CEMI 20

20ème Colloque sur le
Contrôle Epidémiologique des Maladies Infectieuses
27 mars 2015 - Institut Pasteur Paris

Conséquences de l'interruption et/ou des modifications des vaccinations : exemples de la coqueluche et de la diphtérie

Nicole Guiso

Unité de Prévention et Thérapie Moléculaires
CNR Coqueluche et autres bordetelloses
CNR corynebactéries du complexe *diphtheriae*

Institut Pasteur

Le Vaccin

- **Maladie**

  Pour les autorités de santé, le monde médical, le public la nécessité du vaccin dépend de la gravité des symptômes induits par la maladie et de son incidence mais si la vaccination est efficace et efficiente…..on l'oublie

- **Agent de la maladie**

  C'est celui qui est à la base du développement du vaccin mais dés que le vaccin le ciblant est sur le marché et est efficace…….on l'oublie

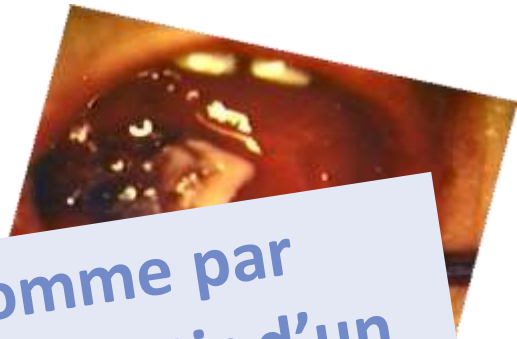
- **Ecosystème**

  C'est celui qu'on oublie toujours au moment du développement du vaccin or il est important car il se modifie au cours du temps

Institut Pasteur

La diphtérie

Maladie mentionnée par Hippocrate qui comprends deux visages :



<u>Angine diphtérique avec membranes</u> :

infection aigüe du tractus respirat

supérieur avec

La maladie est transmise d'homme à homme par aérosols et la salive, ou par contact direct à partir d'un portage cutané

t… atteinte neurologique p… paralysie des nerfs craniens, syndrome hémorragique et insuffisante rénale)

<u>Diphtérie cutanée</u> :

infection chronique

Institut Pasteur

La diphtérie pendant l'ère pré-vaccinale

- Maladie cyclique rare chez les moins de six mois (protection maternelle)
- Maladie atteignant dans 70% des cas les enfants de moins de 15 ans
- Avant que la vaccination n'ait été introduite, un glissement de la maladie vers les personnes plus âgées s'est produit :

Ex : en Pologne le % des cas de moins de 5 ans a baissé de 76% de 1889 à 1909 à 40% de 1930 à 1932

Ex: en Allemagne, dans les années 1900, 1 à 2% des cas étaient des adultes mais en 1943 50% des cas étaient des adultes

Institut Pasteur

La diphtérie pendant l'ère pré-vaccinale

Ce changement épidémiologique serait dû à des facteurs socio économiques telles l'amélioration générale du niveau de vie, des familles moins nombreuses et une moindre promiscuité

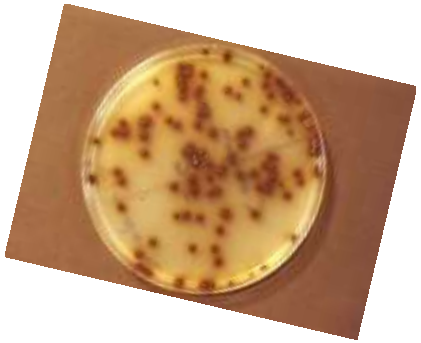
Les enfants sont de moins en moins exposés et les adultes, avec moins de rappels naturels, deviennent plus exposés
De plus, les grands mouvements de population et la guerre vont augmenter la circulation de la bactérie

Pour la seule année 1943 il y aurait eu en Europe un million de cas et 50 000 morts !

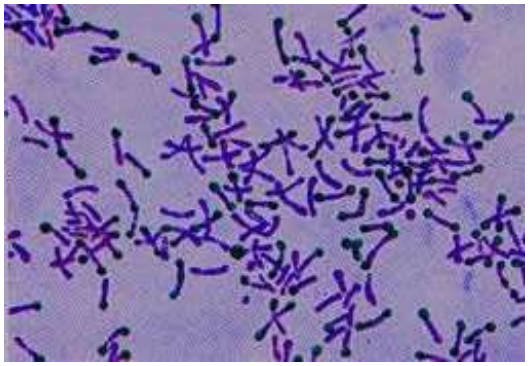
Institut Pasteur

Corynebacterium diphtheriae

- **Cette bactérie a été**
  - identifiée par Klebs en 1883
  - isolée par Loeffler en 1884



- **Elle sécrète une toxine identifiée par Roux et Yersin en 1888**



- **Est infectée par un phage β qui porte le gène codant une toxine de type A-B**

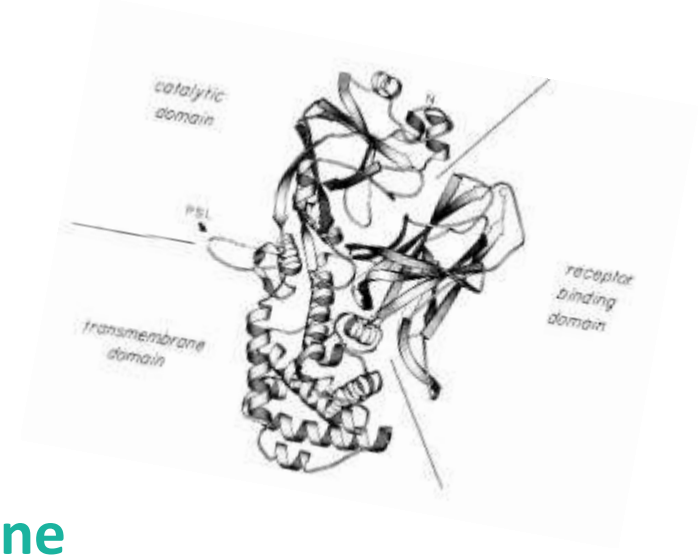
Institut Pasteur

La toxine diphtérique

En 1900, Berhing prépare les premiers sérums anti-toxine

En 1907, Smith prépare les premiers vaccins composés de toxine-anti-toxine

En 1920, Ramon prépare la première anatoxine



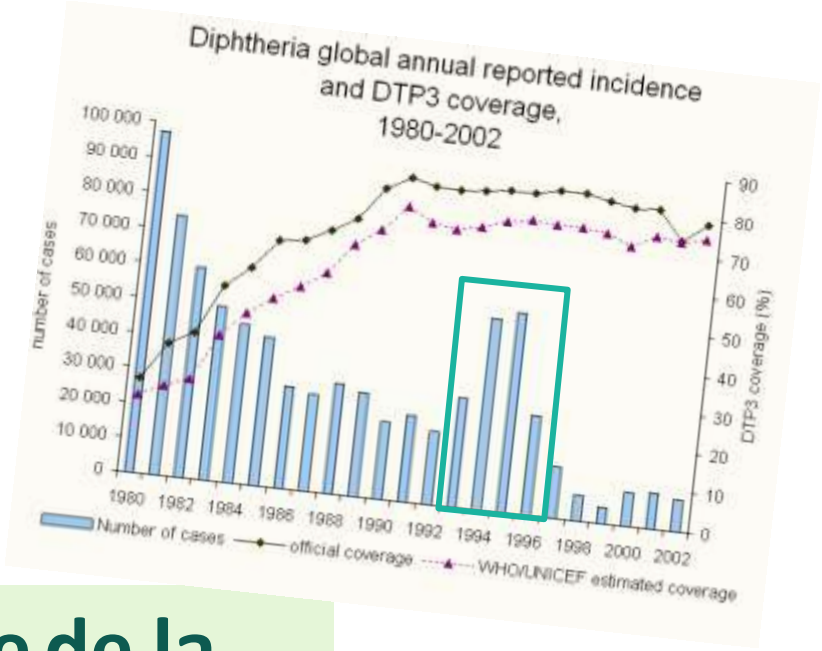
En 1926, Glenny montre que l'anatoxine complexée à l'hydroxide d'aluminium est plus immunogénique

→ **Vaccin acellulaire**

Institut Pasteur

La vaccination diphtérique

En 1940, ce vaccin est combiné à l'anatoxine tétanique et au vaccin coquelucheux



Diminution de l'incidence de la maladie suite à une amélioration des conditions de vie puis à l'introduction de la vaccination

Institut Pasteur

Vaccination diphtérique

Pays de l'ex URSS

1980: moins de 1000 cas déclarés par la région Europe à l'OMS, ce qui représentait moins d'1% du total mondial

1990-1995 : augmentation des cas et au pic de l'épidémie, la région Europe représentait plus de 90% des cas mondiaux de diphtérie avec plus de 150 000 cas déclarés à l'OMS

Le maintien d'une haute couverture vaccinale est indispensable ……tout comme le maintien d'une surveillance même si l'incidence de la maladie diminue

Union soviétique en 1993-1996 : 5 000 décès dont 50% de plus de 40 ans

Institut Pasteur

Conséquences de la vaccination de la population avec le vaccin diphtérique acellulaire en France

