



Coqueluche

Comment en est-on arrivé là

Pr Julie Toubiana

Directrice adjointe - CNR de la coqueluche

Lab. Biodiversité et Epidémiologie des Bactéries Pathogènes

Hôpital Necker - Enfants malades

 julie.toubiana@pasteur.fr

Pas de conflits d'intérêt

Cas clinique

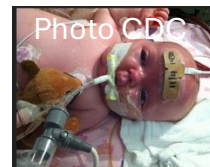
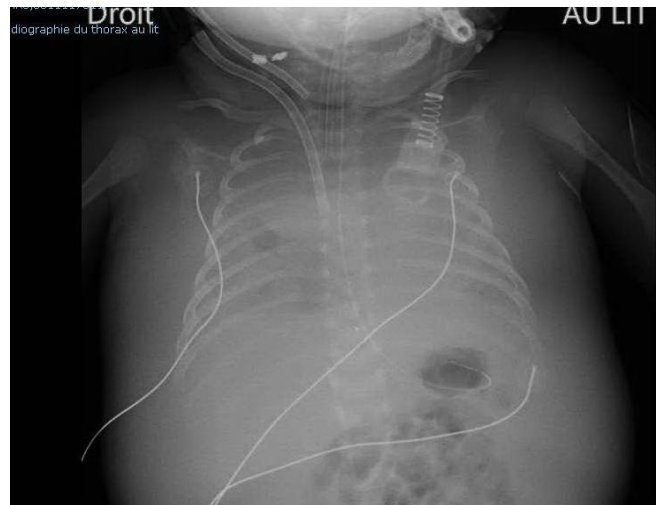
- ❖ Grossesse gémellaire
- ❖ Naissance à 34+4SA, 2060g
 - En néonatalogie pas de complication particulière
 - Le 08/02: hospitalisation pour bronchiolite aigue à VRS
 - Le 13/02: Dégradation respiratoire
 - NFS: leucos à 55 G/L, lymphos 26 G/L
- ❖ Transfert en réanimation pédiatrique
- ❖ PCR coqueluche (IS481) positive
 - Azithromycine et Amox/ac. clav

Evolution

- ❖ Toux quinteuse
- ❖ Hypercapnie: ventilation non invasive
- ❖ Majoration de l'hyperleucocytose $100\,000/\text{mm}^3$
- ❖ Hémodynamique instable, HTAP

→ Leucaphérèse et ECMO

- ❖ Amélioration hémodynamique et respiratoire
- ❖ Baisse des GB à $12\,000/\text{mm}^3$
- ❖ Choc hémorragique au retrait de la canule avec hémopéricarde → décès

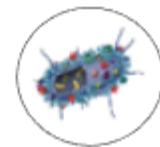


Coqueluche Maligne

Coqueluche – maladie à prévention vaccinale

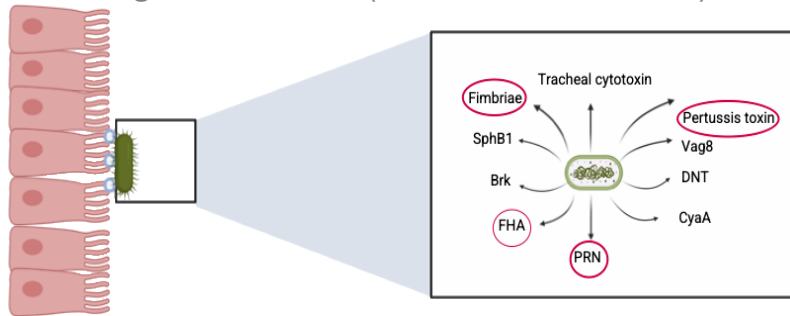
Infection respiratoire bactérienne : *Bordetella pertussis* (et *B. parapertussis*)

- Coccobacille Gram négatif (aérobie strict)
- Culture lente sur des milieux spécifiques (Bordet-Gengou, Regan-Lowe)

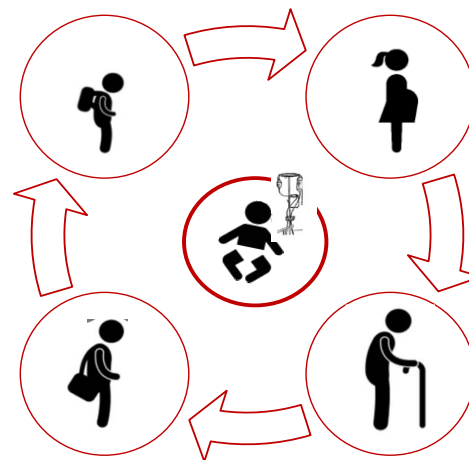


- ✓ Recrudescence observée malgré une couverture vaccinale élevée
- ✓ Vaccins acellulaires ont remplacé vaccins à germes entiers (# 2000)

