



# JNI

14<sup>es</sup> 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

"Où la 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 plus petites crochets de saloperie dans le gosier, 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

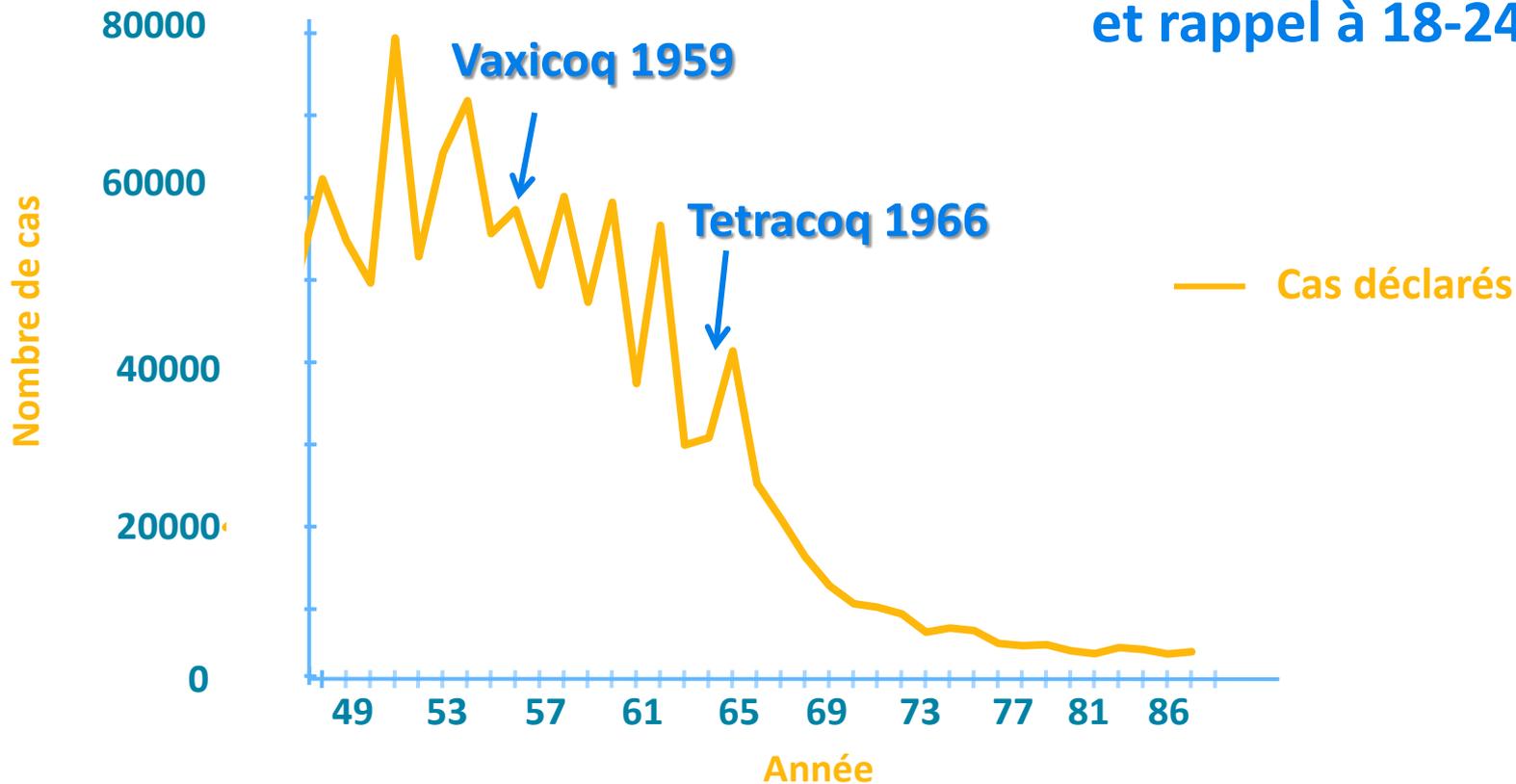
**1940** : Vaccins dits à germes entiers ou Ce car composés de suspensions bactériennes inactivées par la chaleur

