



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013

Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Actualité de la vaccination coquelucheuse

Nicole Guiso
Institut Pasteur

La Vaccinologie

L'histoire d'un vaccin dépend souvent du contexte historique dans lequel les découvertes scientifiques ont été faites et en particulier des connaissances scientifiques au moment où les découvertes ont été faites

La coqueluche dans l'ère pré-vaccinale

Marius

"Oh, vous savez, la coqueluche, ce n'est pas si terrible !"

César

"Malheureux ! Ça s'attrape rien qu'en regardant ! C'est une espèce de microbe voltigeant, cent millions de fois plus petit qu'un moustique ! Et c'est un monstre qui a des crochets terribles... Et dès qu'il voit un petit enfant, cette saloperie lui saute dessus, et essaye de lui manger le gosier, et lui fait des misères à n'en plus finir"

Marcel Pagnol, 1931

La coqueluche dans l'ère pré-vaccinale

1. Maladie pédiatrique

"Coqueluche, ce n'est pas si terrible !"

César

"Malheur à qui ne craint rien qu'en regardant ! C'est une espèce qui tue cent millions de fois plus de personnes que celle qui a des crochets et qui ne fait que de la saloperie dans sa vie. Elle est si gossier, et lui fait des misères."

2. Maladie qui protège à vie
« Si tu as eu la coqueluche étant jeune tu ne l'auras plus »

Marcel Pagnol, 1931

Il fallait un vaccin pour protéger les enfants

L'agent de la coqueluche

L'agent de la coqueluche a été identifié à Paris en 1900 par Jules Bordet dans l'expectoration d'un enfant de 5 mois **mais n'a pas été isolé**

L'agent de la coqueluche ne fut isolé qu'en **1906** à Bruxelles par Jules Bordet et Octave Gengou, son beau-frère, dans l'expectoration du fils de Jules Bordet, Paul, grâce au développement d'un milieu complexe



Difficultés à isoler cette bactérie

Le premier vaccin coquelucheux

L'agent de la coqueluche identifié, il n'a pas été aussi simple que pour *Corynebacterium diphtheriae*, de caractériser, purifier et développer un vaccin composé d'une anatoxine

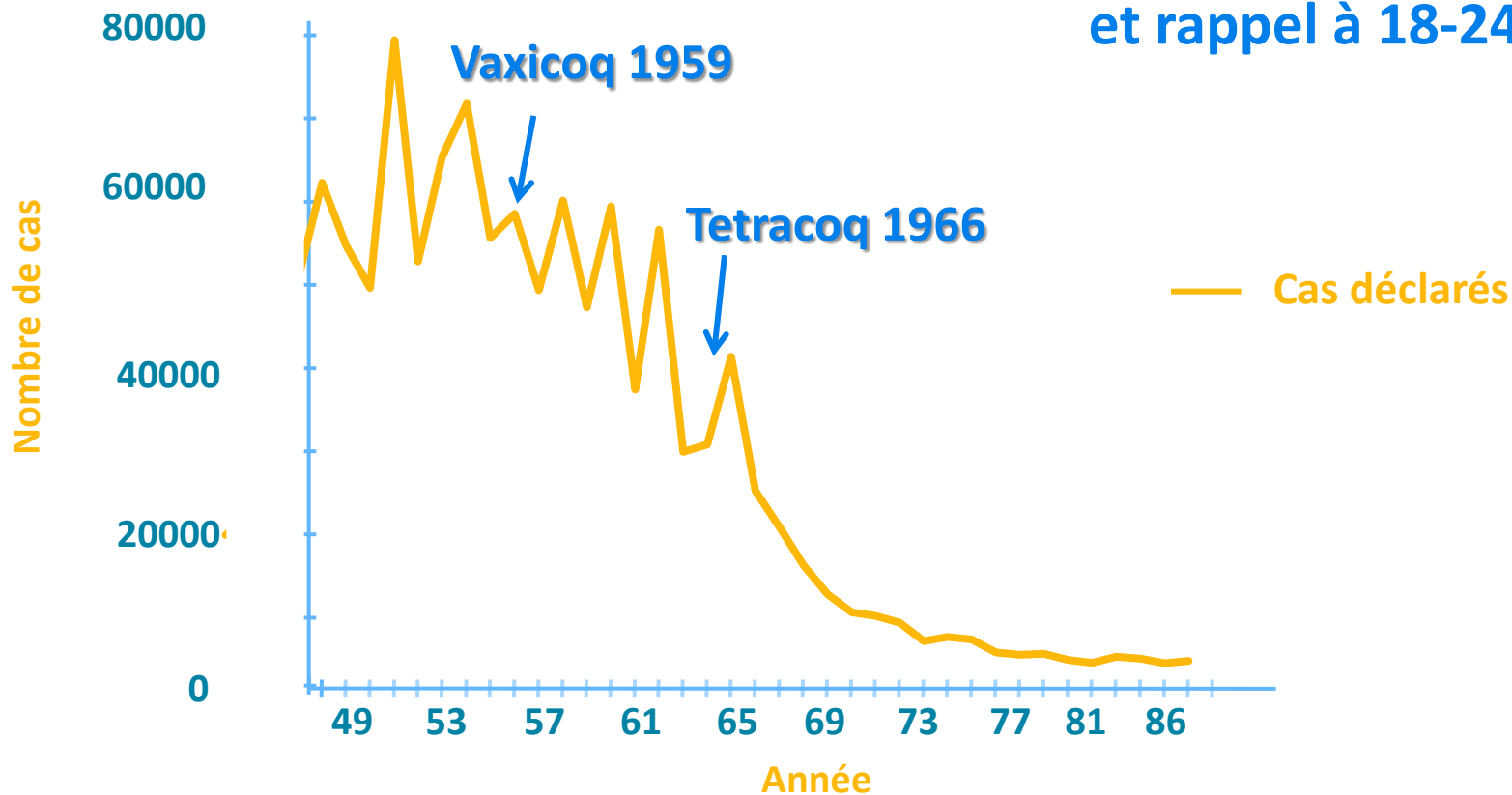
1940 : Vaccins dits à germes entiers ou Ce car composés de suspensions bactériennes inactivées par la chaleur

