



7^{ème} 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.DESENCLUS, 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



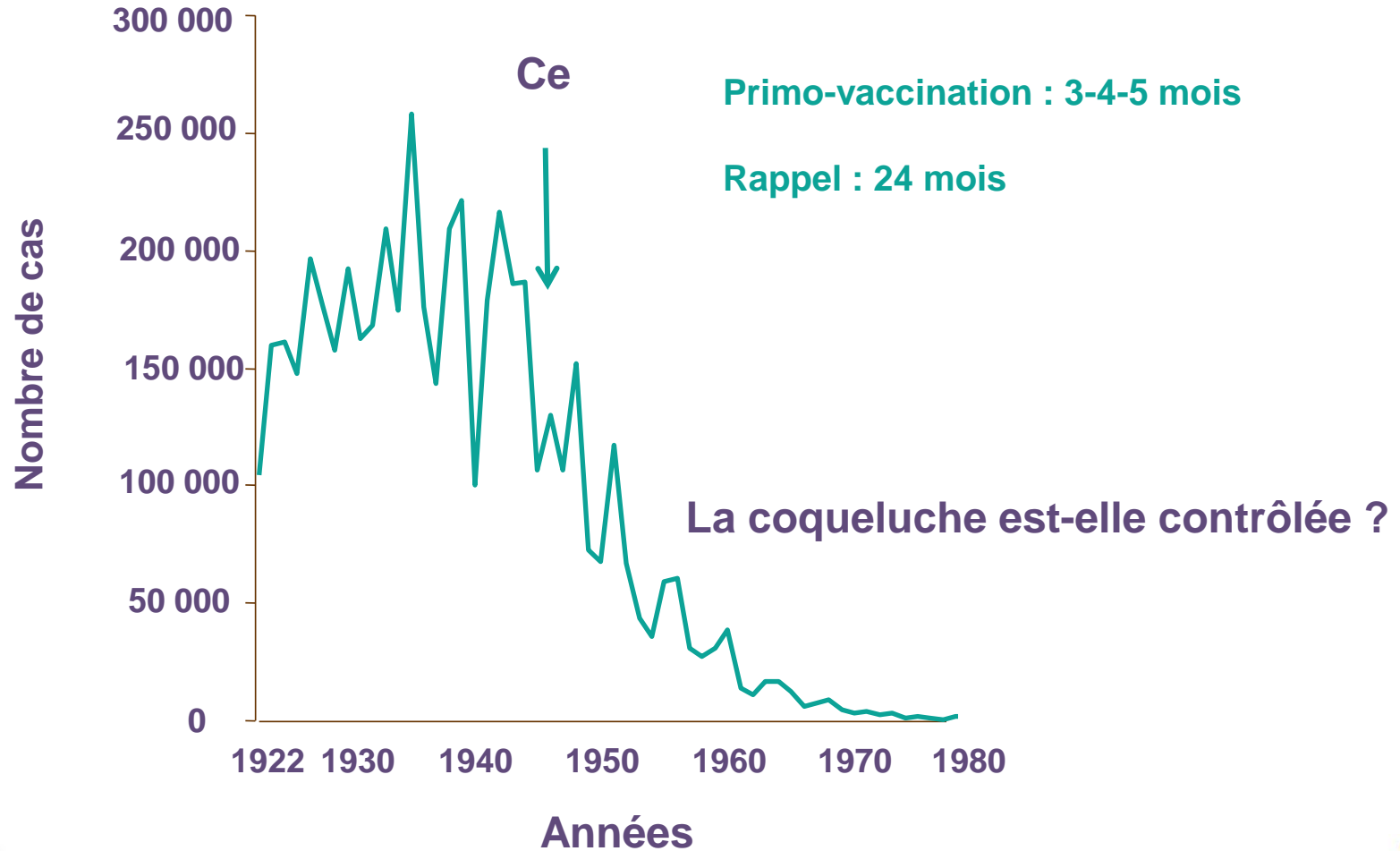
Le premier vaccin coquelucheux

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**

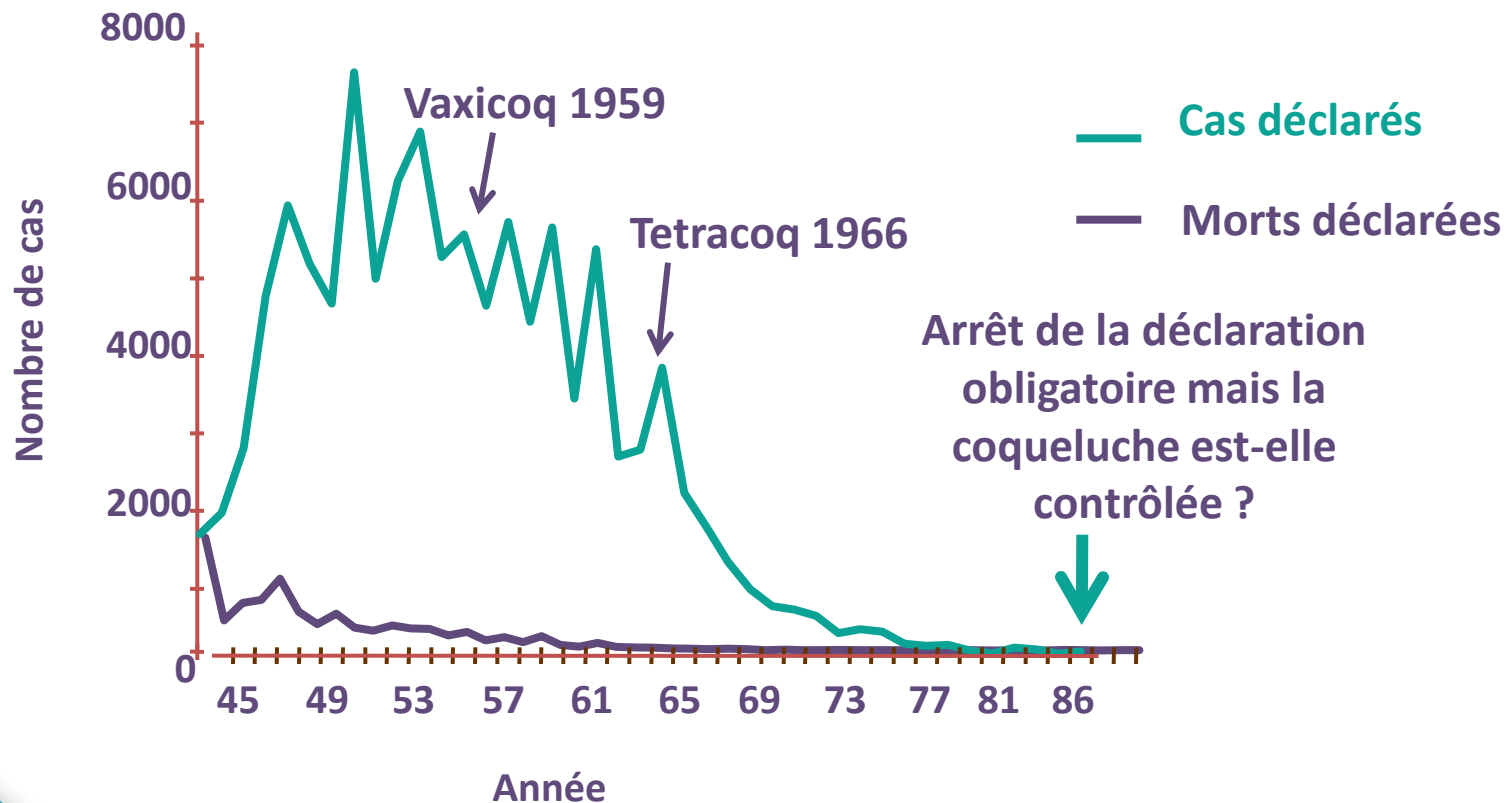


La coqueluche aux Etats-Unis



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 ?

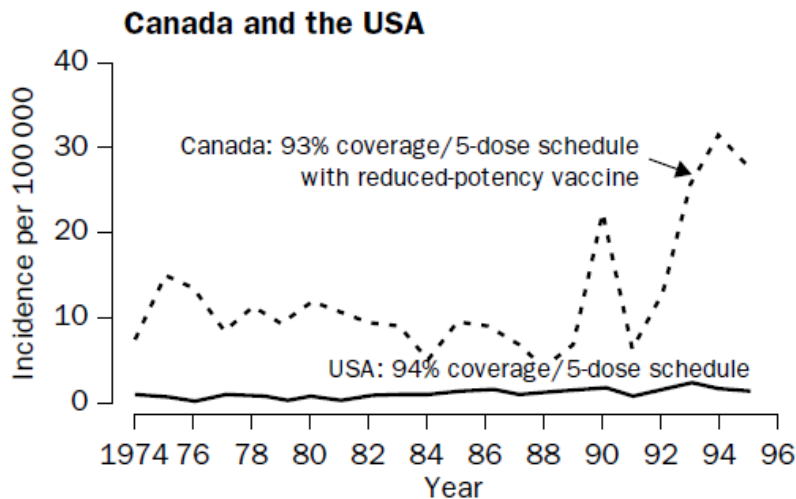
- ***Bordetella pertussis* n'exprime pas qu'une seule toxine !**
- **Les nouveaux vaccins, dit acellulaires (Ca) contiennent soit 1, soit 2, soit 3 soit 5 protéines bactériennes purifiées et détoxifiées ou non**
 - **Grand nombre d'essais cliniques entre 1987 et 1995 dans des pays où la couverture vaccinale 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> µg/dose	<u>FHA</u> µg/dose	<u>PRN</u> µg/dose
sanofi pasteur Tetra et Pentavac	2	25	<u>25*</u>	-
GlaxoSmithKline Infanrix tetra, 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> µg/dose	<u>FHA</u> µg/dose	<u>PRN</u> µg/dose	<u>FIM</u> µg/dose
sanofi pasteur Tetra et Pentavac	2	25	<u>25*</u>	-	-
sanofi pasteur Repevax	5	10	5	3	<u>5</u>
GlaxoSmithKline Infanrix tetra, quinta et hexa	3	25	25	8	-
GlaxoSmithKline Boostix tetra	3	8	8	2,5	-