Ils sont composés de deux à trois isolats cliniques

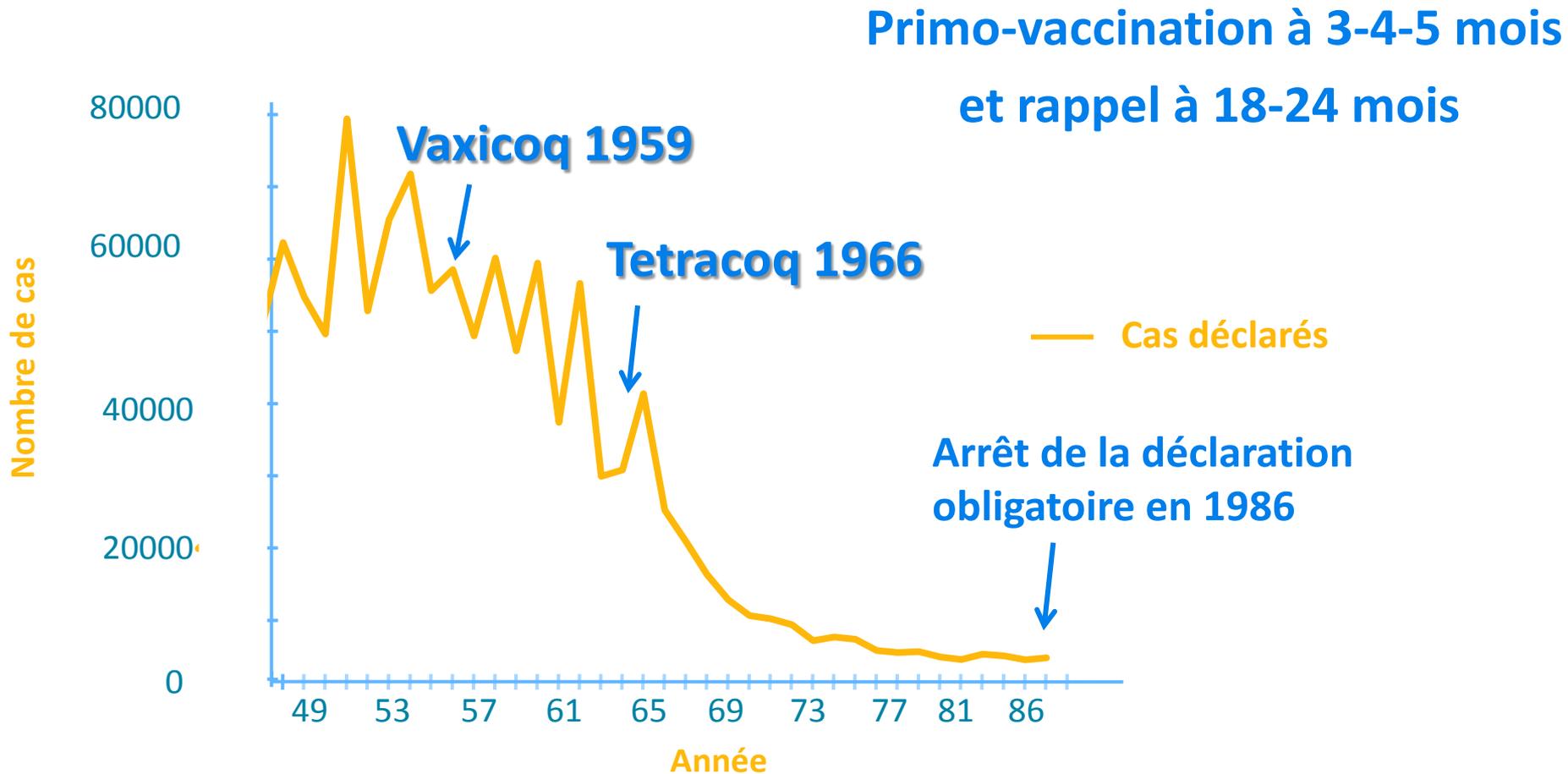
# La coqueluche en France

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

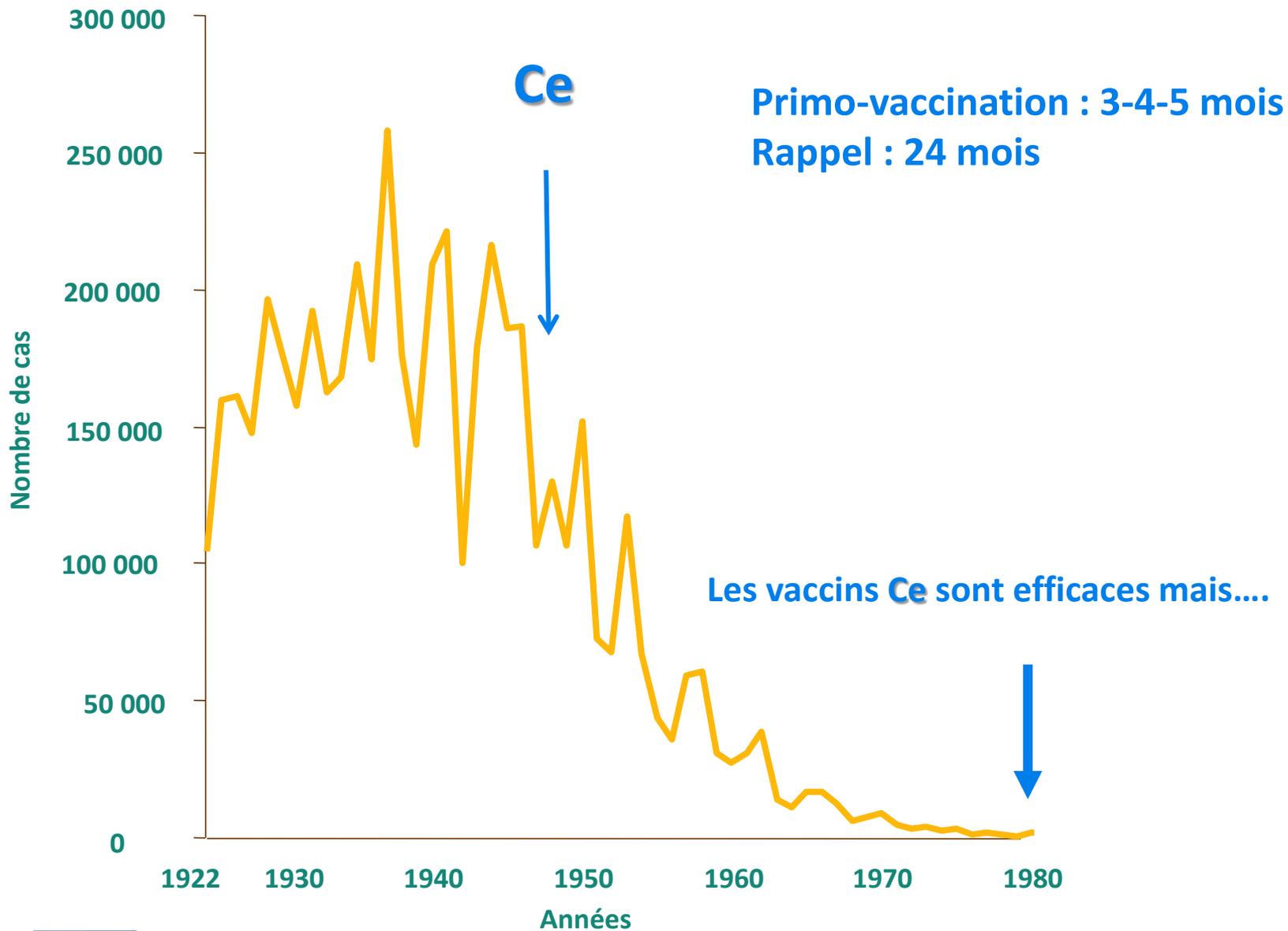
Primo-vaccination à 3-4-5 mois et rappel à 18-24 mois