Ils sont composés de deux à trois isolats cliniques

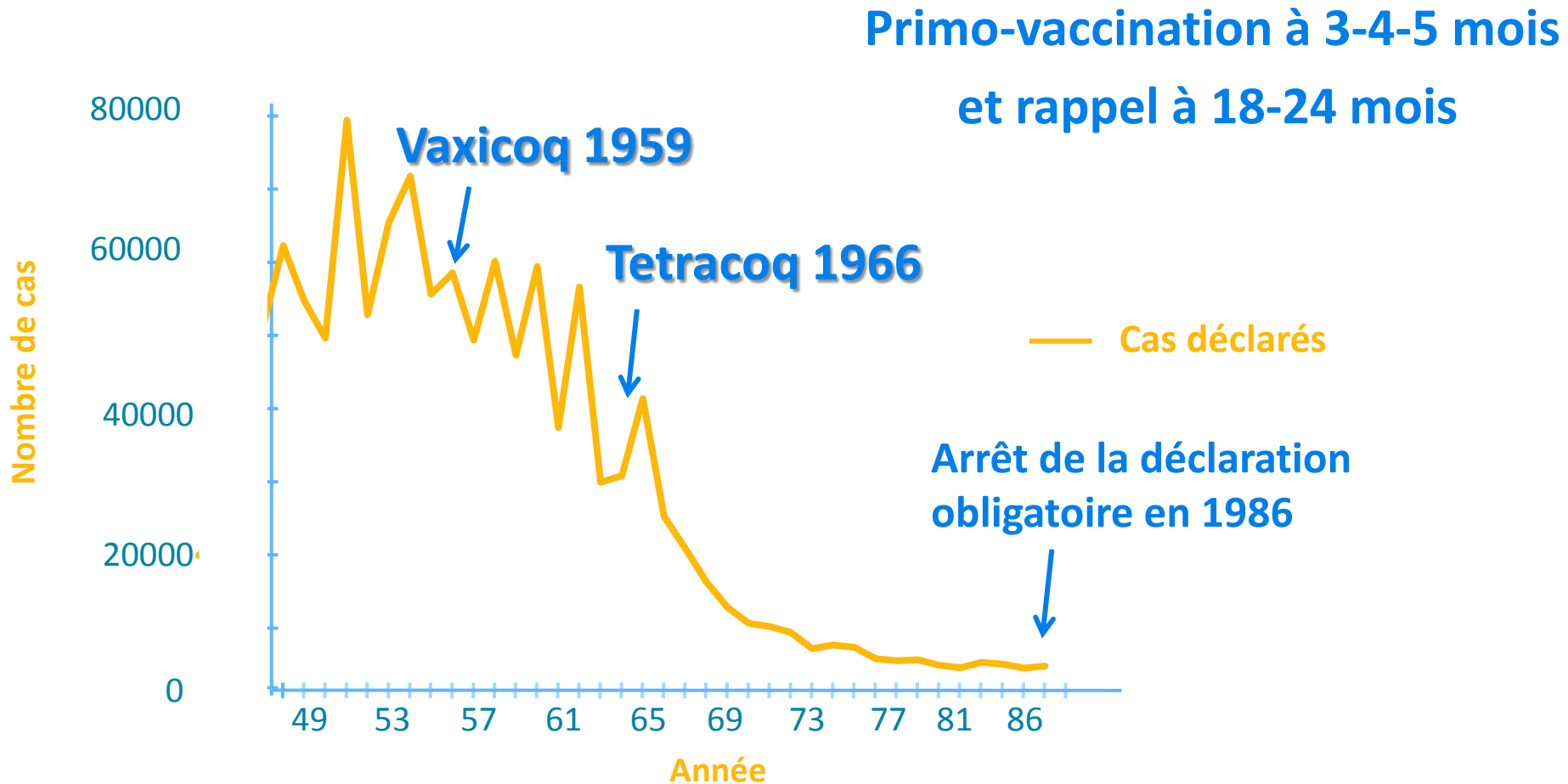
La coqueluche en France

Dans les années 1950 : 50 à 80 000 cas de coqueluche /an dont 800 à 1000 décès /an en France

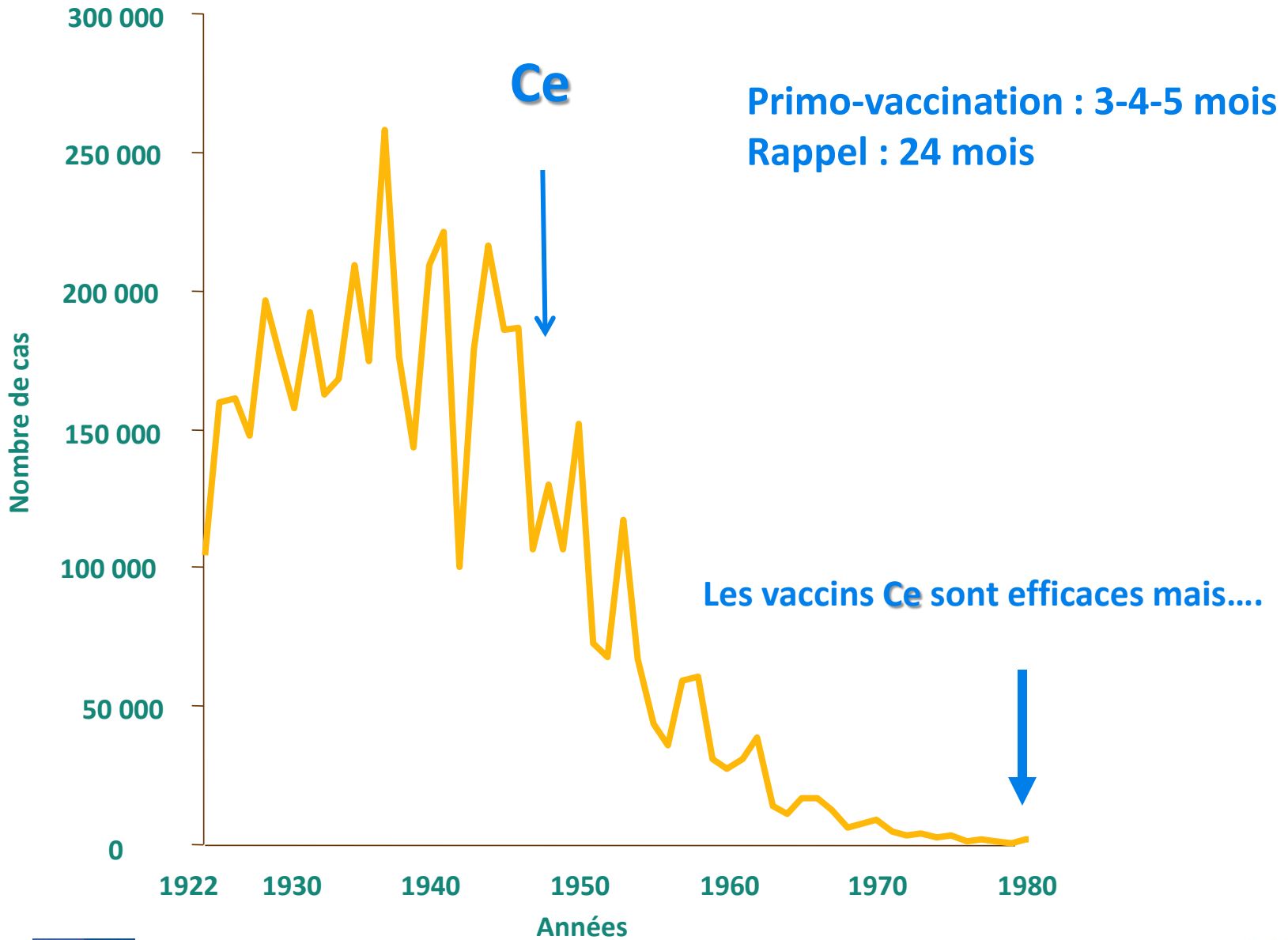
Primo-vaccination à 3-4-5 mois et rappel à 18-24 mois



