

18^e
Journée
de pathologie
infectieuse
pédiatrique
ambulatoire



Ne craquez pas pour la Coq.!

Marie Alette
Dommergues

François
Vié le Sage

Avec la participation de
Marcel Pagnol

La Coqueluche:

Y a pas photo: c'est contagieux !

Tableau V
 R_o des maladies infectieuses les plus fréquentes

	R_o	Pourcentage de population à vacciner
<input type="checkbox"/> rougeole	15-17	93-95
<input type="checkbox"/> coqueluche	15-17	93-95
<input type="checkbox"/> varicelle	10-12	90-92
<input type="checkbox"/> oreillons	10-12	90-92
<input type="checkbox"/> rubéole	7-8	87
<input type="checkbox"/> diphtérie	5-6	83
<input type="checkbox"/> polio	5-6	83
<input type="checkbox"/> variole	4-7	75 à 87
<input type="checkbox"/> influenzae	2-20	50-95
<input type="checkbox"/> SARS	2	50

Ça tousse !

Septembre 2014, Hannah 7 semaines, non vaccinée:

- Toux quinteuse apparue depuis 4 jours, s'accroissant, émétisante
- Appétit conservé
- Rose, pas de détresse respiratoire, ne siffle pas
- Parents vaccinés dès la sortie de maternité
- Pas de frère ou sœur
- Pas de contact avec malades ces derniers jours

Pensez vous que cette enfant puisse avoir une coqueluche ?

 Oui





 Non

 Vous ne répondez pas aux questions

Hannah a la coqueluche

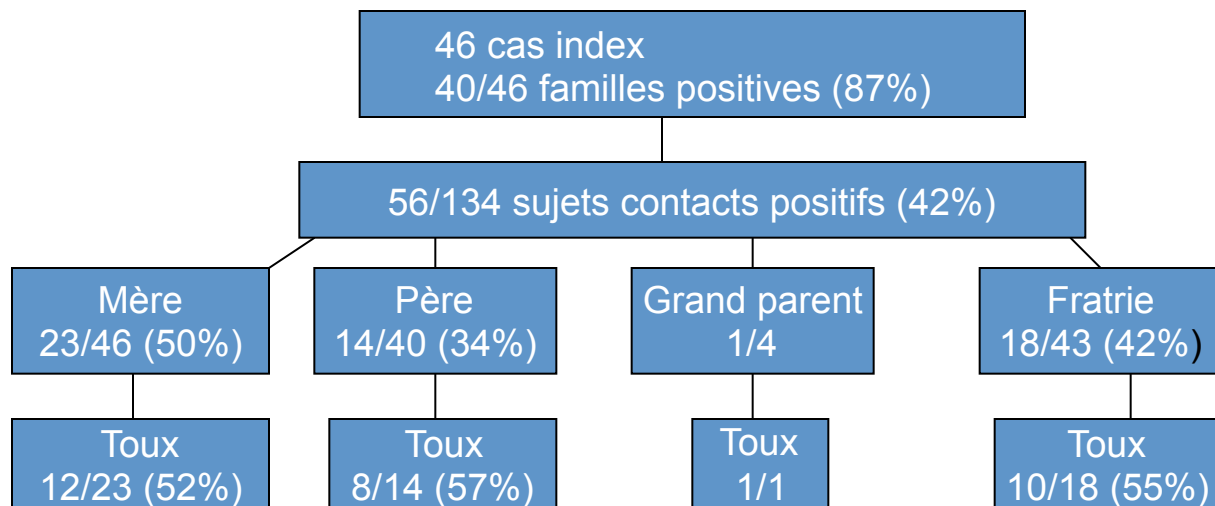
- La PCR coquelucheuse est positive ...
- Alors que personne ne tousse dans l'entourage!
- Et que les parents ont tous deux ont été vaccinés pendant leur séjour à la maternité !

A votre avis, qui est le contaminateur ?

-  Un des parents (vaccinés depuis 7 semaines)
-  Un autre membre de la famille non vacciné
-  Un autre enfant ou un adulte rencontré à l'extérieur du domicile
-  C'est une erreur, il s'agit d'un faux positif de la PCR

Le contaminateur: pas toujours symptomatique !

