



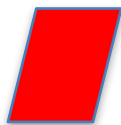
20^e Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire

LA VACCINATION, C'EST DIFFICILE !

LE CAS DE LA COQUELUCHE

Robert Cohen
Emmanuel Grimprel

**Ces dernières années, DANS VOTRE PRATIQUE,
pensez-vous que le nombre de cas de coqueluche que vous avez vus**



A augmenté



A diminué



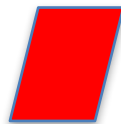
Est resté stable



NSP



Quand vous suspectez une coqueluche cliniquement chez un enfant (> 1 an), quelle est votre stratégie ?



Je demande une PCR pour confirmer



Je demande une sérologie

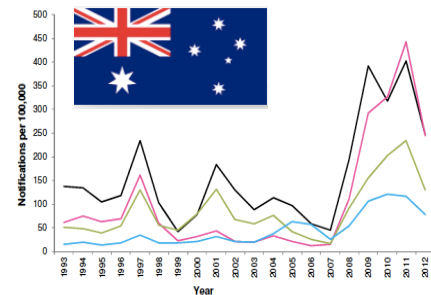
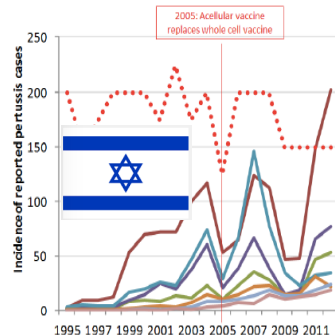
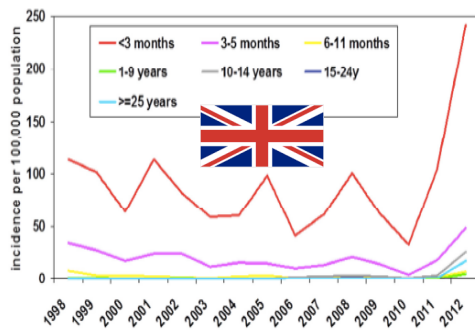
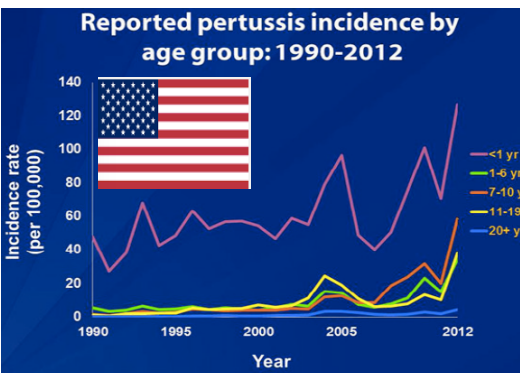