La coqueluche en France



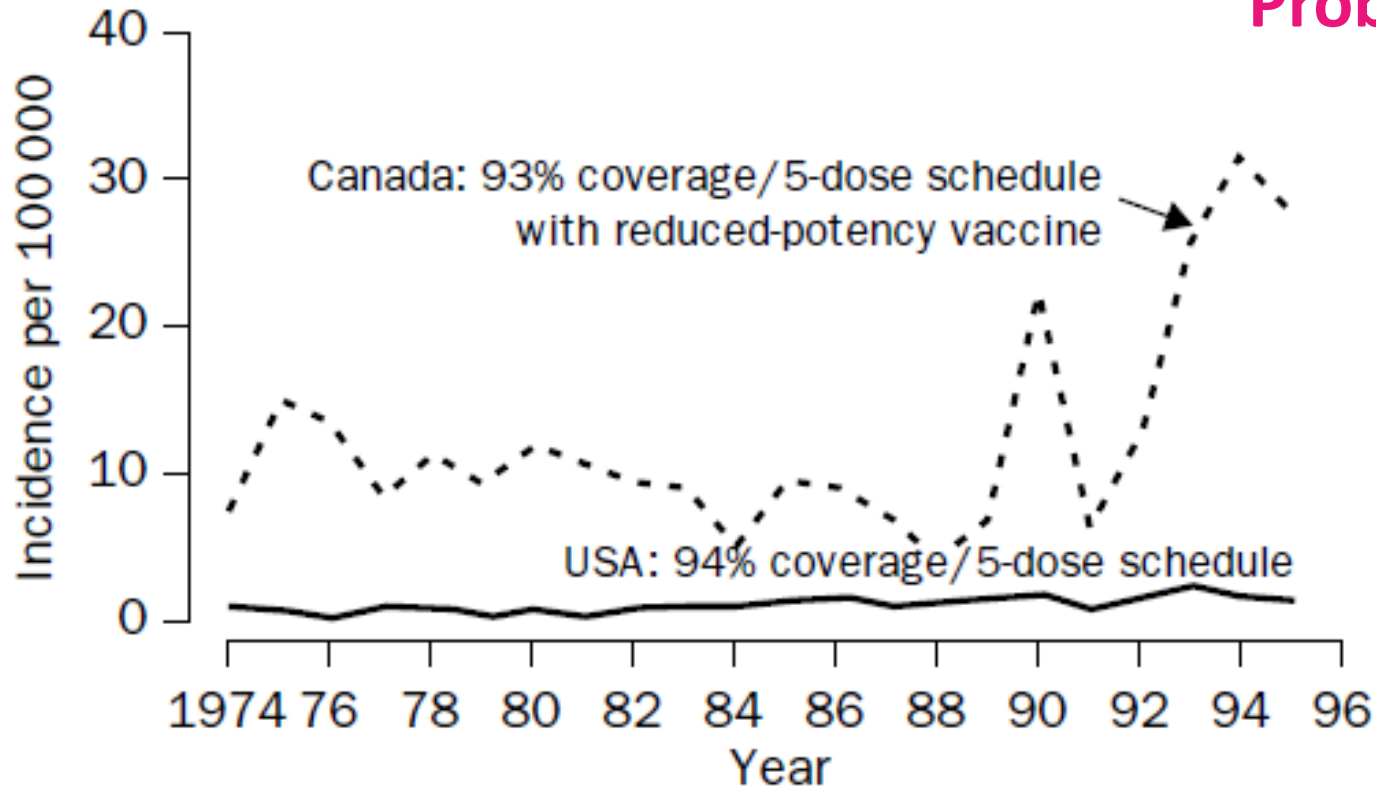
La coqueluche aux Etats-Unis



Vaccins coquelucheux à germes entiers

Canada and the USA

Problème 1



Même souches vaccinales ? OUI

Même vaccin ? NON



Difficultés à produire le vaccin **Ce** de façon reproductible

Vaccins coquelucheux à germes entiers

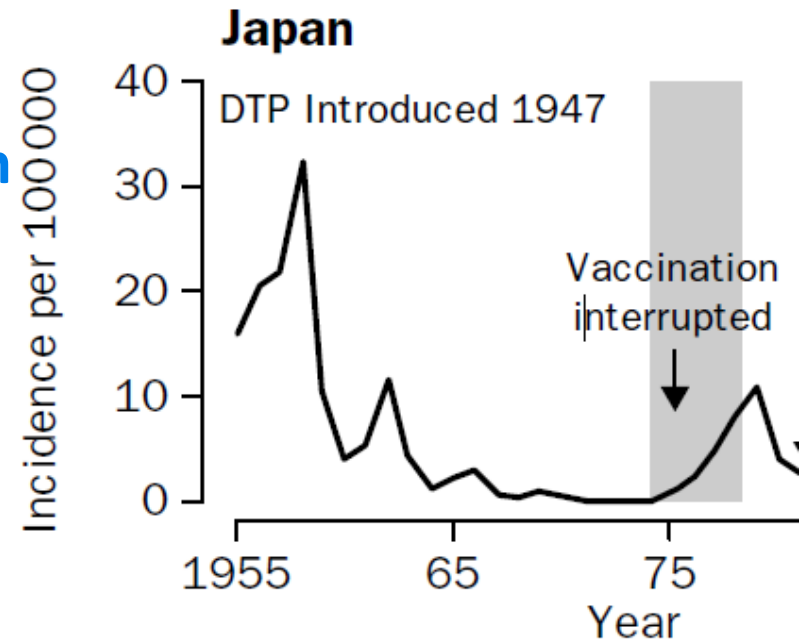
Problème 2

Japon 1971 : morts de deux fillettes suite à leur vaccination

➔ **Arrêt immédiat de la vaccination**

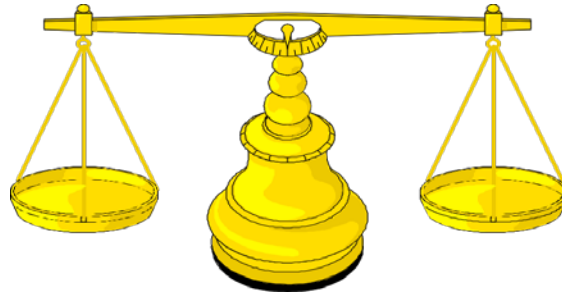
➔ **Le nombre de cas déclaré passe de 206 en 1971 à 13.105 en 1979 et 41 morts**

Gangarosa et al, Lancet 1998



Y a t-il un lien entre les encéphalopathies et le vaccin coquelucheux à germes entiers ?

L'évènement s'il existe
est extrêmement rare
<<1/1 000 000
Etudes irréalisables



Survenue d'une
encéphalopathie
après coqueluche
1 cas / 11 000

Coïncidence de temporalité ≠ lien de causalité

Griffin et al, 1990, JAMA ; Gale et al, 1994, JAMA ; Ray et al, PIDJ, 2006

**Les situations épidémiologiques des pays ne
sont pas comparables !**

La coqueluche dans l'ère post-vaccinale Ce

Problème 3

- **1980 : Nelson puis Bass, aux Etats-Unis, signalent une augmentation de nourrissons hospitalisés pour coqueluche**

La coqueluche dans une région où les nourrissons et les enfants sont vaccinés

- * mortalité et morbidité très faible chez les enfants puisqu'ils sont vaccinés.....**si le vaccin est efficace**
- * très peu de rappels naturels tout au long de la vie car il y a diminution de la circulation de la bactérie
- * augmentation de l'incidence chez les adultes et adolescents dont l'immunité a diminué avec le temps

La coqueluche dans l'ère post-vaccinale Ce en France

1988-1992 : remise au point de la culture, mise au point de la PCR et de la sérologie

Hôpital Trousseau : Augmentation du nombre d'enfants hospitalisés.....souvent contaminés par leurs parents

Bégué, Grimpel, Guiso, Biologicals 1993

La coqueluche dans l'ère post-vaccinale Ce en France

1993-1994 : Enquête nationale (22 centres hospitaliers, RNSP et CNR)

→ le vaccin français est efficace

→ la couverture est élevée

→ Pas de cas entre 2 et 8-10 ans

→ Ce sont les adolescents et les adultes qui transmettent la maladie aux nourrissons

PIDJ 1997, 17:412-418, Vaccine 1997, 15:1606-1617, CDLI 1996, 3: 93-97 et Lancet infect. Dis, 2002)