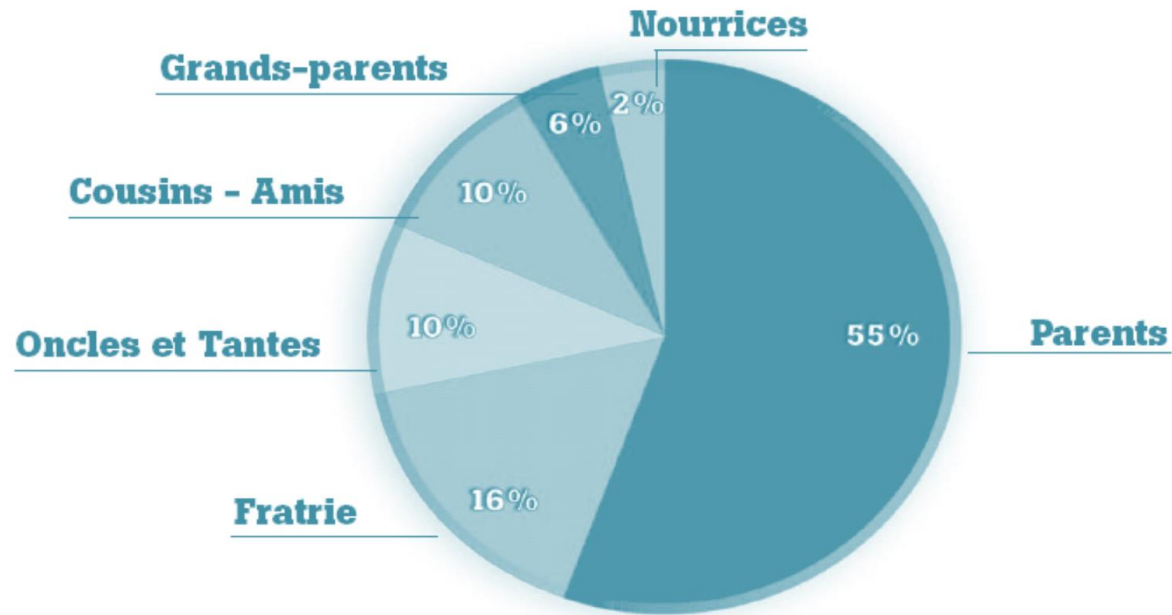


Coqueluche chez l'adolescent et l'adulte

Adultes : principaux contamineurs⁽¹⁾

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 -

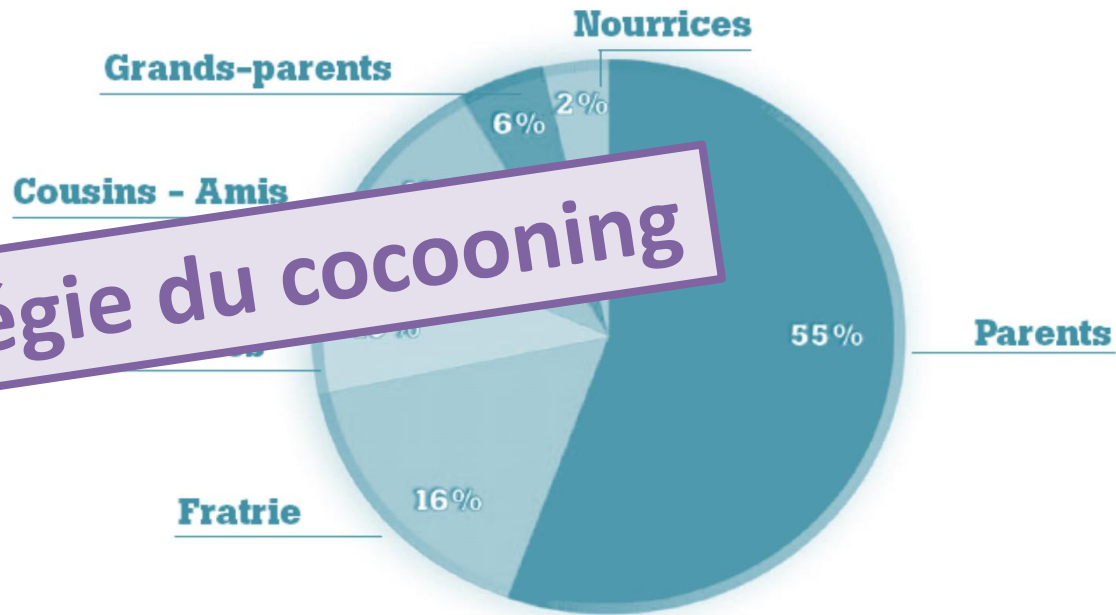
Coqueluche chez l'adolescent et l'adulte