# La coqueluche en France



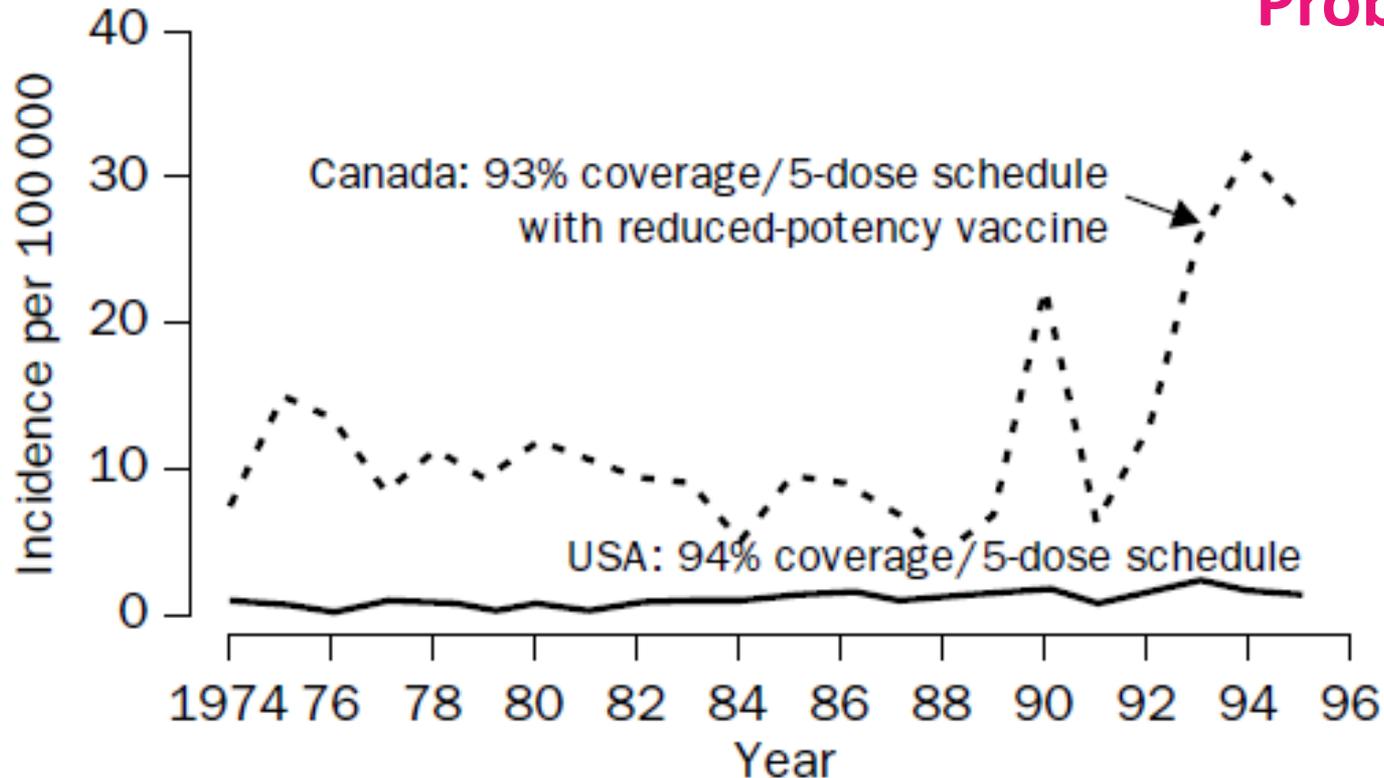
# La coqueluche aux Etats-Unis



# 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

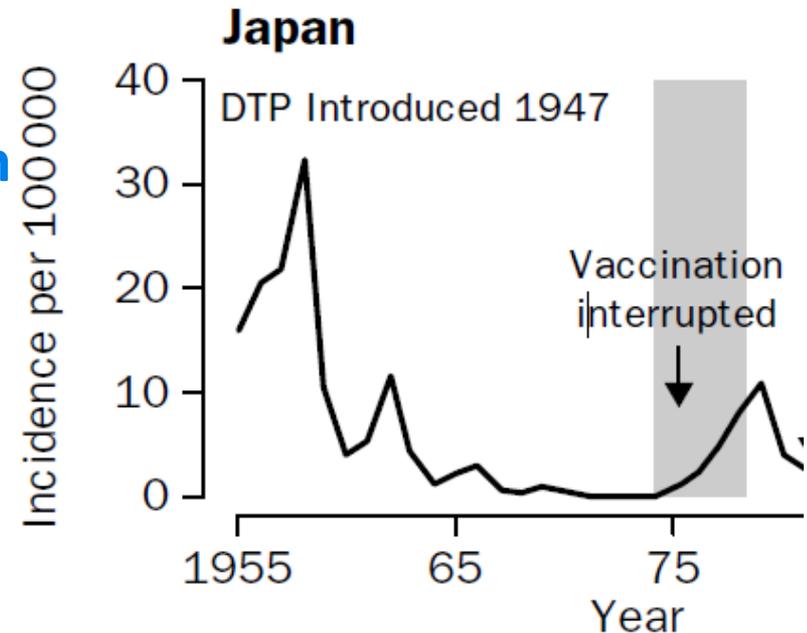
## Problème 2

**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  
 $\ll 1/1\ 000\ 000$   
Etudes irréalisables



