



# 7<sup>ème</sup> RÉUNION

DU GROUPE VACCINATION PREVENTION DE LA SPILF

## VACCINATION, DEPISTAGE, PREVENTION :

*Actualités dans les recommandations et l'organisation*

**Groupe Vaccination Prévention de la SPILF :** J.BEYTOUT, E.BOUVET,  
C.CAZENAVES, R.COHEN, JC.DESENCLLOS, O.EPAULARD, J.GAILLAT, C.JANSSEN,  
S.KERNEIS, O.LAUNAY, P.LOULERGUE, T.MAY, O.PATEY, C.PULCINI, F.ROBLOT,  
O.ROGEAUX, D.SALMON, JL.SCHMIT, JP. STAHL, C.STRADY, B. WYSPLOZ



# LA COQUELUCHE EN 2015

Qui faut-il vacciner ?  
Quelles sont les recommandations ?

Nicole GUISO  
Institut Pasteur

# La coqueluche

\* Maladie respiratoire d'évolution longue et très contagieuse

\* Maladie due à une bactérie, *Bordetella pertussis*, identifiée en 1900, mais isolée uniquement en 1906 par Bordet et Gengou!

\* Pendant l'ère pré-vaccinale,

- mortalité et morbidité étaient très importantes chez les jeunes enfants avec le plus grand nombre de cas vers 5-6 ans.....

**MALADIE PEDIATRIQUE**

- épidémiologie inconnue chez les adultes

- rappels naturels réguliers tout au long de la vie car circulation importante de la bactérie



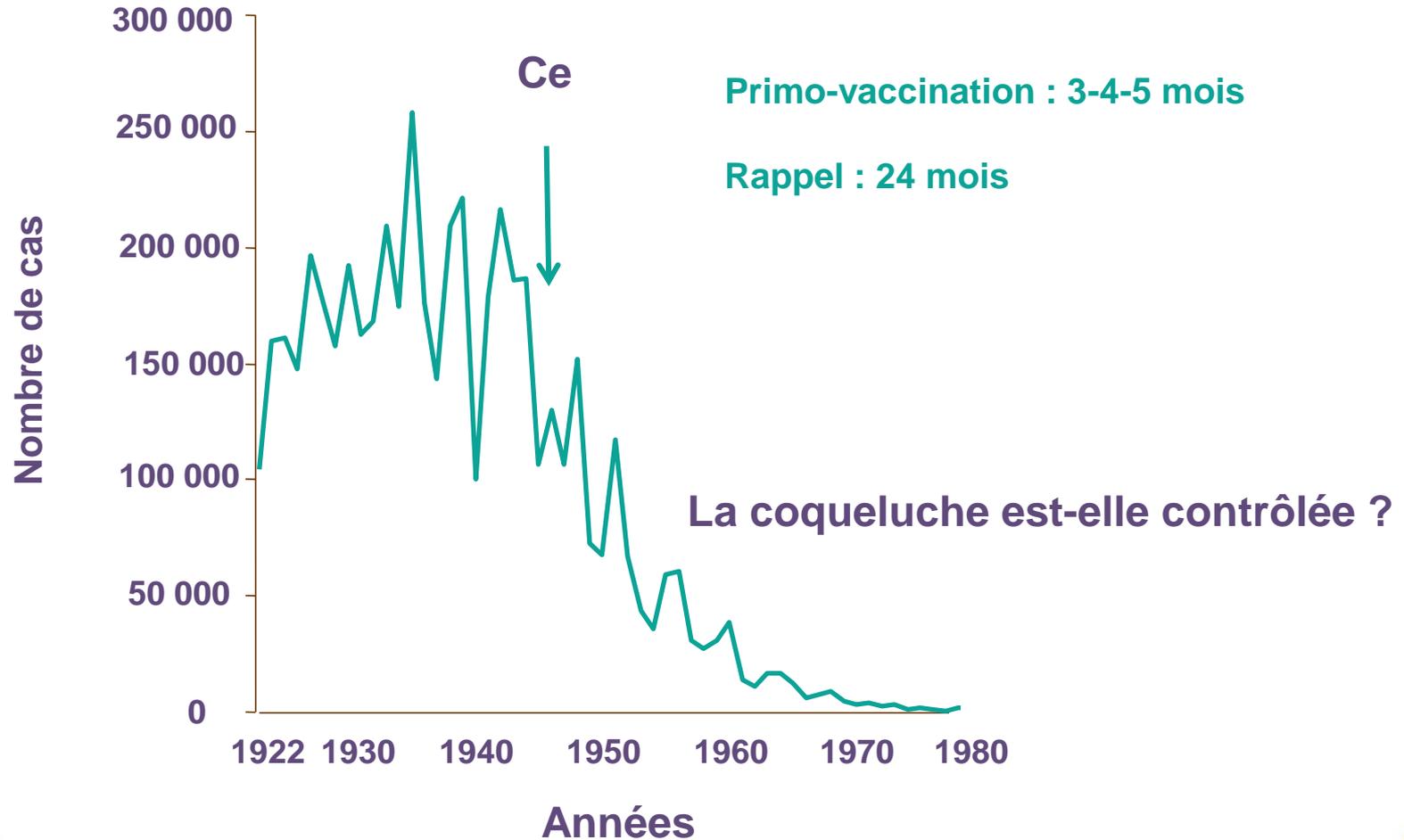
# Le premier vaccin coquelucheux

En France, dans les années 1950 : 50 à 80 000 cas de coqueluche /an dont 800 à 1000 décès /an

Développement d'un vaccin composé de bactéries entières tuées à la chaleur dit à germes entiers : **Vaccin Ce**