Je ne fais aucun examen et je traite



Je ne fais aucun examen et je ne traite pas

Augmentation de l'incidence de la coqueluche

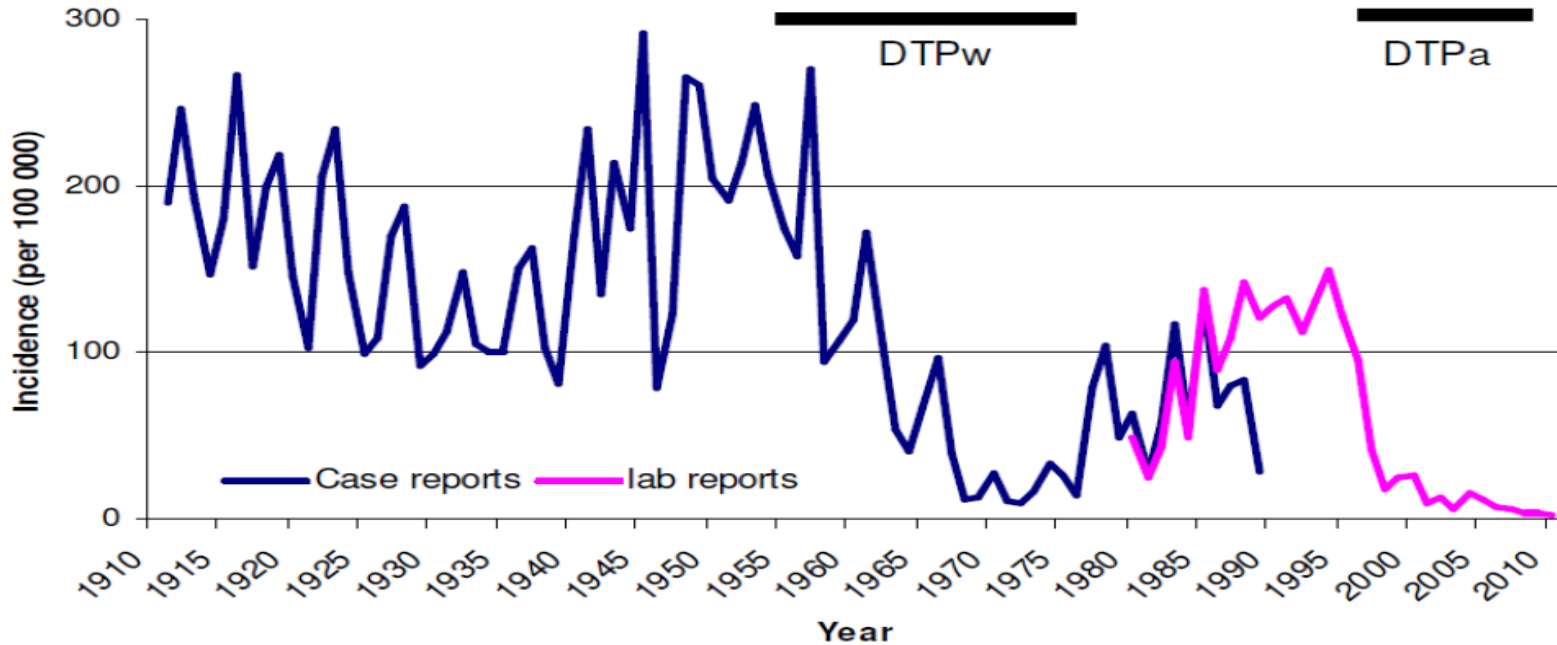


Pas partout...notamment Europe du Nord

Epidémiologie: les vaccins acellulaires marchent

Suède

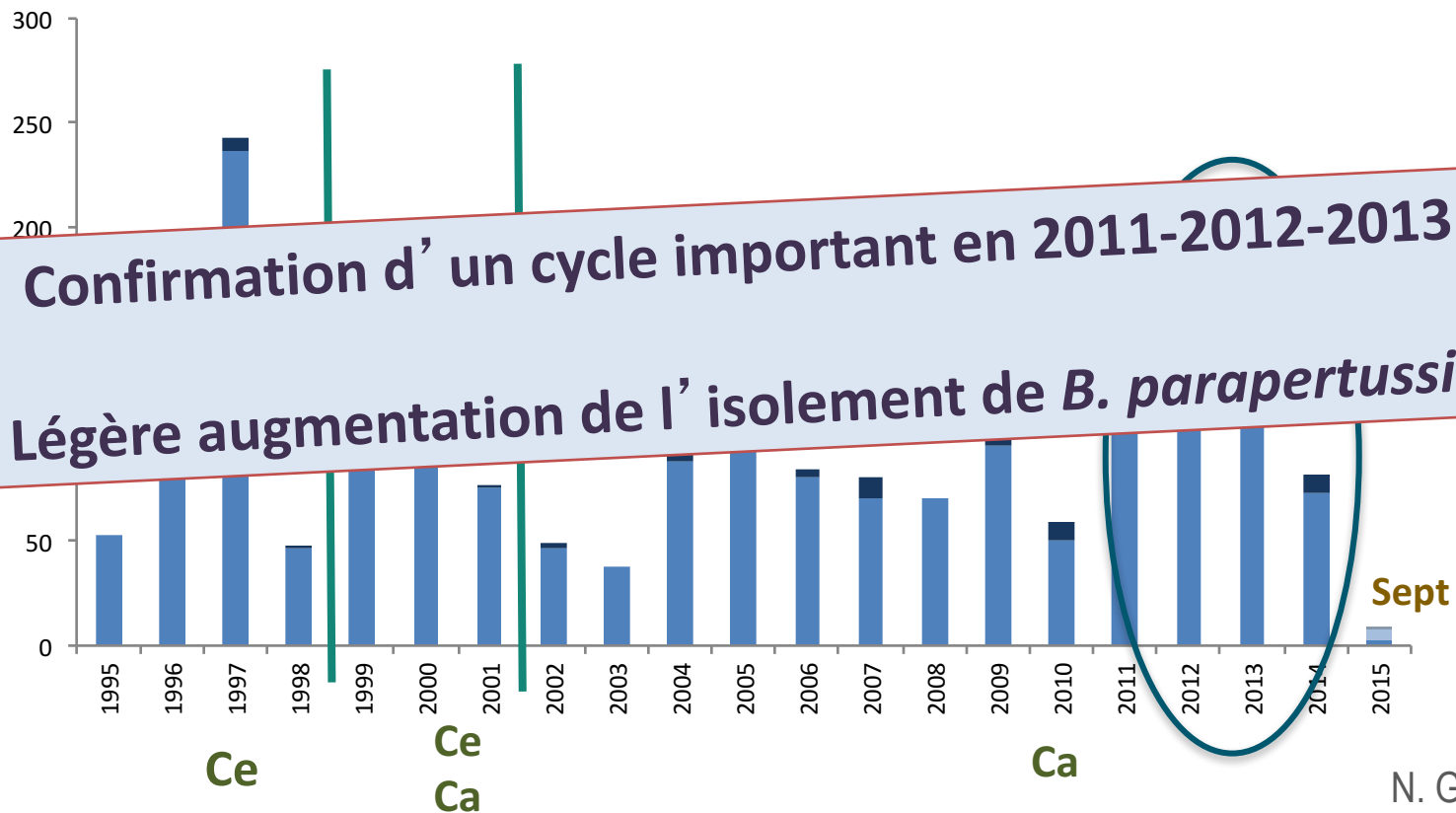
Overall incidence of laboratory reported pertussis over time



Source: Swedish Institute for Communicable Disease Control (Smittskyddsinstitutet). Article number: 2011-18-1. Case reports from general practitioners until mid 1980:s and according to the communicable disease act from 1997, lab-reports from 1980

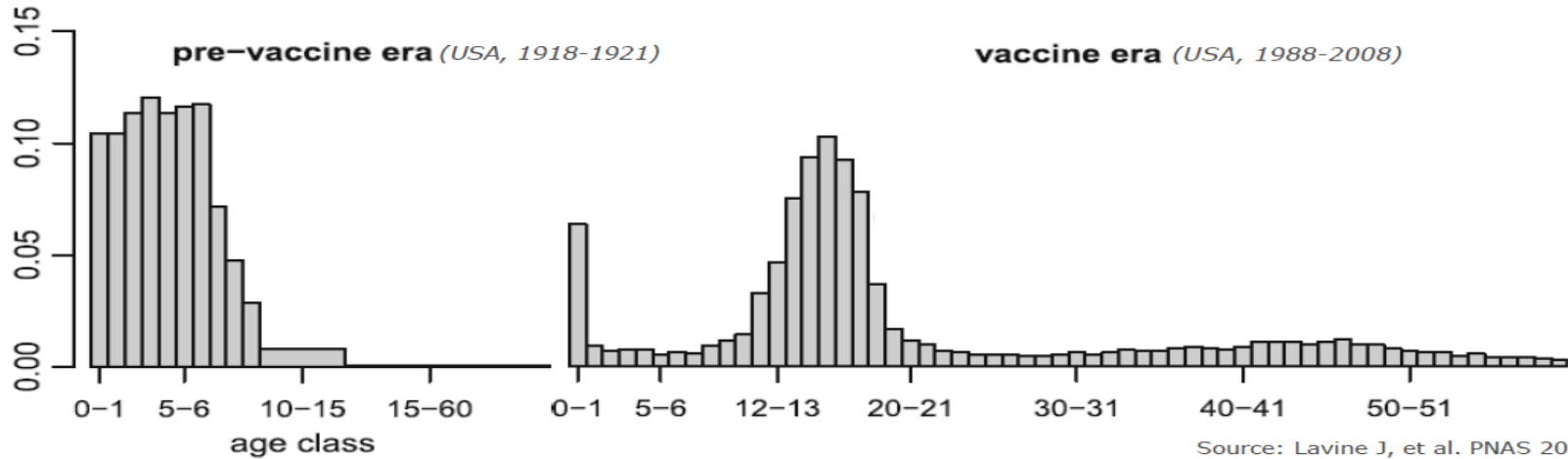
Surveillance RENACOQ :