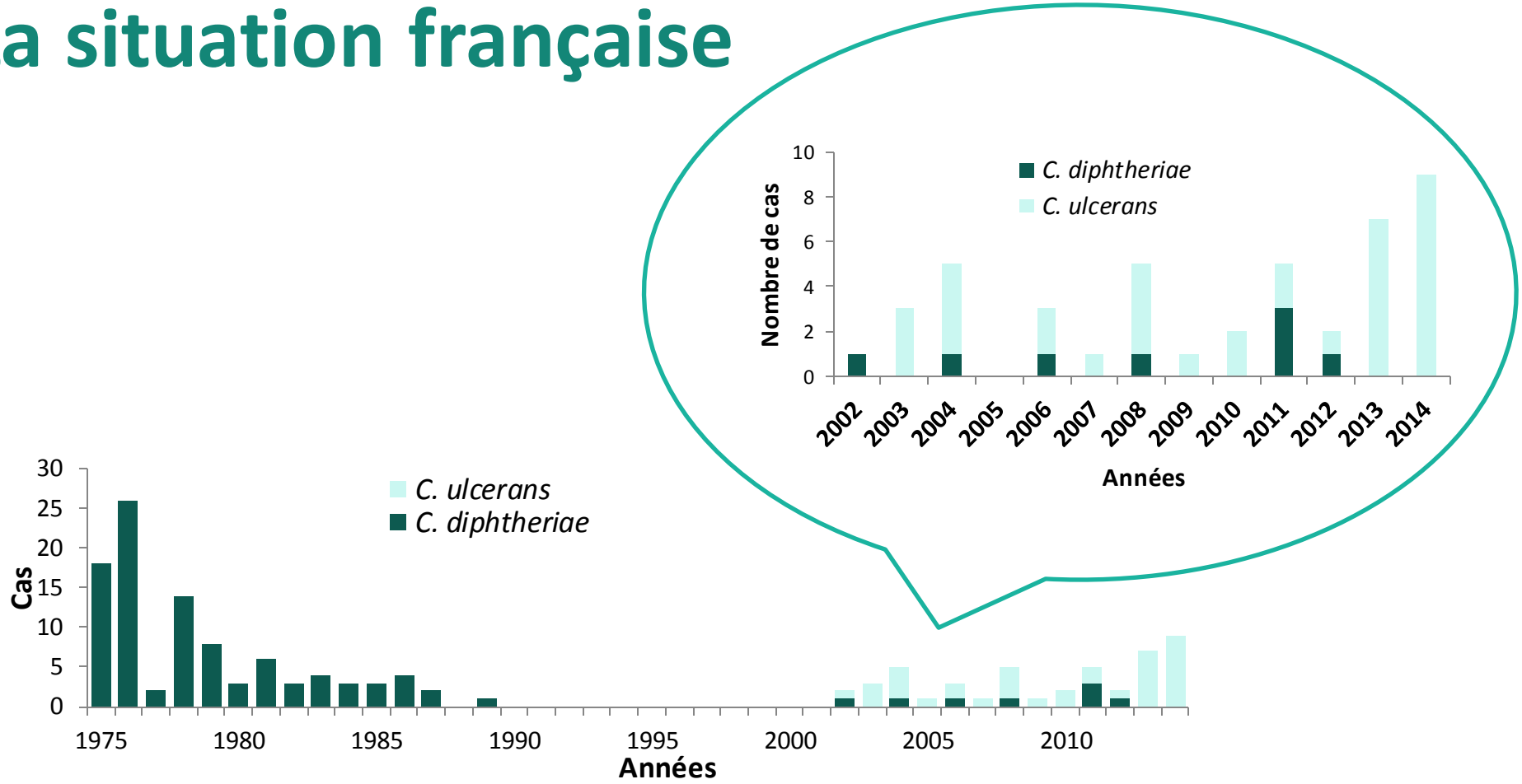
- **45 000 cas en 1950**
- **5 cas en 1980…….**
- **Pas de cas entre 1990 et 2001**

→ **Contrôle des bactéries *tox+***

Mais en 2002……..

Institut Pasteur

La situation française



1. **Apparition de cas de diphtérie dus à *C. diphtheriae tox+* et produisant la toxine**

Institut Pasteur

La situation française

- Les 8 cas d'infection à *C. diphtheriae tox+* depuis 2002, 4 cas respiratoires (plus un porteur asymptomatique) et 4 cas cutanés, sont **des cas importés**

- Il s'agissait dans tous les cas de personnes **non vaccinées ou n'ayant pas reçu de rappel vaccinal** sauf le porteur asymptomatique

Il est nécessaire de renforcer la couverture vaccinale des adultes

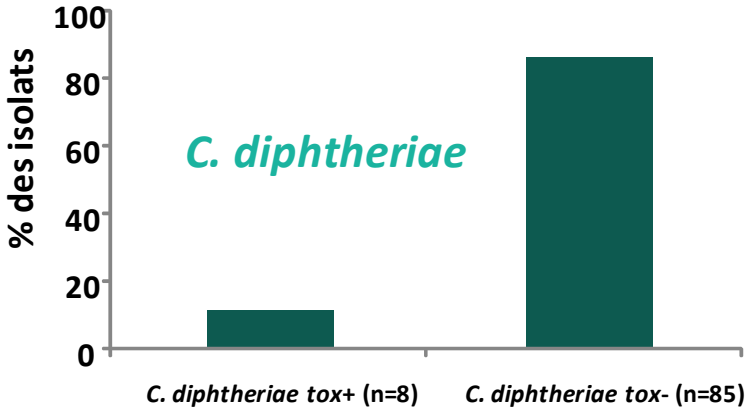
Institut Pasteur

La situation française

2. De plus, des *C. diphtheriae tox*- circulent et représentent environ 90% des isolats collectés

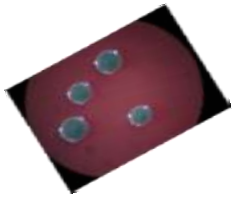
Ces bactéries ne peuvent être contrôlées par la vaccination puisqu'elles ne produisant pas la toxine, or elles induisent aussi des manifestations cliniques :

- **46 cas d'infections respiratoires,**
- **3 cas d'endocardites et de septicémie**
- **36 cas d'infections cutanées**



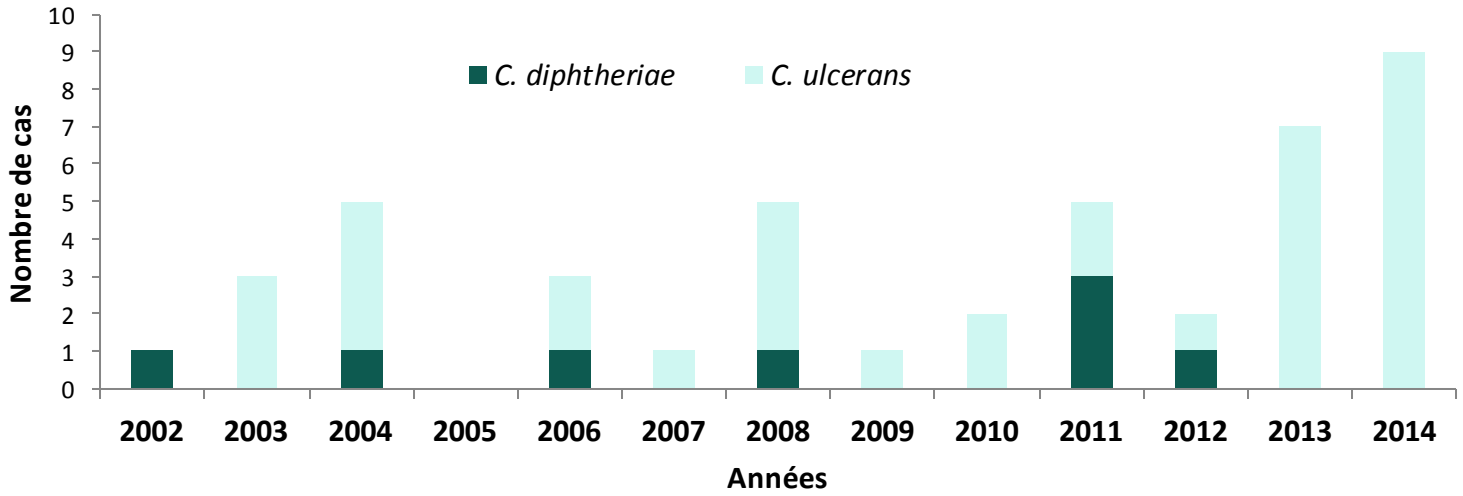
La surveillance de ces isolats doit se développer

Institut Pasteur



La situation française

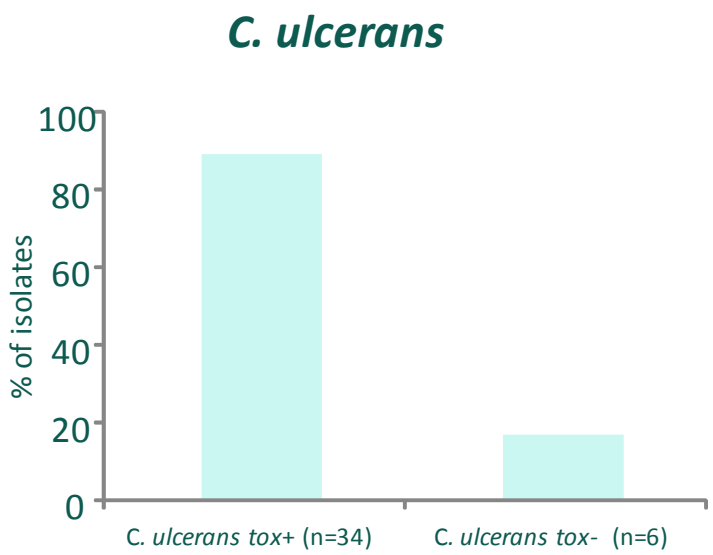
3. Un troisième phénomène est observé……. Le nombre de diphtérie respiratoire ou cutanée autochtones dues à *C. ulcerans* produisant la toxine (*tox+*) augmente



C. ulcerans, **dont le réservoir est l'animal (animaux de compagnie et de ferme), peut aussi être infecté par le phage et produire la même toxine que *C. diphtheriae***

Institut Pasteur

Corynebacterium ulcerans en France



34 cas de *C. ulcerans tox+* depuis 2002:

*** 25 cas d'infection cutanée**

*** 8 cas d'infection respiratoire**

*** 1 infection ganglionaire**

Institut Pasteur

Corynebacterium ulcerans en France

Les patients n'étaient pas vaccinés ou n'avaient pas reçu leur rappel vaccinal

L'âge des patients était supérieur à 55 ans

26/34 avaient un animal de compagnie

Eurosurveillance 2014

Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in a fatal human case and her feline contacts, France, March 2014

S Vandentorren (stephanie.vandentorren@ars.sante.fr)[1], N Guiso[2], E Badell[2], P Boisrenoult[3], M Micaelo[4], G Troché[5], P Lecouls[6], M J Moquet[7], O Patey[8], E Belchior[9]

Institut Pasteur

Vaccination diphthérique

Diphthérie:

Contrôle des *C. diphtheriae* produisant la toxine si la couverture vaccinale est élevée

Mais nécessité d'accroître la couverture vaccinale chez les adultes et en particulier les seniors en raison des voyages mais aussi des animaux de compagnie qui peuvent transmettre *C. ulcerans* et causer une diphtérie chez les personnes non immunes

