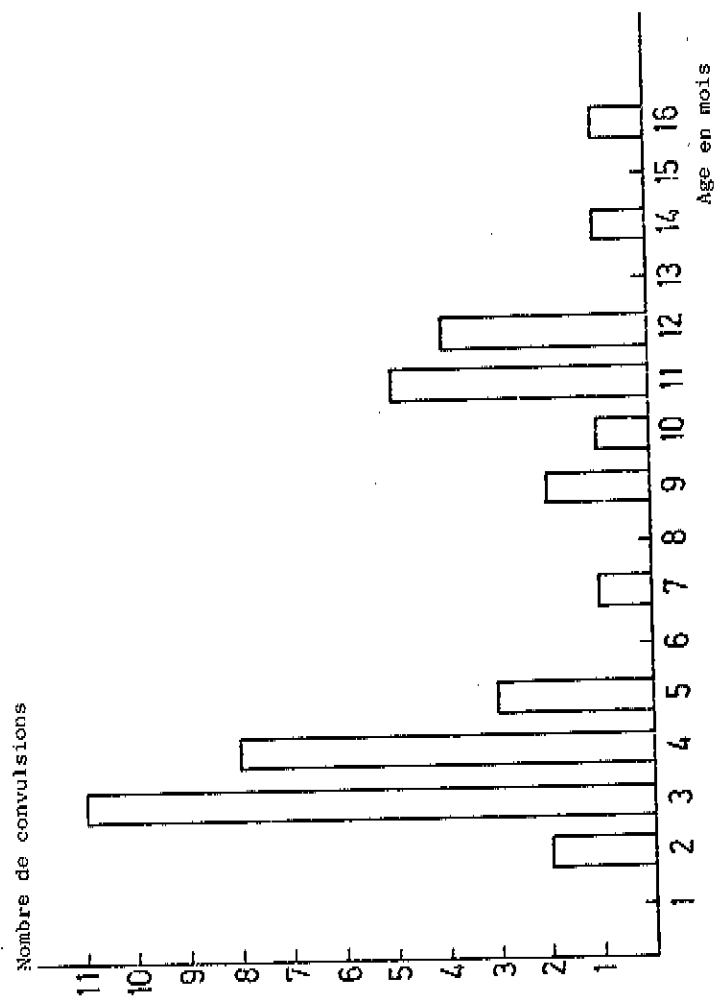
Age	Injection incriminée			Nombre total de cas
	Première	Deuxième	Troisième	
2 mois	6	-	-	6
3 mois	26	3	-	29
4 mois	5	2	1	8
5 mois	-	1	2	3
6 mois	1	-	-	1
Total	38	6	3	47

TABLEAU 7. FREQUENCE DES CHOCS ET DES CONVULSIONS APRES LA VACCINATION DTCP

Période d'observation	Nombre estimé d'enfants vaccinés	Nombre de réactions	
		Choc	Convulsions
1970-1974	La Haye 28 000	8 = 1:3500	13 = 1:2150
1969-1974	Hollande méridionale 190 000	11 = 1:17 270	6 = 1:31 660