données microbiologiques 1996-2015



Epidémiologie: les vaccins acellulaires marchent USA

... mais modifient l'épidémiologie !

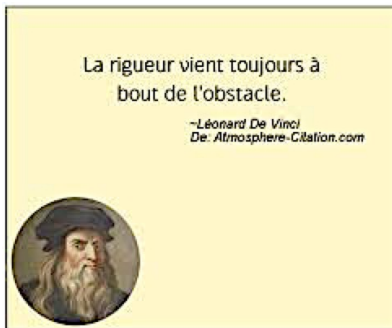


- Incidence élevée +++ entre 0 et 8 ans

- Incidence diminuée +++ entre 6 mois (≥ 3 doses de vaccin) et 10 ans
- Mais incidence augmentée +++ chez les adolescents
- Et incidence maintenue basse chez les adultes

Pourquoi cette augmentation d'incidence ?

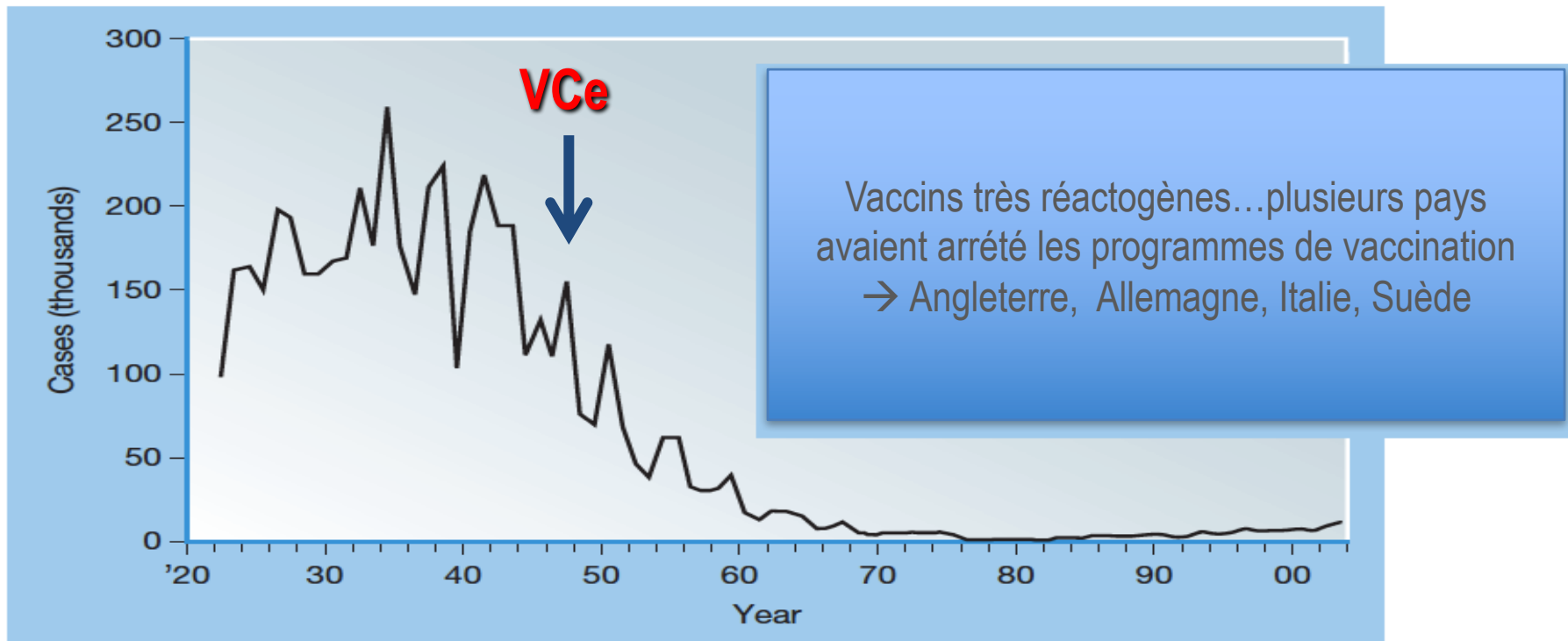
- Amélioration des techniques diagnostiques, PCR « actuelles »
 - >> Spécifiques que les sérologies
 - >> Sensibles que la culture
 - > Sensibles que les premières PCR
 - Mais détecte aussi *B. holmesii* et *B. parapertussis*
- Variations antigéniques des souches (sous la pression des vaccins ?)
 - Pertactin déficient
 - PTX P3 allèle
- Limites des vaccins acellulaires ?