Calendrier 2014 :

2 mois (8 semaines), 4 mois, 11 mois et 6 ans : DTCaP

11-13 ans, 25 ans : dTcaP

45, 65,75, 85, 95 : dTP ou dTcaP (cocooning)

Institut Pasteur

La coqueluche pendant 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

Institut Pasteur

La coqueluche pendant l'ère pré-vaccinale

Marius

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

1. Maladie pédiatrique

2. Maladie qui protège à vie

« Si tu as eu la coqueluche étant jeune tu ne l'auras plus »

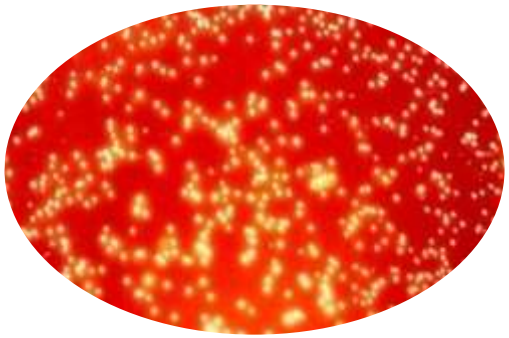
petit enfant, cette

[illegible] lui saute dessus, et essaye de lui manger le gosier, et lui fait des misères à n'en plus finir"

Marcel Pagnol, 1931

Institut Pasteur

Bordetella pertussis



Jules Bordet
1870-1961

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

Institut Pasteur

Bordetella pertussis, une affaire de famille

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

Bordet J., Gengou O. Le microbe de la coqueluche. Les annales de l'Institut Pasteur. 1906

Octave Gengou

Jules Bordet

1. Difficultés à isoler et à cultiver cette bactérie

Institut Pasteur

La coqueluche

En France :

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

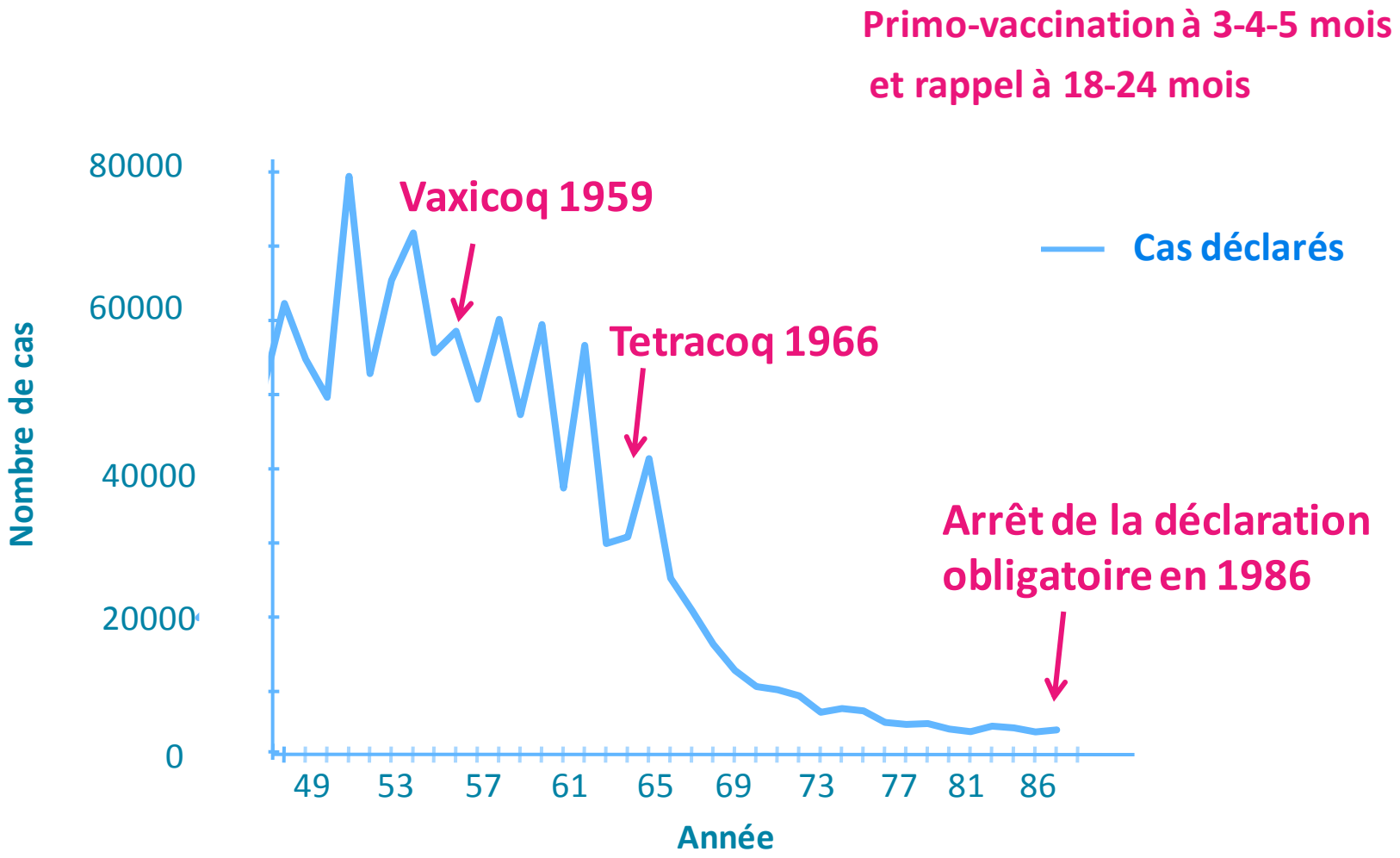
Au Royaume Uni :

Dans les années 1950 : 157 781 cas déclarés (incidence entre 300 et 400/100 000)

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

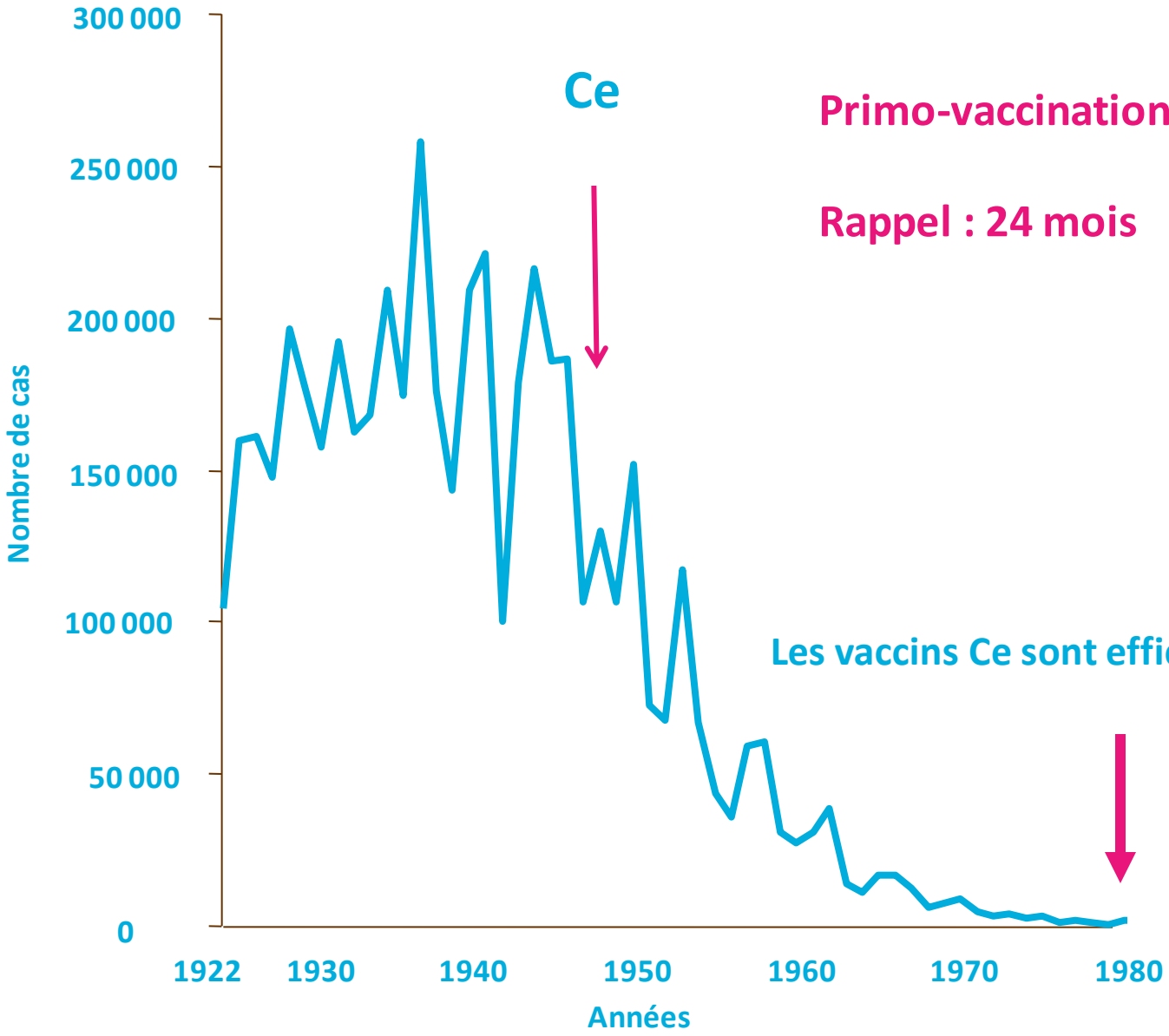
Institut Pasteur

La coqueluche en France



Institut Pasteur

La coqueluche aux Etats-Unis



Primo-vaccination : 3-4-5 mois

Rappel : 24 mois

Les vaccins Ce sont efficaces mais….