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

## Coïncidence de temporalité $\neq$ 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

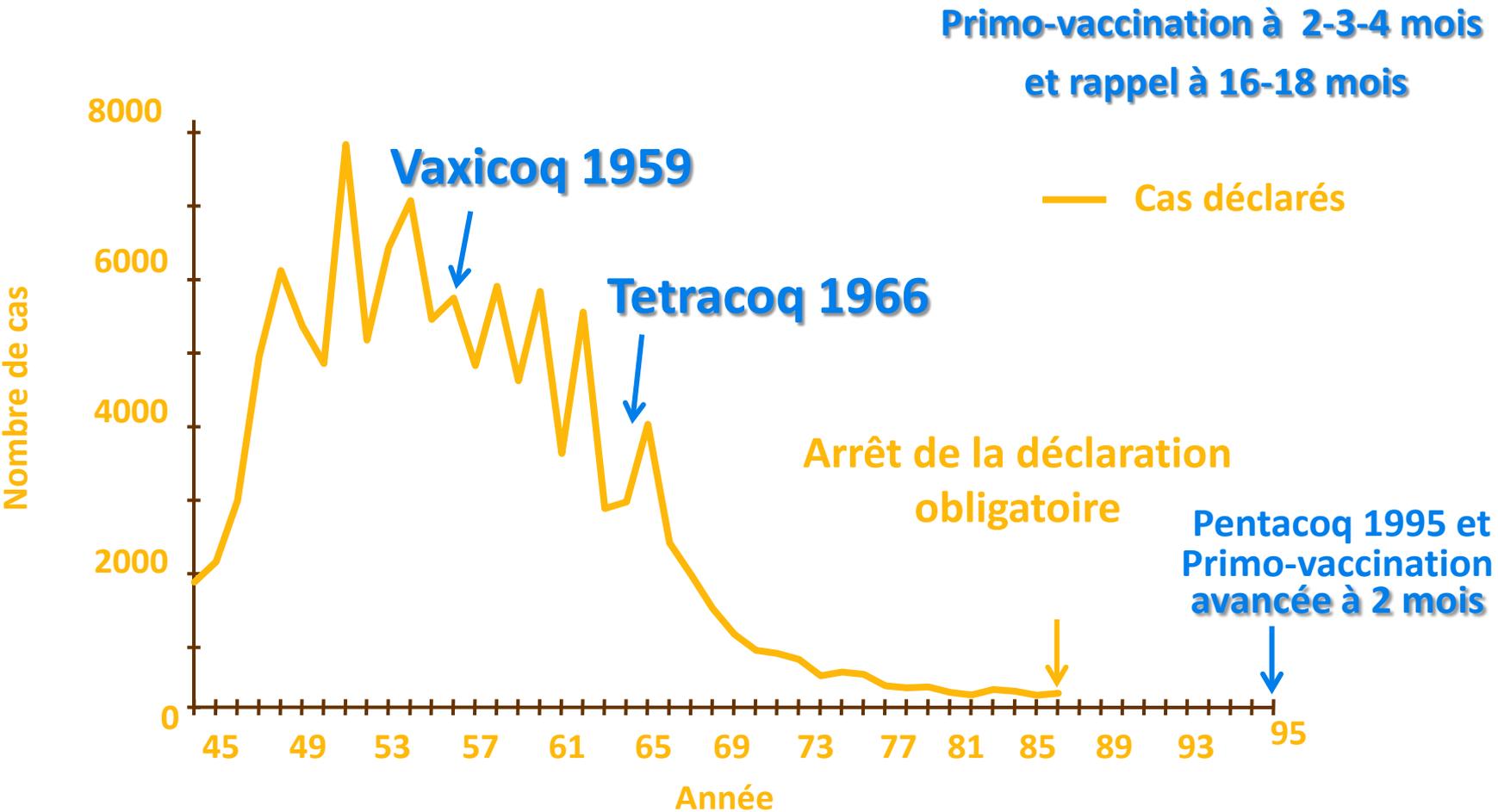
**Comment ?  
et avec quel vaccin ?**

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

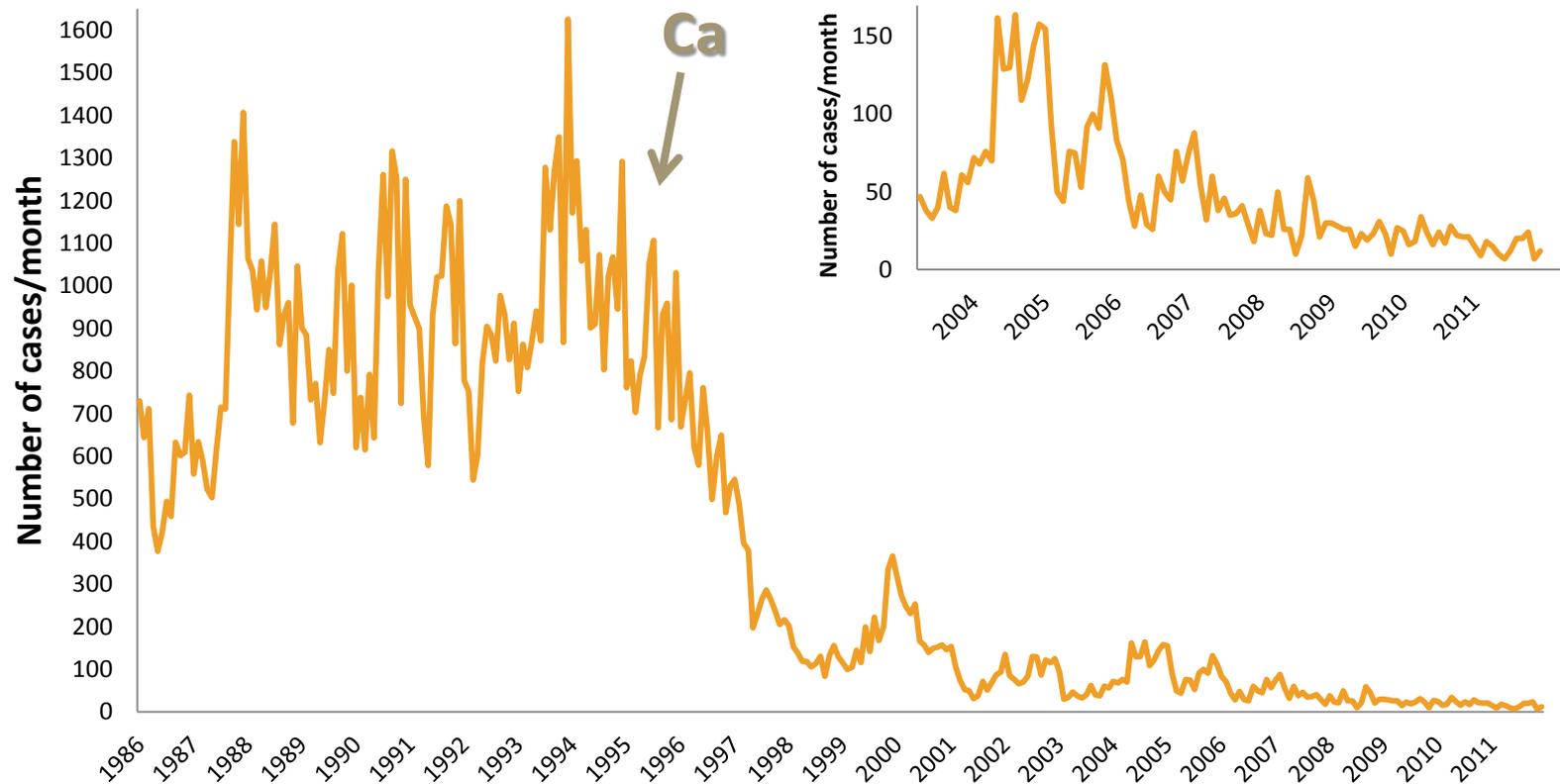
# Vaccins coquelucheux sous-unitaires ou acellulaires