FIG. 1

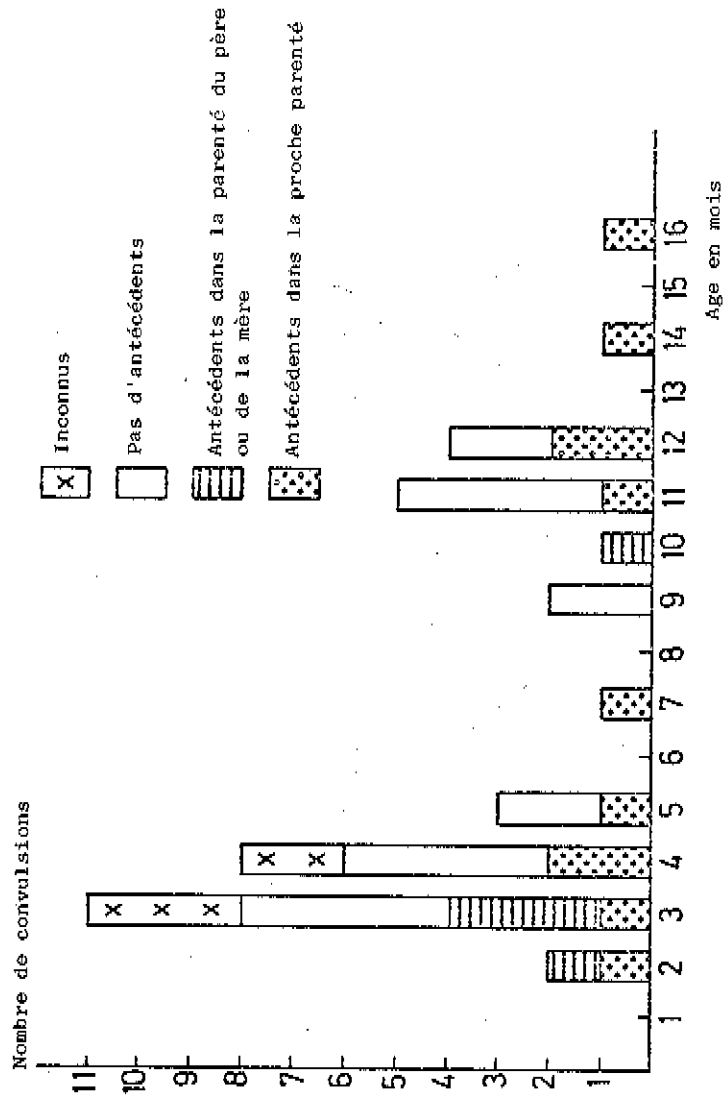
CONVULSIONS APRES LA VACCINATION DTCF



R.I.V. B.P.

5539

FIG. 2
ANTECEDENTS NEUROLOGIQUES FAMILIAUX D'ENFANTS AYANT EU DES CONVULSIONS
APRES LA VACCINATION DTCP

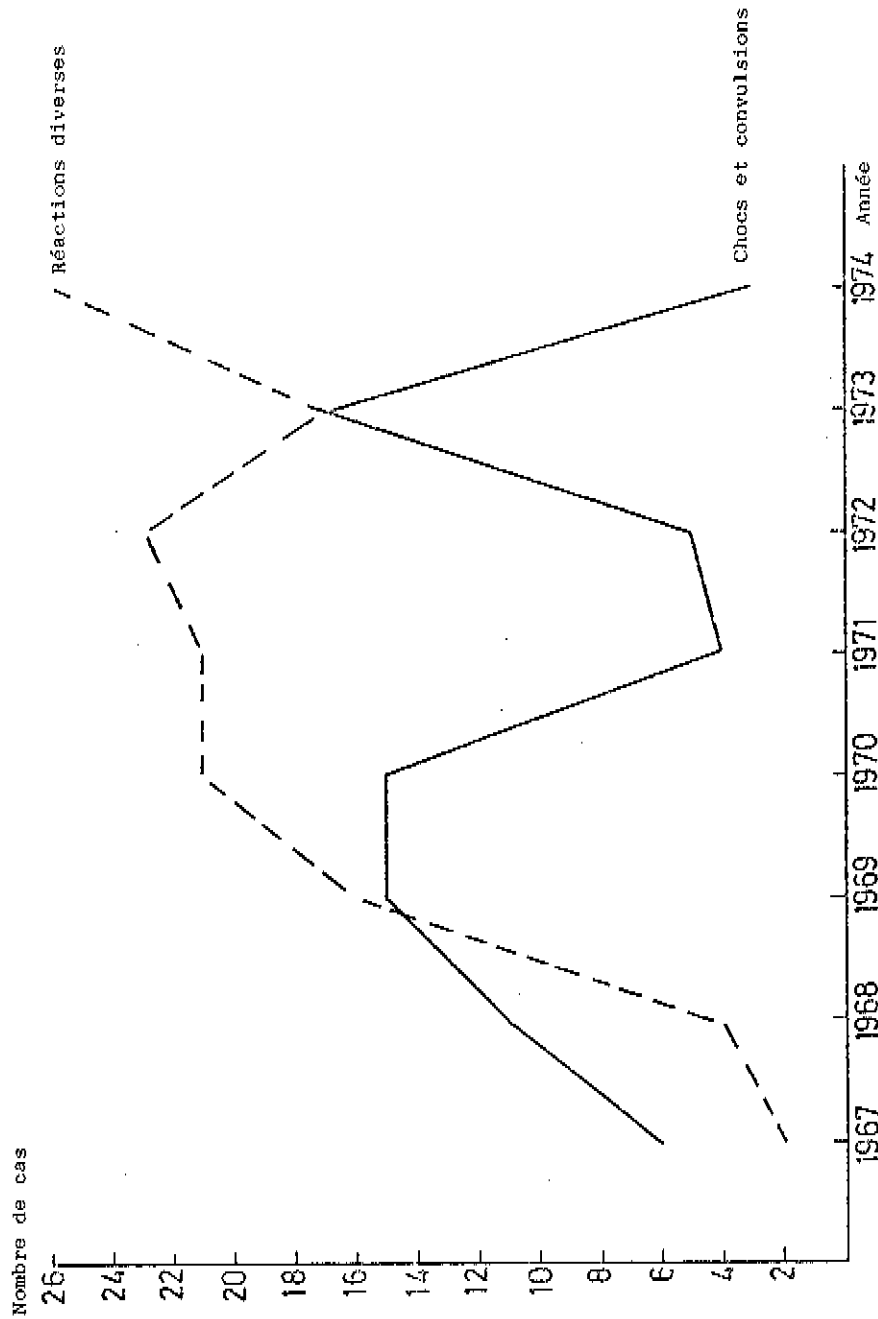


3533

R.I.V. B.P.

FIG. 3

PERIODICITE D'OCCURRENCE DES REACTIONS APRES LA VACCINATION DTCP



R.I.V. B.P.