2 à 5 antigènes vaccinaux (PT, FHA, PRN, FIM2 et 3) - virulence



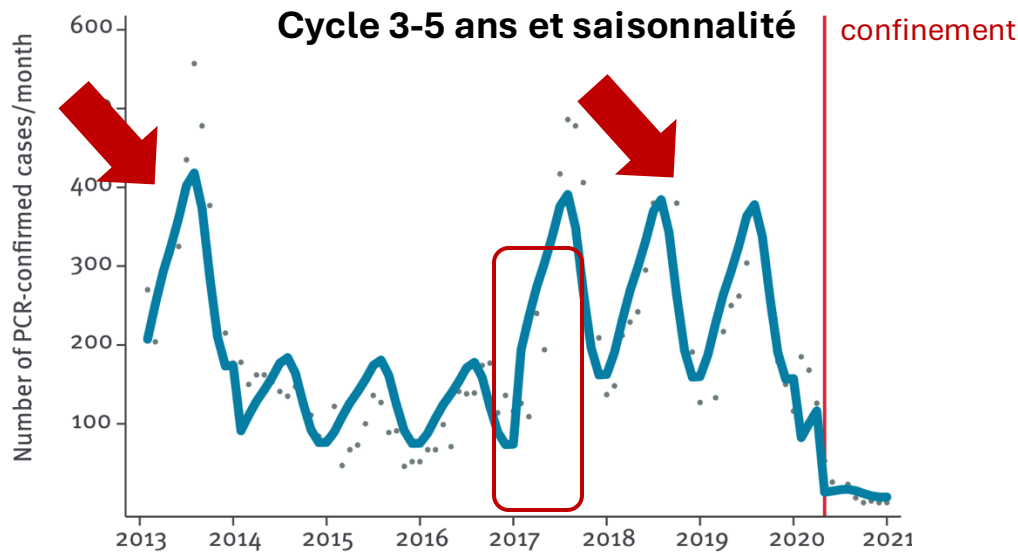
Respiratory tract epithelium



Epidémie de coqueluche - Pouvons nous la prévoir?

❖ Oui ... Maladie cyclique tous les 3 à 5 ans

Nombre de PCR positives (cible IS481) par les laboratoires de ville (Cerba et biomnis)

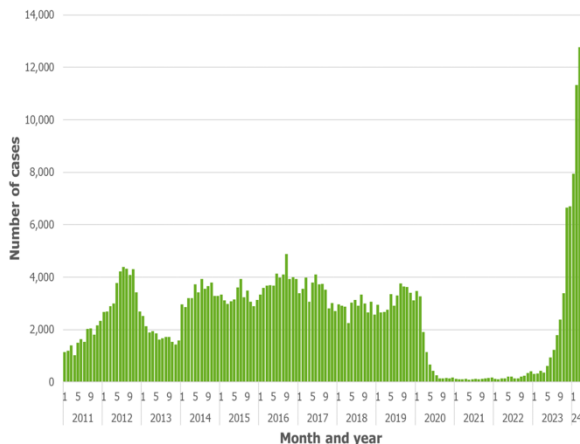


Matczak, EuroSurv 2022

Prévisible, mais pas d'une si grande ampleur...



Figure 1. Number of pertussis cases reported to ECDC, by month and year, 1 January 2011 to 31 March 2024², EU/EEA³



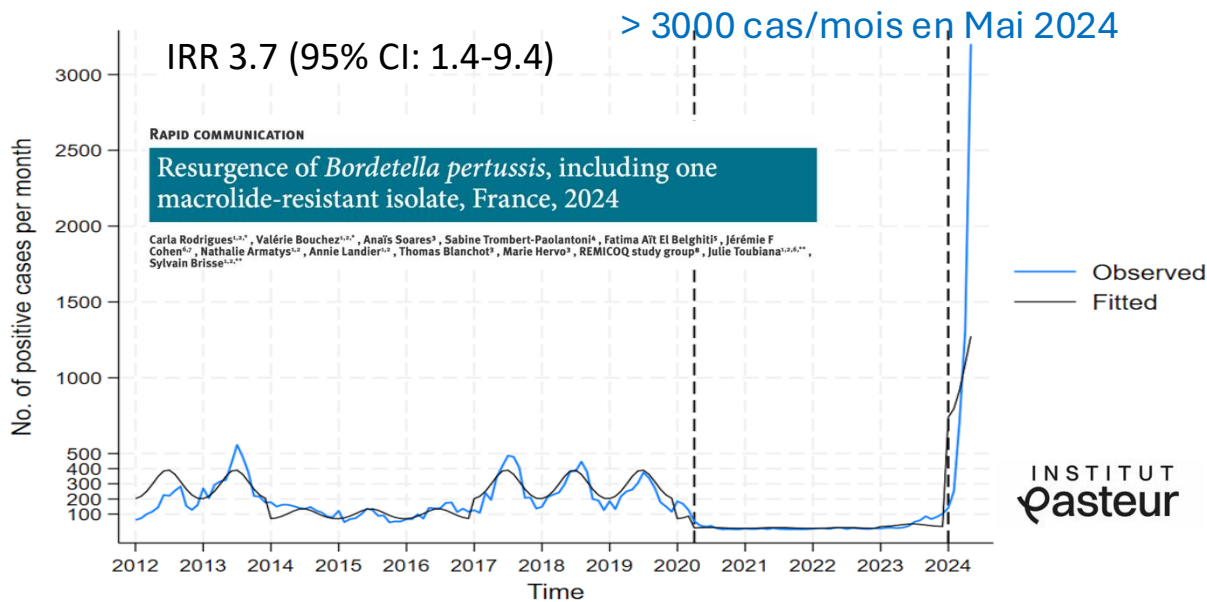
France – Labos de ville Cerba/Biomnis

Analyse en série temporelle - IS481 PCRs (par mois)



Age médian en 2024 : 17.7 ans (IQR 8.4–42.9)

Incidence la plus élevée chez les 1-4 ans



Rodrigues, EuroSurv 2025

Attendue... mais pas aussi grave (chez les nourrissons)

Données d'hospitalisation et de mortalité (janvier – Déc 2024)

- **305 nourrissons de moins de 12 mois** hospitalisés (~30 par mois)
 - **245 (79%)** avaient moins de 6 mois
- **42 décès signalés :**
 - **24 enfants** (dont **20** avaient moins de 1 an)
 - **19 adultes** (âgés de 51 à 95 ans, mais non attribuables)
- **Comparaison :**
 - **37 décès d'enfants de moins de 6 mois** enregistrés sur les **16 années**

1996- 2012, Santé publique France, *Tubiana*, PIDJ 2013



Quelles hypothèses?