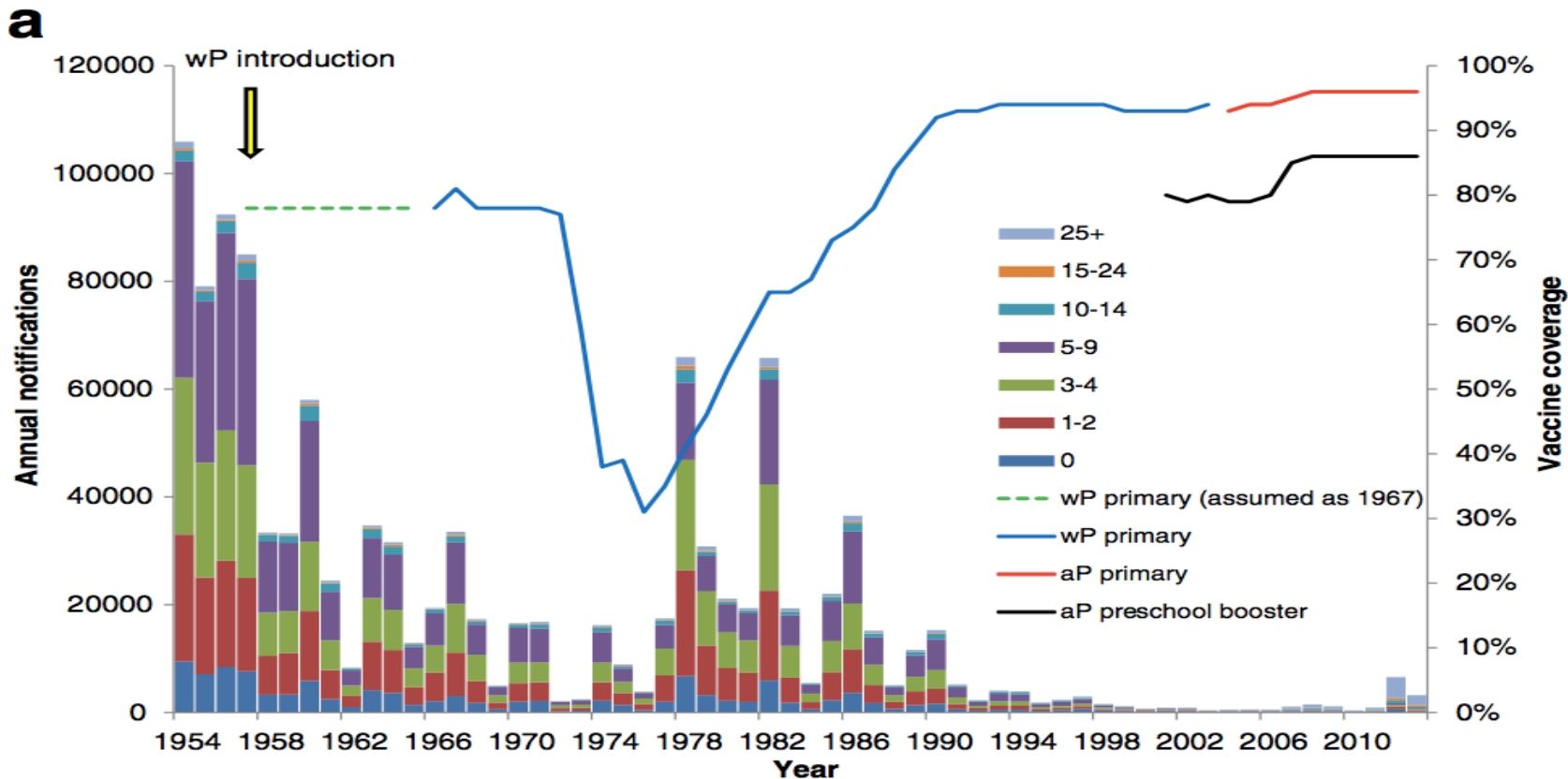
Les VCe étaient efficaces

Cas de coqueluche déclarés
aux Etats-Unis (source CDC)

Primo-vaccination : 2-3-4 mois
Rappels : 16-18 mois



Coqueluche au Royaume-Uni : incidence, vaccins et couverture vaccinale



Choi et al. BMC Medicine 2016 ; 14:121

Les VCa ont remplacé les VCe

- VCe difficile à produire de façon reproductible
 - Tolérance VCe mal adaptée aux rappels tardifs
- 
- VCa mieux tolérés chez le nourrisson
 - Nécessité de rappels tardifs (6 ans, 11 ans, 25 ans, autour de la grossesse)

Pression de l'industrie → coût plus élevé des Vca ?

Les VCa sont moins réactogènes que les VCe

Primo-vaccination	Vaccins germes entiers N = 371	Vaccins acellulaires N = 1 818
Rougeur	16.4 %	3.3 %
Induration	22.4 %	4.2 %
Douleur modérée	25.9 %	6.5 %
Douleur importante	14.3 %	0.4 %
Fièvre < 38°4	44.5 %	20.8 %
Fièvre 38°5 à 38°9	12.4 %	2.5 %
Fièvre > 39°	3.5 %	0.9 %

Depuis l'obtention de leur AMM il était connu et accepté que les VCa étaient moins efficaces que les meilleurs VCe en PV

Années 90

- Grandes études cliniques comparatives
- Critères diagnostiques :
 - Toux > 3 semaines
 - Culture +
- Durée de surveillance :
1 à 2 ans

Göteborg	3-5-12	DTCa1	Amvax	71%
Stockholm	2-4-6	DTCa2	SKB	59 %
		DTCa5	Connaught	85 %
		DTCe	Connaught	48 %
Italie	2-4-6	DTCa3	C/B	84 %
		DTCa3	SKB	84 %
		DTCe	Connaught	36 %
Erlangen		DTCa4	Lederle	81,5 %
		DTCe	Lederle	90,8 %
Sénégal		DTCa2	PMSV	86 %
		DTCe	PMSV	96 %

Durée de protection des VCa

- VCa introduits en 1995 (schéma à 4 doses : 3+1).
- Épidémie de coqueluche en 2005 dans les écoles en Allemagne de l'Est.
- Taux d'attaque et risque relatif selon le délai après la dernière vaccination.