Adultes : principaux contamineurs⁽¹⁾

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

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

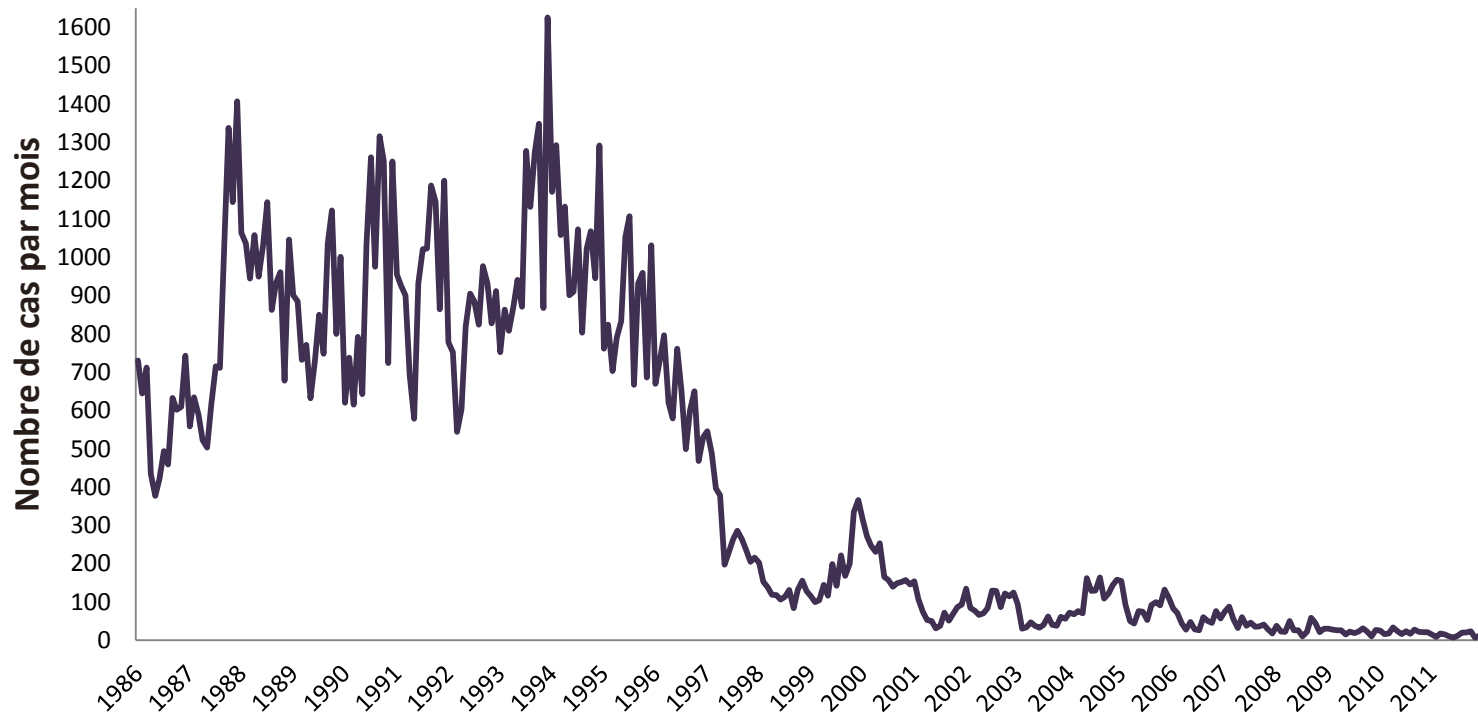
2004 : Stratégie du cocooning



- 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

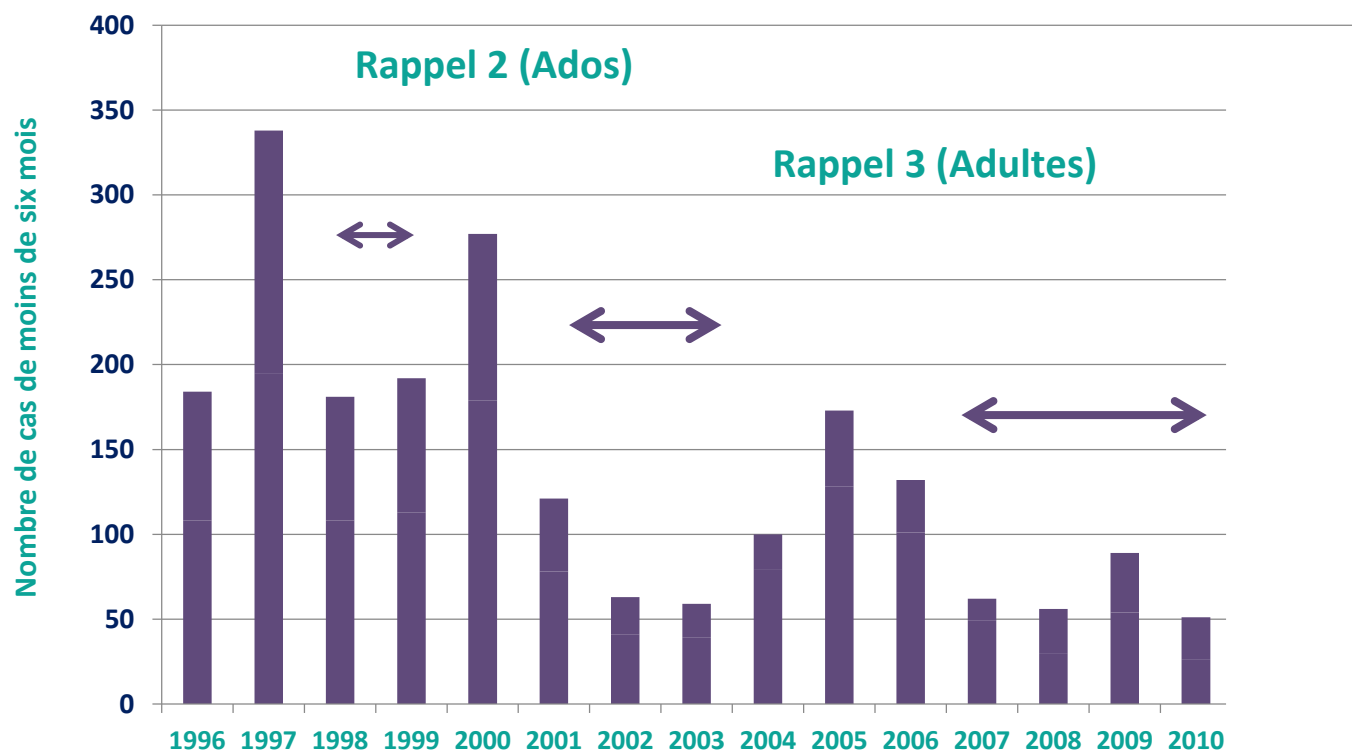


Surveillance Renacoq : 1996-2011

Primo-vaccination : 2,3,4 mois