La vaccination coquelucheuse

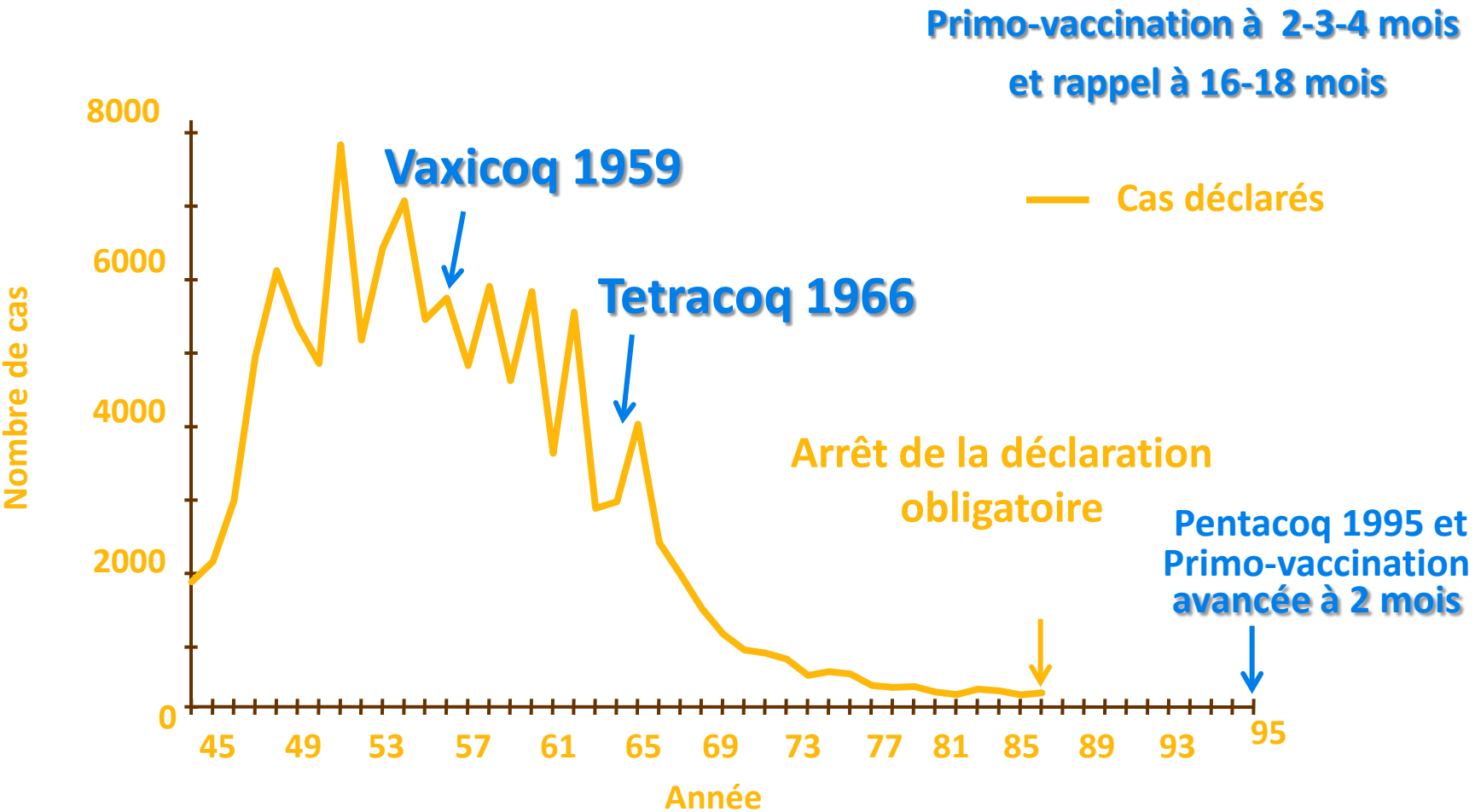
des nourrissons et des enfants a
diminué de façon considérable
l'incidence chez ces sujets mais

**Comment ?
et avec quel vaccin ?** che
une maladie pédiatrique



Nécessité de renforcer l'immunité de la
population

La coqueluche dans l'ère post-vaccinale Ce en France 1959-1995



La coqueluche dans l'ère post-vaccinale Ce en France

1993-1994 : l'immunité vaccinale est d'... après le rappel à 24 mois.....si le vac... le cas des Etats-Unis et de la F... vraiment au Canada o...

1. On peut avoir la coqueluche plusieurs fois dans sa vie

L'immunité... euse aurait la même durée mais cela dépend de l'immunité de la population

(CDLI 1996, 3: 93-97 and Lancet infect. Dis, 2002)

2. Nécessité de renforcer l'immunité de la population

Quel vaccin coquelucheux ?

- *Bordetella pertussis* n'est pas *Corynebacterium diphtheriae* et n'exprime pas qu'une seule toxine !
- Après des dizaines d'années de recherche caractérisation de plusieurs toxines et adhésines produites par la bactérie

Adhésines	Toxines
FHA ou Hémagglutinine Filamenteuse	PTX ou Toxine de Pertussis
PRN ou Pertactine	<i>AC-Hly ou Adényl Cyclase - Hémolysine</i>
FIM ou Protéines Fimbriales	<i>TCT ou Toxine CytoTrachéale</i>

Vaccins coquelucheux sous-unitaires ou acellulaires

<u>Vaccins</u>	<u>Nbre de composants</u>	<u>PT</u> µg/dose	<u>FHA</u> µg/dose	<u>PRN</u> µg/dose	<u>FIM</u> µg/dose
Staten Serum Institute	1	40	-	-	-
Sanofi Pasteur	2	25	25*	-	-
GlaxoSmithKline	3	25	25	8	-
Sanofi Pasteur	5	10	5	3	5

*native

Hétérogénéité des vaccins acellulaires

- Procédure de purification des antigènes
- Quantité des antigènes
- Absorption des antigènes sur l'adjuvant

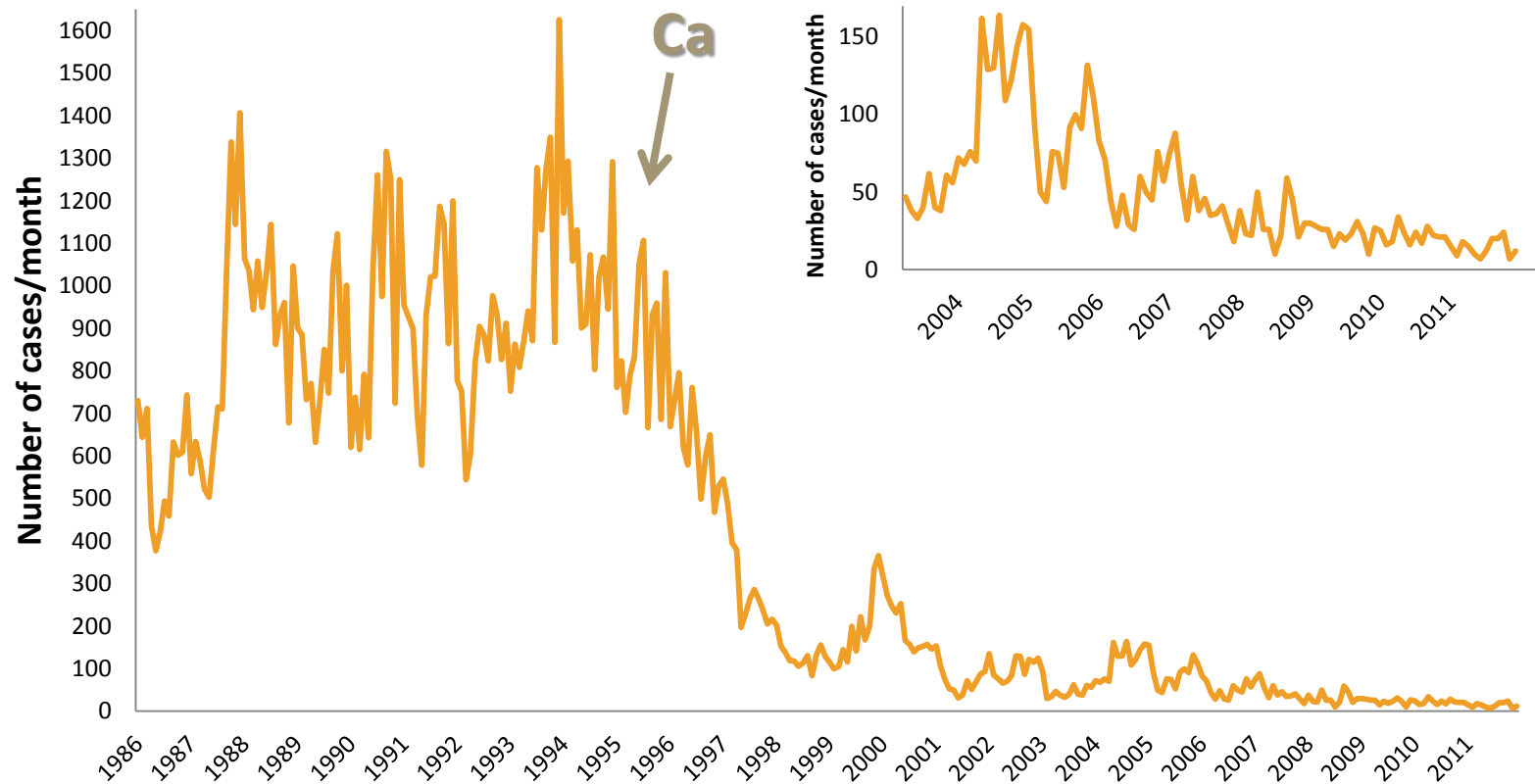
Vaccins coquelucheux sous-unitaires ou acellulaires