Délai	Exposés	N cas	TA %	RR [95%IC]
≤ 5 ans	54	1	1.9	0.08 [0.01-0.71]
6 ans	48	3	6.3	0.27 [0.06-1.19]
7 ans	95	14	14.7	0.64 [0.21-1.93]
8 ans	79	15	19.0	0.82 [0.28-2.45]
9 ans	50	16	32.0	1.39 [0.47-4.05]
10 ans	17	3	17.6	0.0.76 [0.18-3.19]
≥ 10 ans	13	3	23.1	Référence

La vaccination anticoquelucheuse en difficulté.

C'est la faute au Vca ?

- son **efficacité est moins importante** qu'attendue
 - sa durée de protection **plus courte**
 - pas (peu) d'effet de groupe (pas ou peu d'impact sur le portage)
- + les ruptures d'approvisionnement**

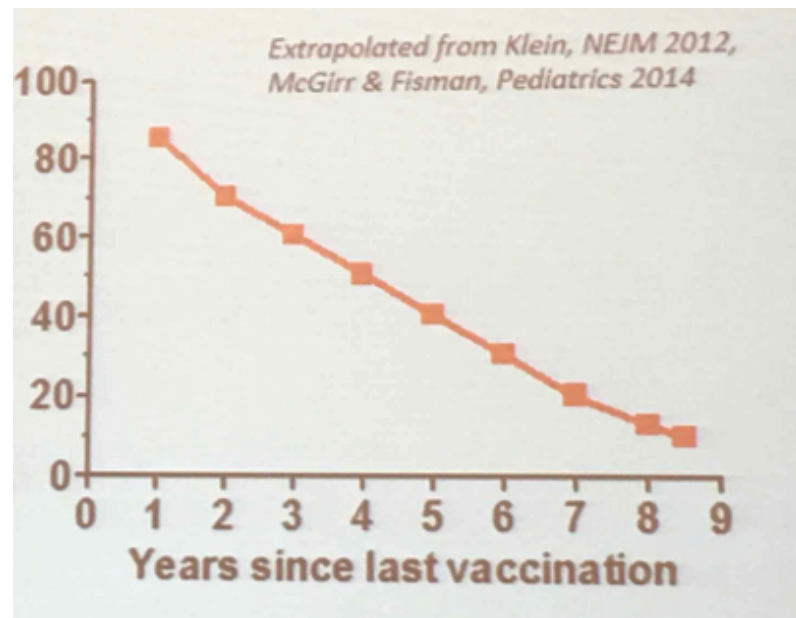


Epidémies

- Dans de nb pays
- Pas encore tous...

Durée de protection

- Varie en fonction de la primo-vaccination.
- Plus courte (très courte) si primo-vaccination par Vca.
- Age à la survenue de la coqueluche en fonction de la primo-vaccination.



Bonnes nouvelles

pour l'objectif essentiel des programmes de vaccination : *La prévention des formes graves du petit nourrisson*

- Confirmation de l'excellente efficacité dans la prévention des formes graves du nourrisson
- Grande efficacité de la vaccination de la femme enceinte pour la prévention des formes graves du petit nourrisson, trop jeune pour être vacciné, avec la possibilité d'administration précoce dès le début du deuxième trimestre
 - Meilleure couverture vaccinale pendant la grossesse
 - Possibilité de protection des « vieux » prématurés

Protection du nourrisson : Vacciner tôt

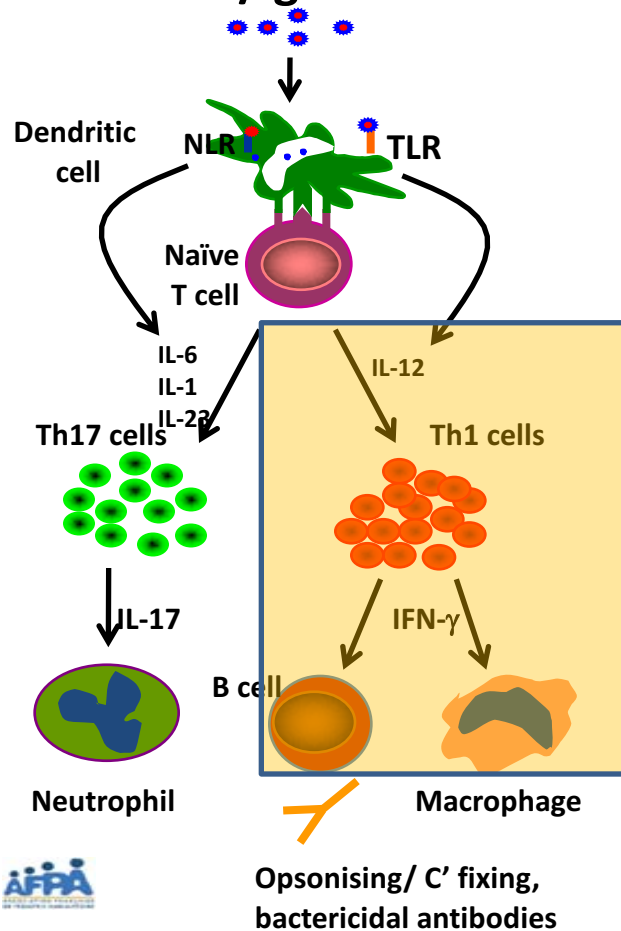
Country/ Vaccine	Single dose	Two doses
Australia (aP) Quinn et al (2014)	VE hospitalization: 55% (95%CI: 43-65%)	VE hospitalization: 83% (95%CI: 70-90%)
England (aP or wP) Campbell et al (2012)	VE against infant pertussis disease: 62% (95%CI: 53-69%)	VE against infant pertussis disease: 85% (95%CI: 77-91%)
France (wP) Briand et al (2007)	VE against infant pertussis disease: 58%	VE against infant pertussis disease: 87%
Germany (aP) Juretzko et al (2002)	VE hospitalization: 68.0% (95%CI: 45.6-81.1)	VE hospitalization: 91.8% (95%CI: 84.7-95.7)
USA (wP or aP) Unpublished data	VE against pertussis disease in ages 6-23mo: 50.5% (95% CI: -71.1-86.3)	VE against pertussis disease in ages 6-23mo: 80.1% (95% CI: 41.3-93.2)