- **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

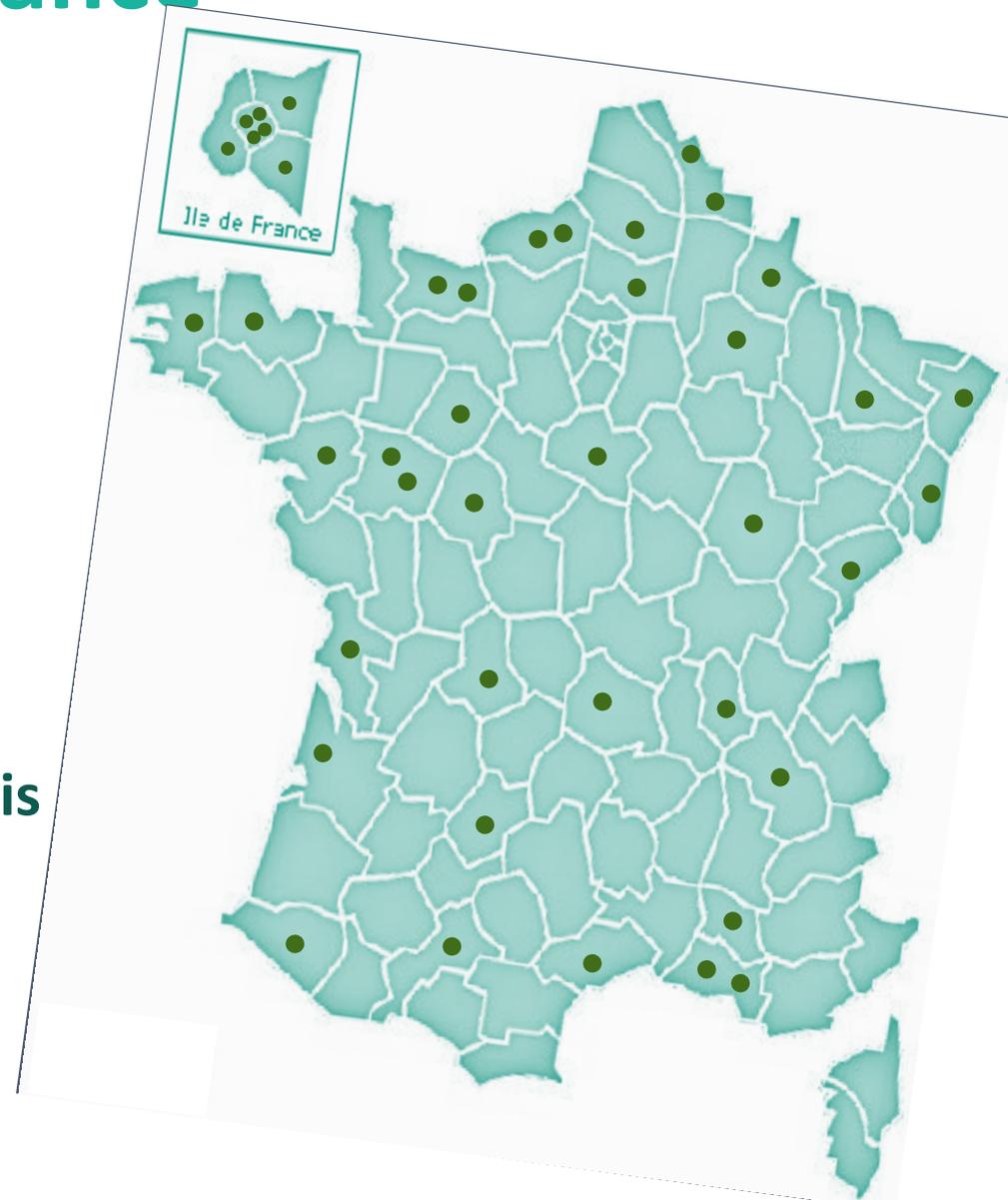
**1998 : mise sur le marché des vaccins **Ca** en France pour les rappels seulement**