❖ Pour expliquer l'ampleur, l'atteinte des jeunes enfants, la gravité

→ Amélioration du diagnostic : à la marge, car:

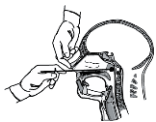
- PCR est la référence diagnostique
- Données provenant des PCR spécifiques (orientation clinique)

→ **Efficacité vaccinale ? Calendrier vaccinal ?**

→ **Absence de « rappel naturel » de la maladie ?**

→ **Modifications des souches**

→ évolution naturelle ou sous pression vaccinale des souches ?

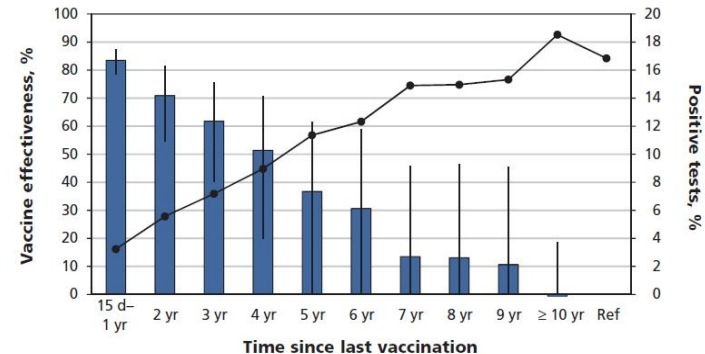


Efficacité vaccin acellulaire?

Vaccins	Efficacité	IgG (ELISA)	TH2	TH17	TH1	Ac opsonisant	Cellules B mémoire	Cellules T mémoires	Efficacité sur le portage et la transmission
Entier	90-95%	++	-	++	+++	+++	+++	++/+++	++/+++
Acellulaire	75-85%	+++	+++	+	-	-	+	-/-	-/+

Acellulaire efficace, mais...

- protection moins longue « waning »
- ↓ **protection 27%/an** *Schwartz et al. CMAJ 2016*
- Peu d'effet sur la transmission



Vaccin entier : réactogène++, non utilisable pour rappels, inégalité qualité des vaccins

Calendrier vaccinal en France & couverture

- Couverture vaccinale : >95% au 1st booster (Santé publique France)