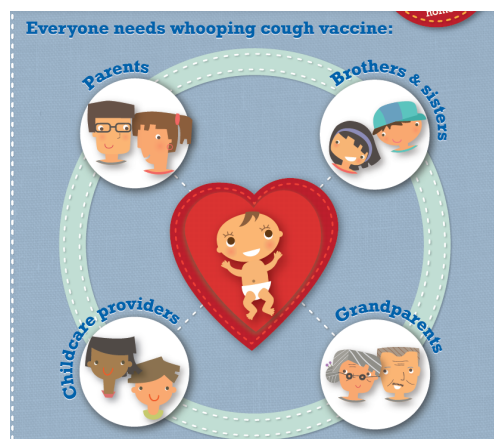
- Etude prospective: exploration famille du cas index



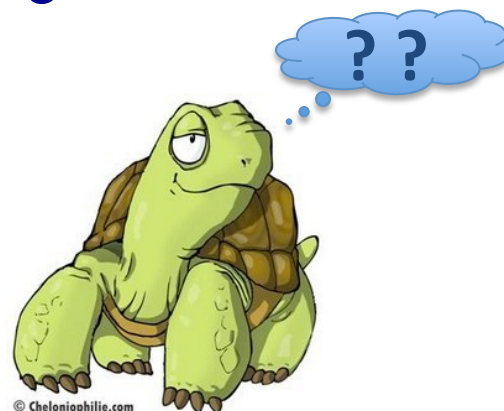
- Toux
 - typique de coqueluche chez 1 seul parent
 - banale > 5 j chez 54% des parents
 - absente ou mineure chez 43% des parents

Alors ça sert à quoi le Cocooning ?

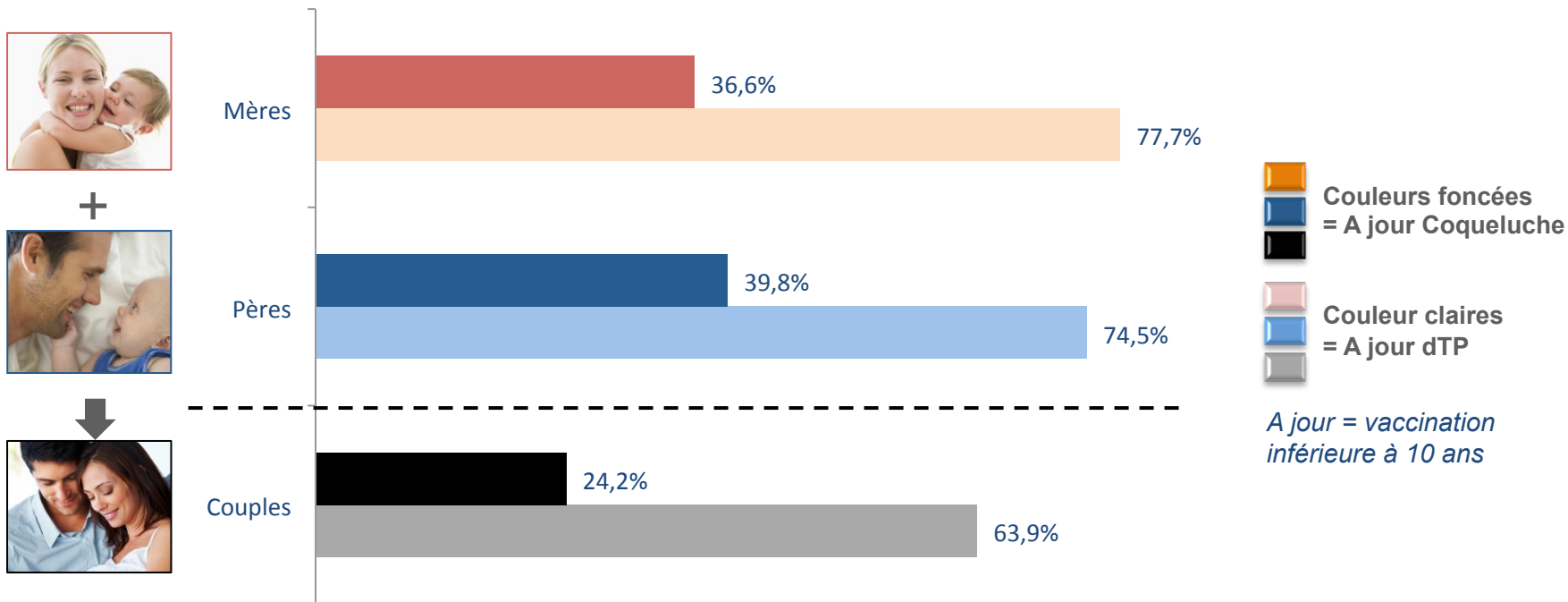
Malgré des recommandations qui datent de 10 ans...



la couverture vaccinale peine à augmenter en France



Coqueluche: une couverture vaccinale loin de l'objectif fixé à 90% chez les jeunes mères (HCSP)



Relevé du carnet de santé

Base : 300 mères d'enfants de 0-12 mois, dont 200 ayant également renvoyé celui de leur conjoint

Cocooning efficace?