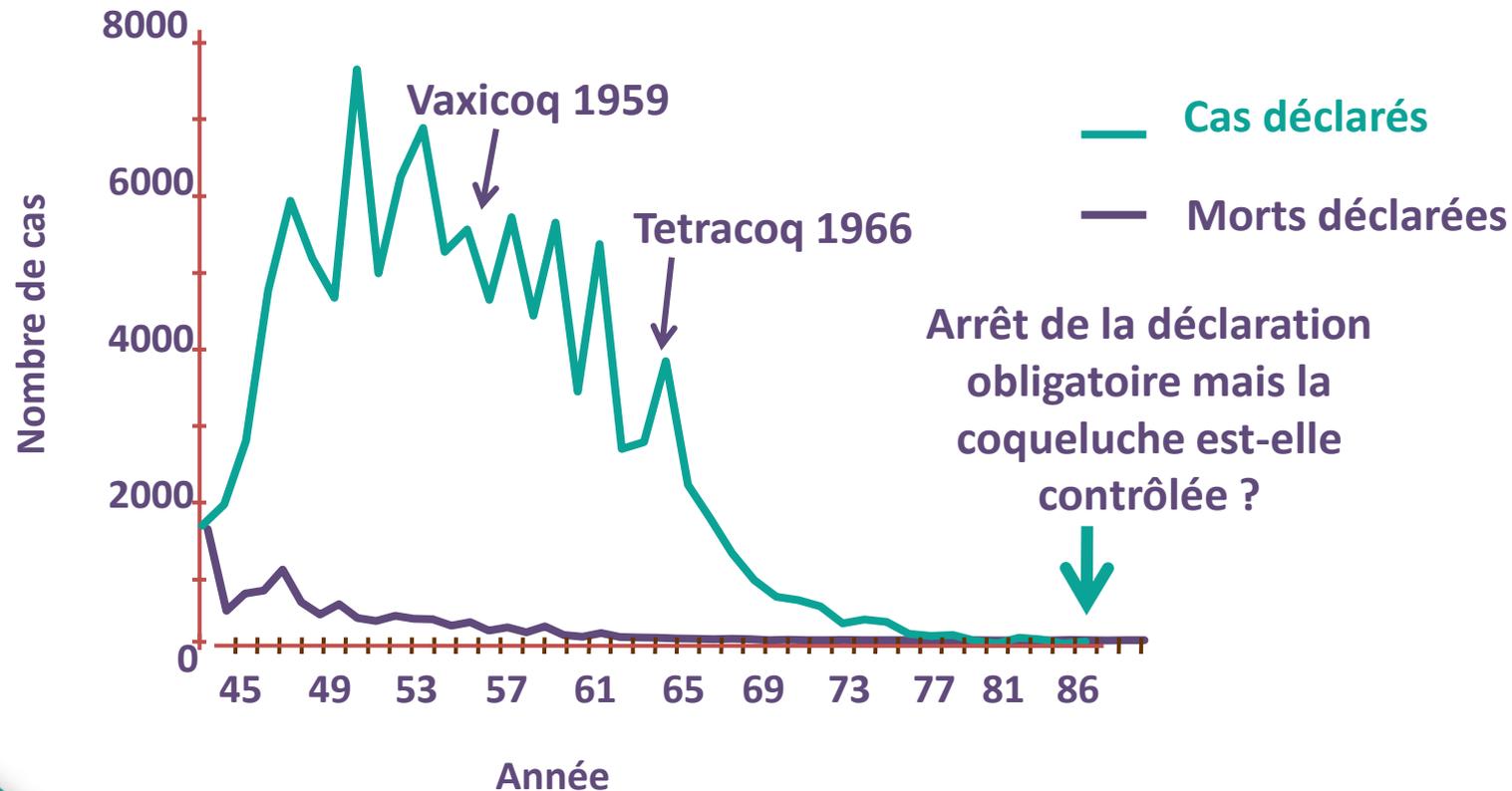


# La coqueluche aux Etats-Unis



# La coqueluche en France

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



# La coqueluche pendant l'ère post-vaccinale Ce

- **1980 : Bass aux Etats-Unis signale une augmentation de nourrissons hospitalisés pour coqueluche**

**Aucun écho**

*Bass et al, JID, 1980*

- **1990-91 : une étude réalisée à l'hôpital Trousseau fait la même observation**

*Bégué, Grimprel, Guiso 1993*

- **1993-1994 : une étude nationale avec 22 hôpitaux confirme les résultats**

**Les nourrissons sont contaminés par des adolescents et des adultes dont l'immunité a diminué.....L'immunité après vaccination ou infection est d'une dizaine d'années.....**

*Baron et al, 1997 ; Grimprel et al, CDLI 1997,*

## Nécessité de rappels vaccinaux



# Rappels vaccinaux mais avec quel vaccin ?

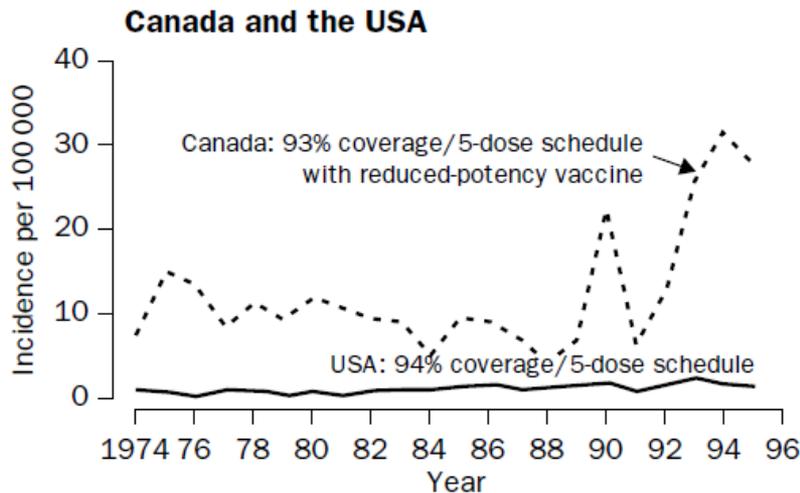
- ***Bordetella pertussis* n'exprime pas qu'une seule toxine !**
- **Les nouveaux vaccins, dit acellulaires (Ca) contiennent soit 1, soit 2, soit 3 soit 5 protéines bactériennes purifiées et détoxifiées ou non**
  - **Grand nombre d'essais cliniques entre 1987 et 1995 dans des pays où la couverture vaccinale était nulle ou très faible : Suède, Allemagne de l'ouest, Italie et Sénégal**



# Les vaccins coquelucheux

Deux conclusions très importantes pour l'évolution de la vaccination coquelucheuse

1. tous les vaccins Ce ne sont pas semblables



Mêmes souches vaccinales ? **OUI**  
Même vaccin ? **NON**

2. les vaccins Ca sont mieux tolérés chez le nourrisson.....

# Quelle stratégie vaccinale choisir ?

Vaccin Ca pour certains pays qui n'avaient pas de vaccination ou un vaccin Ce peu efficace :

**Suède, Allemagne, Italie, Canada....**

Aucun changement pour les autres pays et poursuite de l'utilisation du vaccin Ce local

**Finlande, Hongrie, Inde, Pays-Bas, Pologne, Russie.....**

Vaccin Ce pour la primo vaccination mais vaccin Ca pour les rappels

**France, Royaume-Uni**



# Quelle surveillance et quelle stratégie vaccinale choisir ?

**Le réseau RENACOQ depuis 1996** : réseau composé de 43 centres hospitaliers pédiatriques (30% de l'hospitalisation française) et du CNR, coordonné par l'InVS

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

**Pourquoi ?**

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

**Pourquoi ?**

**La France introduit un rappel vaccinal chez l'adolescent à 11-13 ans**

**Pourquoi ?**



# Quelle surveillance et quelle stratégie vaccinale choisir ?

- **Pourquoi une surveillance RENACOQ (hospitalière) et ACTIV (pédiatres en pratique de ville) ?**
  - même définition de cas et tous les diagnostics biologiques sont confirmés par le CNR
- **Pourquoi le vaccin Ce en primo-vaccination ?**
  - Car il a été montré efficace à plus de 90% en France et au Sénégal, et qu'il est bien accepté par la population
- **Pourquoi un rappel à 11-13 ans ?**
  - Car la durée de l'immunité induite, par une primo-vaccination à 2-3-4 mois et un rappel à 16-18 mois avec le vaccin Ce est d'environ 7-8 ans après le rappel

*Baron et al, PIDJ, 1998 ; Simondon et al., PIDJ, 1998 ; Grimprel et al, CDLI, 1997*



# Vaccins acellulaires en France

- Quel vaccin Ca pour le rappel ?

| <u>Vaccins</u>                                       | <u>Nbre de composants</u> | <u>PT</u><br>µg/dose | <u>FHA</u><br>µg/dose | <u>PRN</u><br>µg/dose |
|--|---------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| sanofi pasteur<br>Tetra et Pentavac                  | 2                         | 25                   | <u>25*</u>            | -                     |
| GlaxoSmithKline<br>Infanrix tetra,<br>quinta et hexa | 3                         | 25                   | 25                    | <u>8</u>              |

\*native

# La coqueluche et l'ère post-vaccinale

**1998 : La France introduit un rappel vaccinal chez l'adolescent à 11-13 ans**

**2002 : les médecins utilisent les vaccins Ca même pour la primo-vaccination**

Les médecins préfèrent un vaccin qui induit moins d'effets secondaires chez le nouveau-né même dans un pays où le vaccin Ce a toujours été bien accepté !