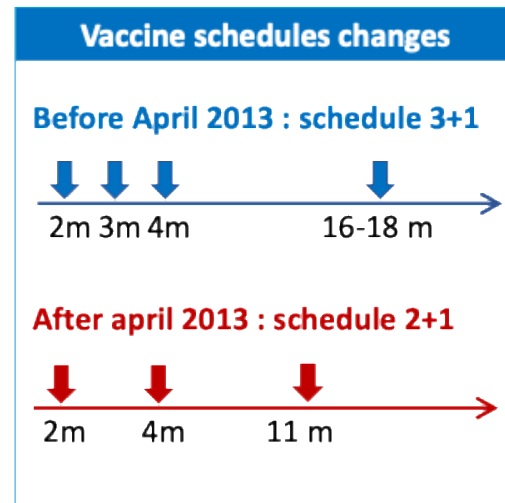
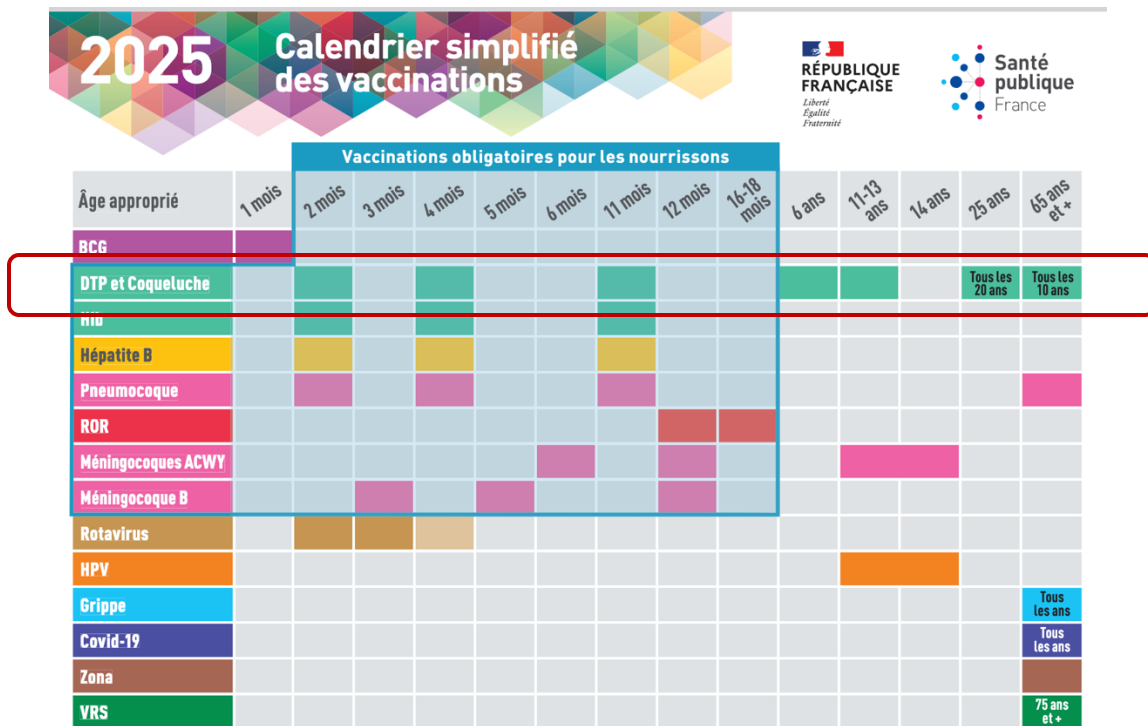
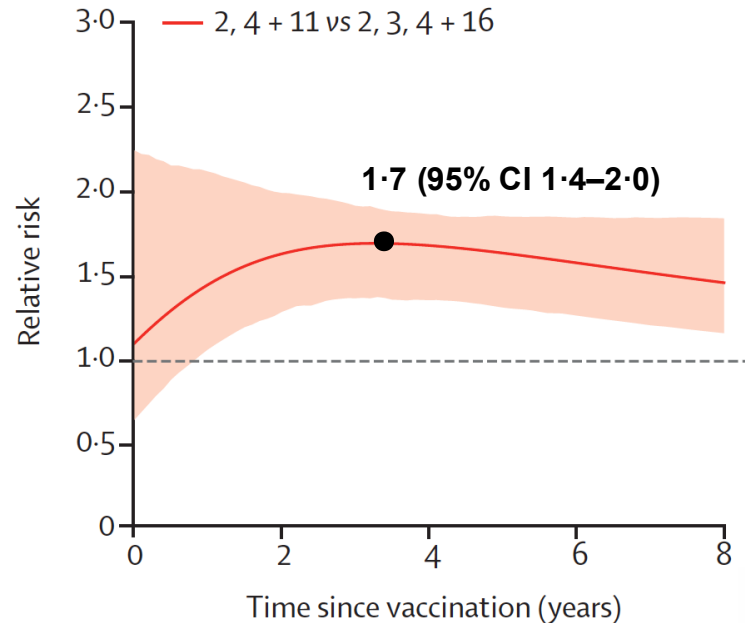
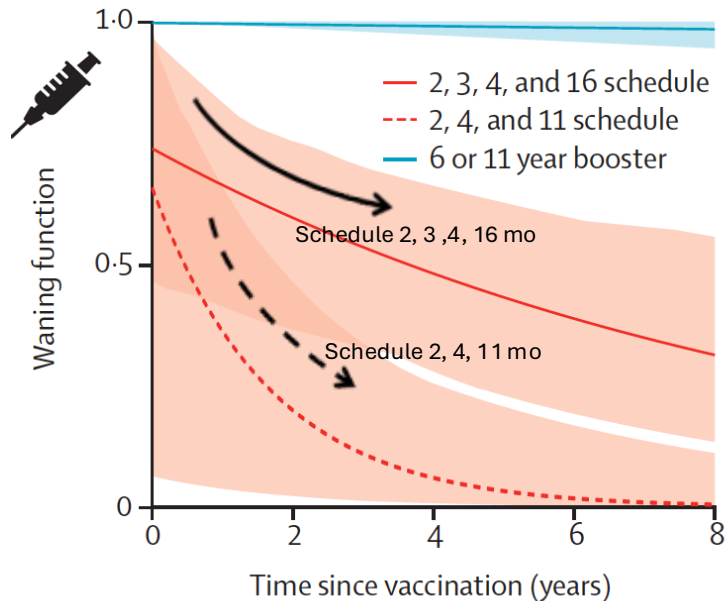


Schéma 2+1 pourrait augmenter le risque chez les 2- 5 ans

Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study

Juliette Paireau, Sophie Guillot, Fatima Ait El Belghiti, Soraya Matczak, Sabine Trombert-Paolantoni, Véronique Jacomo, Muhamed-Kheir Taha, Henrik Salje, Sylvain Brisse, Daniel Lévy-Bruhl, Simon Cauchemez*, Julie Toubiana*



Implémentation de la vaccination maternelle en 2022 en France

Efficacité en vie réelle

- ❖ Réduction de l'incidence chez les nourrissons < 3 mois
 - ↓ 78 % ($OR = 0,22$ [IC 95% : 0,14–0,33])
- ❖ Réduction de la mortalité liée à la coqueluche chez les < 3 mois
 - ↓ 95 % (IC 95% : 79–100)
- ❖ Efficacité vaccinale (Royaume-Uni)
 - 84 à 91 % si mère vaccinée >7 jours avant l'accouchement
- ❖ Bon profil de tolérance (États-Unis + Pays-Bas)
 - Étude sur 277 696 femmes enceintes : aucun risque accru d'événements indésirables aigus (fièvre, réactions locales)

RECOMMANDATION
VACCINALE

Recommandation
vaccinale contre la
coqueluche chez
la femme enceinte



Etude EPI-PHARE : couverture - 41% in 2023 → 65% in 2024

Défaut d'exposition et de « boosting naturel » pendant la pandémie ?