**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*

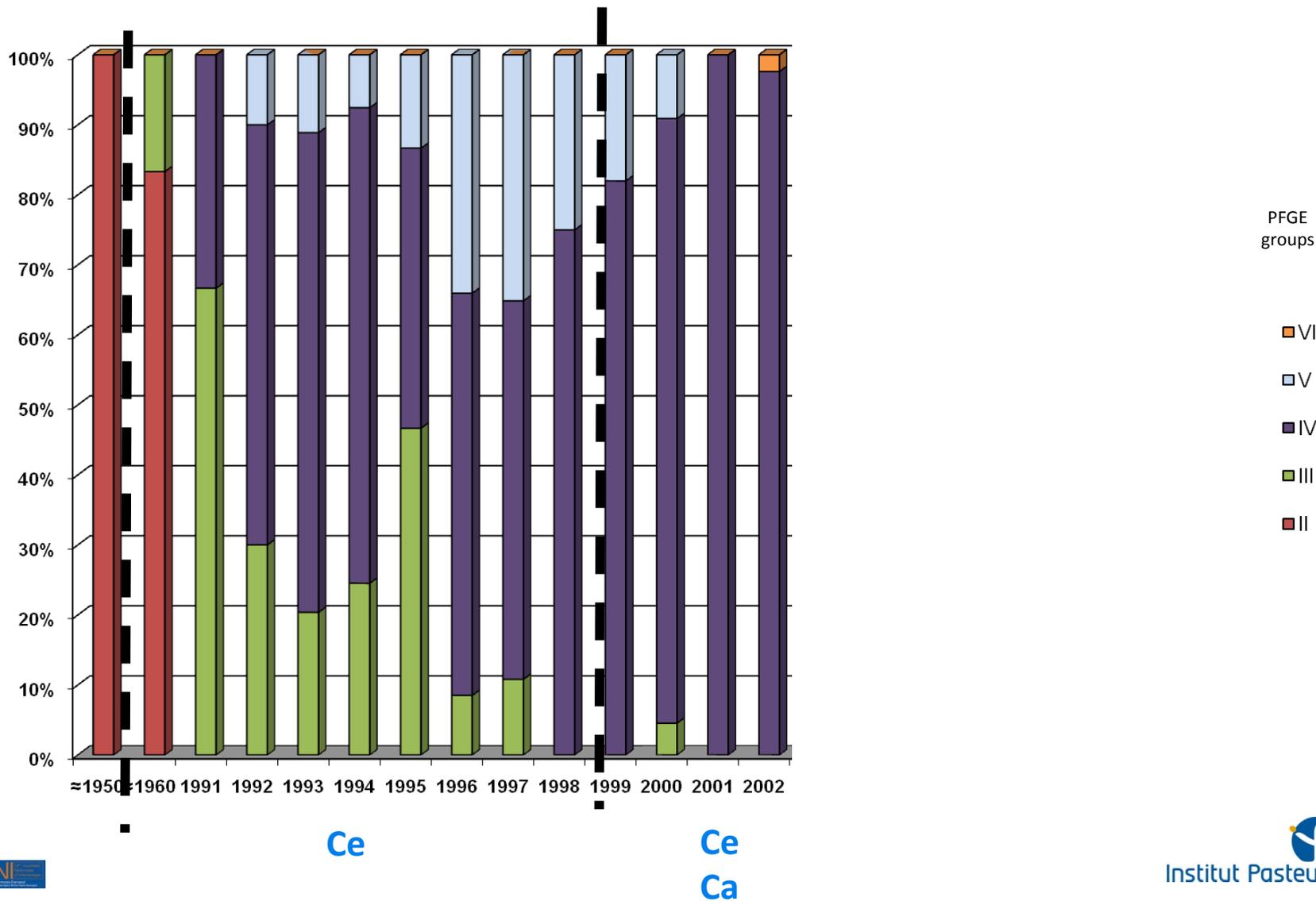
# La coqueluche en France

**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 :**

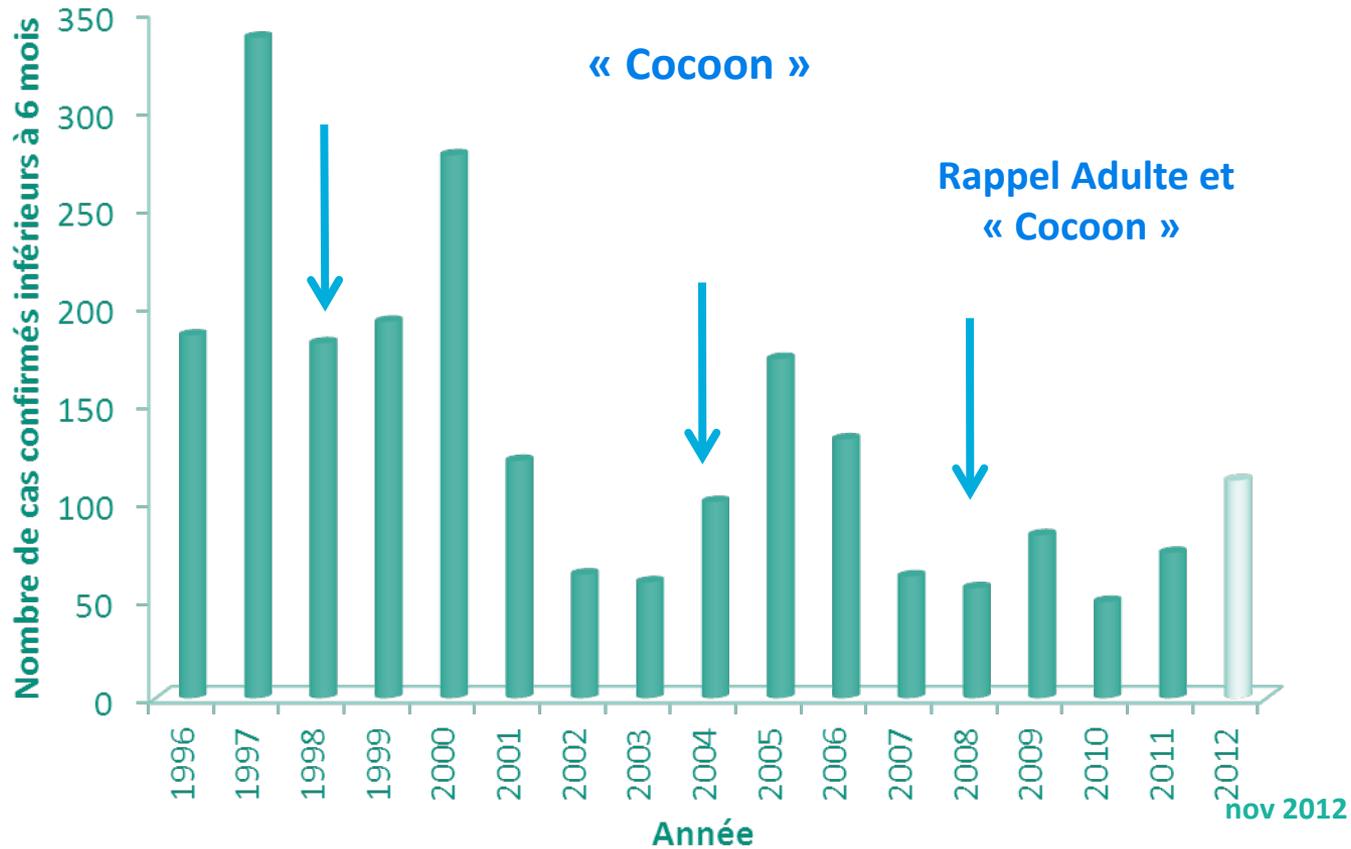
- susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir
- membres du foyer, à l'occasion d'une grossesse (enfant qui n'est pas à jour de cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes :
  - père 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<sup>er</sup> rappel : 16-18 mois