Institut Pasteur

Vaccins coquelucheux

- **Tolérance des vaccins à germes entiers**
  - Rougeur 16,4%
  - Induration 22,4%
  - Douleur modérée 25,9%
  - Douleur importante 14,3%
  - Fièvre < 38,4°C 44,5%
  - Fièvre de 38,5°C à 38,9°C 12,4%
  - Fièvre > 39°C 3,5%

Mais aussi convulsions, encéphalopathies, morts subites

Institut Pasteur

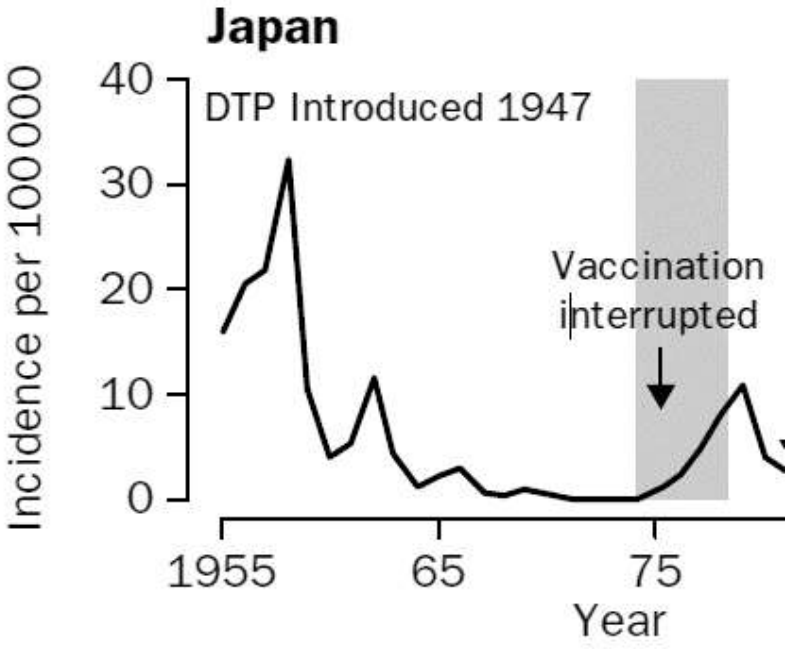
La coqueluche au Japon

1971 : morts de deux fillettes suite à leur vaccination

➡ **Arrêt immédiat de la vaccination**

➡ **Le nombre de cas déclarés passe de 206 en 1971 à 13.105 en 1979 et 41 morts**

➡ **Des recherches sont entreprises très rapidement pour mettre au point un vaccin sous-unitaire**



Institut Pasteur

Tolérance du vaccin coquelucheux

- La population commença alors à s'inquiéter au Royaume-Uni puis en Suède, en Allemagne de l'ouest, en Italie
- Or, dans les années 1970 l'incidence de la maladie avait nettement diminuée ….et donc ne faisait plus peur……
- Et la peur des effets secondaires dus au vaccin est devenue une priorité dans certains pays

Institut Pasteur

Vaccin coquelucheux et encéphalopathie

La tolérance vis-à-vis du vaccin va alors varier suivant les régions

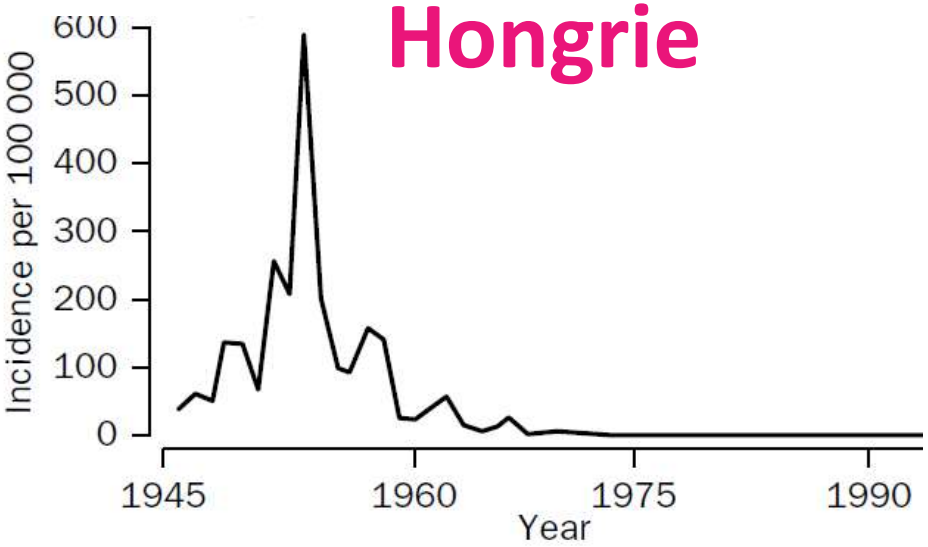
- Pas de changement au Canada, aux Etats-Unis, en France, aux Pays-Bas, dans certains pays de l'Est
- Arrêt ou très forte baisse en Allemagne de l'ouest, en Italie, au Japon, en URSS, en Suède
- Arrêt puis reprise au Royaume–Uni

L'incidence de pertussis va varier d'un facteur 10 à 100 entre ces différents pays !

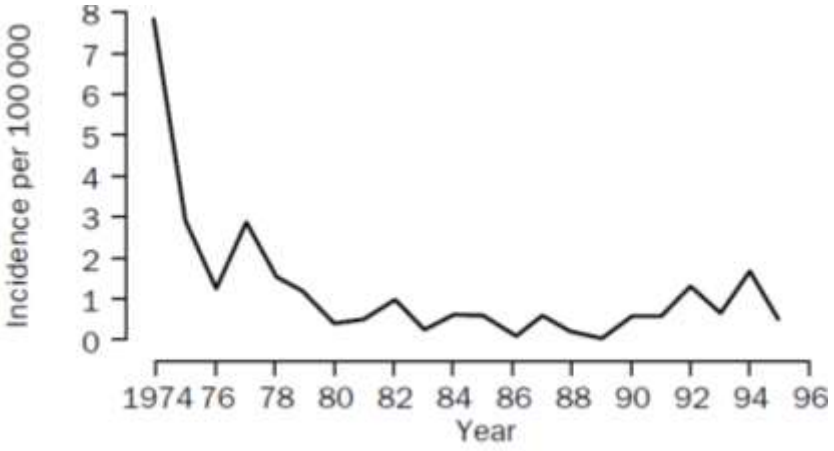
Institut Pasteur

Pays avec une couverture vaccinale élevée

Hongrie

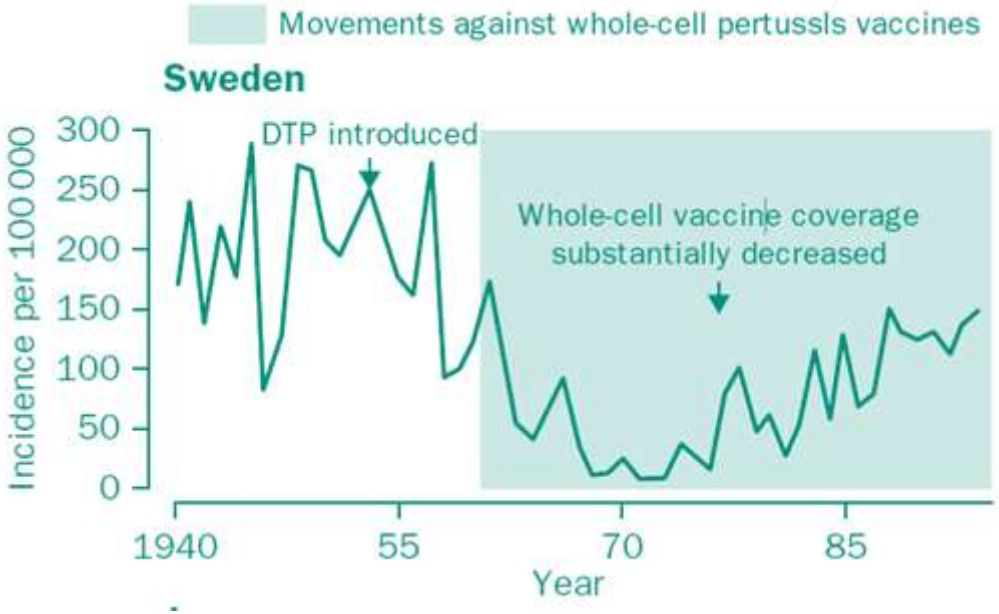


Pologne



Institut Pasteur

Impacts des mouvements anti-vaccin sur le contrôle de la coqueluche



1950 : Introduction du vaccin

1967 : Justus Strom clame que la coqueluche est devenue une maladie bénigne et qu'il n'y a plus besoin de vacciner

La couverture chute de 90% en 1974 à 12% en 1979

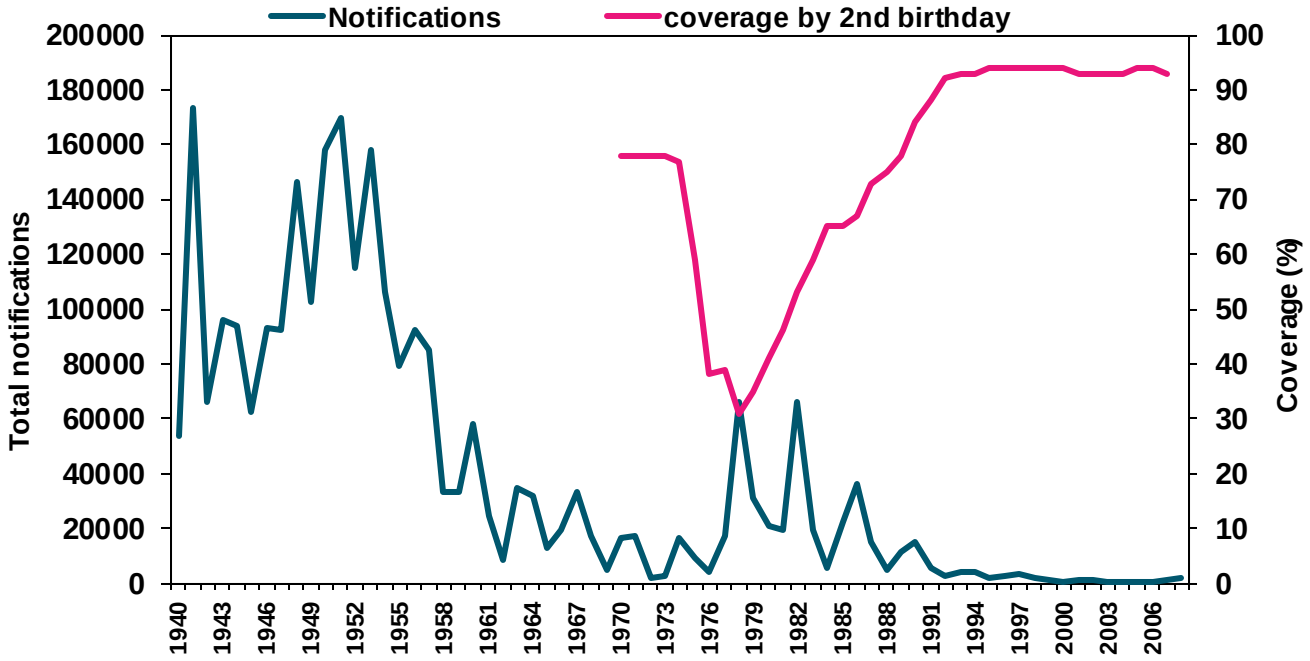
1980-1983 l'incidence chez les enfants s'élève