Rappel 1 : 16-18 mois

Cycles de coqueluche

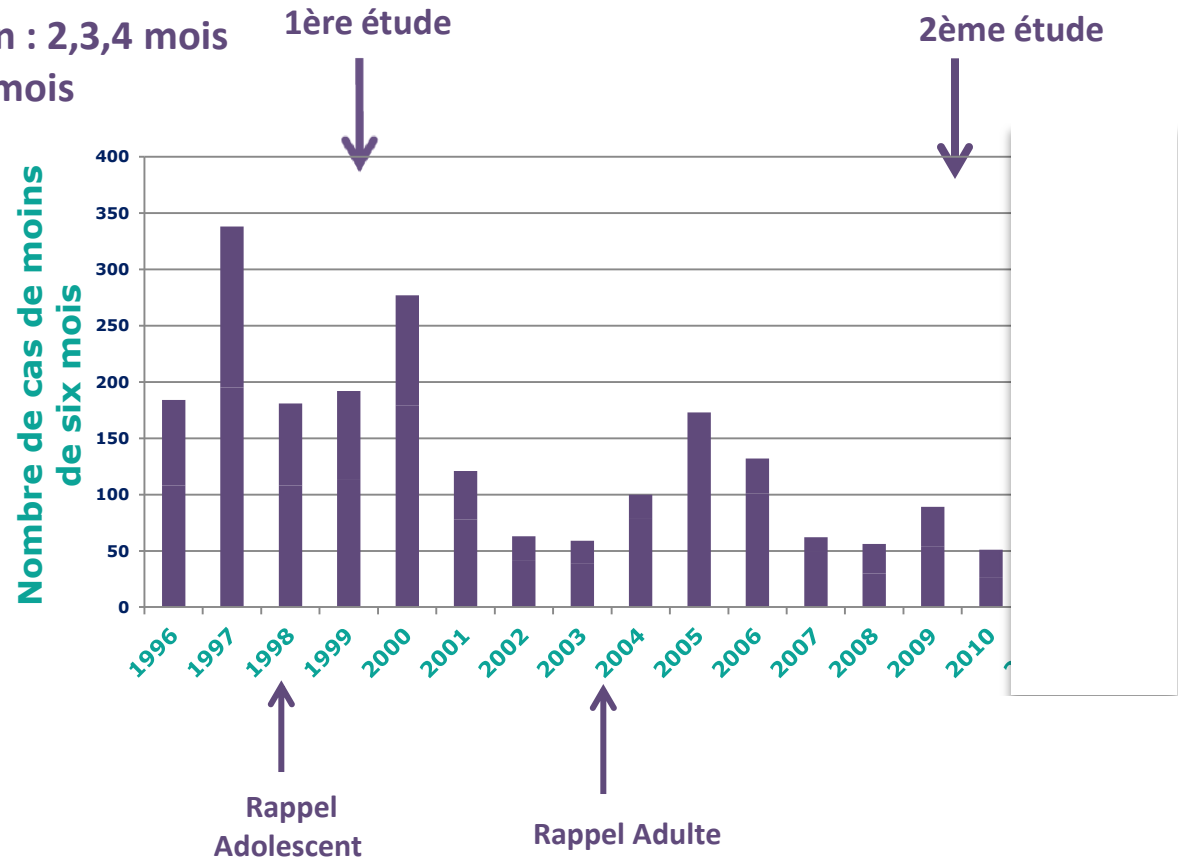


Coqueluche chez l'adolescent et l'adulte en région parisienne en 2009

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

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

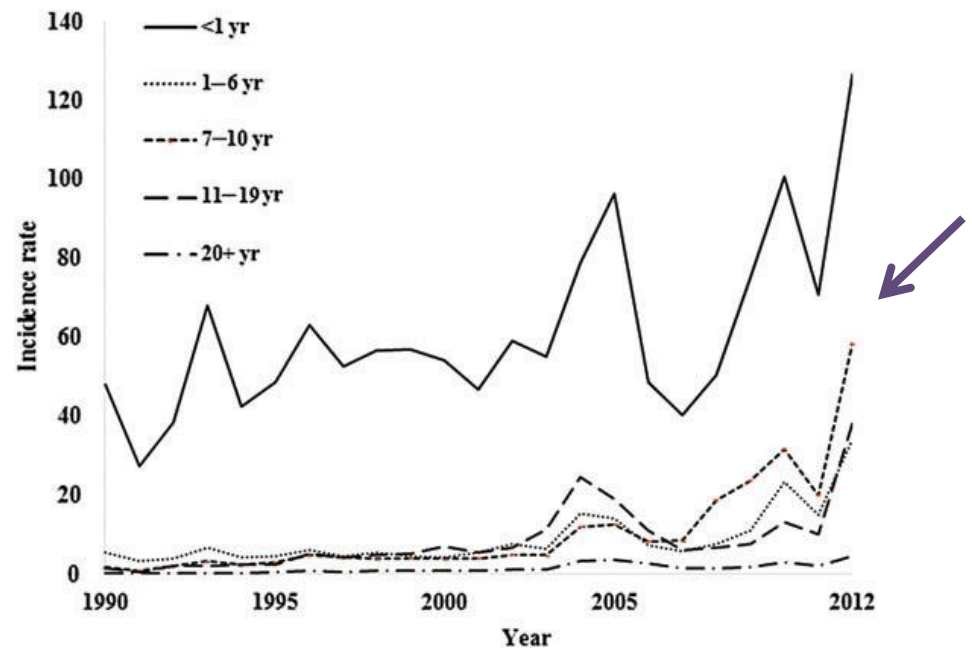
Guiso et al, 2012, ESPID