5564

PHENOMENES PHARMACOLOGIQUES CONSECUTIFS A LA VACCINATION ANTICOQUELUCHEUSE

par

Charlotte A. Hannik

C'est en 1948 que Parfentjev & Goodline ont signalé pour la première fois le pouvoir histamino-sensibilisant du vaccin anticoquelucheux. Frappés par la ressemblance entre le choc histaminique chez des souris vaccinées contre la coqueluche et le choc insulinique, Parfentjev & Schleyer (1949) ont mesuré la glycémie de la souris 4 jours après la vaccination, au terme de 5 heures de jeûne; ils ont ainsi mis en évidence une hypoglycémie correspondant à environ 55 % de la valeur normale. En outre, ils ont constaté que la petite dose d'histamine administrée à la souris vaccinée pour l'épreuve à l'histamine n'influeait pas sur la glycémie de souris témoins mais entraînait chez les souris vaccinées une hypoglycémie supplémentaire de 15 %.

Alors que le facteur histamino-sensibilisant est un antigène à partir duquel on peut préparer un antisérum (Maitland et al., 1955), l'activité histamino-sensibilisante est un phénomène pharmacologique. Lorsqu'on supprime la réponse immunitaire de la souris par irradiation totale de l'organisme (Fishel, 1956) ou par administration d'un immunosuppresseur tel que le cyclophosphamide (Blake, 1969), la sensibilité à l'histamine provoquée par la vaccination anticoquelucheuse n'est pas inhibée.

La plupart des souches de souris et de rats étant naturellement résistantes à l'histamine, Stronk & Pittman (1955) ont vacciné des lapins qui, comme l'homme, sont naturellement très sensibles à cette substance, mais ces lapins devinrent encore plus résistants que les souris et ne présentèrent aucune hypoglycémie.

On parvient aisément à protéger les souris vaccinées contre la coqueluche des effets mortels de l'histamine en leur administrant des antihistaminiques peu de temps avant l'épreuve à l'histamine (Parfentjev & Goodline, 1948; Halpern & Roux, 1949; Kind, 1953).

Par ailleurs, ces effets sont notablement inhibés par la cortisone, corticostéroïde efficace dans diverses allergies (Kind, 1953).

Enfin, la dibenzylène (DBZ), qui est un α -bloqueur adrénergique mais aussi un antihistaminique puissant, assure une protection totale à cet égard (Kind, 1954).

Cependant, aucune de ces recherches ne comportait de dosage de la glycémie et s'il est relativement facile de protéger des souris vaccinées contre la coqueluche des effets mortels de l'histamine, il est plus difficile d'agir sur l'hypoglycémie.

Le moyen le plus simple de relever la glycémie consiste à administrer du glucose, mais le glucose exogène n'est efficace chez les souris vaccinées que s'il est absorbé dans les trois heures qui suivent la vaccination (Bergman & Munoz, 1969); passé ce délai, la glycémie n'augmente pas (Fishel & Szentivanyi, 1963).

Le glucagon, hormone pancréatique qui produit une hyperglycémie chez les souris témoins, n'a pas d'effet sur les souris vaccinées (Szentivanyi et al., 1963).

Pour provoquer une hyperglycémie, il existe une autre méthode quelque peu drastique : la destruction de toutes les cellules β du pancréas, c'est-à-dire les cellules qui produisent l'insuline. On y parvient aisément en injectant de l'alloxane qui provoque un diabète irréversible. L'administration d'alloxane, quelques jours avant ou après la vaccination, entraîne une

glycémie légèrement plus élevée que celle des témoins vaccinés, mais encore beaucoup plus faible que celle des souris et des rats non vaccinés traités à l'alloxane. L'effet obtenu semble être fonction de la dose. Les animaux vaccinés ayant reçu une forte dose d'alloxane ont bénéficié d'une certaine protection contre les effets mortels de l'histamine et le choc anaphylactique (Parfentjev & Schleyer, 1949; Thompson, 1961; Ganley, 1962; Fishel & Szentivanyi, 1963; Gulbenkian et al., 1967).

Une quatrième méthode consiste à injecter de l'adrénaline (épinéphrine). L'élévation de la glycémie après l'injection est nettement plus faible chez les souris et les rats vaccinés que chez les animaux témoins (Fishel & Szentivanyi, 1963).

Les résultats des expériences faites avec l'alloxane donnent à penser qu'il existe une relation entre l'hypoglycémie et la sensibilité à l'histamine. Toutefois, Stronk & Pittman (1955) ont noté qu'un vaccin non détoxifié produisait une hypoglycémie plus forte que le même vaccin traité par la chaleur, sans pour autant modifier la sensibilité à l'histamine.

Bergman & Munoz (1969) ont montré que l'hypoglycémie se produit plus tôt après la vaccination que la sensibilité à l'histamine et dure plus longtemps. En outre, une hypoglycémie insulinique égale ou même supérieure à l'hypoglycémie vaccinale ne sensibilise pas les souris témoins à l'histamine. Enfin, l'administration de + (-d.mannoheptulose), diabétogène à action brève, provoque une forte hyperglycémie chez la souris vaccinée mais ne la protège pas contre la mort par choc histaminique.