Etude cas-contrôles en Australie

→ Analyse cas de coqueluche confirmée chez <4 mois en 2009-2011 (Parents immunisés = vaccinés > 4 semaines avt 1^{er} symptôme chez l'enfant)

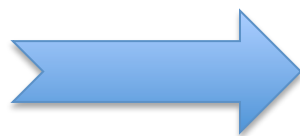
- Mère vaccinée = 22% chez cas vs 32% chez contrôles
- Père vacciné = 20% chez cas vs 31% chez contrôles

→ Efficacité vaccination des 2 parents sur prévention coq avt l'âge de 4 mois = **51% (95%CI: 10-73%)**

Enfin le vaccin protège qui et contre quoi ??

- Revue des essais randomisés (efficacité à court terme des vaccins coquelucheux après primovaccination):
 - Le vaccin acellulaire (aP) prévient contre la maladie symptomatique
 - Un peu moins efficace que le meilleur des vaccins entiers (wP)
 - Vaccins à 1,2,3, ou 5 composants aussi efficaces
 - Pas de resurgence au Danemark malgré l'utilisation d'un vaccin monovalent
 - Classiquement pas de relation directe entre immunogénicité et efficacité

XIXème: Coqueluche



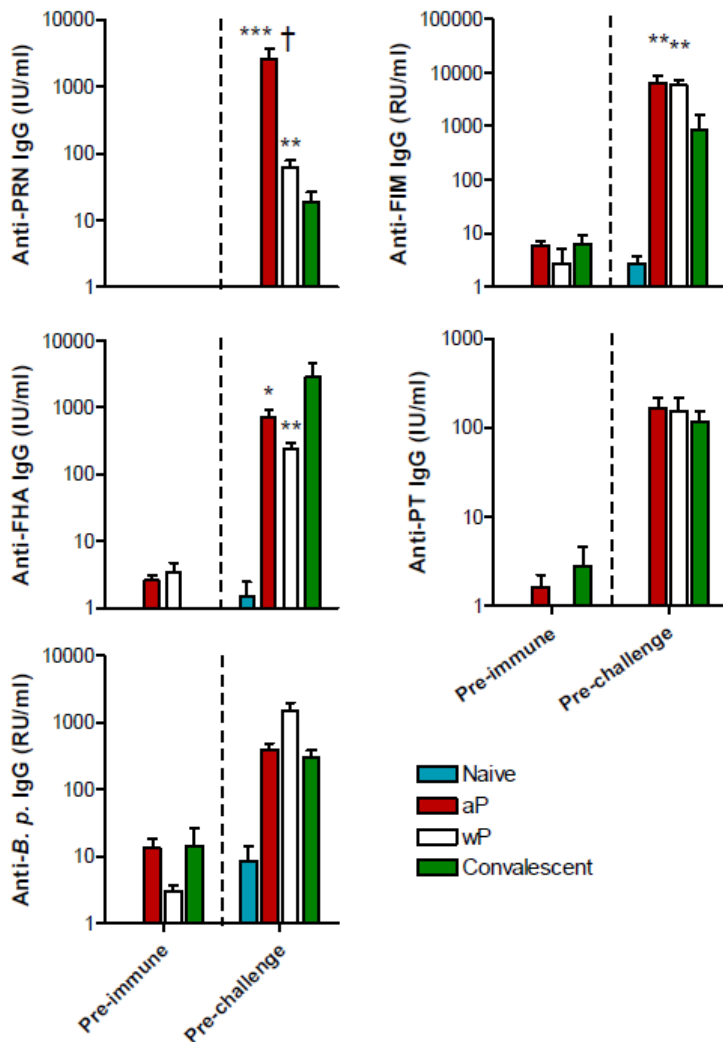
XXIème: Babooneluche



Baboon Study

COQUELUCHE: MODELES ANIMAUX

Animal Model (Baboon Study)