❖ Combinaison de

- Défaut de circulation bactérie : pas rappel naturel d'une population vaccinée
 - Waning du vaccin acellulaire (dont jeunes enfants et femmes enceintes)
 - Levée mesures barrières
- Augmentation des enfants non exposés
- Augmentation de la circulation (baisse immunité collective)
- Défaut de transmission des ac maternels aux nouveau-nés



Modification des souches? Données du CNR pour l'épidémie 2024

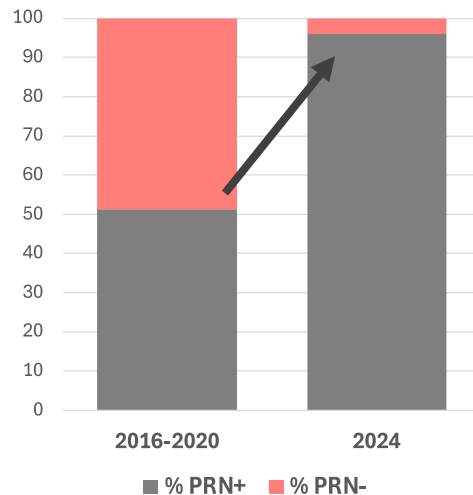
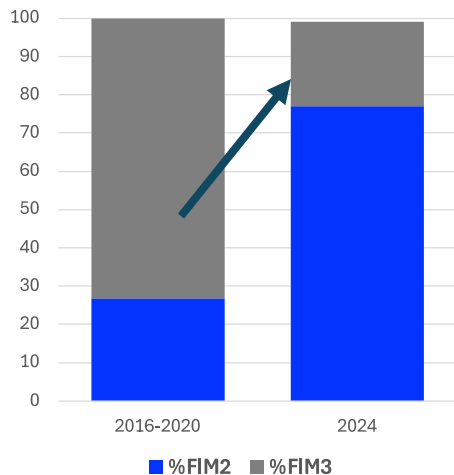
Etude de 367 isolats

Modification de l'expression d'antigènes vaccinaux

❖ 76% produisent FIM2

❖ 96% produisent la pertactine PRN+

- ≠ isolats collectés en France juste avant la période COVID-19 (près de 50 % étaient PRN-négatifs/ fitness++)



PRN : effet sur la gravité ?

- ❖ Etude multicentrique (<2020)
- ❖ < 6 mois avec *B. pertussis* culture (2008 – 2019) : 361 patients
- ❖ **Coqueluche maligne** : 32 (9%) (dont 31% sont décédés)
- ❖ Intégration de la Pertactine comme possible facteur de risque, parmi les autres facteurs liés à l'hôte



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

Journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Association between pertactin-producing *Bordetella pertussis* and fulminant pertussis in infants: a multicentre study in France, 2008–2019

Pauline Leroux ^{1,†}, Soraya Matczak ^{1,†}, Valérie Bouchez ^{1,2}, Stevann Volant ³, Antoine Ouziel ⁴, Elise Launay ⁵, Albert Faye ⁶, Valérie Rabier ⁷, Jean Sarlangue ⁸, Eric Jeziorski ⁹, Zoha Maakaroun-Vermesse ¹⁰, Fouad Madhi ¹¹, Didier Pinquier ¹², Mathie Lorrot ¹³, Marie Pouletty ¹⁴, Aymeric Cantais ¹⁵, Etienne Javouhey ¹, Fatima Ait Belghiti ¹⁶, Sophie Guillot ², Carla Rodrigues ², Sylvain Brisse ^{1,2}, Jérémie F. Cohen ^{17,18}, Julie Toubiana ^{1,2,17,*}

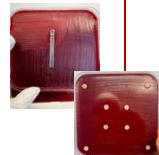
Facteur, n (%),	Analyse multivariée	
Caractéristiques	aRR [95% CI]	p-value
Nouveau né	3.6 [1.8-7.4]	0.0004
Prematurité < 34 SA	7.1 [3.1-16.4]	<0.0001
Absence de vaccination	4.4 [1.1-19.2]	0.04
Microbiological findings		
Co-infection virale	1.8 [0.8-3.9]	0.12
Isolat produisant la PERTACTINE	3.8 [1.1-13.8]	0.04

Apparition de *B.pertussis* résistants aux macrolides en France

Identification de **14 souches résistantes** (culture) + **3 échantillons** qPCR de résistance (23S-rRNA, aprox. **2%**)

4 nourrissons < 12 mois , 5 enfants 1-6 ans, and 5 adultes (18 - 79 ans)

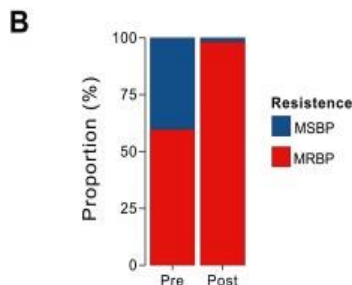
Phenotype MRBP strains France 2024 : ptxP3, FIM2, PRN negative (13/14)



CHINE : lieu historique de résistance

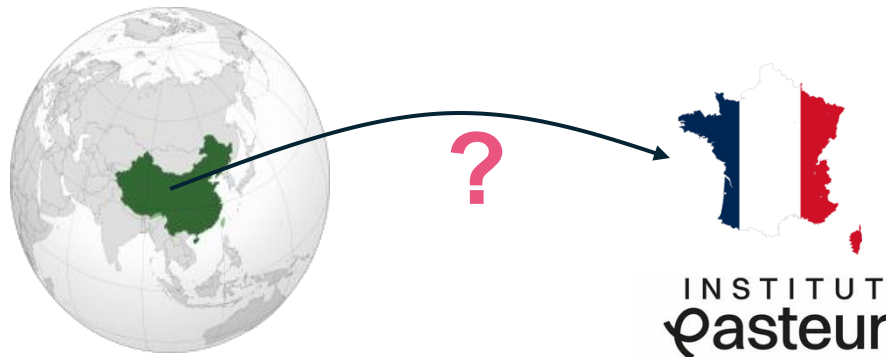
Isolats MRBP : 100% à Shanghai en 2024

Pre / post pandémie



Fu et al., Clinical Microbiology and Infection, 2024

Emergence en France 2024:
out of China?