La sensibilité à l'histamine et l'hypoglycémie semblent constituer deux phénomènes simultanés mais distincts qui se produisent après la vaccination anticoquelucheuse.

Szentivanyi & Fishel ont commencé par étudier le pouvoir histamino-sensibilisant du vaccin.

Ils ont montré en premier lieu que le métabolisme de l'histamine n'était pas modifié par la vaccination (Fishel et al., 1962) et en ont conclu que si la vaccination n'a pas d'effet sur le métabolisme global de l'histamine dans l'organisme, la sensibilité à l'histamine doit résulter d'une hyper-réactivité localisée de certaines cellules, en l'occurrence les cellules cibles de l'histamine. En conséquence, l'attention de ces chercheurs s'est portée sur le système nerveux autonome.

L'entité fonctionnelle du système nerveux autonome est le neurone qui se compose d'un corps cellulaire et d'un axone avec des ramifications terminales, bouquet de dendrites que l'on peut comparer à des fils téléphoniques (fig. 1). La conduction à travers l'axone est due à des différences de potentiel, tandis que la conduction d'un neurone à l'autre s'opère par voie chimique en un point précis : le synapse. Entre les cellules centrales et les cellules effectrices, tous les nerfs autonomes sont interrompus par un synapse, situé dans un ganglion. Dans le synapse, l'agent chimique de transmission entre les neurones pré- et post-ganglionnaires est toujours l'acétylcholine. Quant à l'agent de transmission entre le nerf postganglionnaire et les cellules effectrices, c'est soit l'acétylcholine, soit la noradrénaline. Ainsi, le système nerveux autonome est-il divisé en éléments cholinergiques et adrénergiques selon le neurotransmetteur du dernier synapse.

La noradrénaline, transmetteur adrénergique, est une catécholamine. Les catécholamines sont des composés dans lesquels on trouve le noyau du catéchol et un groupe d'amines (fig. 2). Elles sont synthétisées par les structures adrénergiques de l'organisme à partir d'un acide aminé, la tyrosine, qui est normalement présent dans le sang. La dopa est la première des catécholamines ainsi formées (fig. 3). Toutefois, le terme "catécholamines" ne s'applique normalement qu'à la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline.

Il existe deux structures adrénérergiques principales : les cellules chromaffines situées dans le tissu médullaire de la glande surrénale et les neurones adrénérergiques. Dans les cellules chromaffines, les amines servent d'hormones. Elles sont libérées dans le sang et apportent leur message à chaque cellule de l'organisme. Toutefois, leur signal est codé et seules quelques cellules sont en mesure de le déchiffrer. Wurtman (1973) compare les hormones à des ondes radio-électriques : pour obtenir un message en clair, il faut un syntonisateur approprié. En outre, les amines libérées par les neurones adrénérergiques postganglionnaires atteignent des cellules spéciales situées uniquement autour des ramifications terminales; en d'autres termes, si l'on reprend la comparaison avec des fils téléphoniques, seuls les abonnés peuvent être atteints (Wurtman, 1973). Ensemble, les installations radio-électriques et téléphoniques, c'est-à-dire les hormones et les neurotransmetteurs, forment un système régulateur qui maintient l'équilibre du liquide extracellulaire.

En 1948, Ahlquist a conclu que les récepteurs adrénérergiques pouvaient être classés en deux types distincts qu'il a désignés par les lettres α et β :

- la noradrénaline agit principalement sur les récepteurs α
- l'isoprénaline, amine non sécrétée dans l'organisme, agit principalement sur les récepteurs β
- l'adrénaline agit à la fois sur les récepteurs α et β .

Le groupe Szentivanyi-Fishel (Fishel et al., 1962) a d'abord tenté de modifier la sensibilité à l'histamine au moyen de divers médicaments agissant sur le système nerveux sympathique, au premier rang desquels figuraient l'acétylcholine, l'adrénaline, l'isoprénaline et la noradrénaline. Injectés 20 minutes avant l'épreuve à l'histamine, ces agonistes n'ont pas eu le moindre effet. L'expérience fut alors poursuivie avec des bloqueurs adrénérergiques, les antagonistes. Le DBZ, un α -bloqueur adrénérergique, a assuré une protection complète. On a déjà vu que cet effet est très probablement dû à une activité antihistaminique. En revanche, des β -bloqueurs adrénérergiques tels que le DCI (dichloro-isoprotérénol) et la néthaliide augmentent la sensibilité à l'histamine chez les souris vaccinées. Qui plus est, ces agents rendent les souris non vaccinées aussi sensibles à l'histamine que les souris vaccinées qui se comportent donc, à cet égard, de la même manière que celles qui ont été traitées aux β -bloqueurs.