réponse Ac solide

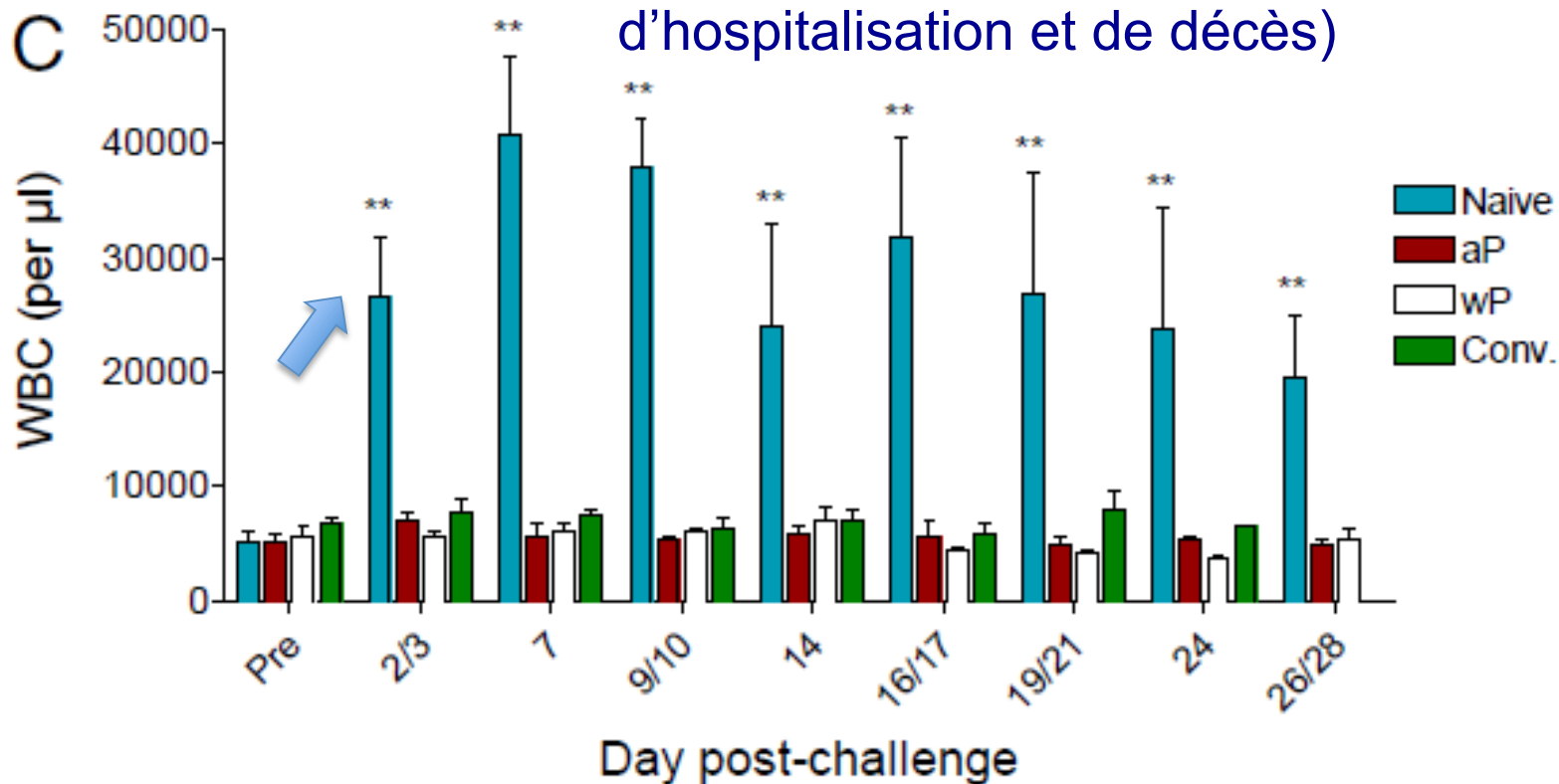
Infection antérieure,
Vaccinés à âge de 2,4 et 6 mois:
(wP et aP)

Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ.
Acellular pertussis vaccines protect against
disease but fail to prevent infection and
transmission in a nonhuman primate model.
Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(2):
787-92

Animal Model (Baboon Study)

Protection contre la maladie:

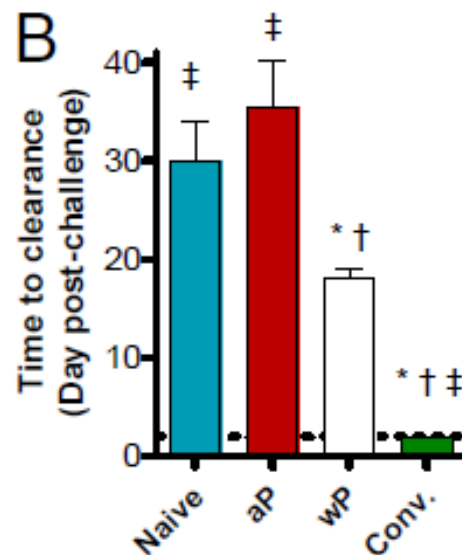
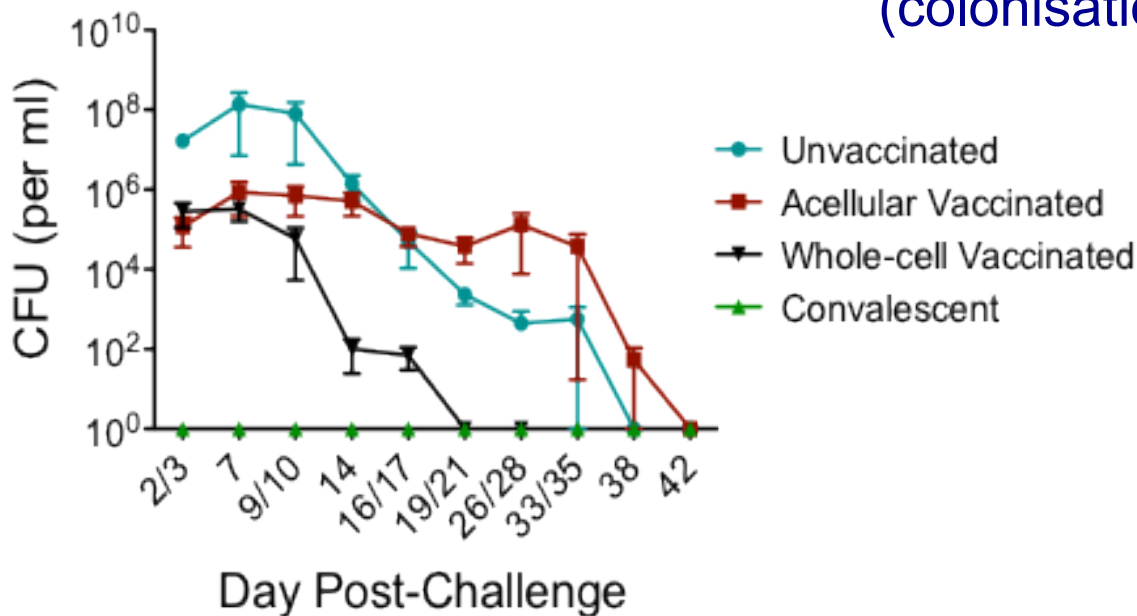
Marqueur = leucocytose (corrélée au % d'hospitalisation et de décès)



Jason M Warfel and Tod J Merk. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines Expert Rev. Vaccines 13(10), 1241–1252 (2014)

Animal Model (Baboon Study)