Protection du nourrisson : Vacciner tôt

Country/ Vaccine	Single dose	Two doses
Australia (aP) Quinn et al (2005)	Diminuer l'âge de 8 à 6 semaines - Nb de cas : 8% - Nb Hospitalisations : 9%	
England (aP or wP) Campbell et al (2012)		
France (wP) Briand et al (2005)	VE against infant pertussis disease:	VE against infant pertussis disease:
Germany (aP) Juretzko et al (2005)	Reco OMS - D1 dès 6 semaines - 3 doses avant 12 mois	
USA (wP or aP) Unpublished data		

Foxwell AR, PIDJ 2011

Infection / germes entiers



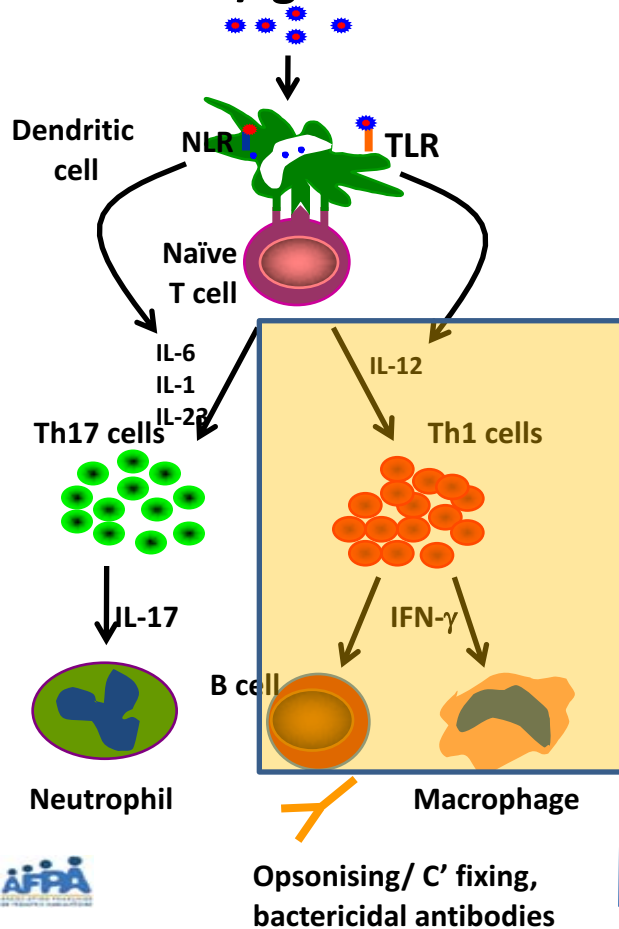
Vaccins entiers:

- Très inflammatoires
↔ moins bien tolérés
- Réponses anticorps faibles mais bonne activité opsonisante ou bactericide

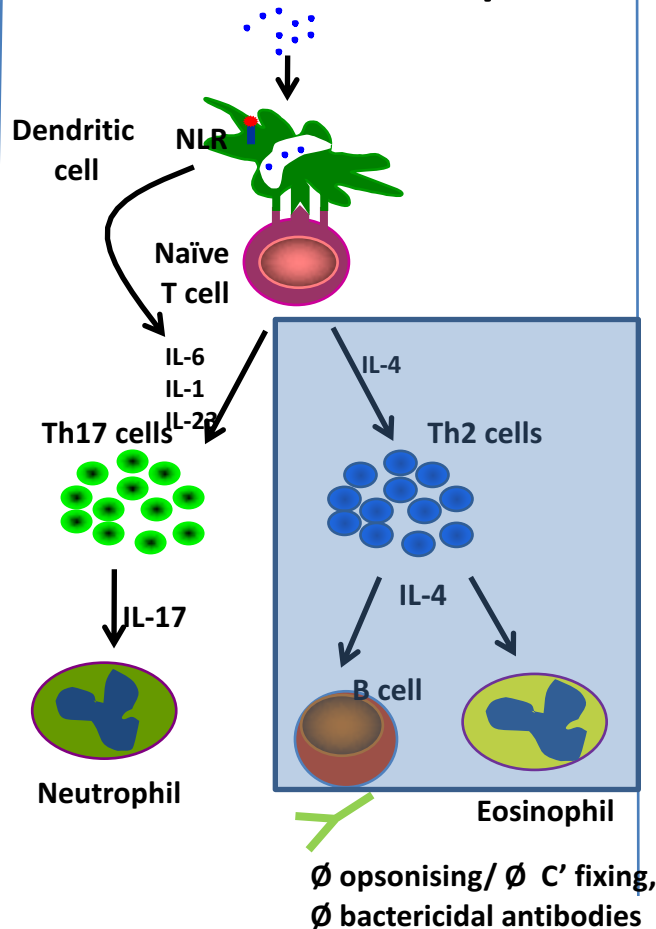
↔ ↓ colonisation des muqueuses
↔ ↓ transmission !