Autre symptôme commun à la vaccination anticoquelucheuse et au traitement par les β -bloqueurs : la hausse atténuée de la glycémie qui se produit après une injection d'adrénaline (Szentivanyi et al., 1963; Fishel & Szentivanyi, 1963). Ce symptôme est déjà décelable une heure après la vaccination. Seule une forte dose d'hydrocortisone a permis d'éliminer cet effet en rétablissant complètement la réaction à l'adrénaline chez les souris traitées aux β -bloqueurs, tandis que les souris vaccinées présentaient un accroissement limité mais significatif de la glycémie.

Parmi les autres réactions communes aux souris vaccinées et à celles qui ont été traitées aux β -bloqueurs, on peut citer une sensibilité accrue à l'anémie hémolytique immunologique, à l'hypothermie, à l'endotoxine bactérienne et au choc peptonique (Pieroni et al., 1971), ainsi que la non-augmentation du taux d'acides gras libres et d'acide lactique après une injection d'adrénaline (Keller & Fishel, 1967).

Le groupe Fishel ayant tenté en vain de prévenir la mort par choc histaminique chez les souris vaccinées en leur administrant de l'adrénaline 20 minutes avant l'épreuve, Bergman & Munoz (1966) ont montré que le choix du moment de l'injection était de la plus haute importance : si l'adrénaline est administrée par voie intraveineuse 30 à 60 secondes après l'épreuve, la plupart des souris survivent, mais injectée 10 minutes avant ou 5 minutes après l'épreuve, elle n'a absolument aucun effet. Toutefois, lorsque les souris ont été fortement sensibilisées à l'égard de l'histamine, l'adrénaline, même administrée au bon moment, demeure sans effet.

Etant donné que la protection des souris vaccinées contre la mort par choc histaminique nécessite une dose d'adrénaline plus forte que celle des souris traitées aux β -bloqueurs, on peut supposer que le vaccin anticoquelucheux exerce lui-même un certain blocage. A cet égard, il convient de noter que la DL_{50} de l'adrénaline commence déjà à augmenter 24 heures après la vaccination, pour atteindre un maximum le septième jour (Denchev & Kosturkov, 1966).

La noradrénaline permet également de prévenir la mort par choc histaminique tant chez les souris vaccinées que chez celles qui ont été traitées aux β -bloqueurs. Par contre, l'isoprénaline protège les souris traitées aux β -bloqueurs mais pas les souris vaccinées : plus la dose d'isoprénaline est élevée, plus la mortalité est forte chez les souris vaccinées. En outre, un mélange de noradrénaline (α -agoniste) et d'isoprénaline (β -agoniste) réduit fortement le pouvoir protecteur de la noradrénaline employée seule. Dès lors, Bergman & Munoz (1971) ont conclu que si la vaccination anticoquelucheuse et le traitement aux β -bloqueurs entraînaient plusieurs réactions semblables, ils agissaient cependant selon un mécanisme différent.

En découvrant que le degré de sensibilisation à l'histamine est notablement plus faible après un traitement aux β -bloqueurs qu'après une vaccination anticoquelucheuse, Martorana et al. (1973) ont apporté une preuve supplémentaire du bien-fondé de cette conclusion. Par ailleurs, ils ont observé une différence de symptômes après l'épreuve à l'histamine : alors que les souris vaccinées présentent une dépression et une cyanose marquées avant la phase d'excitation et la mort par arrêt respiratoire 13 à 30 minutes après l'épreuve à l'histamine, les souris traitées aux β -bloqueurs manifestent une violente excitation avec sauts et convulsions et meurent dans la minute qui suit l'injection. Ils ont enfin constaté que l'atropine, antagoniste de l'acétylcholine, est très efficace pour prévenir la mort par choc histaminique chez les souris traitées aux β -bloqueurs mais n'a aucun effet sur la mortalité des souris vaccinées.

L'adrénaline, qui est surtout sécrétée par la médullo-surrénale, joue, dans toutes ces recherches, un rôle important qui est d'autant plus étonnant que l'ablation des deux surrénales (surrénalectomie) ou même la seule médullo-surrénalectomie rendent les souris sensibles à l'histamine ainsi qu'à diverses agressions. Toutefois, les efforts qui ont été faits jusqu'ici pour découvrir des anomalies surrénaliennes après la vaccination n'ont pas abouti. La vaccination n'influe pas sur l'aptitude à maintenir le niveau du glycogène hépatique en cas de baisse légère de la pression atmosphérique, mais dans des conditions d'anoxie grave, les souris vaccinées meurent tout comme les souris surrénalectomisées (Kind & Gandsen, 1953). Le poids des surrénales et la concentration initiale des catécholamines ne sont pas modifiés par la vaccination (Szentivanyi, Fishel & Talmage, 1963), pas plus d'ailleurs que leur histologie (Malkiel, 1956).