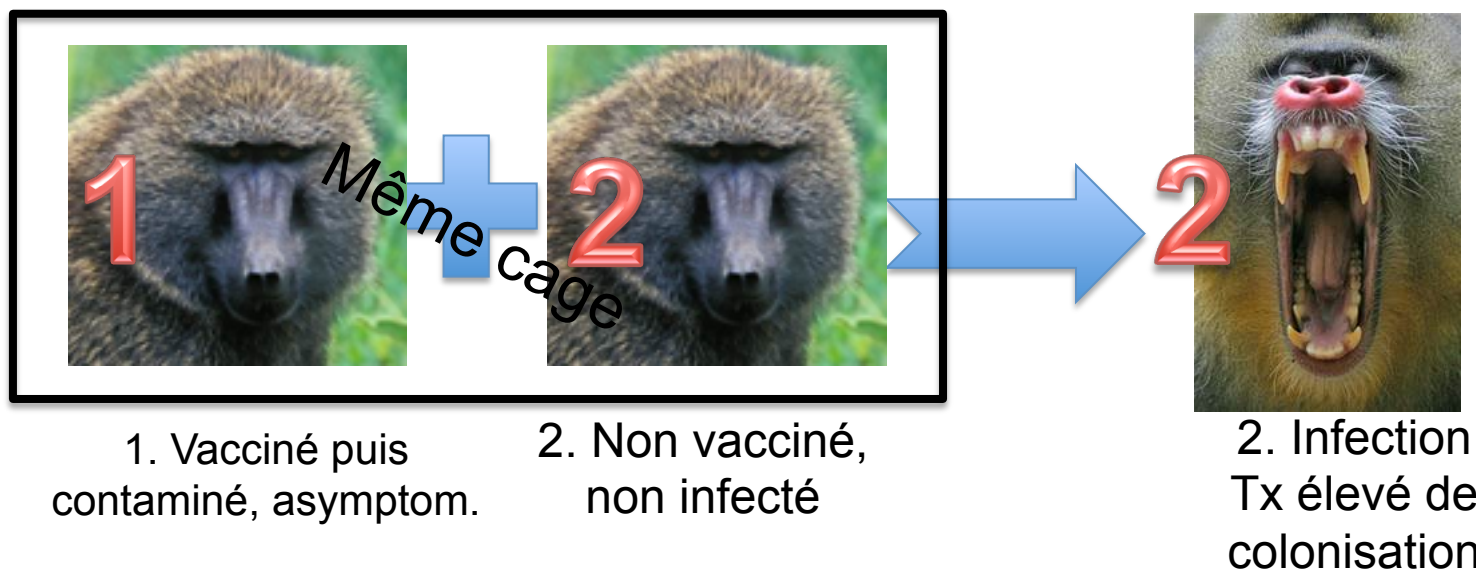
- **aP** ne protège pas contre l'infection:
(colonisation à bordetella)



Jason M Warfel and Tod J Merk. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines Expert Rev. Vaccines 13(10), 1241–1252 (2014)

Animal Model (Baboon Study)

- Vaccinés:
 - **aP** ne prévient pas la transmission
 - peuvent être infectés asymptomatiques
 - Reservoir ? Un baboin vacciné peut transmettre la coqueluche même s'il n'est pas symptomatique



Jason M Warfel and Tod J Merk. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines Expert Rev. Vaccines 13(10), 1241–1252 (2014)

Animal Model (Baboon Study)

- Conclusions
 - wP, aP: bonne réponse Ac, protection contre la maladie symptomatique et diminution de la sévérité
 - wP entraîne une certaine immunité
 - Moins que l'infection naturelle
 - Il induit une mémoire Th1 et Th17
 - aP ne prévient ni l'infection ni la transmission
 - Réponse Th2 supérieure mais réponses Th1 et Th17 plus faibles
 - Le manque d'induction de l'immunité muqueuse a probablement un rôle dans la réapparition de coqueluche

Warfel JM, Beren J, Kelly VK, Lee G, Merkel TJ. Nonhuman primate model of pertussis. *Infect Immun* 2012;80(4):1530-1536.

Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111(2):787-792.

Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis* 2014.

Vaccination de la femme enceinte ?

Concept:

- Protéger la future maman et donc protéger l'entourage proche du nouveau-né (=cocooning)
- Protéger directement le nouveau-né et jeune nourrisson par les anticorps maternels transmis



Vaccination dtPcoq pdt la grossesse Oct 2012 aux USA

Pregnant women need to get a **Tdap** shot

I got my whooping cough vaccine and will encourage everyone caring for my baby to get a shot, too!

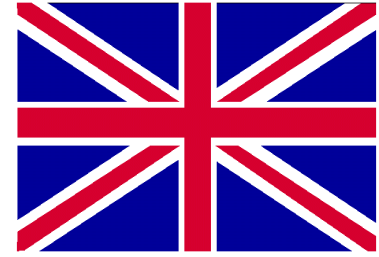
This vaccine helps protect you from whooping cough and passes some protection to your baby.