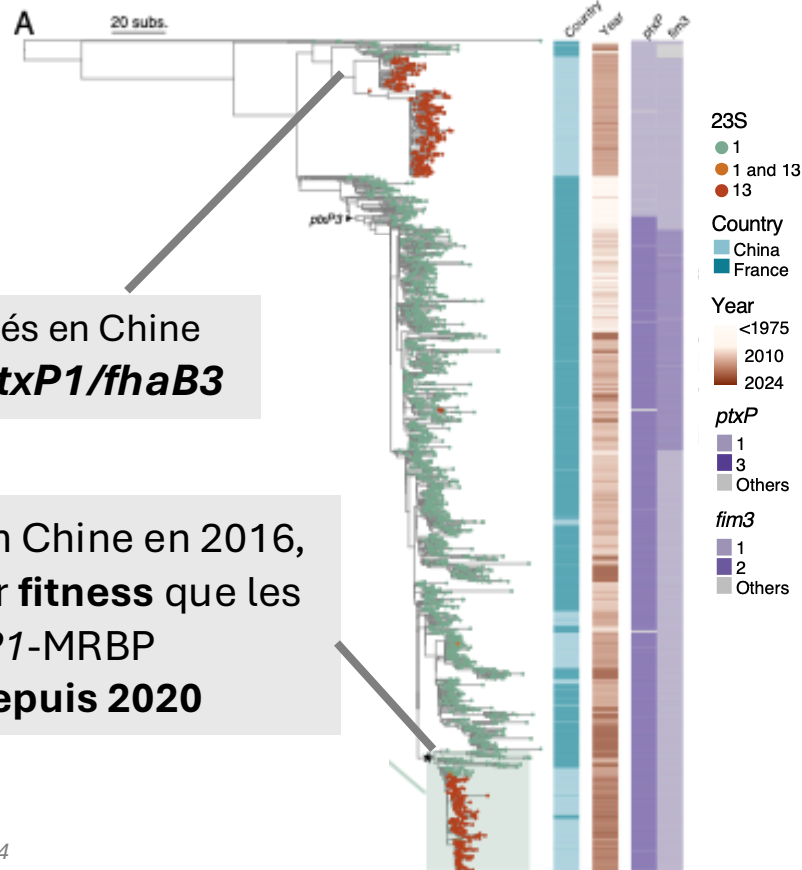
INSTITUT
pasteur

MRBP 2024 en France, comparaison génomique

- WGS des 14 isolats MRBP français comparé à:
- 1 572 isolats de France (1993–2024)
 - 824 isolats de Chine (2018–2024, dont 596 MRBP)

MRBP collectés en Chine
avant 2020 - *ptxP1/fhaB3*

lignée PtxP3-MRBP apparu en Chine en 2016,
présentant surement un meilleur **fitness** que les
souches anciennes *ptxP1*-MRBP
Devenue prédominante depuis 2020

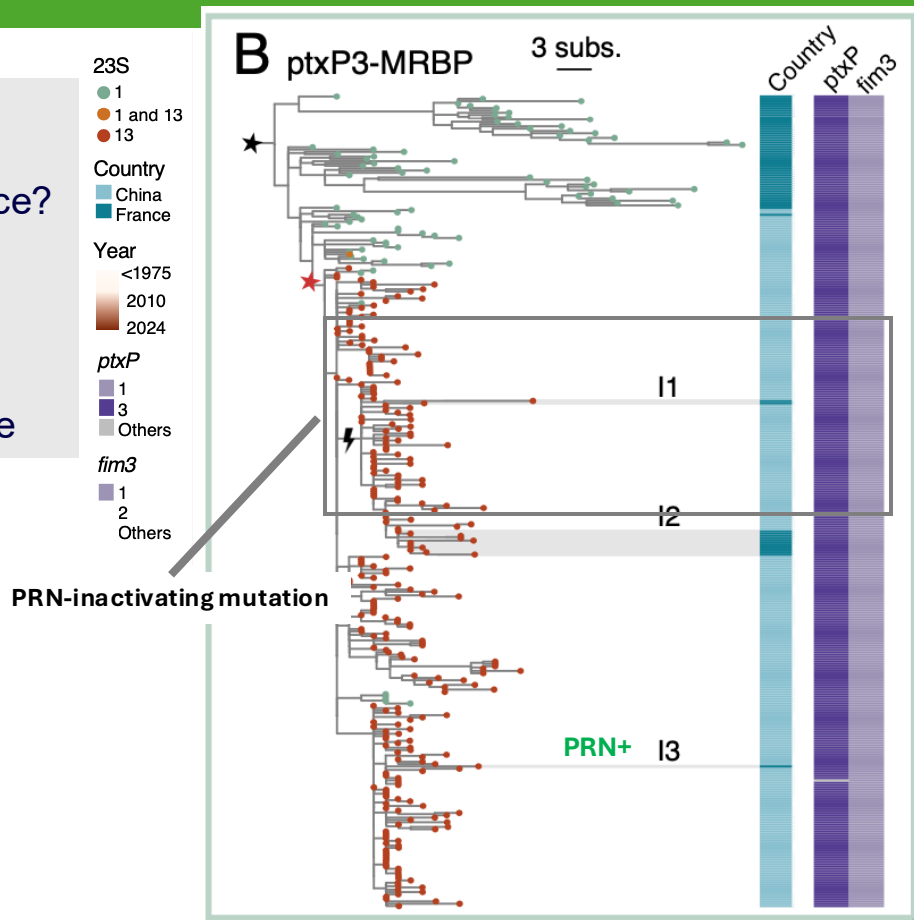
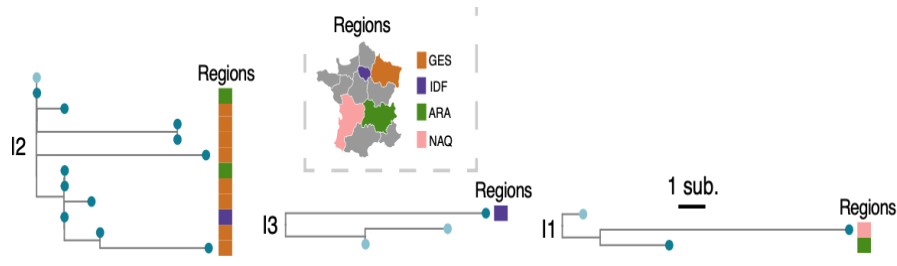