Gulbenkian & Tabachnick (Gulbenkian et al., 1967, 1968; Tabachnick & Gulbenkian, 1969) ont abordé le problème autrement. Ils ont confirmé que la vaccination provoque chez la souris une hypoglycémie et, après injection d'adrénaline, une réaction hyperglycémique atténuée (Szentivanyi et al., 1963) et ils ont montré que les rats réagissent de la même manière. Après diverses recherches, ils ont décidé de poursuivre leurs travaux uniquement sur le rat en raison des écarts assez considérables que présentaient les résultats obtenus avec la souris. Au cours de ces travaux, la vaccination n'a influé ni sur le taux des acides gras libres (agl) du plasma, ni sur l'accroissement de ce taux par l'adrénaline.

Frappés par les aspects divergents de la réaction à l'adrénaline des rats vaccinés (atténuation de l'hyperglycémie et une augmentation normale du taux des agl du plasma), les auteurs ont décidé d'étudier la mobilisation des agl *in vitro*. A cet effet, ils ont prélevé sur des rats anesthésiés les deux coussinets adipeux épидidymaires, les ont hachés menu et en ont autoclavé une quantité déterminée dans un milieu de culture pendant 2 heures. Il est ainsi apparu que les coussinets provenant de rats vaccinés libéraient la même quantité importante d'agl que des coussinets normaux après addition d'adrénaline dans le milieu. Cet effet a été atténué par l'adjonction du β -bloqueur DCI, et l'introduction d'insuline dans le milieu l'a presque complètement inhibé.

L'insuline est capable à la fois de provoquer une hypoglycémie et d'inhiber la lipolyse. Considérant que la lipolyse remarquable obtenue in vitro après la vaccination résultait d'une modification du taux d'insuline in vivo, les auteurs ont dosé les taux d'insuline du plasma et constaté qu'ils semblaient avoir considérablement augmenté. L'origine pancréatique de l'insuline a été confirmée par le fait que l'alloxane administrée 2 à 3 jours avant la vaccination ou 1 jour après a ramené la concentration d'insuline au même niveau que chez les rats témoins traités à l'alloxane. L'activité biologique de l'insuline a été démontrée par l'hypoglycémie observée chez des rats témoins après injection de plasma prélevé sur des rats vaccinés.

Pour déterminer si l'accroissement du taux d'insuline s'opérait par la voie de l'hypophyse ou des surrénales, on a vacciné des rats hypophysectomisés et surrénalectomisés. Seulement 10 % de ces animaux ont survécu plus de 24 heures à la vaccination. Chez les survivants, les rats hypophysectomisés présentaient des taux d'insuline accrus et les rats surrénalectomisés des taux normaux. Cette observation donne à penser que les surrénales ont pu jouer un rôle dans l'élévation du taux d'insuline consécutif à la vaccination.

Il est surprenant que l'adrénaline ait fait monter le taux d'insuline plasmatique déjà accru des rats vaccinés et que l'isoprénaline agoniste β -adrénergique l'ait fait monter encore davantage. Ces deux effets ont été sensiblement atténués par le β -bloqueur MJ-1999 qui, administré isolément, n'a pas modifié le taux d'insuline chez les rats vaccinés. En outre, les taux d'insuline déjà accrus du fait de la vaccination ont été plus que décuplés par la théophylline, qui renforce l'action des catécholamines en inhibant la phosphodiesterase. A la suite de ces travaux et d'autres études sur les agonistes et antagonistes, Tabachnick & Gulbenkian sont parvenus à la conclusion que la vaccination anticoquelucheuse stimule non seulement l'activité des récepteurs β -adrénergiques mais aussi la réactivité des cellules β du pancréas.