Gangarosa et al, Lancet 1998

Institut Pasteur

Notifications de la coqueluche et couverture vaccinale, en Angleterre et au pays de Galles

1957: DTCe est introduit en routine



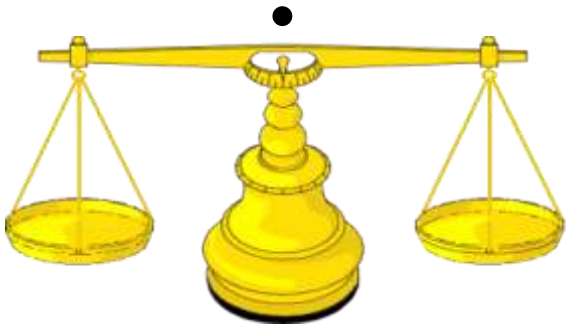
Diminution de l'incidence avec une augmentation de la couverture vaccinale

WER, 1995

Institut Pasteur

Il est difficile de démontrer une absence de lien

L'évènement s'il existe est extrêmement rare
<<1/100 000 000
Etudes irréalisables



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

- **Coïncidence de temporalité ≠ lien de causalité :**

  - ✓ La vaccination est faite à l'âge où les maladies neurologiques graves du nourrisson commencent

  - ✓ Les travaux concernent uniquement les vaccins à germes entiers et démontrent une absence de lien

2. Problème de la tolérance des vaccins

Institut Pasteur

La coqueluche et l'ère post-vaccinale

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

  Aucun écho

- **1990-91 : une étude réalisée à l'hôpital Trousseau à Paris, France, 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……

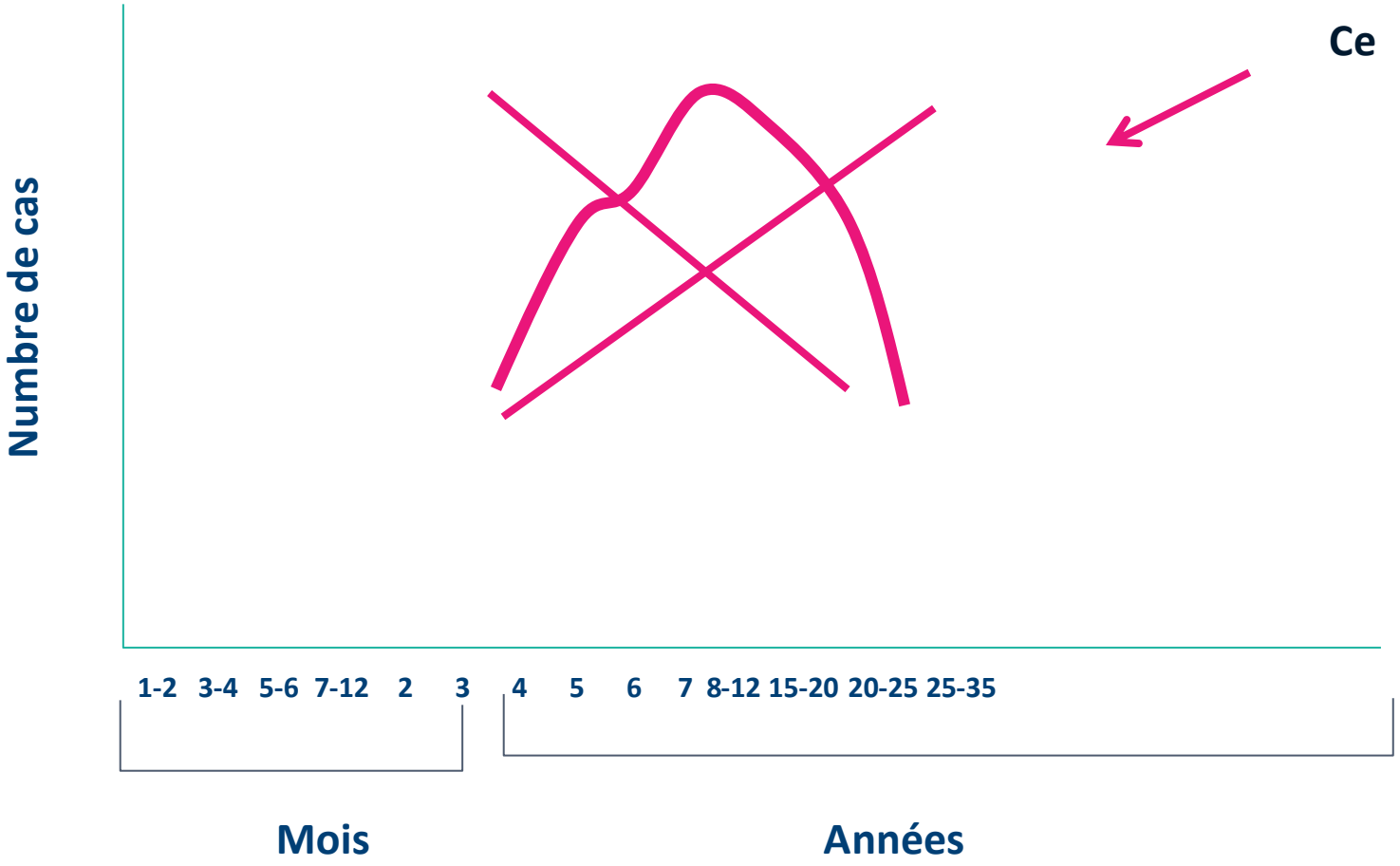
  L'immunité après vaccination ou infection est d'une dizaine d'années……..il faut renforcer l'immunité de la population

  Baron et al, 1997 ; Grimprel et al, 1997, 1998, 1999, 2000

3. Changement de la transmission de la maladie

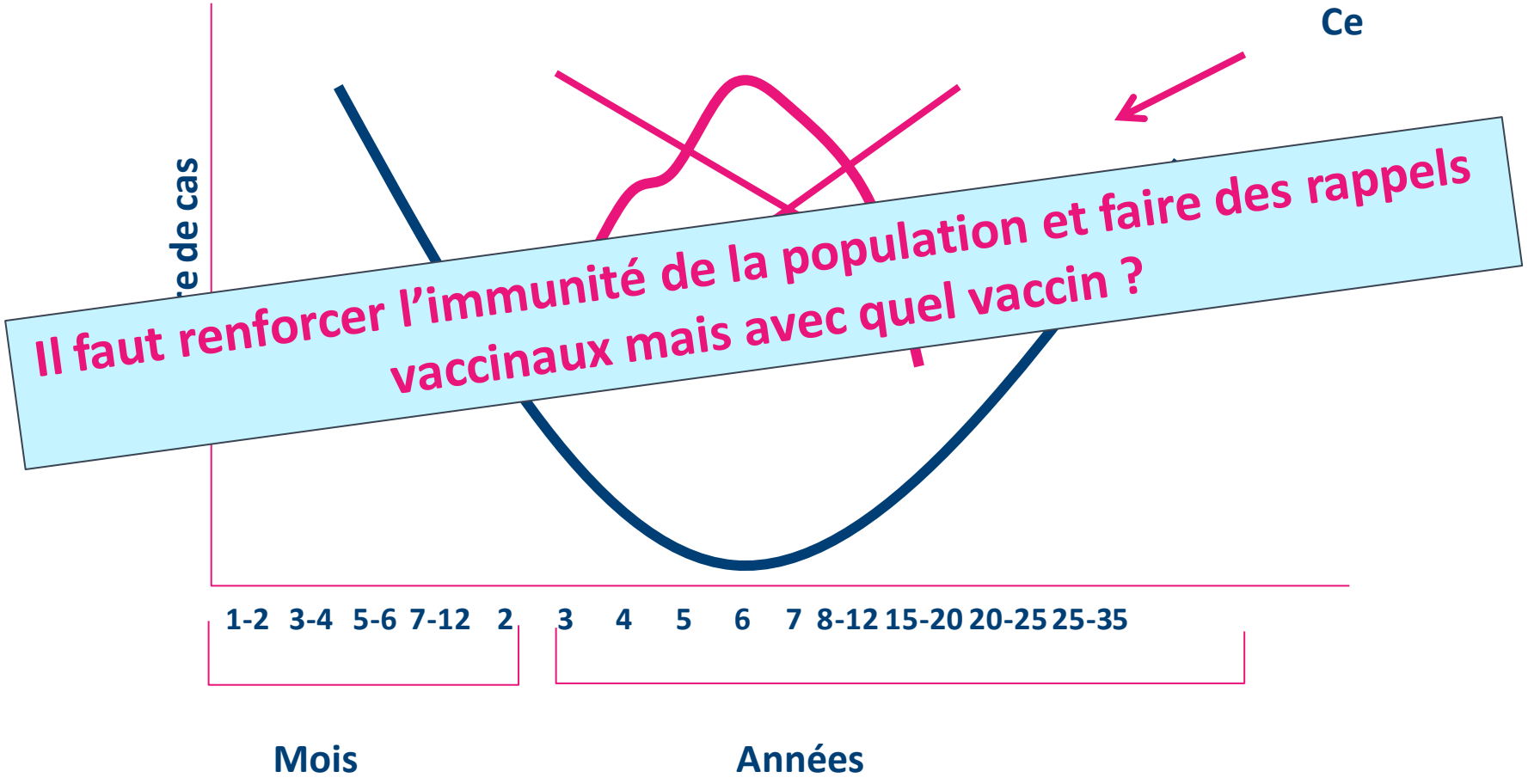
Institut Pasteur

La coqueluche dans un pays vacciné versus un pays peu vacciné



Institut Pasteur

La coqueluche dans un pays vacciné versus un pays peu vacciné



Il faut renforcer l'immunité de la population et faire des rappels vaccinaux mais avec quel vaccin ?