N=2410 isolats, wgSNP tree (LeFrancq et al. STM2022)

Datasets : Lefrancq, 2022; Bridel, 2022; Bouchez, 2021; Koide, 2024; Fu, 2023; Cai, 2024; Fu, 2024

Résistance en France 2024 – Emergence clade *ptxp3*-MRBP

- 14 isolats MRBP français dans le clade ***ptxp3*-MRBP**
- Trois branches ≠ au sein des souches chinoises
→ au moins 3 introductions (I1-I3) indépendantes en France?
- Branches I1, I2 : plusieurs isolats issus de régions françaises distinctes
→ transmission secondaire ?
- Une ville de la branche I2 a été particulièrement touchée



Conclusions – Take home

✓ Forte recrudescence des cas de coqueluche en France en 2024

- Circulation réduite de *B. pertussis* depuis 2013 et mesures barrières COVID-19
 - ➔ manque de rappel immunitaire naturel, population plus vulnérable ?

✓ Souches antigéniquement distinctes de l'ère pré-COVID (PRN+/FIM-2)

- Réintroduites de l'étranger et bien établies dans une population vaccinée avec acellulaire
 - ➔ Part des vaccins sans PRN ? Exposition antérieure à des isolats FIM-3 circulants ?

✓ Formes plus graves chez les jeunes nourrissons

- ➔ Transfert taux faible anticorps maternels ?
- ➔ Part de l'augmentation des *B. pertussis* PRN-positifs ?

✓ Introductions directes de Chine vers la France : fitness ptxP3-MRBP

- ➔ Part de la résistance sur la diffusion : Etude Master 2
- ➔ Consommation – pression antibiotique

Remerciements

BEBP Team – Taskforce Pertussis 2024

Christèle AUGUSTE Nathalie ARMATYS Valérie BOUCHEZ Sylvain BRISSE Julien CORDANI Annie LANDIER Carla RODRIGUES M SADI



Marion BARBET, Sylvie BREMONT, Virginie PASSET, Nora ZIDANE

Melody DAZAS, Delphine LEBRUN, Gregory DORE (IPP, ex-members CNRCOQ)

Santé publique France

Fatima AÏT EL BELGHITI, Isabelle PARENT



LBM collaborateurs

Sabine TROMBERT-PAOLANTONI (Cerba)

Thomas BLANCHOT, Marie HERVO, Anaïs SOARES (Eurofins-Biomnis)



Biomnis

ETH Zurich

Noémie LEFRANCQ



Financements



Tous les cliniciens et microbiologistes des hôpitaux du réseau RENACOQ et REMICOQ



Coqueluche chez le jeune nourrisson

FORMES GRAVES

- ❖ ≠ Enfant non vacciné
- ❖ Forme quinteuse asphyxiante
 - Cyanose, toux émétisante quinteuse sans chant du coq
- ❖ Forme apnéisante (< 3 mois ++)
 - Désaturation, bradycardies, mort subite
- ❖ Coqueluche maligne (30-80% décès)
 - Définitions hétérogènes
 - FDR décès
 - ✓ RCIU, âge gestationnel
 - ✓ <3 mois, non vacciné
 - ✓ HTAP, détresse respiratoire, leucocytose >30-100 G/L ou cinétique



Modification des souches? Données du CNR pour l'épidémie 2024



Hôpitaux (principalement pédiatriques) et LBM de ville

(diagnostic de 1ère ligne non réalisé au CNR)

Confirmation et ID espèces
Surveillance épidémiologique

Souches bactériennes

- Identification (MALDI-TOF, tests biochimiques)
- Antibiogramme (méthode de disques, e-test)
- Western-Blot (PT, FHA, PRN)
- Sérotypage (FIM2/FIM3)
- WGS (Illumina, Nanopore) et analyses bioinformatiques (génomique - BIGSdb)

Prélèvements respiratoires

ADN

qPCR

(combinaison de plusieurs cibles PCR pour gagner en sensibilité et en spécificité pour l'identification des espèces - Pta, h-IS1001, flagelline et une **qPCR pour la détection de la mutation responsable de la résistance aux macrolides**)