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

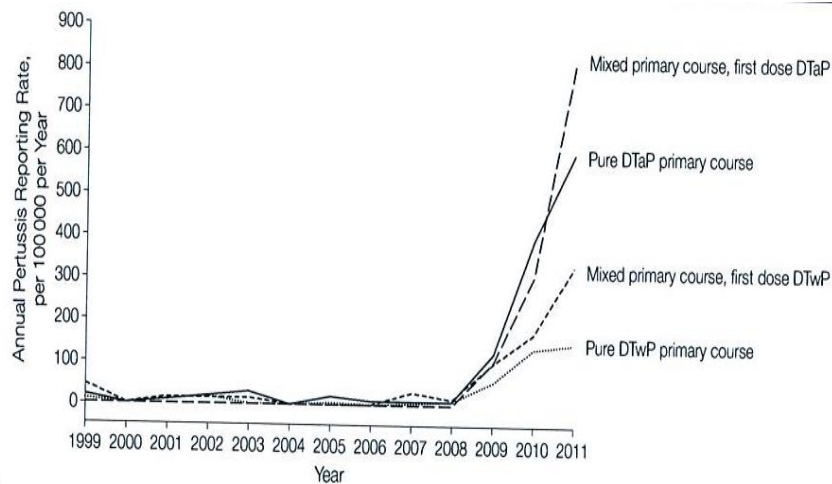
mais 71% après 5 ans
.....soudaine baisse de
l'efficacité



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

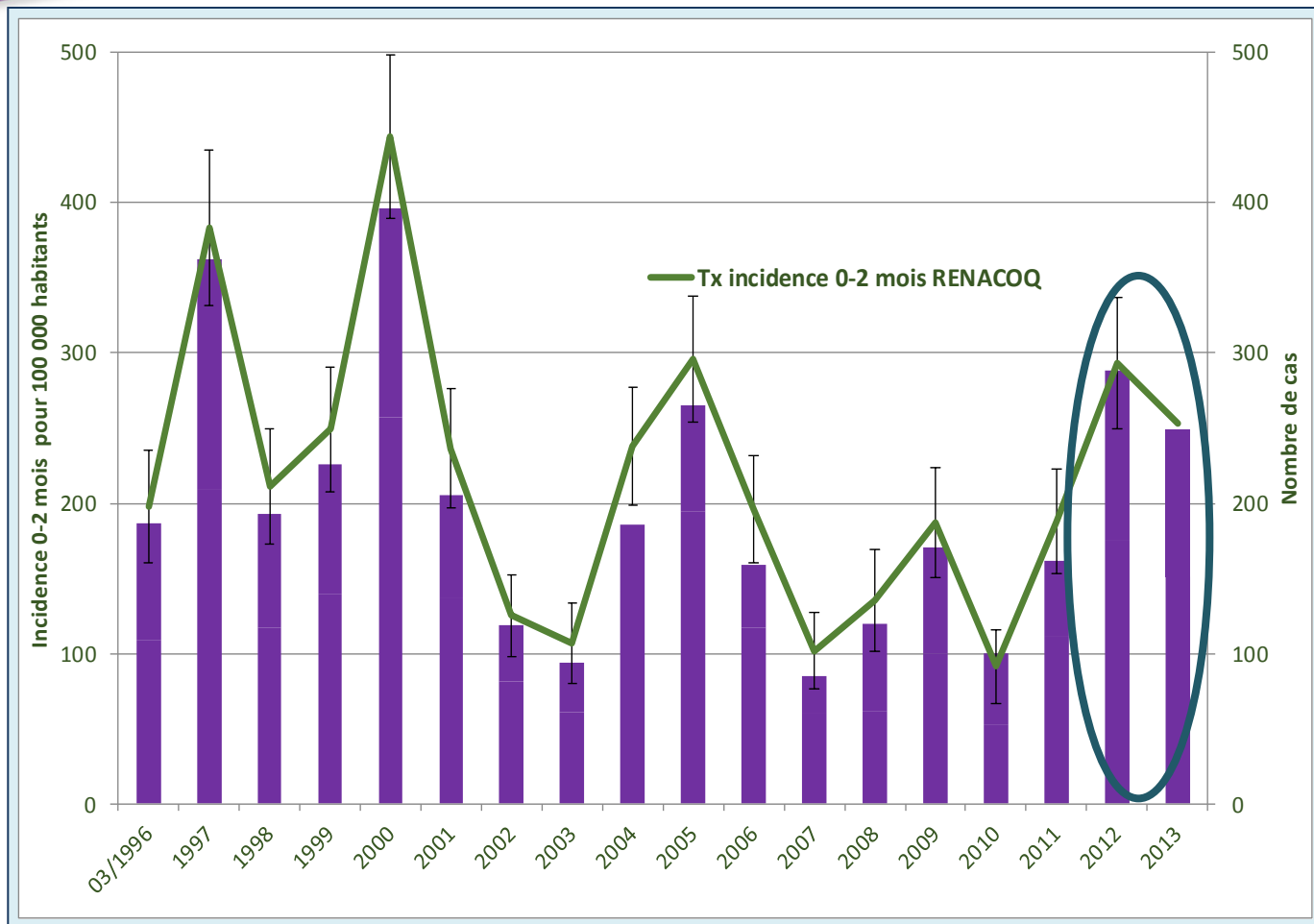
3. Plus de faux négatifs chez les grands enfants et adolescents (vaccinés Ca dans l'enfance) que chez les jeunes enfants (vaccinés Ca dans l'enfance)