La coqueluche n'est pas qu'une maladie pédiatrique

Quel nouveau vaccin ?

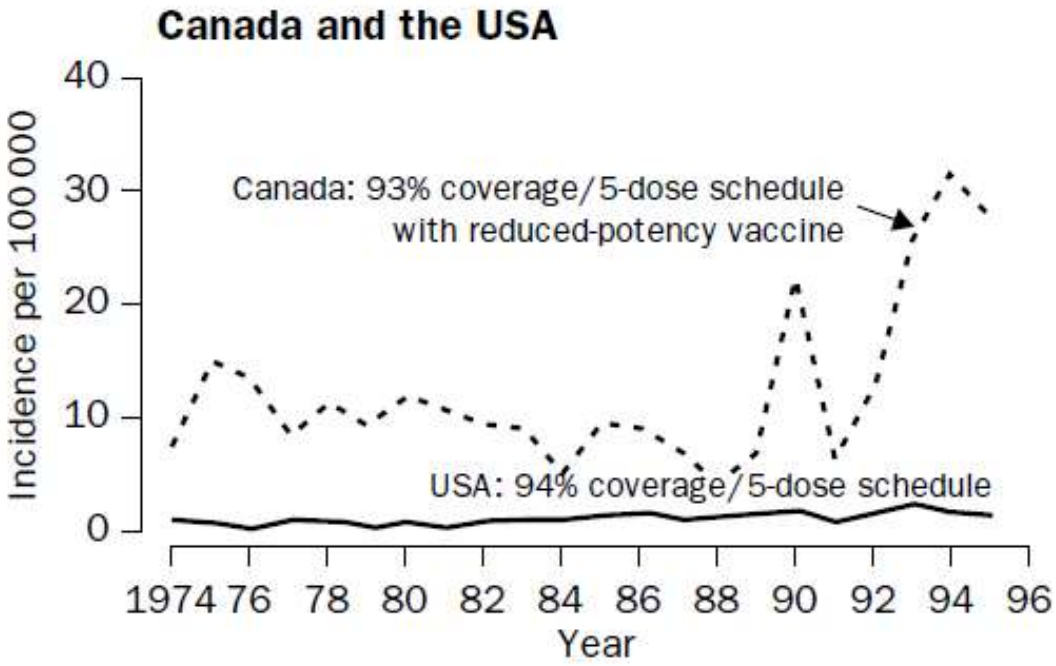
- ***Bordetella pertussis*** **n'est pas** ***Corynebacterium diphtheriae*** **et n'exprime pas qu'une seule toxine !**
- **Les nouveaux vaccins, dit acellulaires (Ca) contiennent soit 1, soit 2, soit 3 soit 5 composants**
  - **Grand nombre d'essais cliniques entre 1987 et 1995 dans des pays où la couverture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

Institut Pasteur

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**

Institut Pasteur

Quel stratégie choisir ?

Vaccin Ca pour certains pays immédiatement :

Suède, Allemagne, Italie, Canada

Vaccin Ce pour la primo vaccination mais Ca pour le rappel pour d'autres pays :

France, Royaume-Uni

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

Russie et pays de l'Est

Institut Pasteur

La coqueluche et l'ère post-vaccinale

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

La France introduit un rappel vaccinal chez l'adolescent

2002 : tous les pédiatres utilisent les vaccin[illegible]ne pour la primo-vacci[illegible]

Efficacité ≠ Efficacité de terrain

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 !

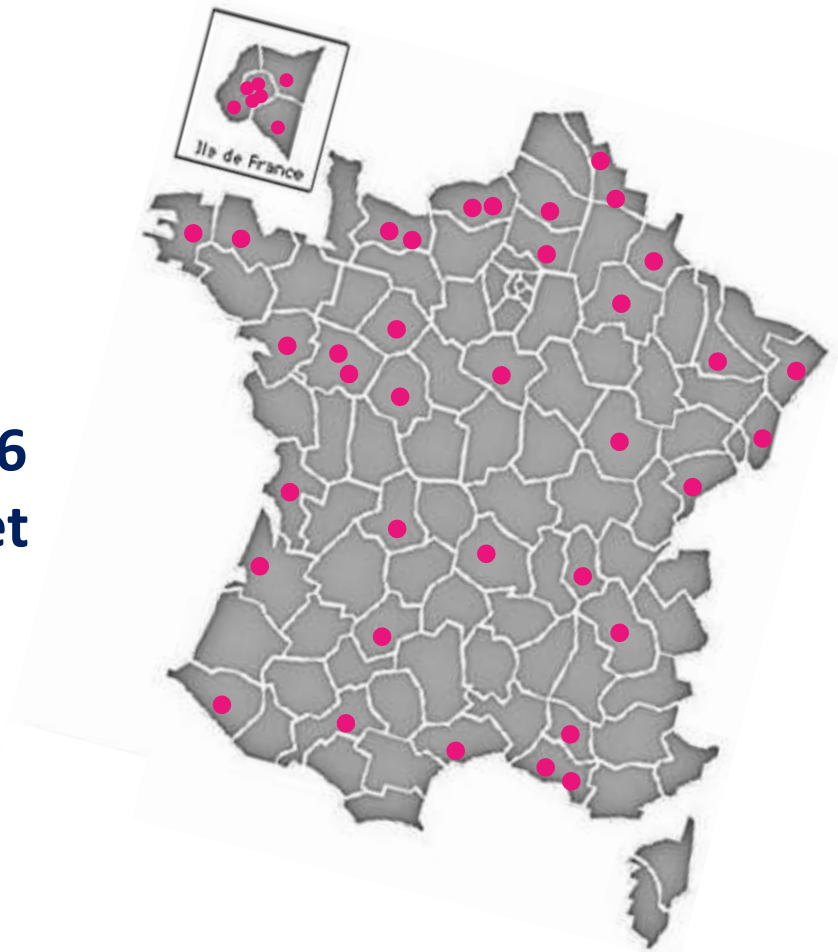
2004 : mise sur le marché des vaccins acellulaires (ca) en France pour les rappels adulte et mise en place de la stratégie du cocooning

Institut Pasteur

La surveillance en France

Le réseau RENACOQ : réseau hospitalier avec 43 centres hospitaliers pédiatriques depuis 1976 (30% de l'hospitalisation française) et le CNR, coordonné par l'InVS

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

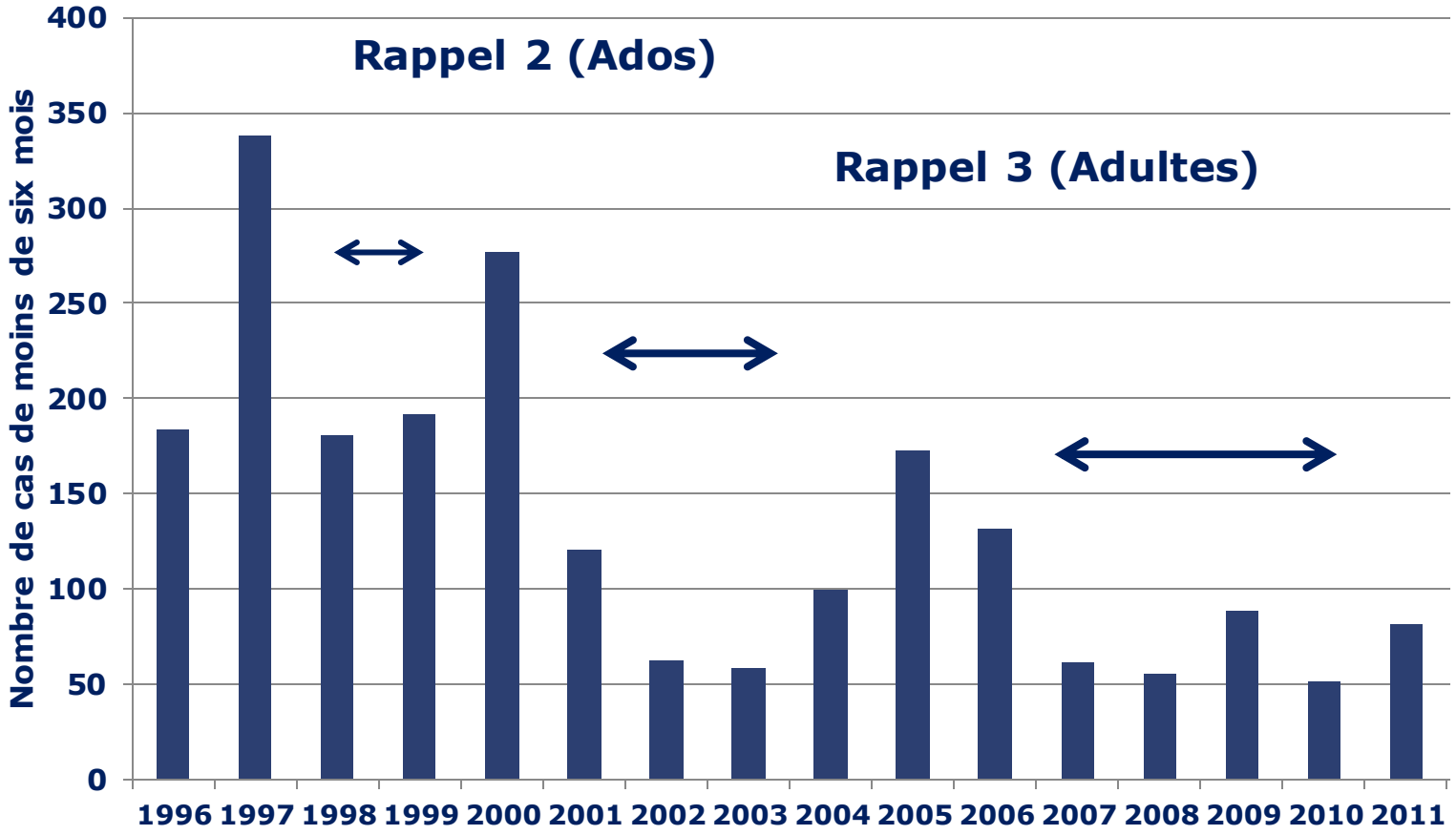


Institut Pasteur

Surveillance Renacoq : 1996-2011

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

Cycles de coqueluche



INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Institut Pasteur

Les bactéries se modifient-elles ?