**Efficacité  $\neq$  Efficacité de terrain**



# Coqueluche chez l'adulte dans la région parisienne en 1999

80 médecins généralistes (réseau SFTG)

217 patients recrutés

Age moyen : 42 ans  $\pm$  16

73 % femmes

Cas confirmés par Culture, PCR et sérologie :

70 / 217 = 32 % [CI 95 % : 26 % - 39 %]

**Incidence estimée : 507 cas pour 100 000**

*Gilberg et al., JID, 2002*



# Coqueluche chez l'adolescent et l'adulte

| Population       | Incidence reportée | Incidence estimée | Ref                          |
|------------------|--------------------|-------------------|------------------------------|
| USA, adolescents | 4                  | 71                | Yih <i>et al.</i> , 2000     |
| USA, adultes     | 0,8                | <u>507</u>        | Strebel <i>et al.</i> , 2001 |
| UK, adultes      | 4                  | 330               | Miller <i>et al.</i> , 2000  |
| France, adultes  | Nd                 | <u>508</u>        | Gilberg <i>et al.</i> , 2002 |

**Le diagnostic biologique est indispensable**



# Vaccins coquelucheux acellulaires à formulation adulte mis sur le marché en 2004

| <u>Vaccins</u>   | <u>Nbre de composants</u> | <u>PT</u><br>µg/dose | <u>FHA</u><br>µg/dose | <u>PRN</u><br>µg/dose | <u>FIM</u><br>µg/dose |
|--|---------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>sanofi pasteur</b><br>Tetra et Pentavac               | 2                         | 25                   | <u>25*</u>            | -                     | -                     |
| <b>sanofi pasteur</b><br>Repevax                         | 5                         | 10                   | 5                     | 3                     | <u>5</u>              |
| <b>GlaxoSmithKline</b><br>Infanrix tetra, quinta et hexa | 3                         | 25                   | 25                    | 8                     | -                     |
| <b>GlaxoSmithKline</b><br>Boostix tetra                  | 3                         | 8                    | 8                     | 2,5                   | -                     |

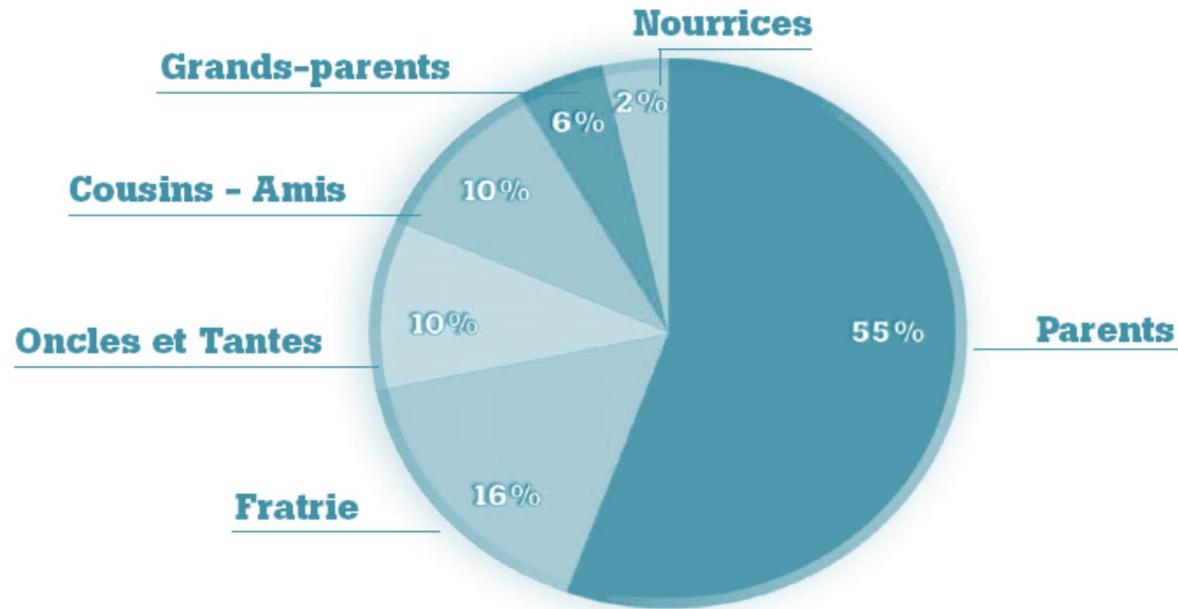


# Coqueluche chez l'adolescent et l'adulte

## ... Adultes : principaux contamineurs<sup>(1)</sup>

2004 : nouvelle étude  
en Allemagne, France,  
Etats-Unis

Les adultes sont victimes de  
la maladie mais aussi  
vecteurs de la maladie pour  
les nouveau-nés.....



- Sources de transmission de la coqueluche aux nourrissons -

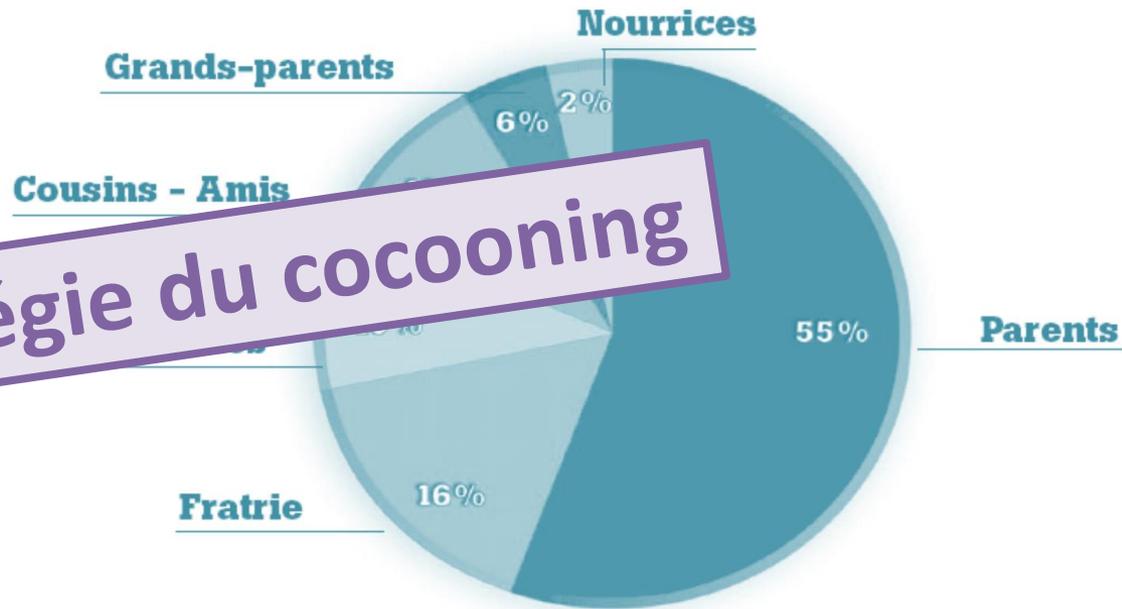
# Coqueluche chez l'adolescent et l'adulte

## ... Adulthood : principaux contaminateurs<sup>(1)</sup>

2004 : nouvelle étude en Allemagne, France, Etats-Unis

Les adultes sont les principaux vecteurs de la maladie pour les nouveau-nés.....