Conclusion

A la suite des études qui ont été faites sur la sensibilité à l'histamine et l'hypoglycémie consécutives à la vaccination anticoquelucheuse ainsi que sur le blocage des récepteurs β -adrénergiques, la théorie la plus récente est que la vaccination anticoquelucheuse stimule l'activité des récepteurs β -adrénergiques et la réactivité des cellules β du pancréas, ce qui se manifeste cliniquement par une élévation marquée du taux d'insuline associée à une hypoglycémie modérée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ahlquist, R. P. (1948) A study of the adrenotropic receptors, Amer. J. Physiol., 153, 586-600
- Bergman, R. K. & Munoz, J. (1966) Protection against histamine shock by catecholamines in Bordetella pertussis-treated, adrenalectomized, or adrenergic blocked mice, Proc. Soc. exp. Biol., 122, 428-433
- Bergman, R. K. & Munoz, J. (1969) Hypoglycemia and its relationship to histamine sensitization in mice (33800), Proc. Soc. exp. Biol., 131, 42-46
- Bergman, R. K. & Munoz, J. (1971) Effects of epinephrine, norepinephrine and isoproterenol against histamine challenge in Bordetella pertussis-treated and β -adrenergic blocked mice, Life Sci., 10, 561-568
- Blake, H. E. (1969) Inability of cyclophosphamide to inhibit the action of pertussis HSF in mice, Canad. J. Microbiol., 15, 1463-1464
- Denchev, V. & Kosturkov, G. (1966) Etude du développement et du mécanisme de la tolérance accrue à l'adrénaline chez des souris vaccinées contre la coqueluche, Z. Immun.-Forsch., 131, 247-253
- Fishel, C. W. (1956) Host-parasite relationship in experimental pertussis. I. Histamine-sensitizing and protective activities of pertussis vaccine in mice, J. infect. Dis., 99, 44-55
- Fishel, C. W. et al. (1962) Sensitization and desensitization of mice to histamine and serotonin by neurohumors, J. Immunol., 89, 8-18
- Fishel, C. W. & Szentivanyi, A. (1963) The absence of adrenaline-induced hyperglycemia in pertussis-sensitized mice and its relation to histamine and serotonin hypersensitivity, J. Allergy, 34, 439-454
- Ganloy, O. H. (1962) Studies on the prevention of sensitization by Bordetella pertussis in alloxan diabetic mice, Canad. J. Biochem., 40, 1179-1183
- Gulbenkian, A. et al. (1967) The effect of altered carbohydrate metabolism in pertussis-sensitized mice on anaphylaxis, Biochem. Pharmacol., 16, 783-792
- Gulbenkian, A. et al. (1968) Metabolic effects of pertussis sensitization in mice and rats, Endocrinology, 83, 885-892
- Halpern, B. N. & Roux, J. (1949) Interférence entre l'immunisation par l'Hemophilus pertussis et l'intoxication histaminique, C.R. Soc. Biol. (Paris), 143, 923-927
- Keller, K. F. & Fishel, C. W. (1967) In vivo and in vitro manifestations of adrenergic blockade in Bordetella pertussis-vaccinated mice, J. Bact., 94, 804-811
- Kind, L. S. (1953) Inhibition of histamine death in pertussis-inoculated mice by cortisone and neoantergan, J. Allergy, 24, 52-59
- Kind, L. S. & Gadsden, R. H. (1953) Adrenal function tests in mice sensitized to histamine with Haemophilus pertussis vaccine, Proc. Soc. exp. Biol., 84, 373-375

- Kind, L. S. (1954) Inhibition of histamine death in pertussis-inoculated mice by dibenzylamine, and adrenergic blocking agent, J. Allergy, 25, 33-35
- Maitland, H. B. et al. (1955) The histamine-sensitizing property of Haemophilus pertussis, J. Hyg. (Lond.), 53, 196-211
- Malkiel, S. (1956) Anaphylactic shock in the mouse vaccinated with Haemophilus pertussis, J. Allergy, 27, 445-449
- Martorana, P. A. et al. (1973) Differences between B. pertussis and propranolol induced histamine hypersensitivity in mice, Canad. J. Physiol. Pharmacol., 51, 102-107
- Parfentjev, I. A. & Goodline, M. A. (1948) Histamine shock in mice sensitized with Haemophilus pertussis vaccine, J. Pharmacol. exp. Ther., 92, 411-413
- Parfentjev, I. A. & Schleyer, W. L. (1949) The influence of histamine on the bloodsugar level of normal and sensitized mice, Arch. Biochem., 20, 341-346
- Pieroni, R. E. et al. (1971) Bordetella pertussis as a beta-adrenergic blocking agent, Int. Arch. Allergy, 41, 637-647
- Stronk, M. G. & Pittman, M. (1955) The influence of pertussis vaccine on histamine sensitivity of rabbits and guinea pigs and on the bloodsugar in rabbits and mice. J. infect. Dis., 96, 152-161
- Szentivanyi, A. et al. (1963) Adrenaline mediation of histamine and serotonin hyperglycemia in normal mice and the absence of adrenaline-induced hyperglycemia in pertussis-sensitized mice, J. infect. Dis., 113, 86-98
- Tabachnick, I. I. A. & Gulbenkian, A. (1969) Adrenergic changes due to pertussis: insulin, glucose and free fatty acids, Europ. J. Pharmacol., 7, 186-195
- Thompson, G. E. (1961) Alloxan and hypersensitivity, Nature (Lond.), 190, 822
- Wurtman, R. J. (1973) Biogenic amines and endocrine function, Fed. Proc., 32, 1769-1771