- **1989-1995 : essais cliniques**
 - **Ca** mieux tolérés que les vaccins **Ce** chez les nourrissons
 - **2<3=5=vaccin Ce** efficace mais cette efficacité varie de 35 à 94 %
- **1996 : utilisation de vaccins sous-unitaires dans différents pays**
 - Primo-vaccination seule ou,
 - Primo-vaccination ou rappels ou,
 - Rappels uniquement (primo-vaccination avec vaccin entier)

Les vaccins coquelucheux acellulaires en Suède (14 ans de surveillance)

Cas de coqueluche confirmés au laboratoire

2003-2011



Pas de différence entre les vaccins

Vaccins coquelucheux sous-unitaires ou acellulaires

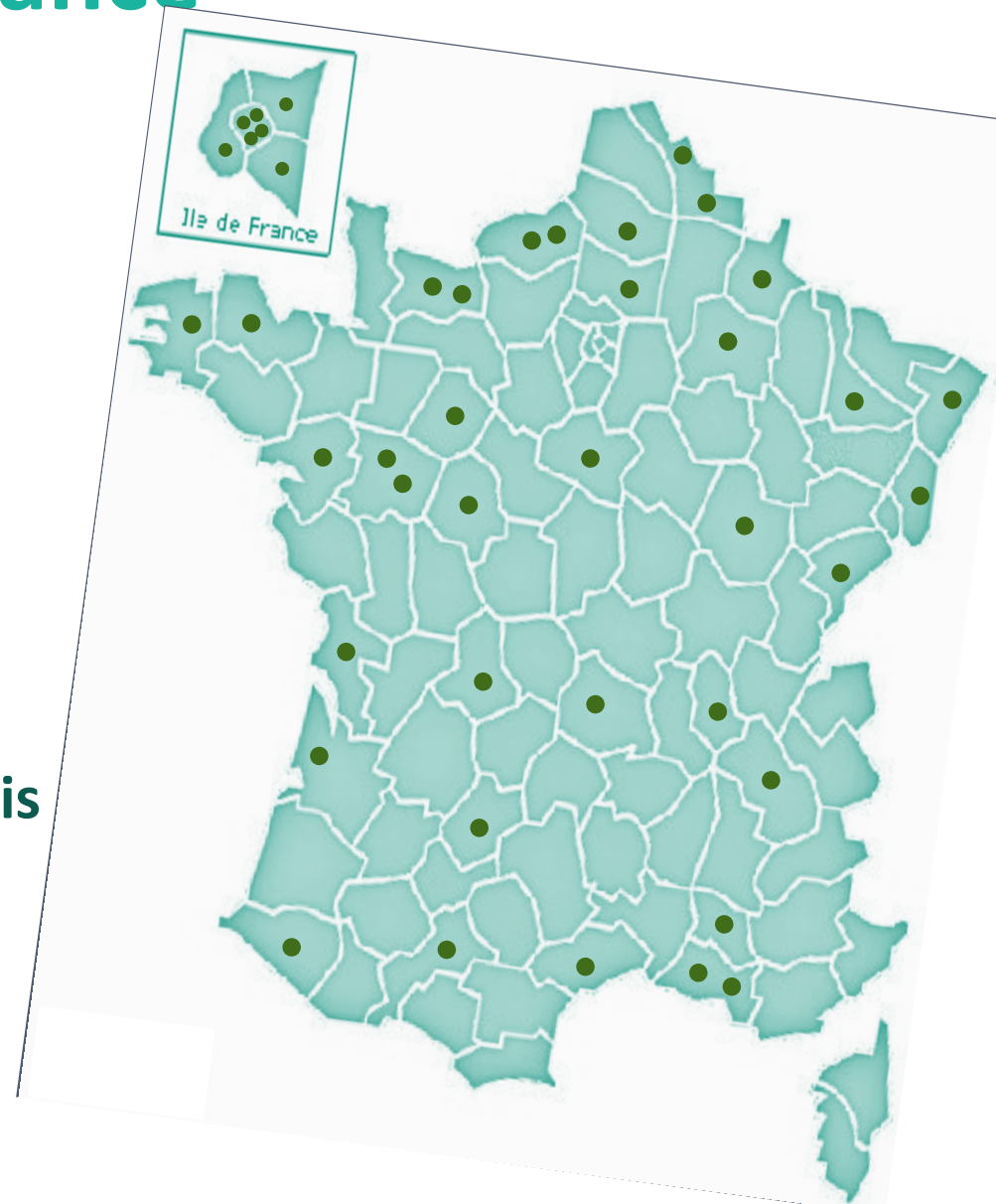
1998 : mise sur le marché des vaccins **Ca en France pour les rappels seulement**

La France est le premier pays à introduire un rappel vaccinal chez l'adolescent

La surveillance en France

Le réseau RENACOQ : réseau hospitalier avec 43 centres hospitaliers pédiatriques depuis 1996 (30% de l'hospitalisation française), le CNR et l'InVS

Le réseau ACTIV : 55 pédiatres répartis sur tout le territoire depuis 2002



La coqueluche chez l'adulte en 1999-2000 dans la région parisienne

- MGs du réseau SFTG (secteur privé)
- Institut Pasteur
- Association de Médecine Préventive