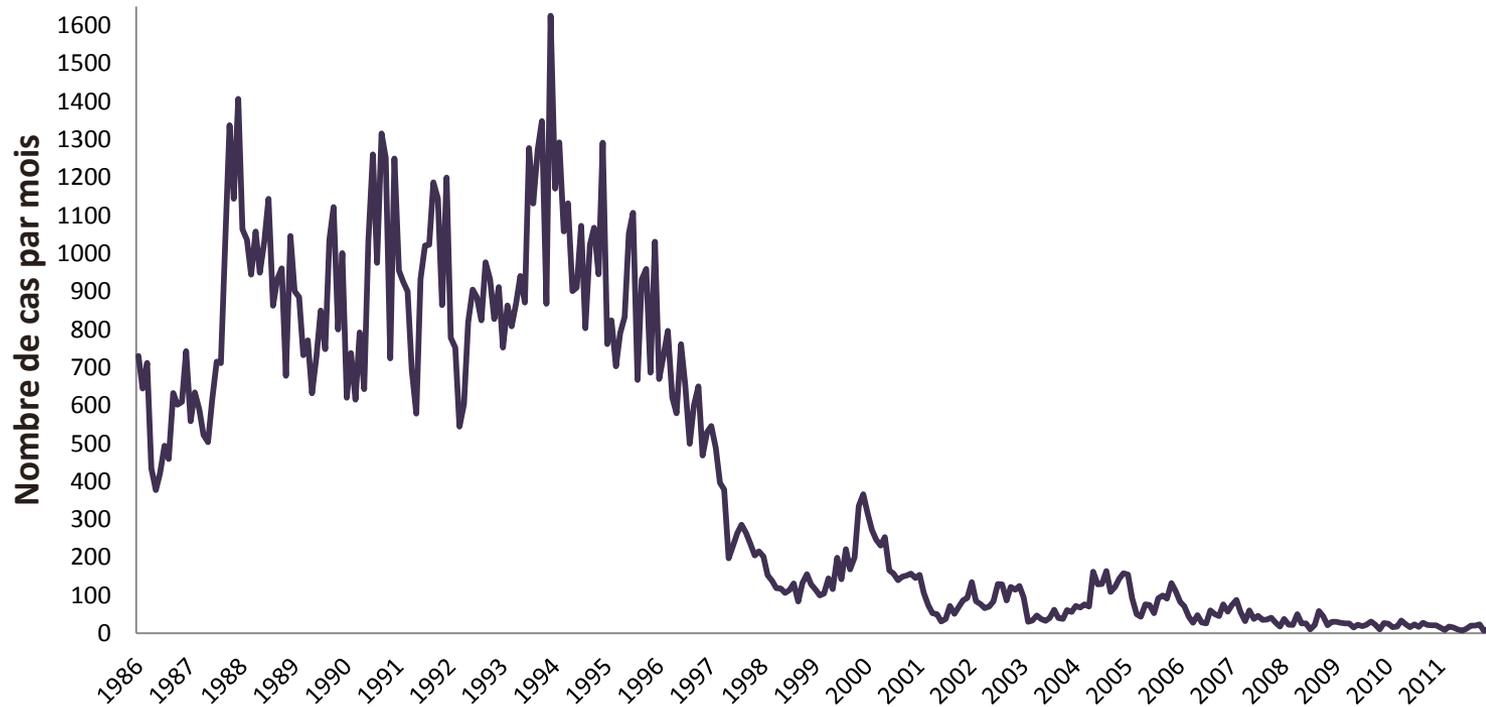
**2004 : Stratégie du cocooning**



- Sources de transmission de la coqueluche aux nourrissons -

# Impact des vaccins coquelucheux acellulaires en Suède (14 années de surveillance)

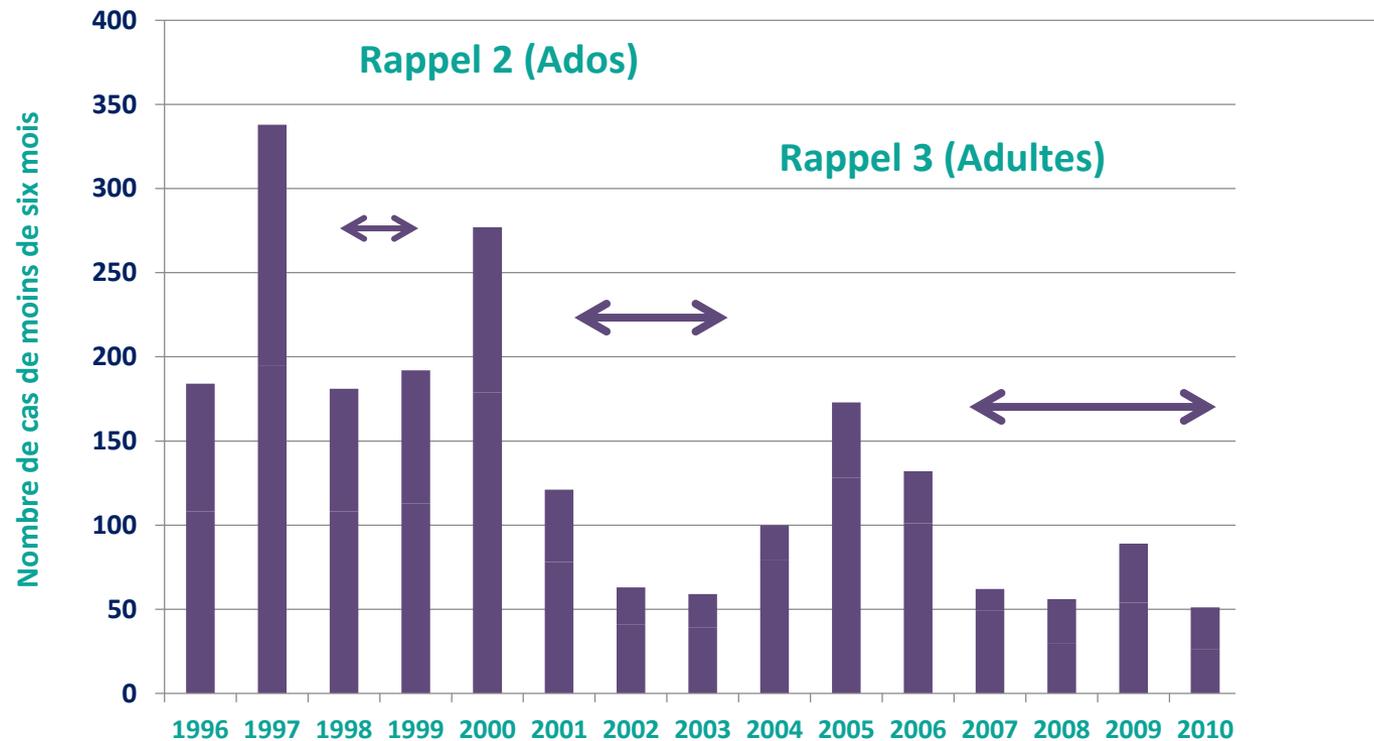
## Cas de coqueluche confirmés en laboratoire