ACIP 2012. MMWR 2013;62:131-5

Whooping cough and pregnancy

Help protect your baby

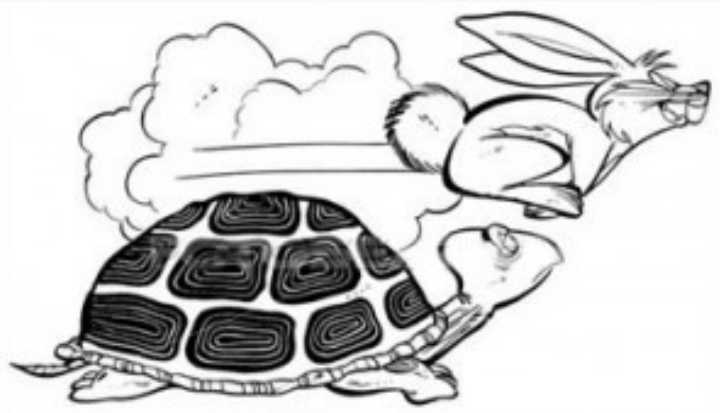
There is a lot of whooping cough around at the moment and babies who are too young to start their vaccinations are at greatest risk. Expectant mothers can help protect their babies by getting vaccinated against whooping cough from week 28 of their pregnancy.



- Reco: octobre 2012
- 28-38 SA

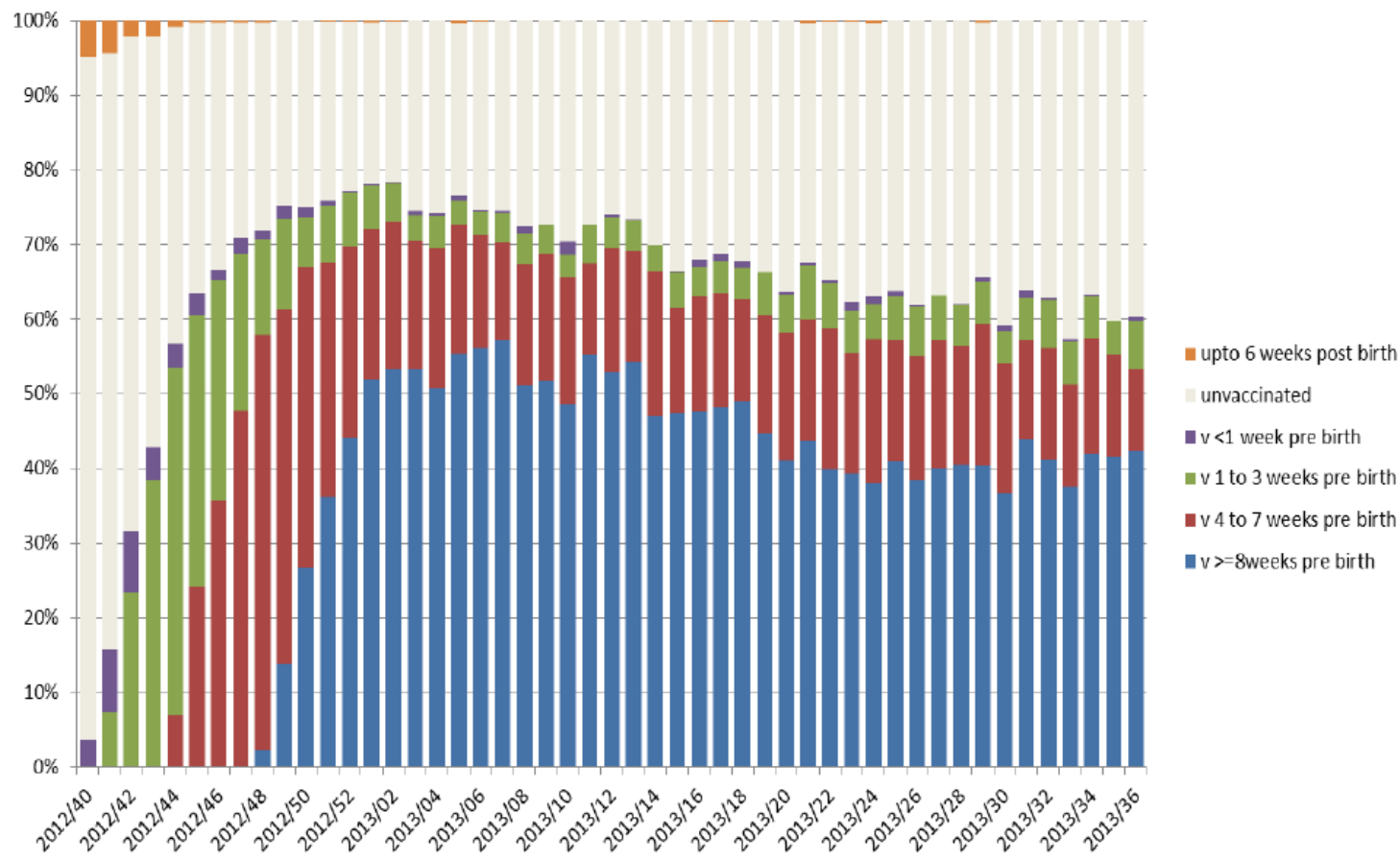


Don't take the risk. Act now to protect your baby from whooping cough from birth. Contact your GP or midwife to get the vaccination.