Incidence de 884/100,000

Gilberg, Parent, Njamkepo et al JID, 2002

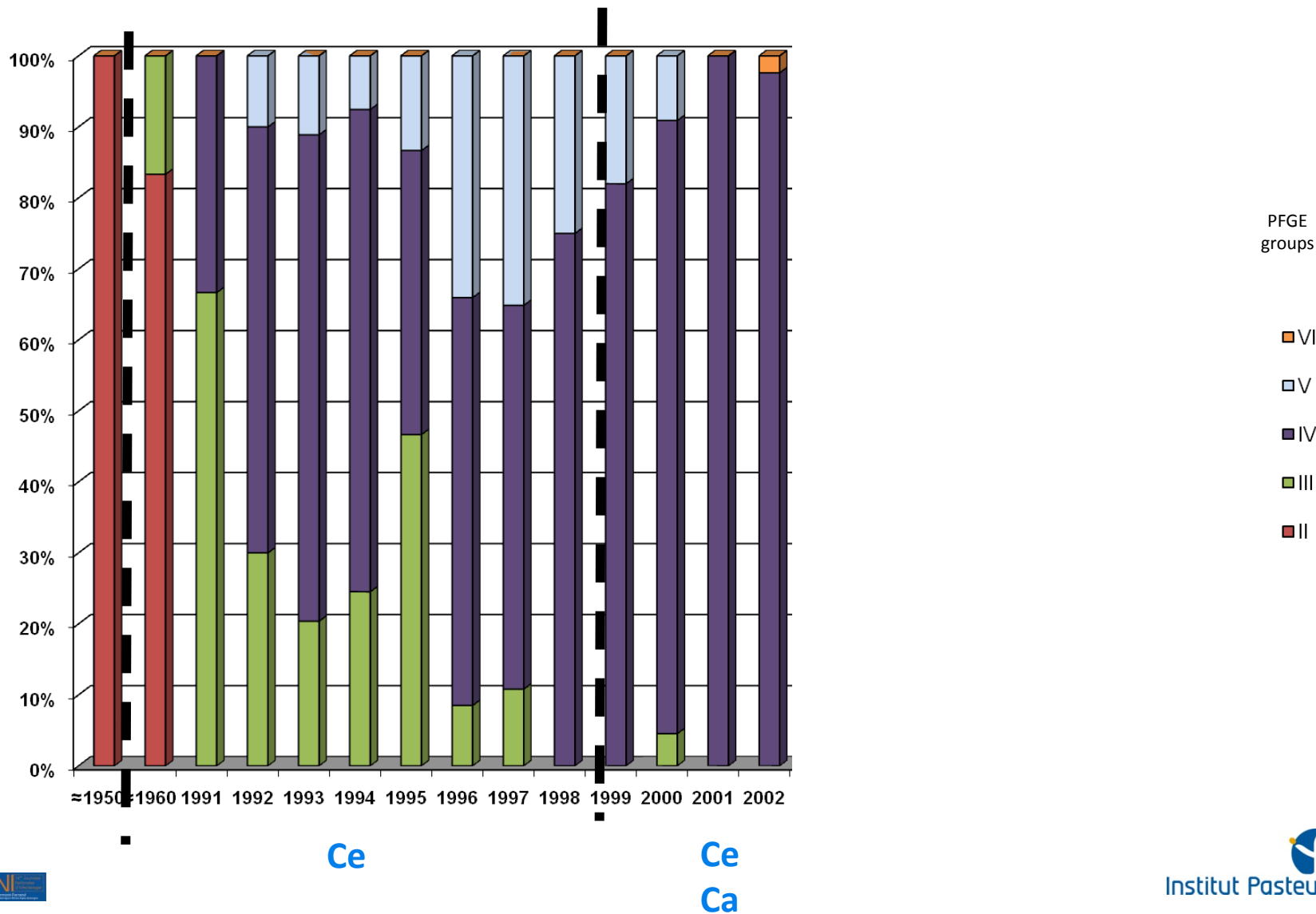
La coqueluche en France

2001 : la première cause de mortalité par infection bactérienne, chez les moins de trois mois, en France est la coqueluche

Floret, Arch de Ped., 2001

Bordetella pertussis en France

Vaccination avec Ce II et Ce III



Durée de l'immunité induite par le vaccin Ce

**Pertussis
Surveillance in
Private Pediatric
Practices, France,
2002–2006**

Guiso et al., EID, 2008

**79 pédiatres
+ CNR**

**383 enfants suspects d'être infectés
139 enfants ont eu un diagnostic biologique
47 confirmés (34%)
22 : 4 x Ce**

Age $9,9 \pm 2,1$ ans

1. Age semblable à celui déterminé en 1993-1994



En accord avec les recommandations de faire un rappel à 11-13 ans

**2. Contamineurs: 45% adolescents qui n'ont pas reçu leur rappel
et 55% de parents**



Ces résultats indiquent la nécessité du rappel adulte

Les recommandations vaccinales 2004-2012

2004 : mise sur le marché des vaccins acellulaires (ca) en France pour les rappels adulte et mise en place de la stratégie du cocooning cad adultes :

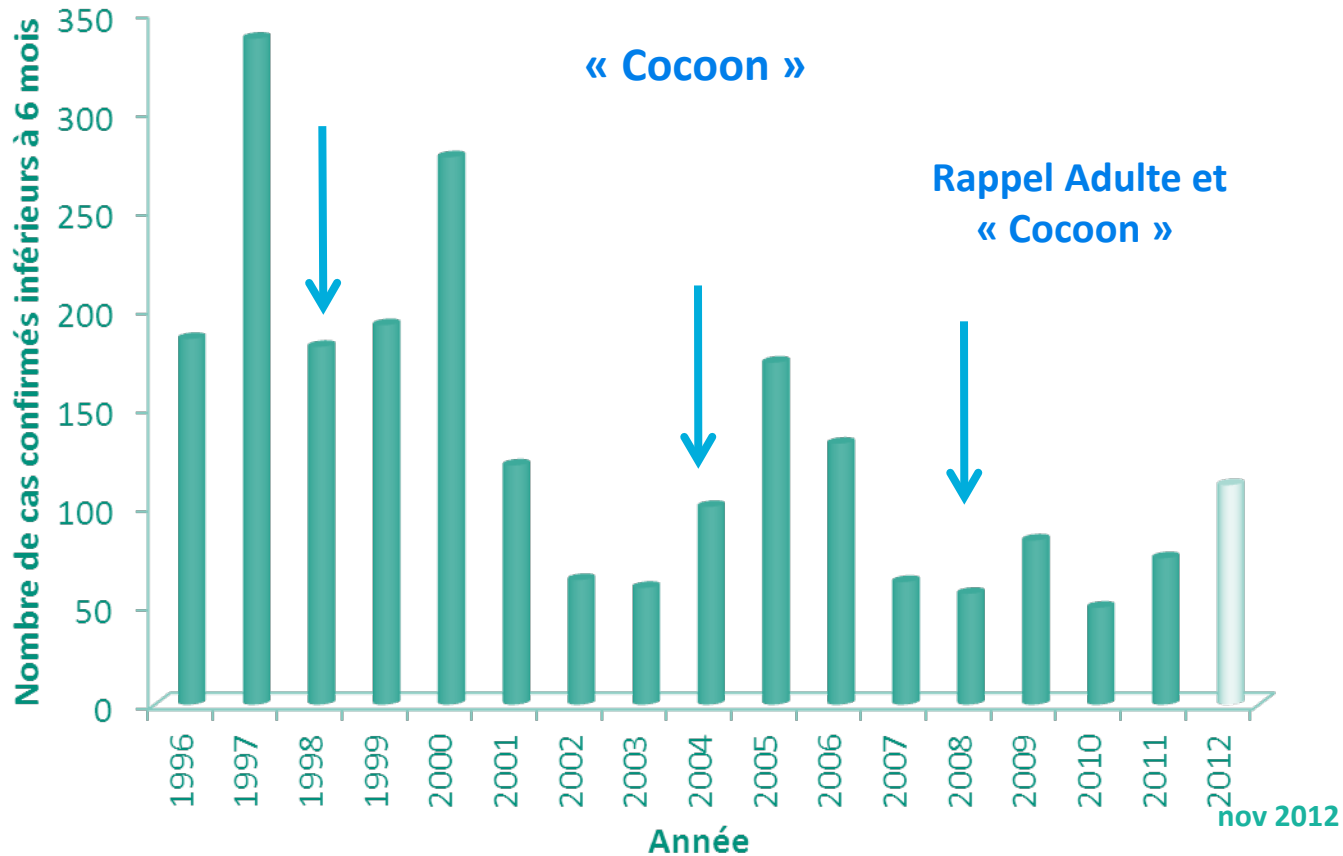
- susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir
- membres du foyer, à l'occasion d'une grossesse (enfant qui n'est pas à jour de cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes :
 - père et enfants durant la grossesse de la mère
 - mère, le plus tôt possible après l'accouchement
- des professionnels de la petite enfance

2008 : introduction d'un rappel à 27-28 ans tout en gardant le cocooning et tous les professionnels de santé

« Surveillance RENACOQ »