# Surveillance Renacoq : 1996-2011

Primo-vaccination : 2,3,4 mois  
Rappel 1 : 16-18 mois

## Cycles de coqueluche



# Coqueluche chez l'adolescent et l'adulte en région parisienne en 2009

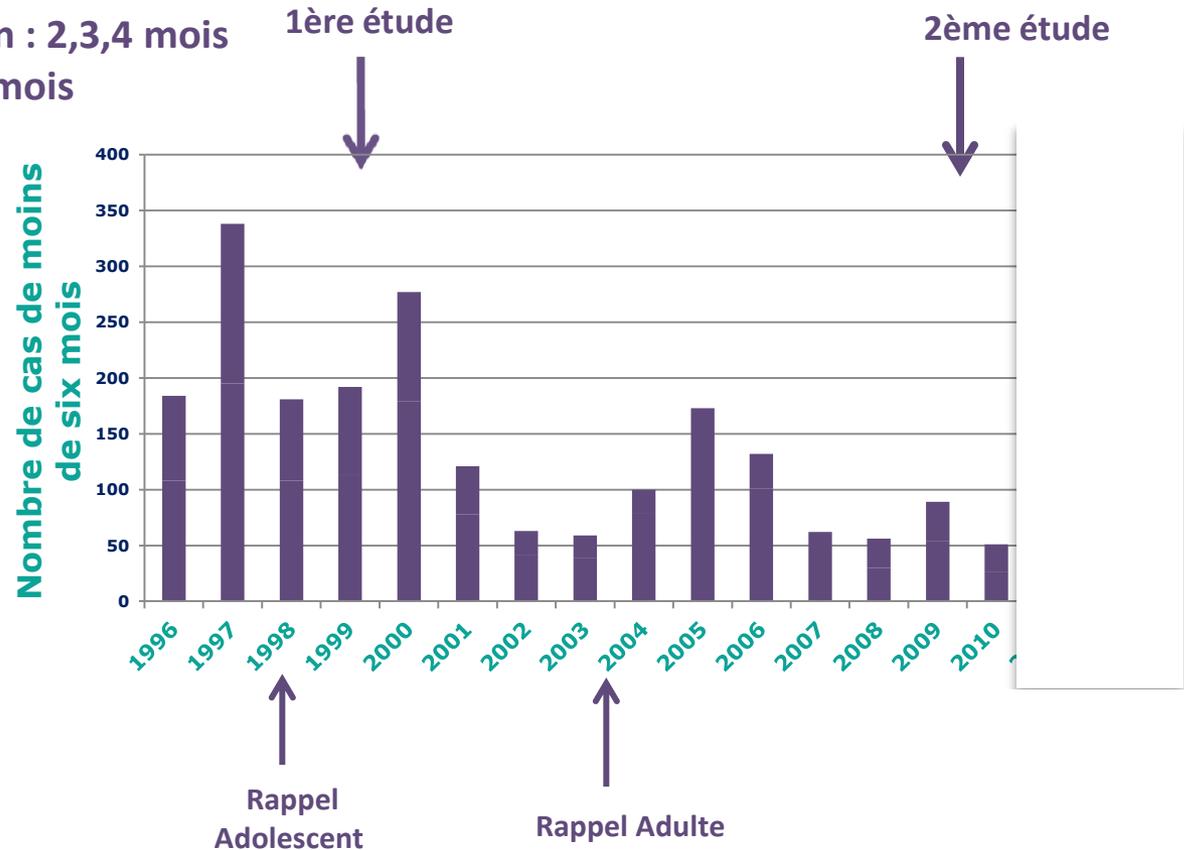
Primo-vaccination : 2,3,4 mois  
Rappel 1 : 16-18 mois

1ère étude

2ème étude

44 MGs du réseau Sentinelle  
(secteur privé)

Cas confirmés : Culture,  
PCR-TR et sérologie



**Incidence : 145 cas pour 100 000 chez l'adulte.....avec un diagnostic 50 à 100 fois plus sensible qu'en 1999 et pas de cas chez l'adolescent!**

# Les vaccins coquelucheux acellulaires

- **Les vaccins Ca induisent une immunité différente :**
  - Sera-t-elle de plus courte durée ?
  - Va-t-elle conduire à une autre adaptation de l'espèce bactérienne ciblée ?



# Les vaccins coquelucheux acellulaires

- En Italie, l'efficacité du vaccin Ca-3 chez les 3-6 ans était toujours de 78-81% après une primo à 2-4-6 mois ..... Et donc un rappel à 5-6 ans a été la stratégie choisie
- En Allemagne, l'efficacité d'un Ca-4 chez des enfants de 7 ans était de 89% après une primo à 2,3,4 mois et rappel à 15 mois
- Aux Etats-Unis, l'efficacité du Ca-5 est trouvée semblable à celle du Ce cad 95%

*Clark, JID, 2014*



Mais nous sommes dans les années 2000-2005

# Les vaccins coquelucheux acellulaires

**En France, avec un calendrier 2, 3, 4 et rappel à 16-18 mois, la durée de protection induite**

- en 1993-1994, en 2000 et entre 2002 et 2006, par les vaccins Ce et Ca de 7 à 8 ans après le rappel

*Grimprel et al, CDLI, 1997; Guiso et al; Vaccine et al, 2007; Guiso et al, EID, 2008*

- Mais entre 2006 et 2012, par le vaccin Ca, elle durait de 5 à 7 ans après le rappel avec un diagnostic plus sensible

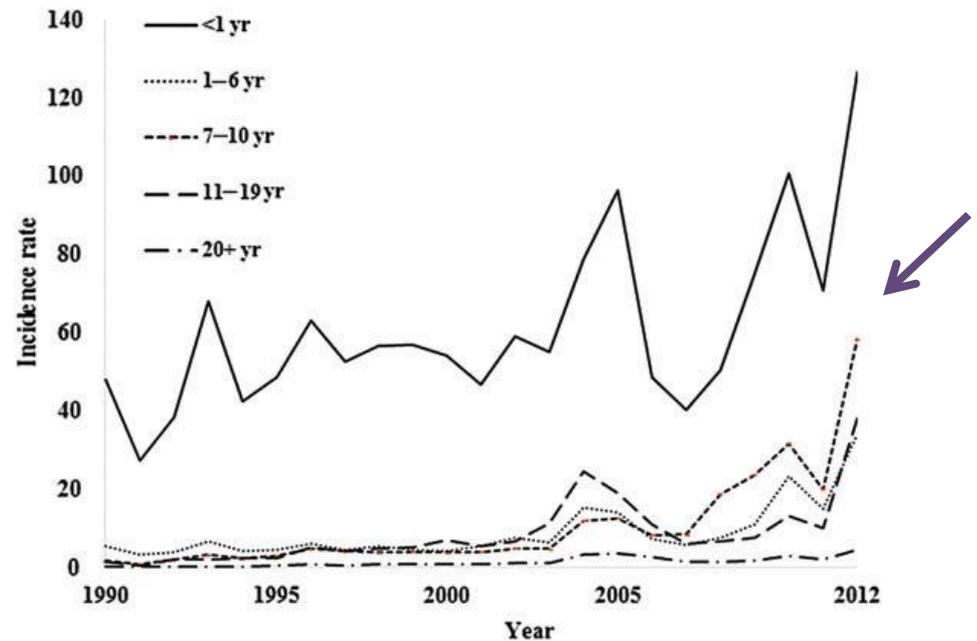
*Guiso et al, 2012, ESPID*



# Les vaccins coquelucheux acellulaires

2012-2013 aux Etats-Unis :  
5 doses de Ca-5 : 98%  
d'efficacité chez les 4-10 ans  
la première année  
suivant le rappel

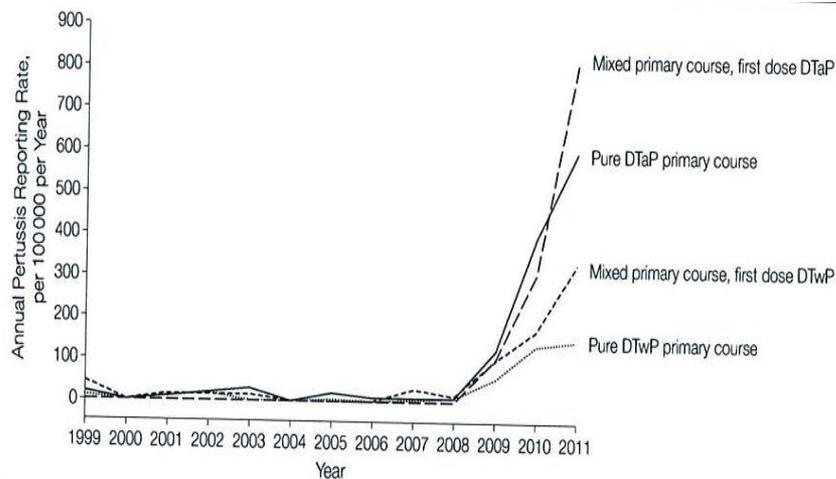
mais 71% après 5 ans  
.....soudaine baisse de  
l'efficacité