OUI…..elles sont donc polymorphes ?

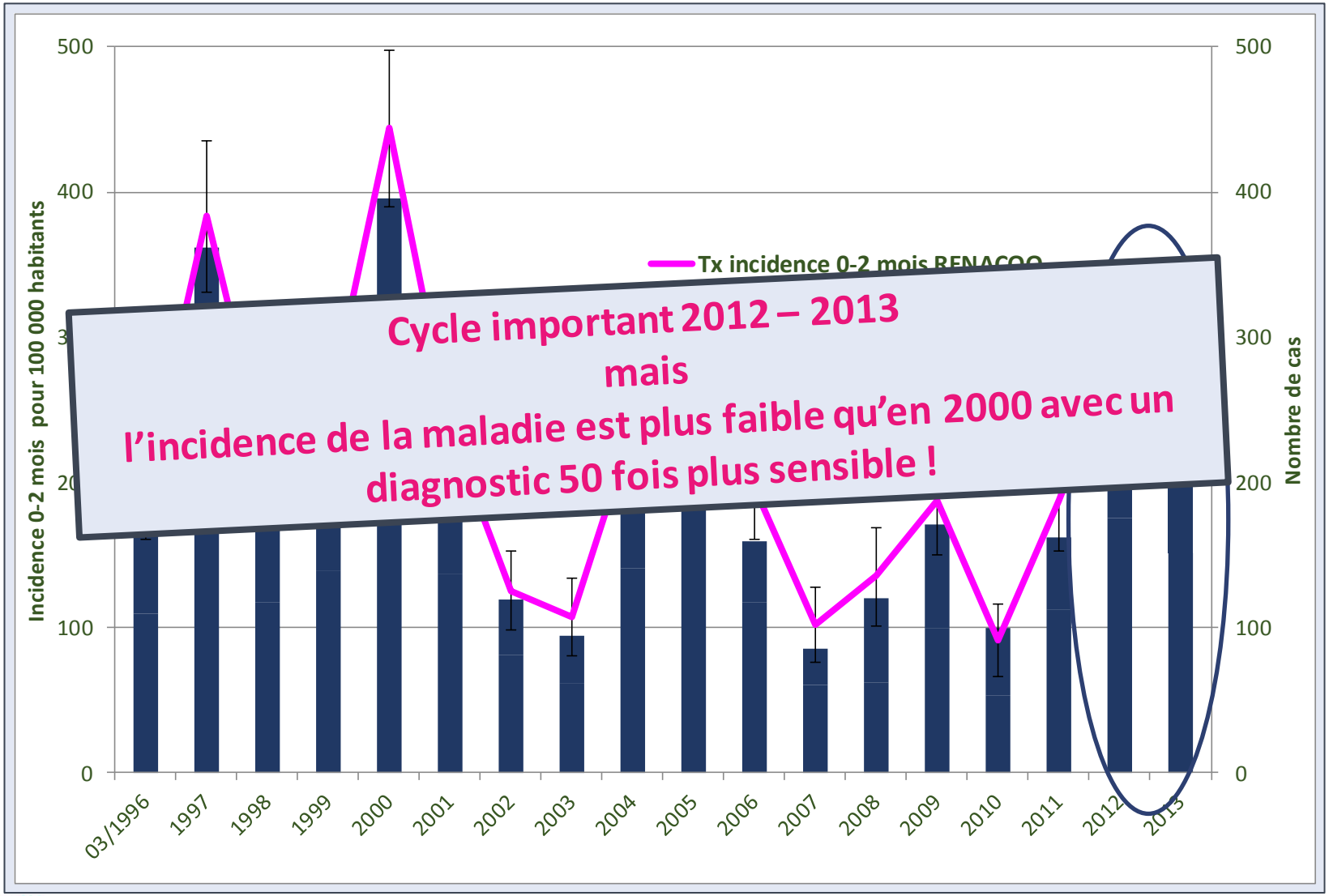
Pas vraiment mais le vaccin Ce a contrôlé les types vaccinaux mais pas tous……

L'immunité vaccinale induit-elle donc une pression vaccinale ?

Oui mais jusqu'à présent en France la durée de l'immunité n'avait pas baissé avec les vaccins Ce

Institut Pasteur

Surveillance Renacoq : 1996-2013

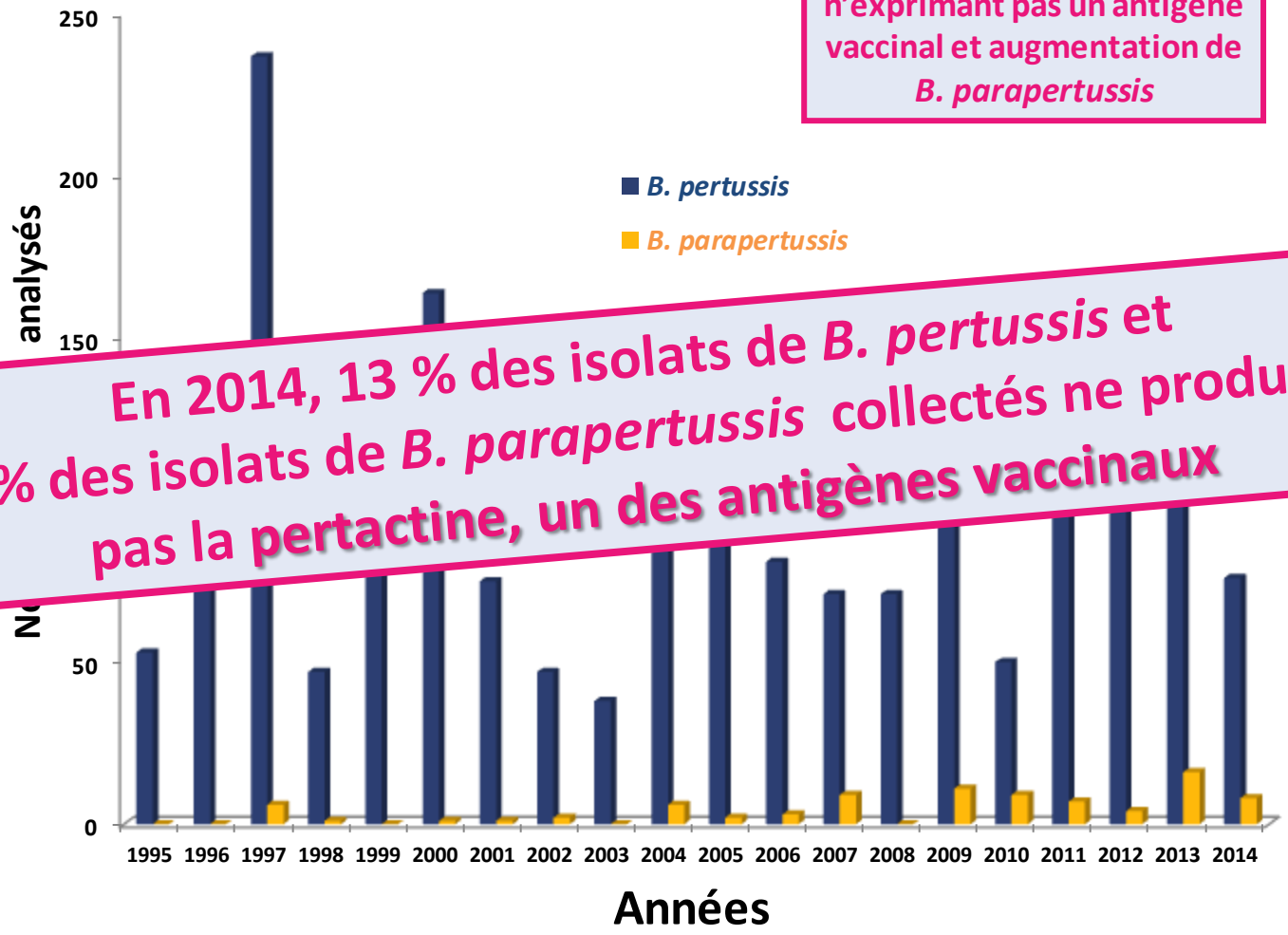


INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Institut Pasteur

Surveillance Renacoq : 1996-2014
Données microbiologiques

Augmentation d'isolats n'exprimant pas un antigène vaccinal et augmentation de *B. parapertussis*



En 2014, 13 % des isolats de *B. pertussis* et 100 % des isolats de *B. parapertussis* collectés ne produisent pas la pertactine, un des antigènes vaccinaux

Institut Pasteur

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 corrèlent avec les données obtenues avec les modèles murin et cellulaires**

Bodilis and Guiso, EID, 2013 In Press ; Hegerle et al, CMI, 2012

Institut Pasteur

Surveillance de *B. 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…..**

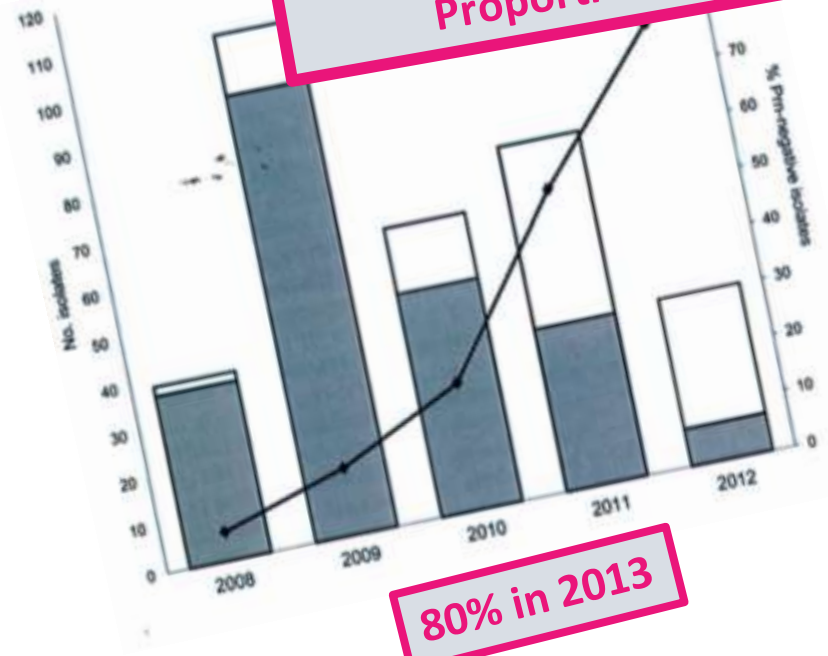
Institut Pasteur

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. Kell, Andrew Lawrence, Jenny Robson, Geoff Hogg, and Ruiting Lan