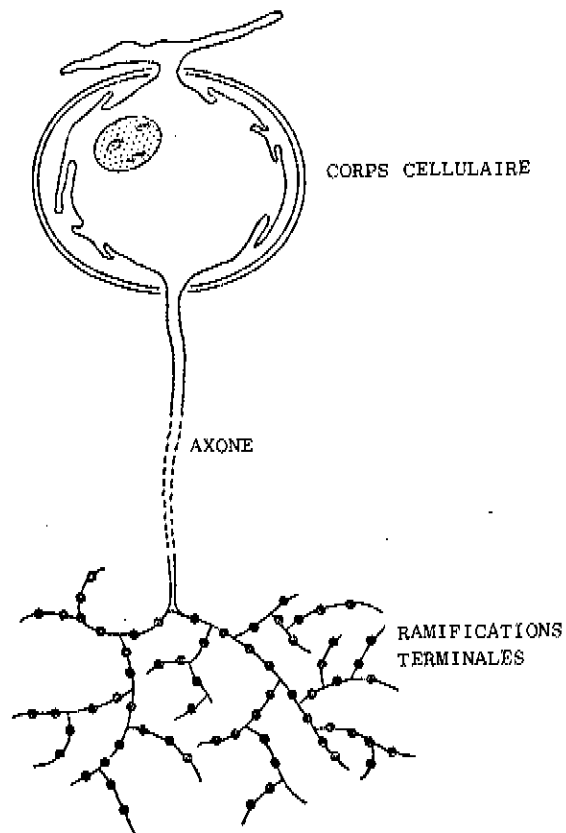
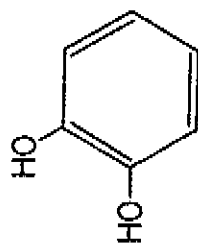
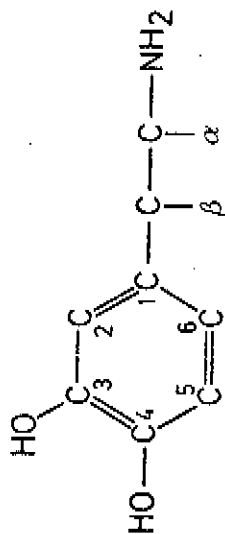


FIG. 1. LE NEURONE SYMPATHIQUE (d'après Geffen LB, Livett
BG: Synaptic Vesicles in Sympathetic Neurons.
Physiol Rev 51:98-157, 1971)

FIG. 2. CATECHOLAMINES



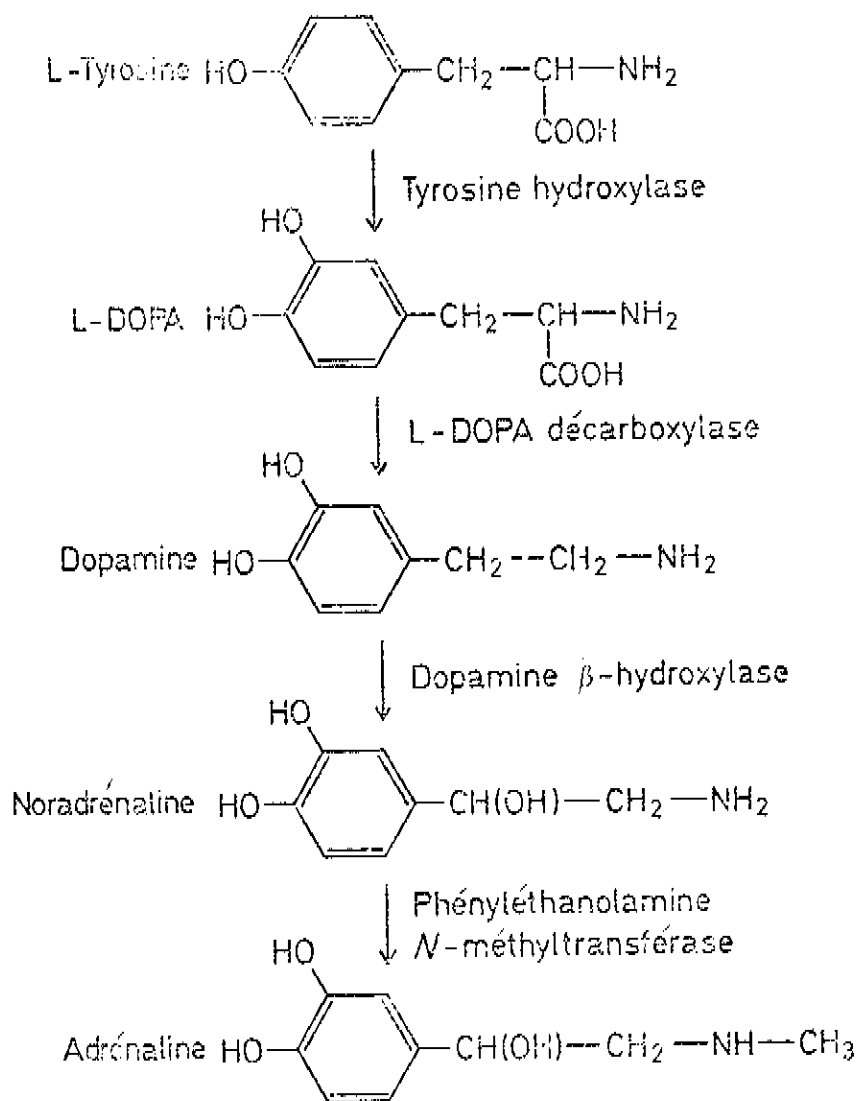
noyau du catéchole



catécholamine

d'après Richard J. Wurtman
The New England J. of Med., 1965, 273/12, 638

FIG. 3. PHASES INTERMÉDIAIRES DANS LA FORMATION DE L'ADRENALINE



d'après H. Blaschko
(Brit. Med. Bull.), 73, 29/2, 105

* * *