Guiso, CID, 2012

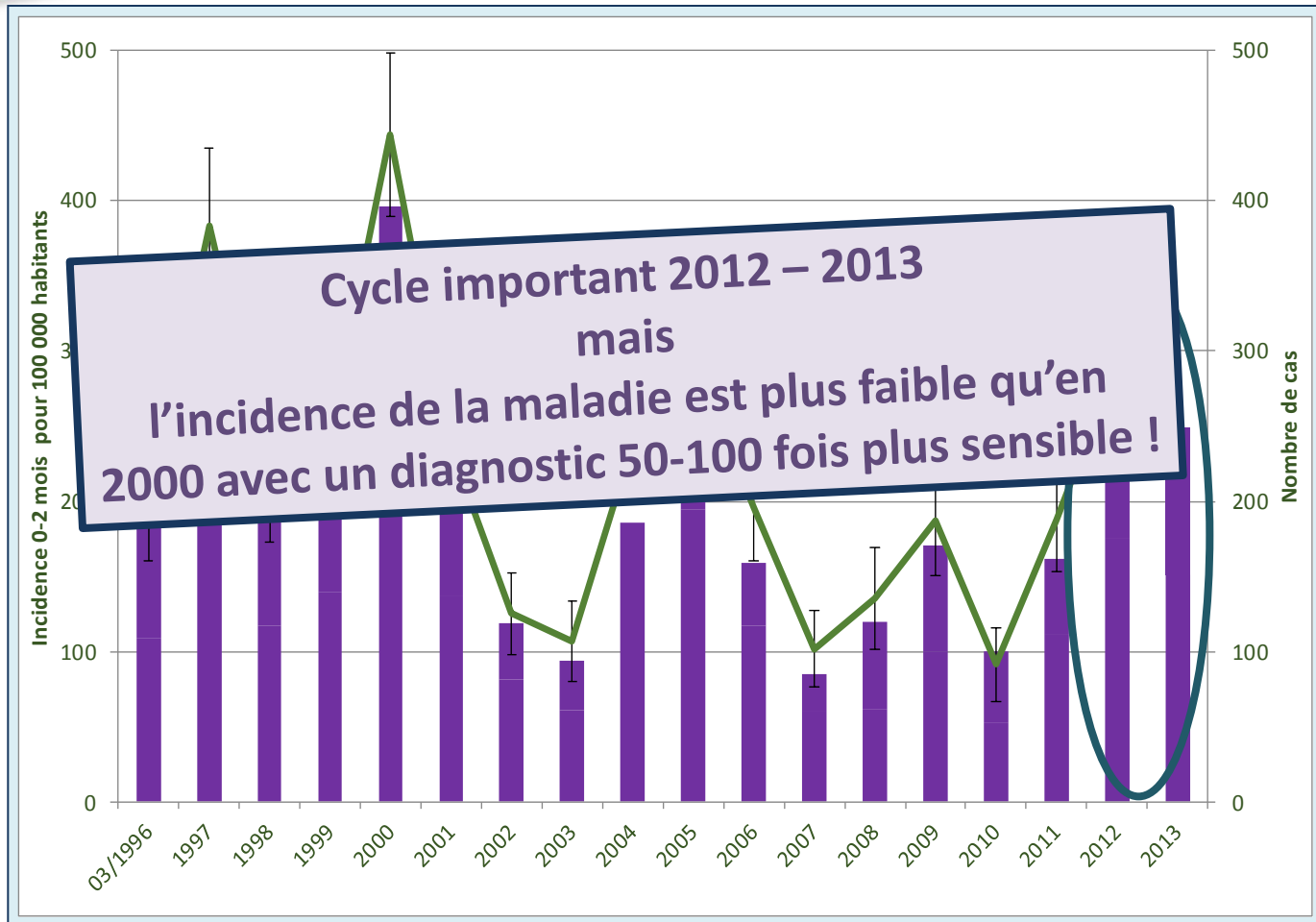


Il est donc extrêmement difficile de dire aujourd'hui que l'immunité induite par les Ca est de beaucoup plus faible durée!

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.....

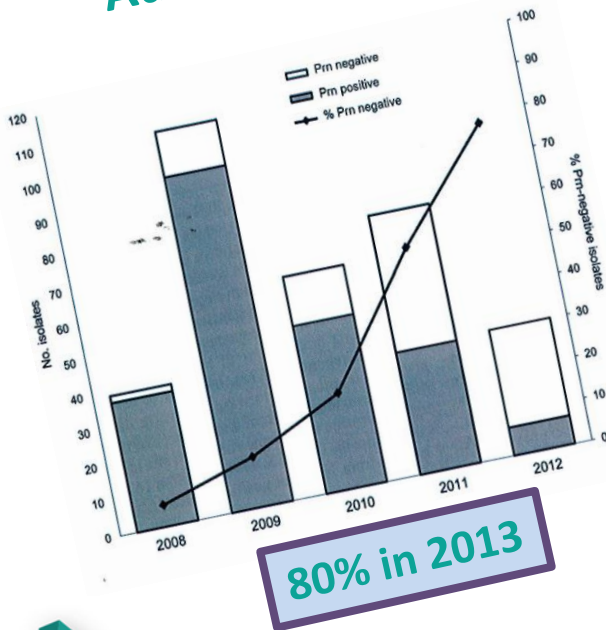


Bordetella pertussis PRN-

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

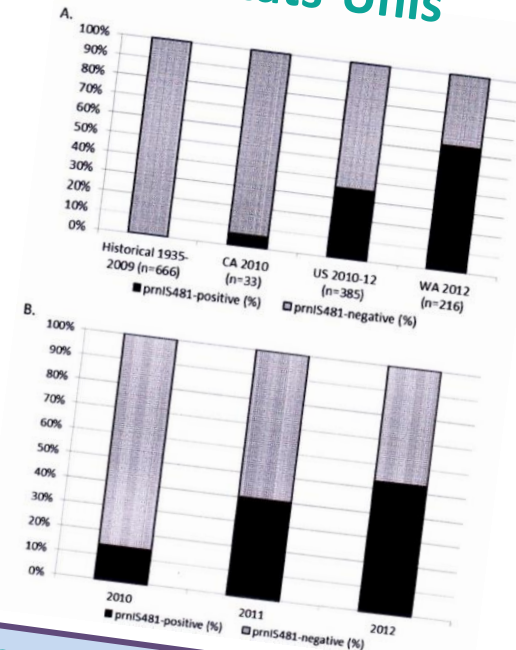
Connie Lam, Sophie Octavia, Lawrence Ricafort, Vitali Sintchenko, Gwendolyn L. Gilbert, Nicholas Wood, Peter McIntyre, Helen Marshall, Nicole Guiso, Anthony D. Keil, Andrew Lawrence, Jenny Robson, Geoff Hogg, and Ruiting Lan