Aust

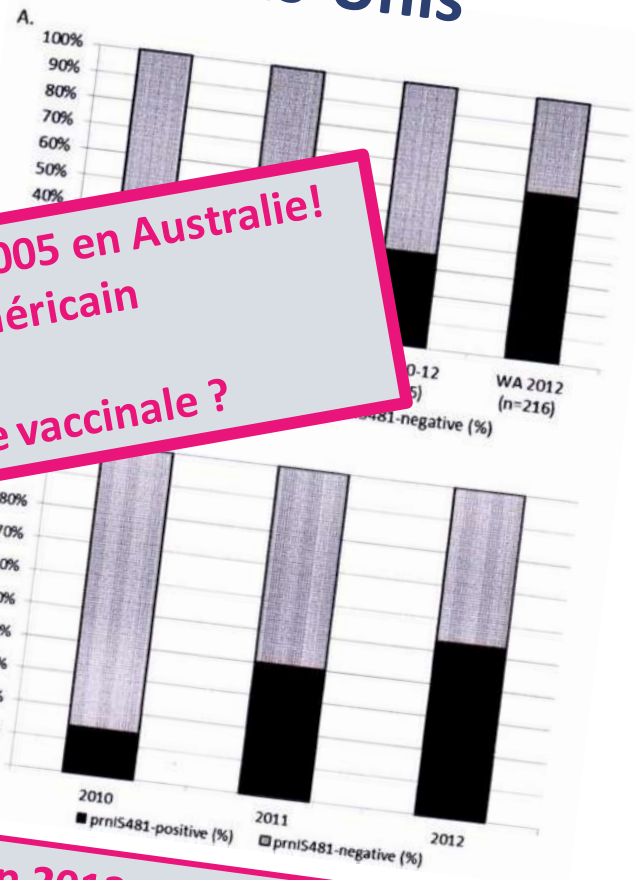


80% in 2013

Mais suppression d'un rappel à 16-18 mois en 2005 en Australie!
Plus faible couverture vaccinale dans l'ouest américain

Proportion des PRN- liée à la couverture vaccinale ?

Etats-Unis



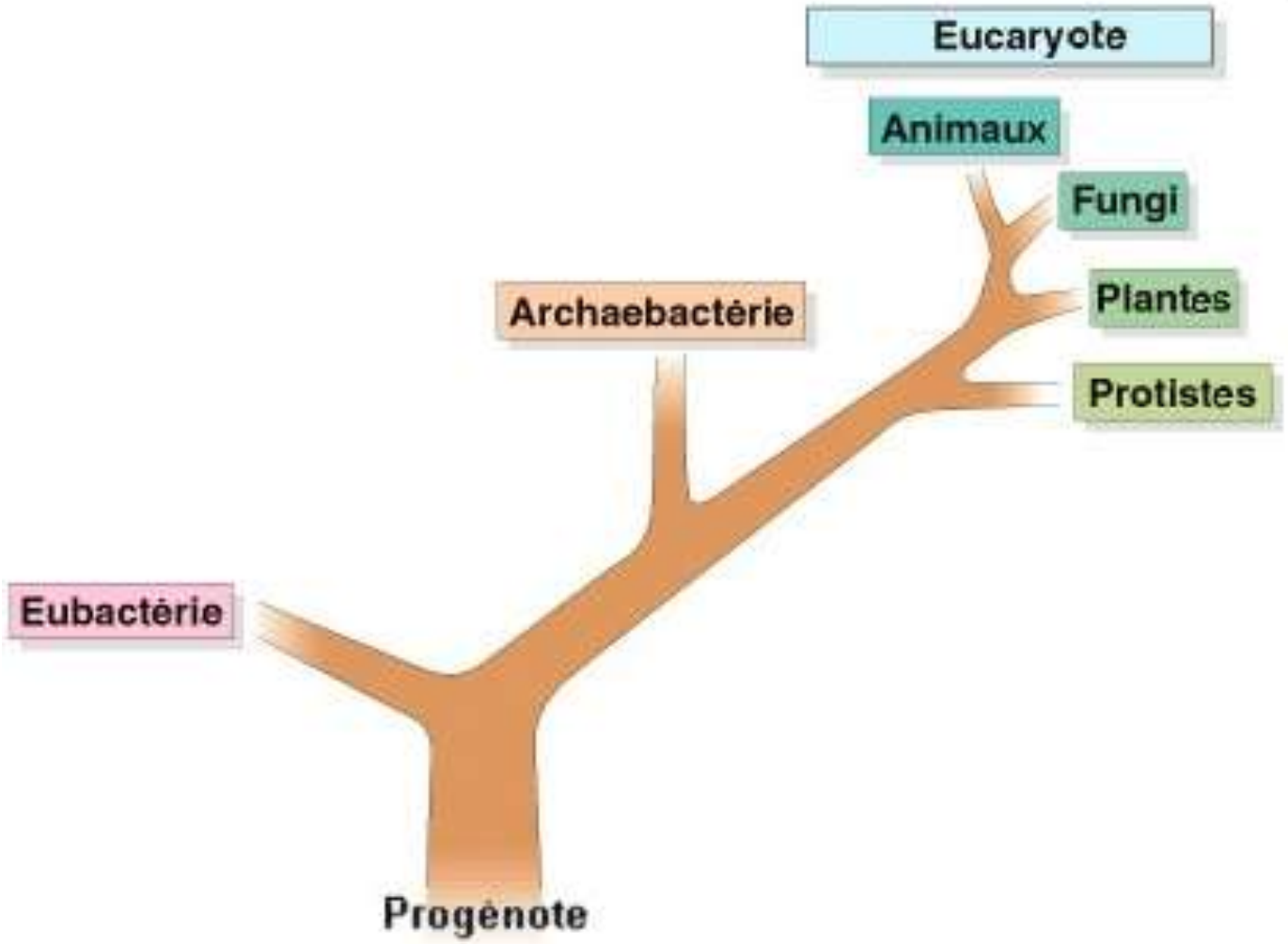
50% in 2012, 80% in 2013

CVI
Journals.ASM.org

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

L. C. Pawloski,[a] A. M. Queenan,[b] P. K. Cassiday,[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]

N'oubliez pas que les eubactéries évoluent et s'adaptent très rapidement aux nouvelles situations……et depuis beaucoup plus longtemps que nous



Institut Pasteur

La coqueluche

- **Depuis 1994 , il est bien établi que :**
  - **la maladie ne protège pas à vie : on peut avoir la coqueluche trois fois dans sa vie……..le vaccin Ce ne fait pas mieux mais pas beaucoup plus mal !!!**
  - **la maladie n'est pas que pédiatrique**
  - **des rappels adolescents et adultes sont nécessaires comme pour le tétanos et la diphtérie…….qui ne peuvent se faire qu'avec des vaccins ca**

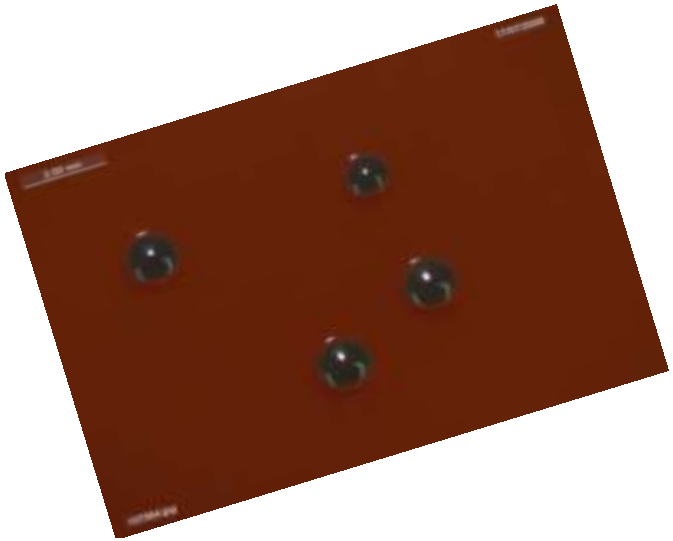
Calendrier 2014 :

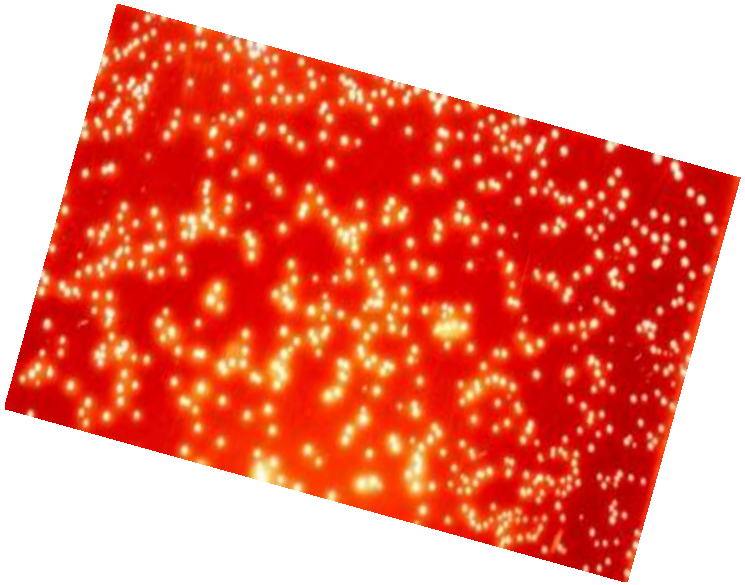
2 mois (8 semaines), 4 mois, 11 mois et 6 ans : DTCaP

11-13 ans, 25 ans plus le cocooning : dTcaP

Institut Pasteur

Le succès de la vaccination dépends d'une surveillance permanente afin d'adapter les stratégies vaccinales





Merci pour votre attention

Institut Pasteur