Vaccins contre la coqueluche

Infection / germes entiers



Vaccins acellulaires / alum



Vaccins acellulaires:

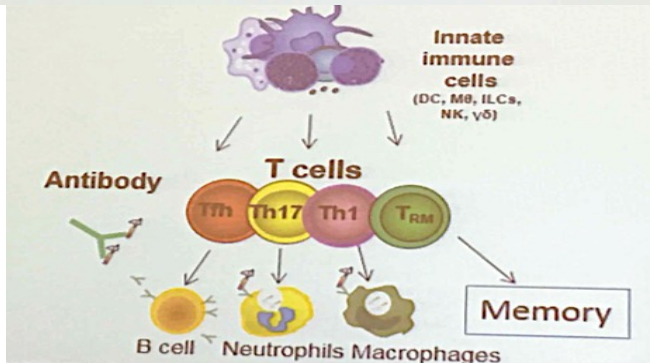
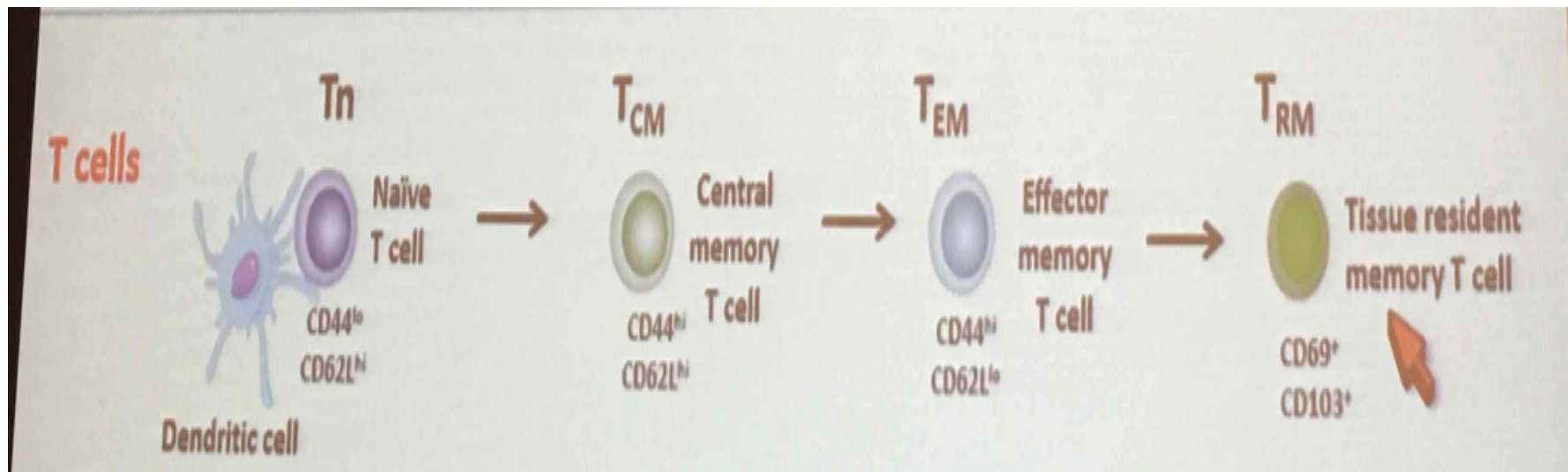
- Moins inflammatoires $\leftrightarrow$ bien mieux tolérés

- Réponses anticorps plus fortes mais limitées aux antigènes vaccinaux et sans activité opsonisante ou bactericide

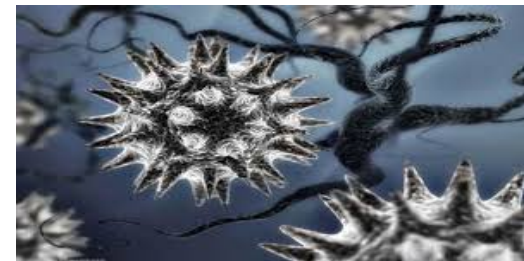
$\leftrightarrow$ $\emptyset$ $\downarrow$ colonisation des muqueuses

$\leftrightarrow$ moins d'impact sur la transmission

Immunité naturelle contre la coqueluche



Comparaison des ≠ Vaccins

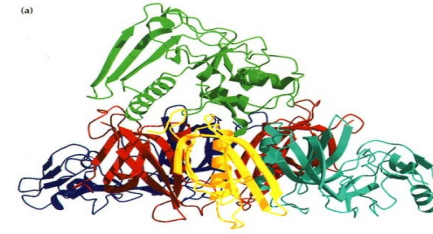


Vaccins	Efficacité chez l'enfant	Efficacité chez la souris	IgG (ELISA)	TH2	TH17	TH1	Ac opsonisant	Cellules B mémoire	Cellules T mémoires Cellules TRM
VCe	90-95%	élevée	++	-	++	+++	+++	+++	++/+++
VCa	70-85%	moyenne	+++	+++	+	-	-	+	-/-
Nouveaux Vaccins	?	élevée	+++	-	+++	+++	+++	?	++

Antigènes vaccinaux

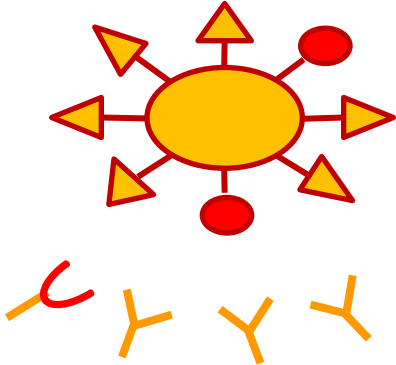
Toxine pertussique (PT)

- Contribue à la toxicité ↔ doit être détournée

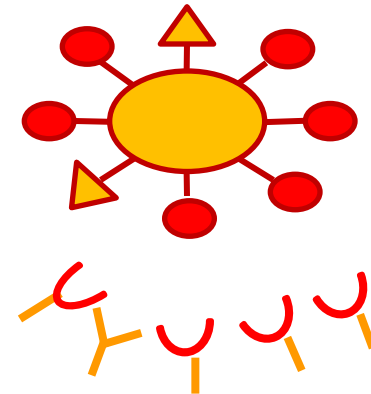


- mais la détournement chimique altère ses épitopes (neutralisants)