# Les vaccins coquelucheux acellulaires

**2012-2013 en Australie, après avoir supprimé en 2003, le rappel à 16-18 mois en raison des résultats italiens et allemands, augmentation de l'incidence chez les 1-4 ans**

**De plus, différence entre les enfants ayant reçu un vaccin Ce et les enfants ayant reçu un vaccin Ca en primo vaccination**



**Mais attention aux diagnostics**

# Diagnostic biologique de la coqueluche aux Etats-Unis et en Australie

- Culture

- **PCR-TR**

1. depuis 2008, la PCR-TR n'est plus spécifique de *B. pertussis*, elle détecte aussi *B. holmesii*, bactérie opportuniste chez les adolescents et les adultes

2. le prélèvement est fait plus correctement chez les jeunes enfants que chez les adolescents

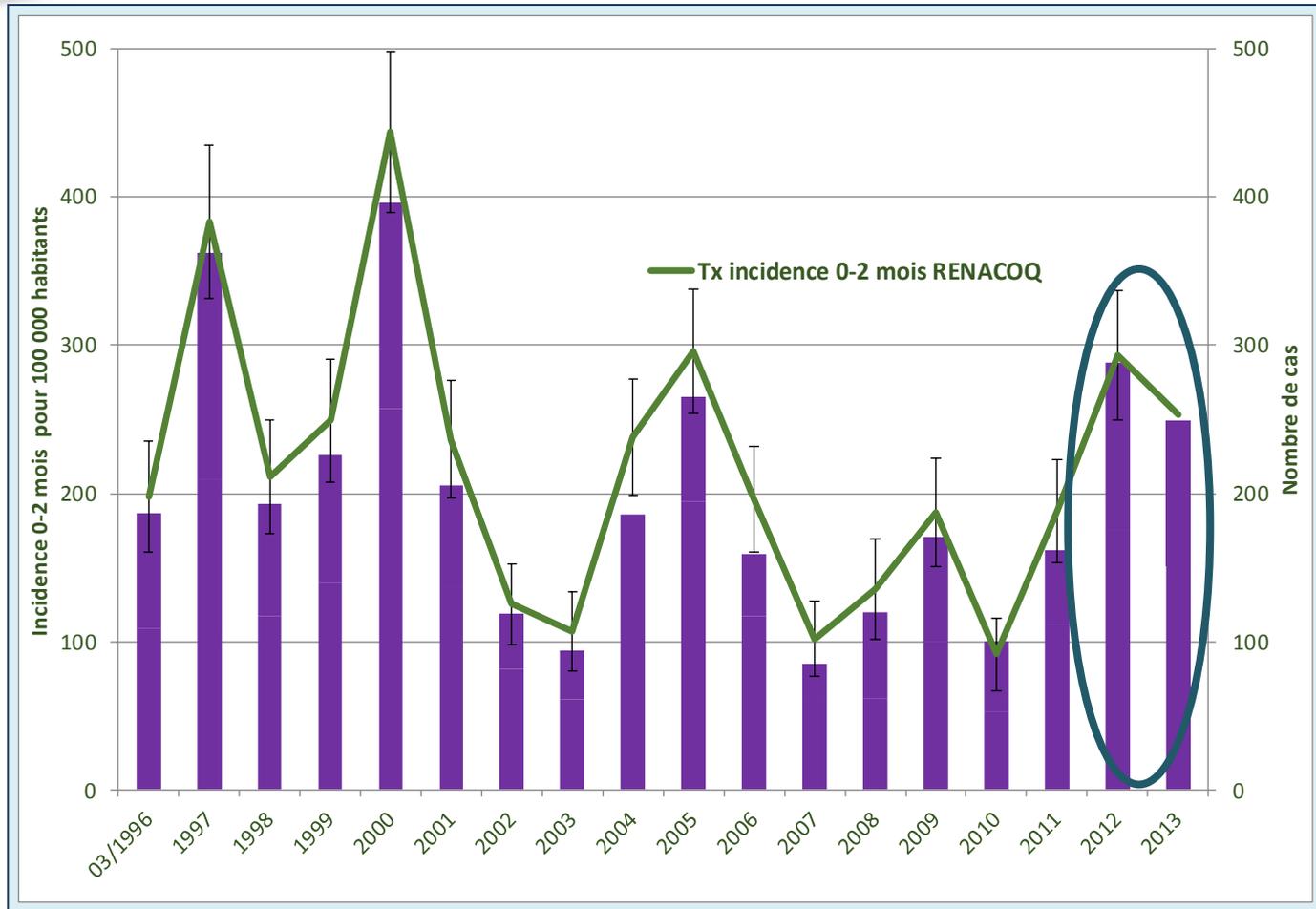
3. Plus de faux négatifs chez les grands enfants et adolescents (vaccinés Ca dans l'enfance) que chez les jeunes enfants (vaccinés Ca dans l'enfance)