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

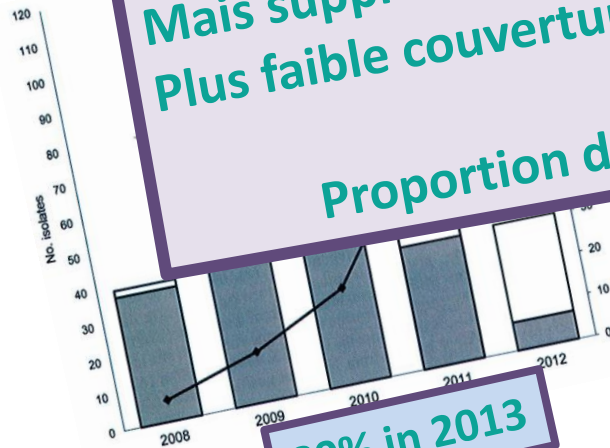
L. C. Pawloski,^a A. M. Queenan,^b P. K. Cassidy,^a A. S. Lynch,^b M. J. Harrison,^a W. Shang,^b M. M. Williams,^a K. E. Bowden,^a B. Burgos-Rivera,^a X. Qin,^c N. Messonnier,^a M. L. Tondella^a

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

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

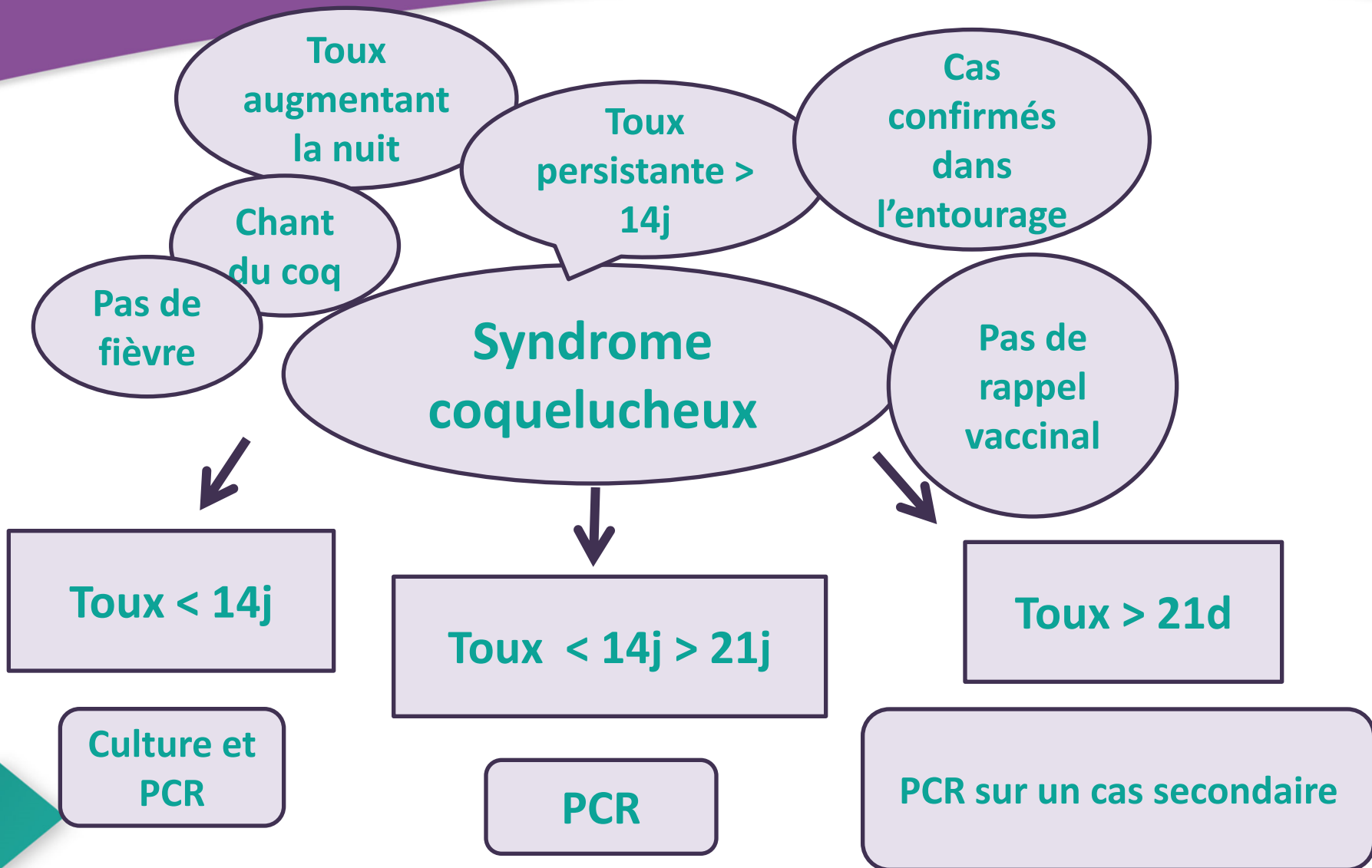


Couverture rouge

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**