PT naturelle



PT vaccinale

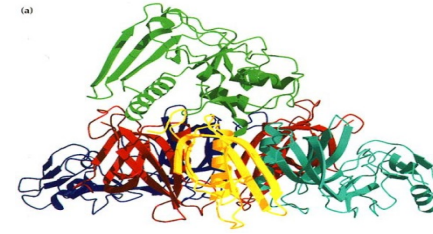


▶ Épitopes neutralisants

Antigènes vaccinaux

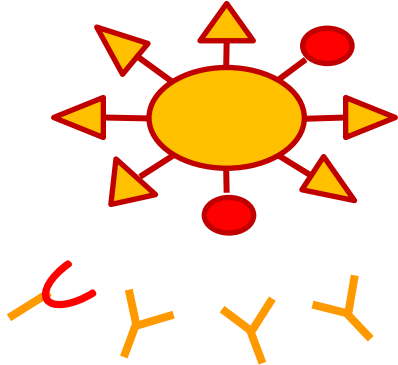
Toxine pertussique (PT)

- Contribue à la toxicité ↔ doit être détoxifiée

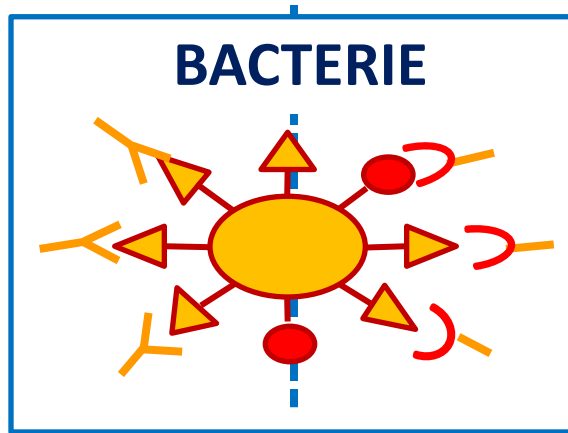


- mais la détoxification chimique altère ses épitopes (neutralisants)

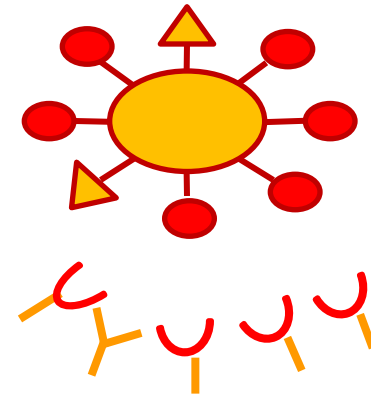
PT naturelle



BACTERIE



PT vaccinale

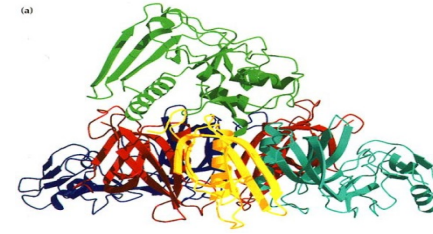


- Peu d'activité neutralisante des vaccins acellulaires...

Antigènes vaccinaux

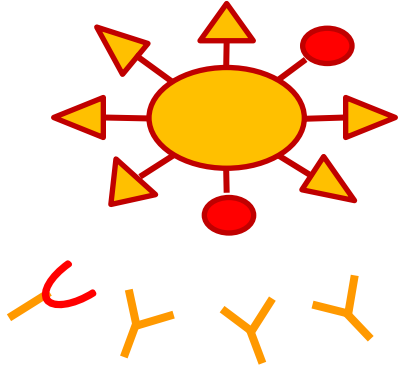
Toxine pertussique (PT)

- Contribue à la toxicité $\leftrightarrow$ doit être détournée

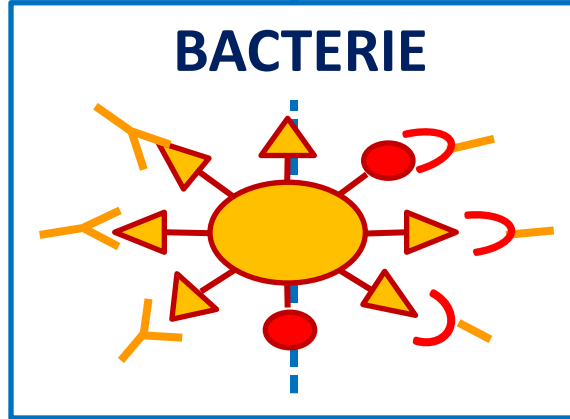


- mais la détournement chimique altère ses épitopes (neutralisants)

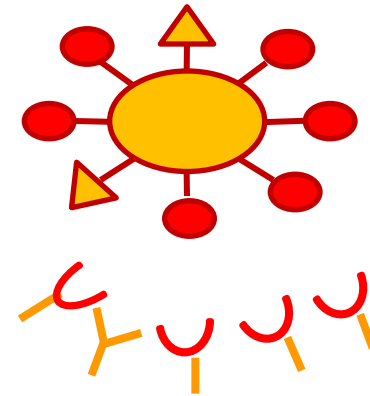
PT naturelle



BACTERIE



PT vaccinale



- Rappels successifs $\leftrightarrow$ $\uparrow$ lymphocytes B anti-PT “vaccinale” $\leftrightarrow$ $\downarrow$ lymphocytes B anti-PT “naturelle” (“péché originel”)

A retenir (1)

- L'immunité finale anti coquelucheuse dépend beaucoup de la **primo-immunisation** (proposition par certains que la première dose soit réalisée avec un VCe)
- Se posent de nombreuses questions :
 - Intérêt des rappels ?
 - Intérêt du cocooning ?
 - Se recentrer sur l'objectif principal : la prévention des coqueluches graves

A retenir

Prévention des coqueluches graves

- Vaccination précoce : 8 semaines (6 ?)
- Vaccination de la femme enceinte pour prévenir les coqueluches précoces
- Nouveaux vaccins
 - Vaccins adjuvantés
 - Vaccins « cutanés »
 - Vaccins avec PT génétiquement détoxifiée