*Guiso, CID, 2012*

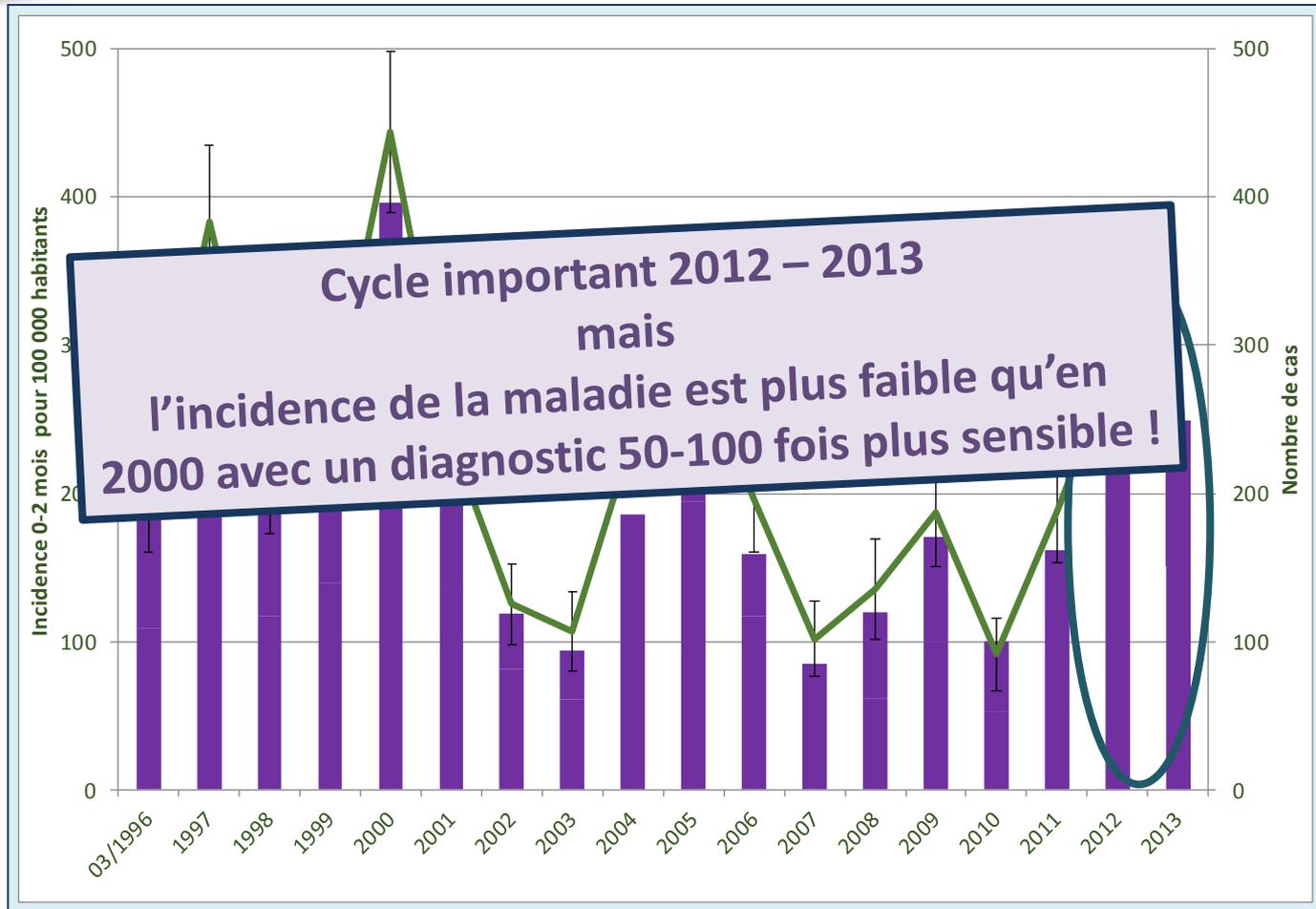


Il est donc extrêmement difficile de dire aujourd'hui que l'immunité induite par les Ca est de beaucoup plus faible durée!

# Surveillance Renacoq : 1996-2013



# Surveillance Renacoq : 1996-2013



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

- 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
- Ces données corrént avec les données obtenues avec les modèles murin et cellulaires

*Bodilis and Guiso, EID, 2013 ; Hegerle et al, CMI, 2012 ; Hegerle-Guiso, Future Microbiologie, 2014*



# Surveillance de *Bordetella pertussis*

## Le changement des isolats est-il un danger pour la vaccination?

- Probablement peu si la couverture vaccinale est élevée depuis longtemps avec un vaccin efficace
  - Ex: France
- Oui si la couverture vaccinale est faible et si le vaccin est peu efficace
  - Ex: certains états des USA, l'Australie, le RU.....

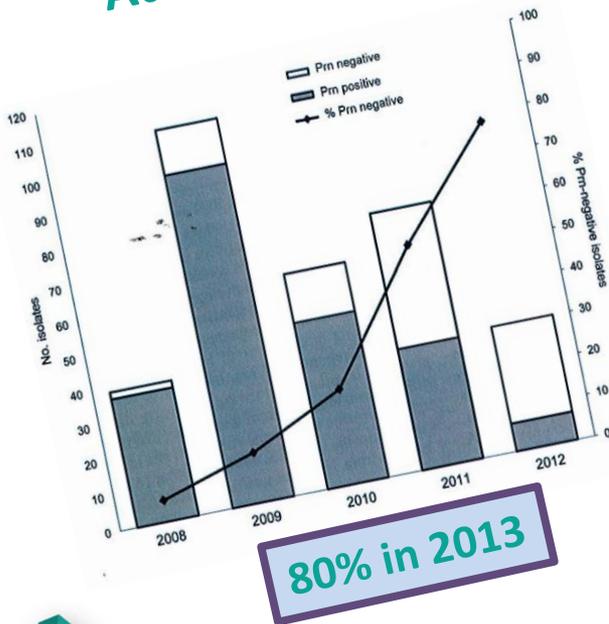


# Bordetella pertussis PRN-

## Rapid Increase in Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* Isolates, Australia

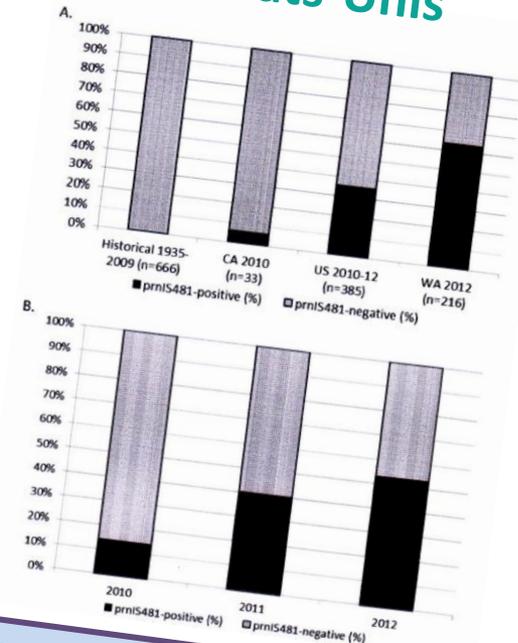
Connie Lam, Sophie Octavia, Lawrence Ricafort, Vitali Sintchenko, Gwendolyn L. Gilbert, Nicholas Wood, Peter McIntyre, Helen Marshall, Nicole Guiso, Anthony D. Keil, Andrew Lawrence, Jenny Robson, Geoff Hogg, and Ruiting Lan

Australie



80% in 2013

Etats-Unis



50% in 2012, 80% in 2013



## Prevalence and Molecular Characterization of Pertactin-Deficient *Bordetella pertussis* in the United States

L. C. Pawloski,<sup>a</sup> A. M. Queenan,<sup>b</sup> P. K. Cassidy,<sup>a</sup> A. S. Lynch,<sup>b</sup> M. J. Harrison,<sup>a</sup> W. Shang,<sup>b</sup> M. M. Williams,<sup>a</sup> K. E. Bowden,<sup>a</sup> B. Burgos-Rivera,<sup>a</sup> X. Qin,<sup>c</sup> N. Messonnier,<sup>a</sup> M. L. Tondella<sup>a</sup>

# Bordetella pertussis PRN-

## Rapid Increase in Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* Isolates, Australia

Connie Lam, Sophie Octavia, Lawrence Ricafort, Vitali Sintchenko, Gwendolyn L. Gilbert, Nicholas Wood, Peter McIntyre, Helen Marshall, Nicole Guiso, Anthony D. Keil, Andrew Lawrence, Jenny Robson, Geoff Hogg, and Ruiting Lan

Australie



80% in 2013

Mais suppression d'un rappel à 16-18 mois en 2003 en Australie!  
Plus faible couverture vaccinale dans l'ouest américain  
Proportion des PRN- liée à la couverture vaccinale ?

Etats-Unis



50% in 2012, 80% in 2013



Prevalence and Molecular Characterization of Pertactin-Deficient *Bordetella pertussis* in the United States

L. C. Pawloski,<sup>a</sup> A. M. Queenan,<sup>b</sup> P. K. Cassidy,<sup>a</sup> A. S. Lynch,<sup>b</sup> M. J. Harrison,<sup>a</sup> W. Shang,<sup>b</sup> M. M. Williams,<sup>a</sup> K. E. Bowden,<sup>a</sup> B. Burgos-Rivera,<sup>a</sup> X. Qin,<sup>c</sup> N. Messonnier,<sup>a</sup> M. L. Tondella<sup>a</sup>

# Vaccins coquelucheux acellulaires

**Il est capital d'avoir une surveillance avec des diagnostics standardisés et validés et d'estimer régulièrement la durée de l'immunité induite par les vaccins afin d'adapter au mieux la stratégie vaccinale**



# Recommandations vaccinales 2015

**Nourrissons** : deux injections a deux mois d'intervalle, a l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois avec un vaccin DTCaPolioHibHepB suivies d'un Rappel a l'âge de 11 mois