Rappel Adolescent

Primo-vaccination: 2, 3, 4 mois
1^{er} rappel : 16-18 mois



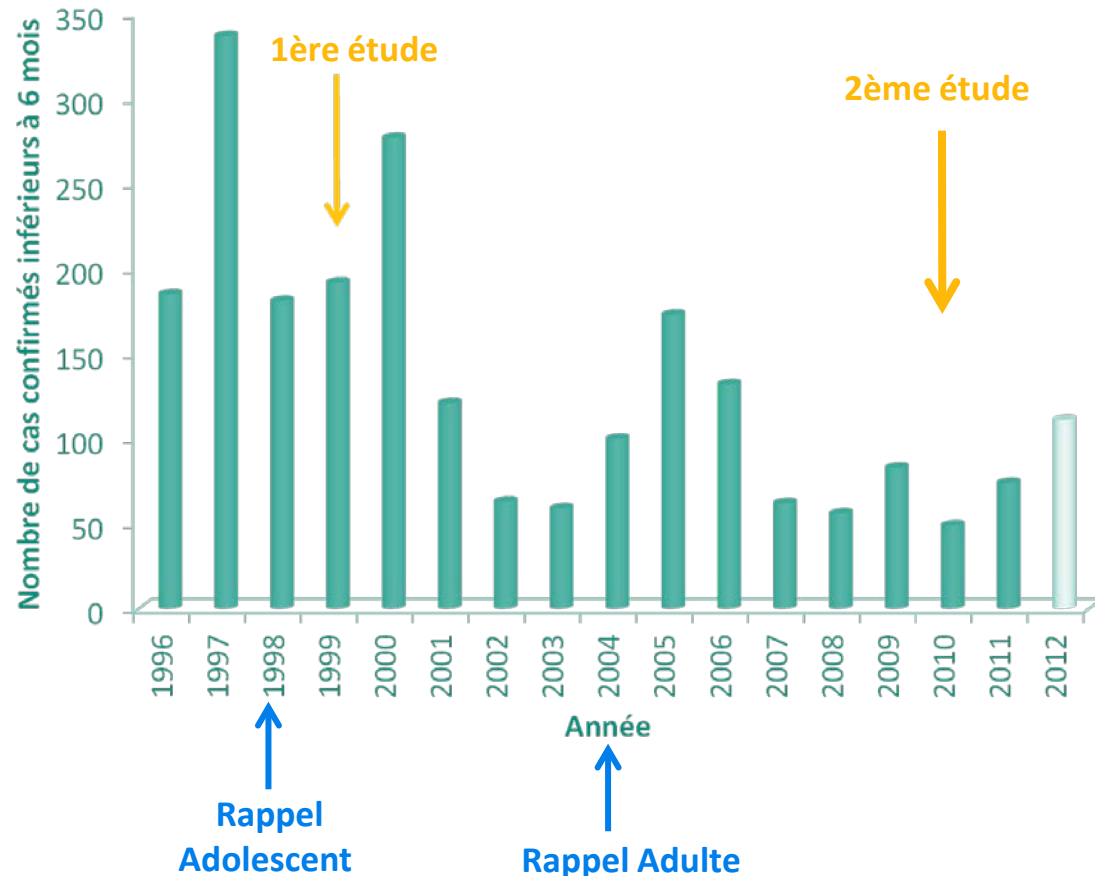
Ce

Ce-Ca

Ca

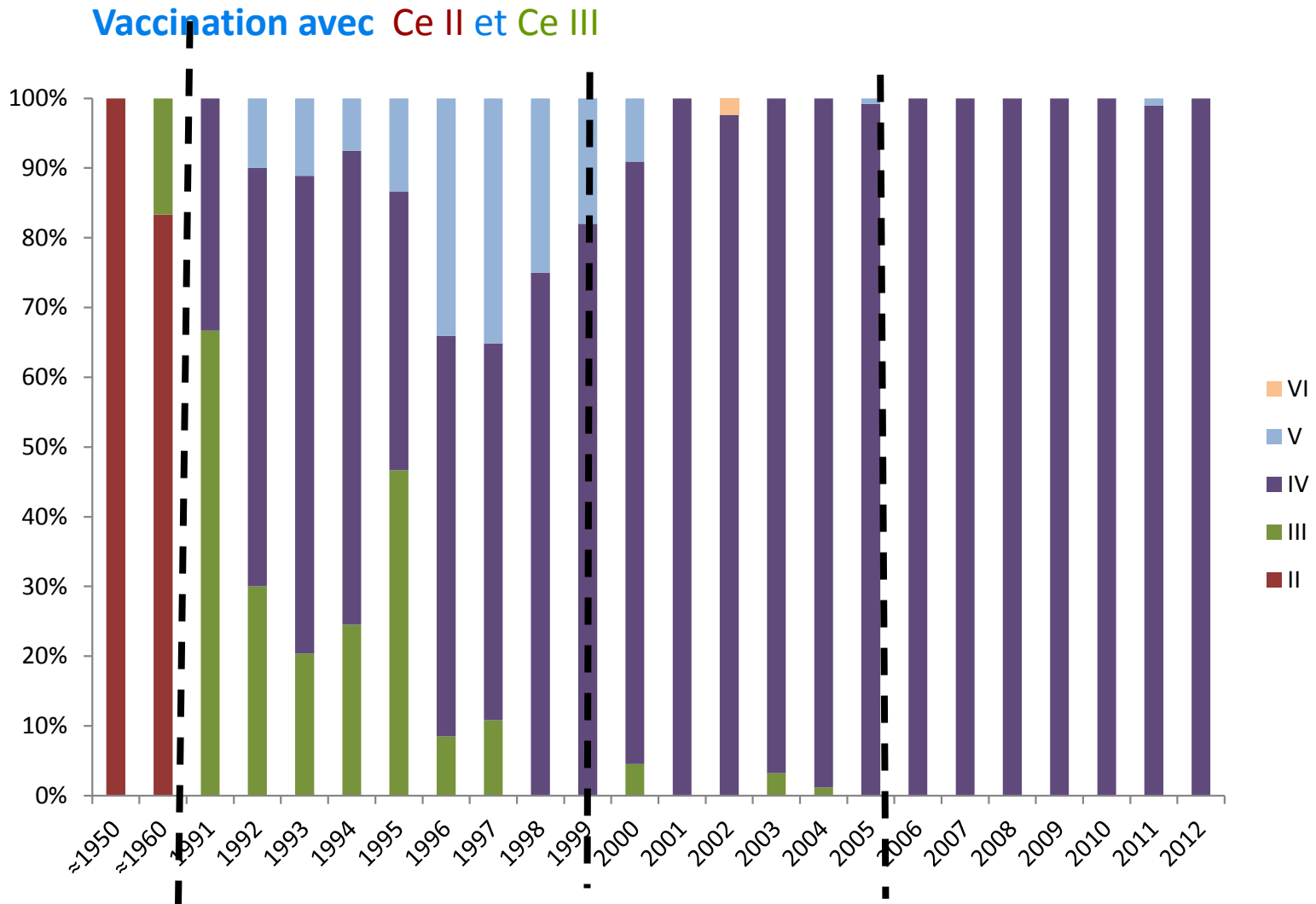
La coqueluche chez l'adolescent et l'adulte en 2008-2009 dans la région parisienne

44 MGs du réseau Sentinelle
(secteur privé)
Institut Pasteur



**Incidence : 145 IC 95% [121 ; 168] cas pour 100,000
chez l'adulte.....pas de cas chez l'adolescent!**

Et *Bordetella pertussis* ?