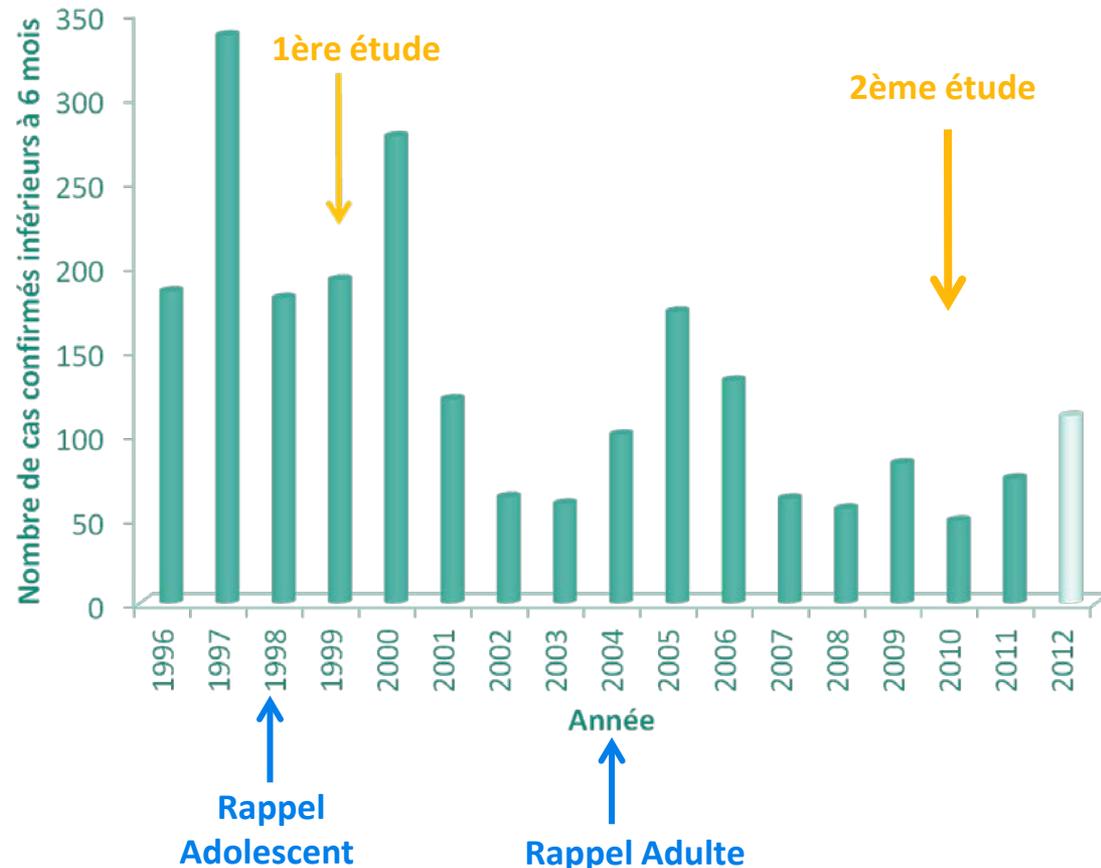
Ce

Ce-Ca

Ca

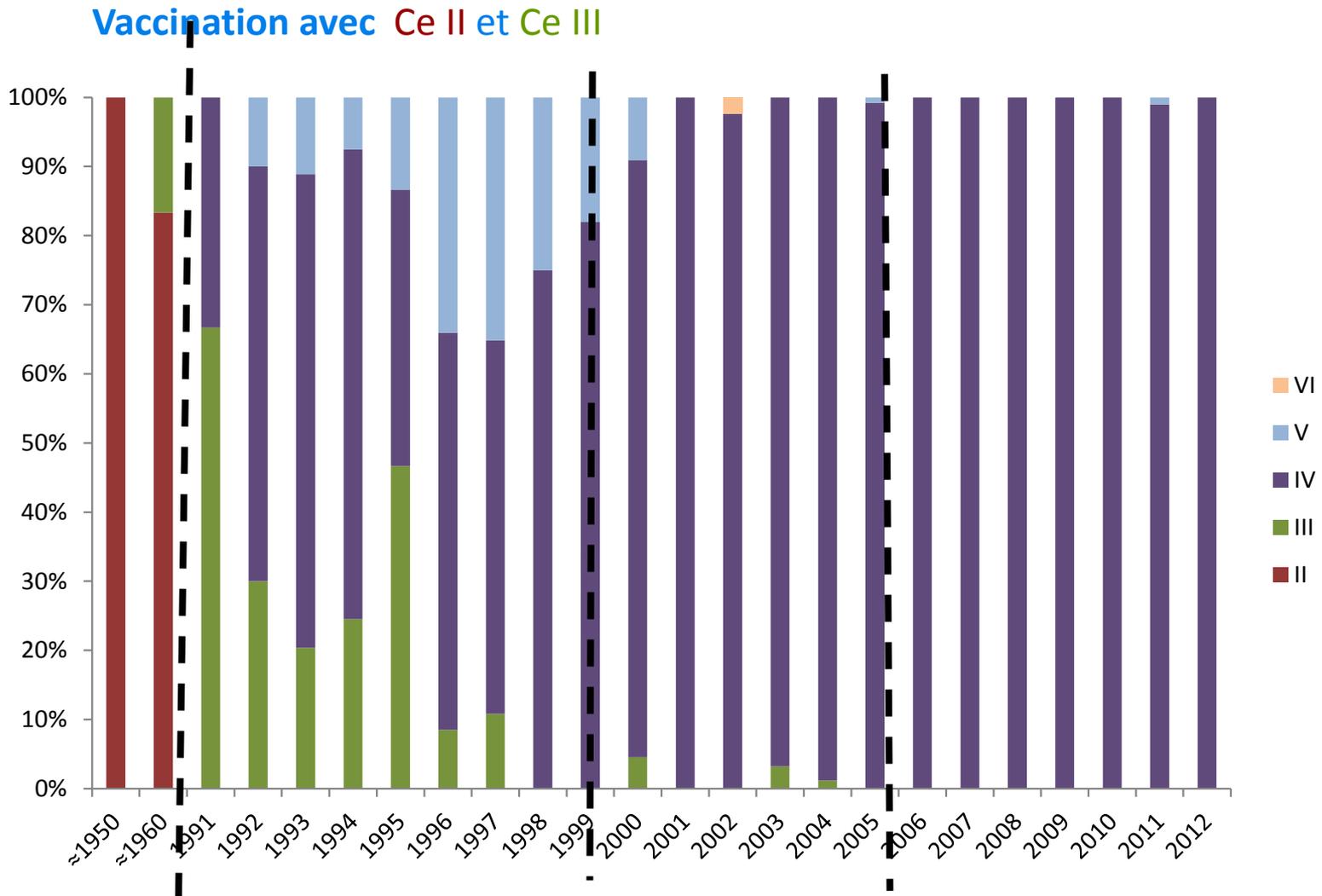
# La coqueluche chez l'adolescent et l'adulte en 2008-2009 dans la région parisienne