**Enfants** : Rappel à l'âge de 6 ans avec un vaccin DTCaPolio

**Adolescents** : Rappel entre 11 et 13 ans, avec un vaccin à doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaPolio).....*toutefois, les enfants n'ayant pas reçu de rappel coquelucheux a l'âge de 6 ans devront recevoir un vaccin DTCaPolio entre 11 et 13 ans*



# Recommandations 2015

**Adultes de 25 ans : Rappel avec le vaccin dTcaPolio, à l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années**

**Adultes de plus de 25 ans n'ayant pas reçu ce rappel, un rattrapage avec un vaccin dTcaPolio pourra être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolus**

**Stratégie du cocconing : La vaccination contre la coqueluche est recommandée chez les adultes ayant un projet parental**

***au cours de la grossesse pour les enfants de la fratrie et le conjoint ; les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois (les grands-parents, les baby-sitters...)***

***en post-partum immédiat pour la mère, qu'il conviendrait idéalement de vacciner avant la sortie de la maternité, même si elle allaite ; les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois***



# Recommandations 2015

- En milieu professionnel, la vaccination est recommandée pour les professionnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les EHPAD, les étudiants des filières médicales et paramédicales ; les professionnels chargés de la petite enfance ; les assistants maternels, les personnes effectuant régulièrement du baby-sitting selon les modalités suivantes :

- les personnes concernées, non antérieurement vaccinés contre la coqueluche ou n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux depuis cinq ans recevront une dose de vaccin dTcaPolio en respectant un délai minimum d'un mois par rapport au dernier vaccin dTPolio

- pour ces personnes, les rappels administrés aux âges de 25, 45, 65 ans comporteront systématiquement la valence coquelucheuse (vaccin dTcaPolio)



# Recommandations 2015

**L'immunité coquelucheuse après la maladie naturelle est de l'ordre d'une dizaine d'années. Il n'y a pas lieu de revacciner les personnes éligibles à la vaccination moins de 10 ans après une coqueluche documentée. En revanche, une injection de rappel est recommandée aux personnes éligibles ayant contracté la maladie plus de 10 ans auparavant**



# Autre stratégies vaccinales

- **Vaccination à la naissance**
  - Nécessité d'avoir un vaccin coquelucheux Ca non combiné
  - Nécessité de revacciner à 8 semaines
- **Vaccination de la femme enceinte**
  - Nécessité d'évaluer les effets sur la réponse immune suite à la vaccination des nourrissons à 8 semaines
  - Nécessité d'avoir un vaccin coquelucheux ca non combiné



# 2014 : Nouvelles recommandations

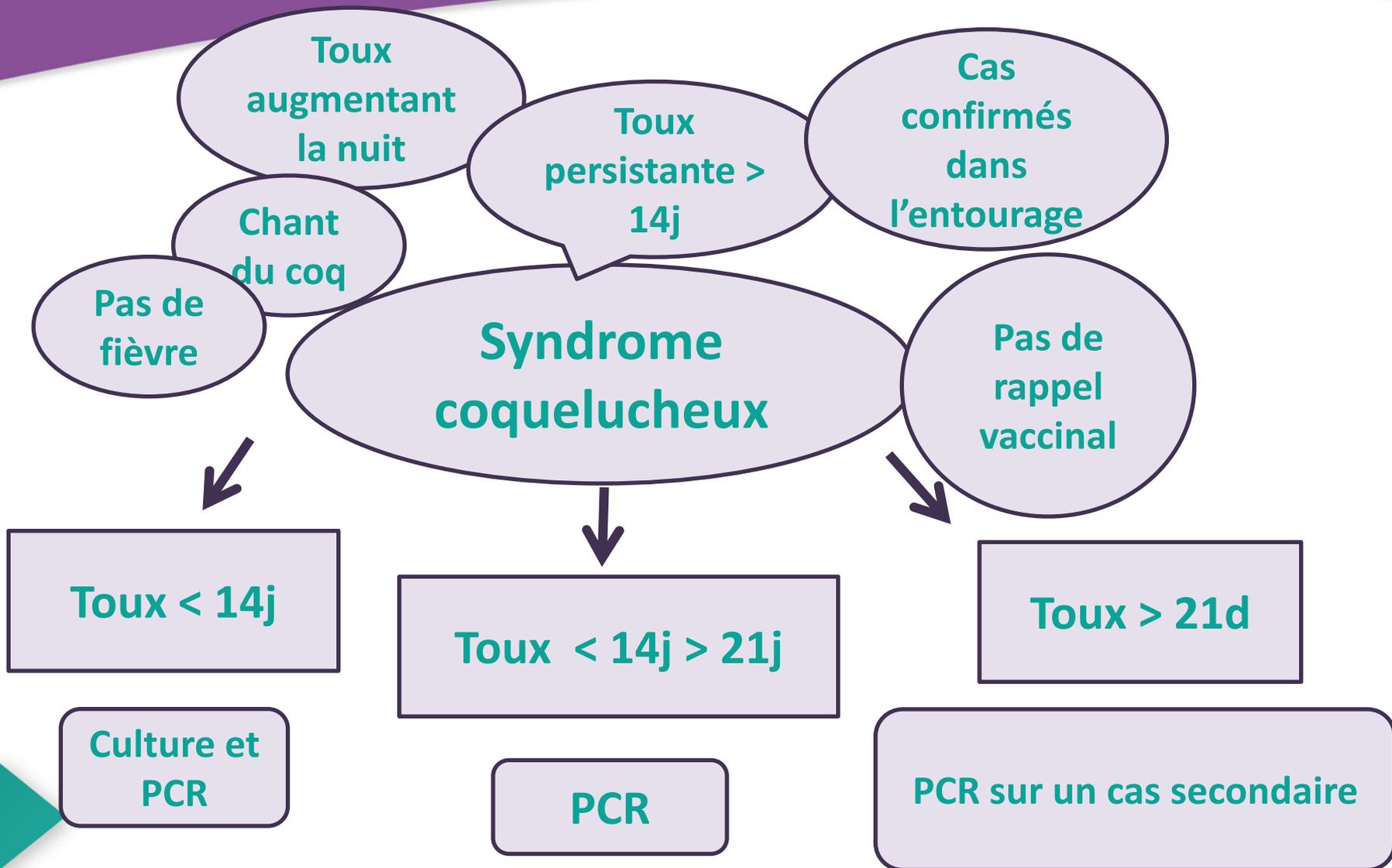


Couverture rouge

**Conduite à tenir** devant  
un ou plusieurs cas  
de **coqueluche**



# Diagnostiques de la coqueluche



# Surveillance des vaccins coquelucheux et de la stratégie vaccinale

## Surveillance

- Conserver la surveillance RENACOQ et ACTIV avec la culture et la PCR-TR
- Organiser régulièrement des CQ pour les diagnostics moléculaires

## Recherche

- Utiliser les modèles animaux ou cellulaires pour comparer régulièrement les isolats mais aussi l'immunité induite par les vaccins vis-à-vis des isolats circulant
- Analyser l'immunité induite au cours de l'infection et de la vaccination chez l'adulte
- Analyser l'immunité vaccinale après plusieurs rappels avec différents vaccins
- Infection humaine expérimentale



**L'équipe de l'InVS** : I. Bonmarin, E. Belchior, D. Levy-Bruhl

**L'équipe d'ACTIV** : France de la Rocque, C. Levy, S. Bechet et R. Cohen

**L'équipe du CNR** : D. Brun, S. Guillot, N. Guiso (maintenant B. Garin)

**L'équipe de l'unité Pasteur** : V. Bouchez, S. Corre, G. Dore, N. Hegerle, E. Njamkepo, N. Guiso

**Tous les pédiatres d'ACTIV et les microbiologistes et pédiatres du RENACOQ**



**Merci pour  
votre attention**