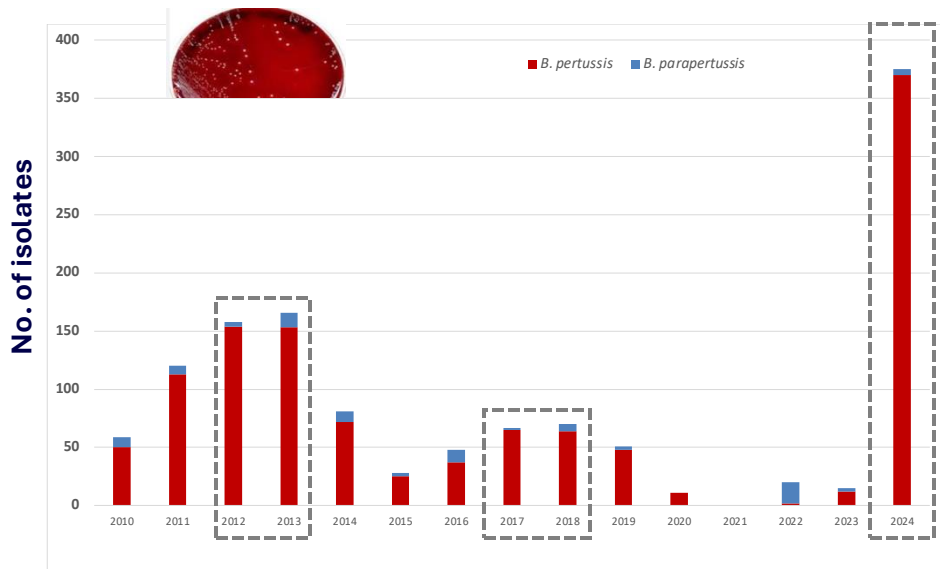
23S rRNA gene
(A2047G mutation)

MISE EN CULTURE
(Ct IS481 < 20)

Microbiological and genomic characterizations

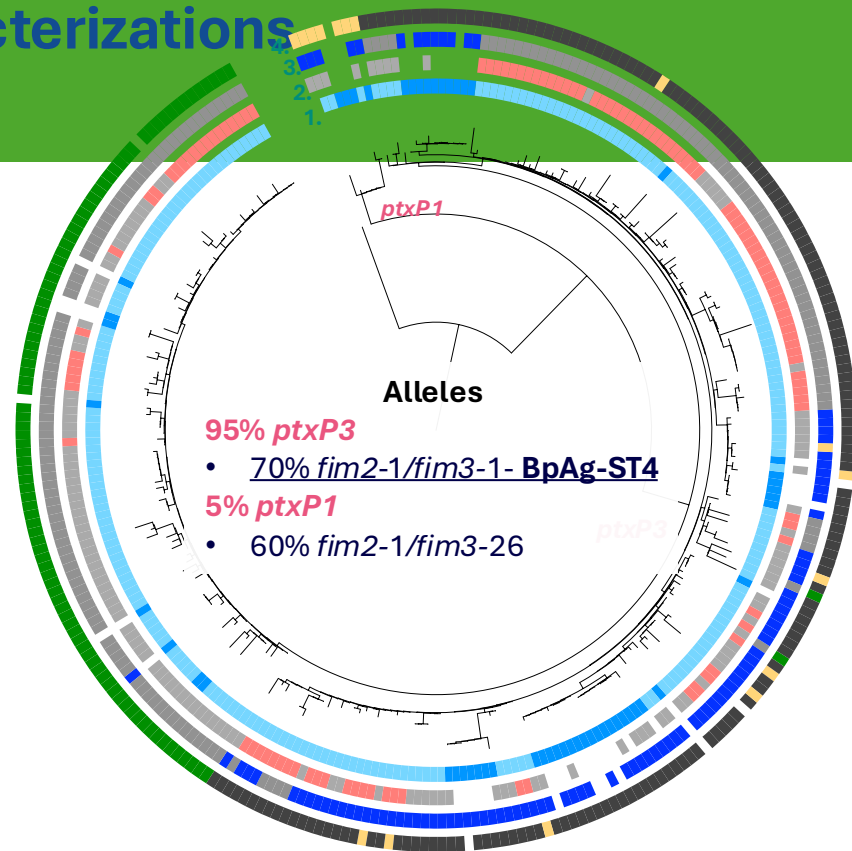
Increase in the number of isolates at the CNR in 2024
(REMICOQ network led by the CNR)

370 isolates received or cultured in 2024



This graph is not an epidemiological curve. Interpreted with caution as many laboratories have stopped growing *Bordetella* in recent years

<https://bigsdh.pasteur.fr/bordetella/>



1 Period	2 PRN production	3. Serotype	4. Bp-agST genotype
• 2016-2020	• PRN+	• FIM3	• Bp-agST4
• 2021-2024	• PRN-	• FIM2	• Bp-agST9
			• others

	Prime vaccination	Boosters
aPV-2 components PT+FHA	Hexyon®	Tetratavac®
PT	25 µg	25 µg
FHA	25 µg	25 µg
<i>Marketing Authorisation year</i>	2013	1998
aPV-3 components PT+FHA+PRN	InfanrixHexa® InfarixQuinta	BoostrixTetra
PT	25 µg	8 µg
FHA	25 µg	8 µg
PRN	8 µg	2.5 µg
<i>Marketing Authorisation year</i>	2000	2005
aPV-5 components PT+PRN+FHA+FIM2+FIM3	Vaxelis®	Repevax®
PT	20 µg	2.5 µg
FHA	20 µg	5 µg
PRN	3 µg	3 µg
FIM2-FIM3	5 µg	5 µg
<i>Marketing Authorisation year</i>	2016	2002