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

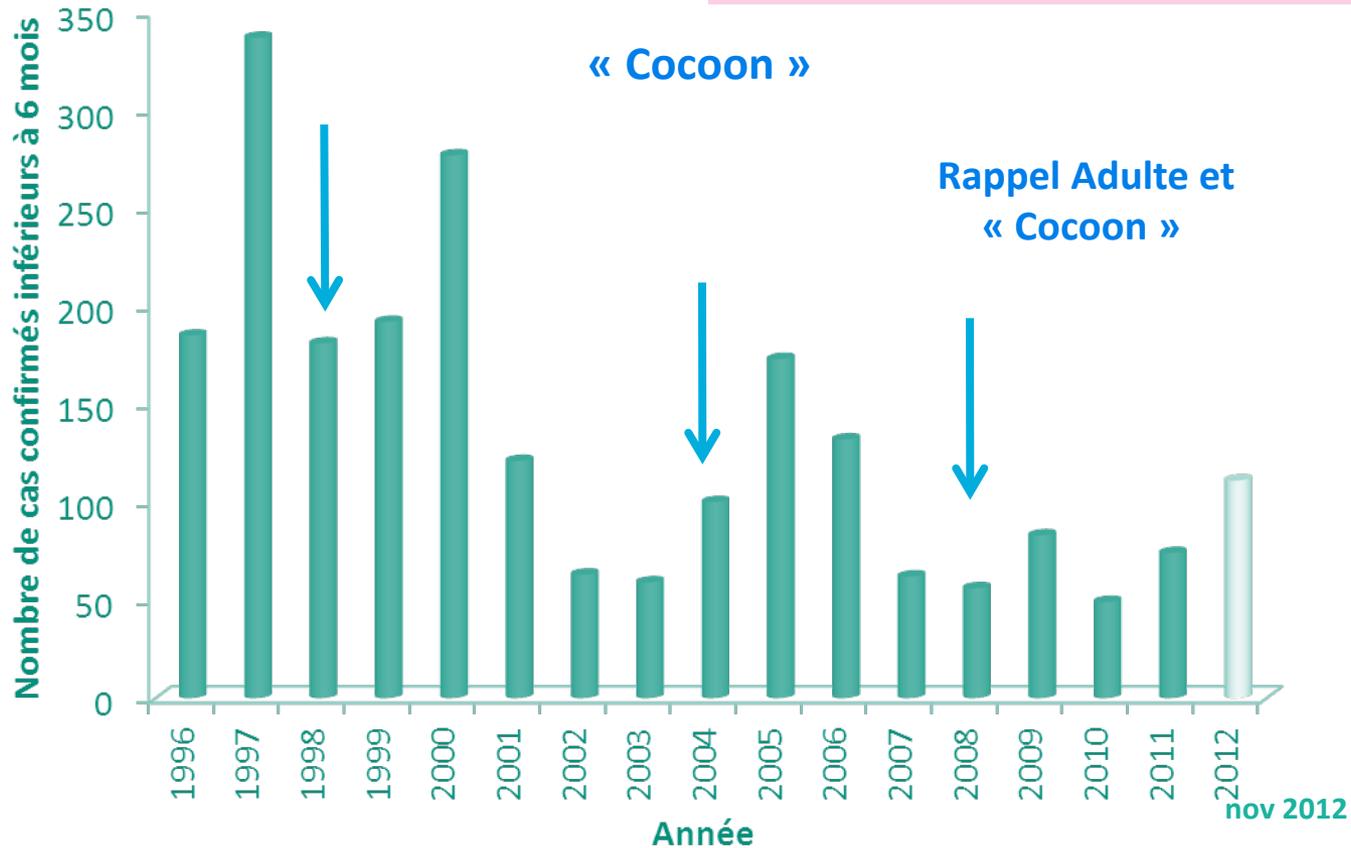
*Guiso, CID 2009*

# « Surveillance RENACOQ »

Primo-vaccination: 2, 3, 4 mois  
1<sup>er</sup> rappel : 16-18 mois

## Rappel Adoléscent

Isolats n'expriment pas un antigène vaccinal



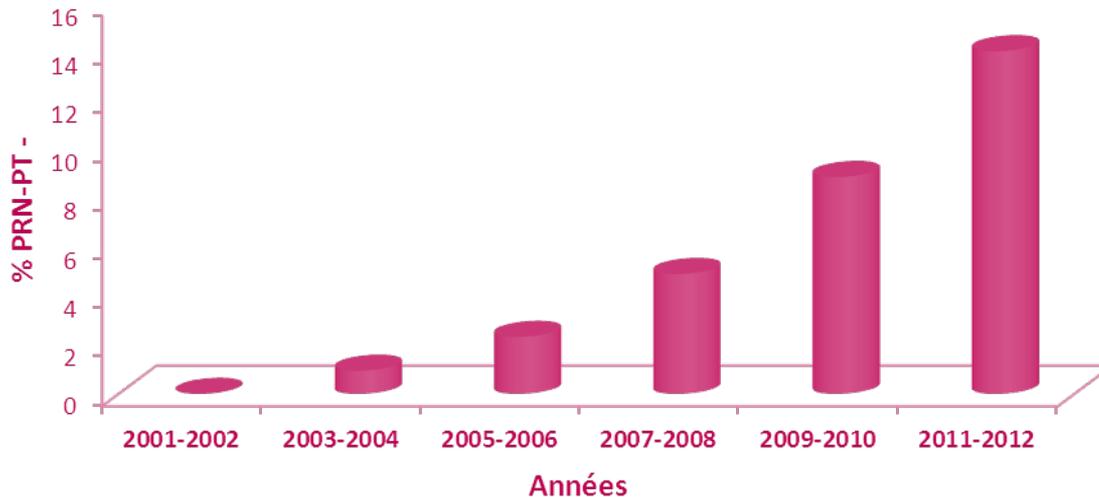
Ce

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 Bodilis<sup>1</sup> and Nicole Guiso

*Emerging Infectious Diseases* • [www.cdc.gov/eid](http://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