La population de *Bordetella pertussis*

Les vaccins **Ca** et **ca** ciblent spécifiquement la virulence de la bactérie

Hypothèse : nous devrions observer dans quelques années la circulation d'isolats de *B. pertussis* n'exprimant plus les antigènes vaccinaux

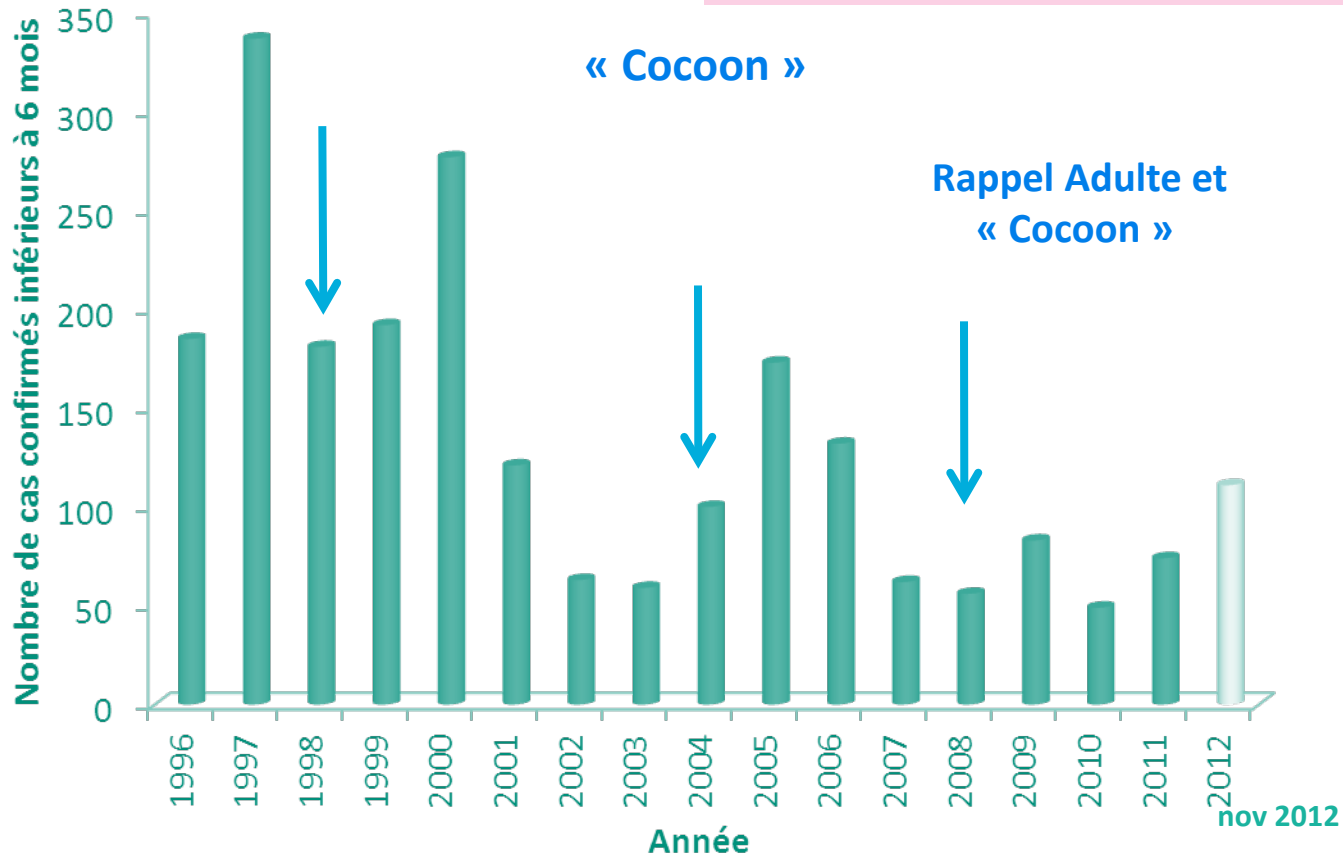
Guiso, CID 2009

« Surveillance RENACOQ »

Primo-vaccination: 2, 3, 4 mois
1^{er} rappel : 16-18 mois

Rappel Adoléscent

Isolats n'expriment pas un antigène vaccinal



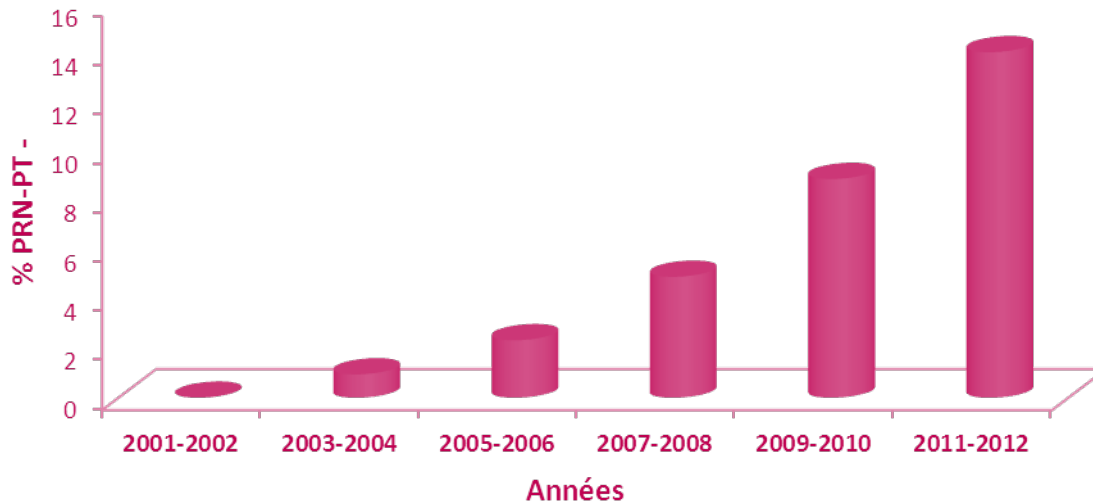
Ce

Ce-Ca

Ca

Bordetella pertussis

<i>B. pertussis</i>	Années											
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Number d'isolats	75	47	38	88	132	81	71	71	101	50	116	140
Nombre d'isolats n'exprimant pas un antigène vaccinal	0/ 122		1PRN-/126		1PT-4PRN-/ 213		1PT-5 PRN-/ 142		11 PRN-1PRN-FHA-/151		36 PRN-/256	



Augmentation du nombre d'isolats n'exprimant pas un antigène vaccinal, en particulier la PRN

Observations semblables en Finlande, des isolats apparaissent 7 ans après l'introduction des vaccins Ca

Isolats semblables en 2012 au Japon et aux Etats Unis

Les isolats de *B. pertussis* PRN+ et PRN- induisent-ils des symptômes cliniques différents chez des nouveau-nés de moins de six mois ?

Virulence of Pertactin- Negative *Bordetella* *pertussis* Isolates from Infants, France

Hélène Bodilis¹ and Nicole Guiso

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid 03-2013

- Pas de différence significative entre les deux groupes de nouveau-nés concernant les symptômes classiques:
apnée, vomissements, toux paroxystique, reprise inspiratoire et hyperlymphocytose

La vaccination est associée avec des symptômes moins sévères dans les deux groupes

Les vaccins coquelucheux acellulaires

La couverture vaccinale augmentant va-t-on vers un contrôle de la virulence des isolats comme dans le cas de la diphtérie ?

il faut continuer à isoler pour répondre..... la surveillance hospitalière, comme le RENACOQ, est donc indispensable

Les vaccins coquelucheux acellulaires

Par ailleurs, la surveillance de la durée d'immunité induite par les vaccins **Ca** et **ca** doit se poursuivre

Depuis 2002, la surveillance est poursuivie avec le réseau de pédiatres ACTIV et des diagnostics spécifiques

*Pour l'instant la durée de l'immunité est au minimum de 6 ans après le rappel à 16-18 mois mais attention les vaccins **Ca** ne sont utilisés seuls que depuis 2005 et donc la surveillance doit se poursuivre*

Guiso et al, 2013 ESPID

La comparaison avec la durée de l'immunité induite par les vaccins **Ce** est très difficile

- en France car les techniques de diagnostic ont changé et sont plus sensibles
- avec les autres pays en raison de vaccins **Ce** différents, de couverture vaccinale et de stratégie vaccinale différentes

Les recommandations vaccinales 2013

Nourrissons : 2 mois (8 semaines) et 4 mois puis rappel à 11 mois (*schéma 2+1 au lieu de 3+1*) avec **DTPHibCa +/- HepB**

Enfant : Rappel à 6 ans avec **DTPCa**

Adolescent : Rappel à 11-13 ans **dTPca**

Adultes :

- Rappel à 25 ans si pas de vaccination dans les 5 dernières années avec un **dTPca**
- Cocooning

**Merci pour
votre attention**

Diagnostic de la coqueluche