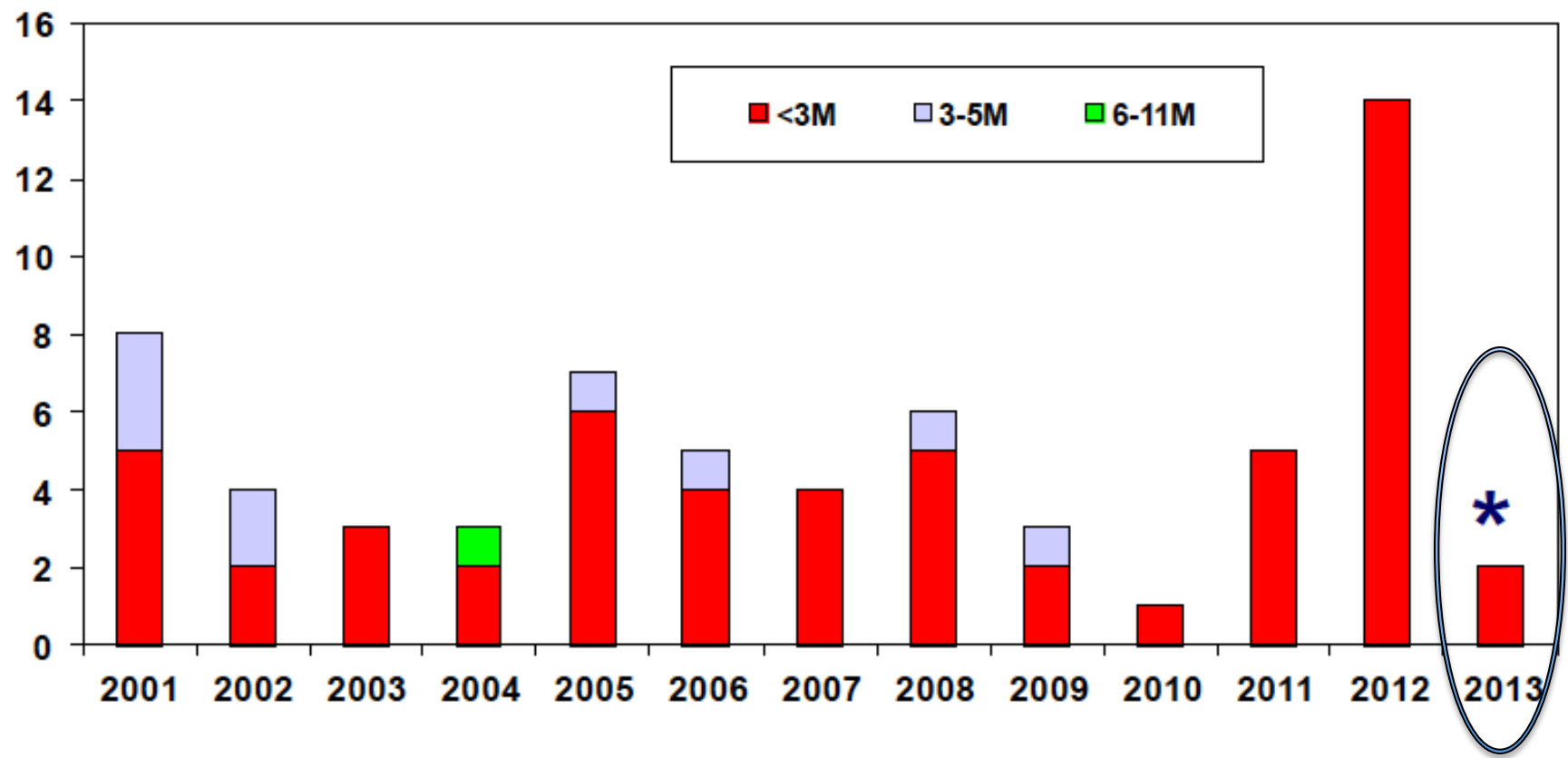


CV coqueluche chez femmes enceintes en Angleterre

Data from the Clinical Practice Research Datalink which covers 12.5 million UK patients



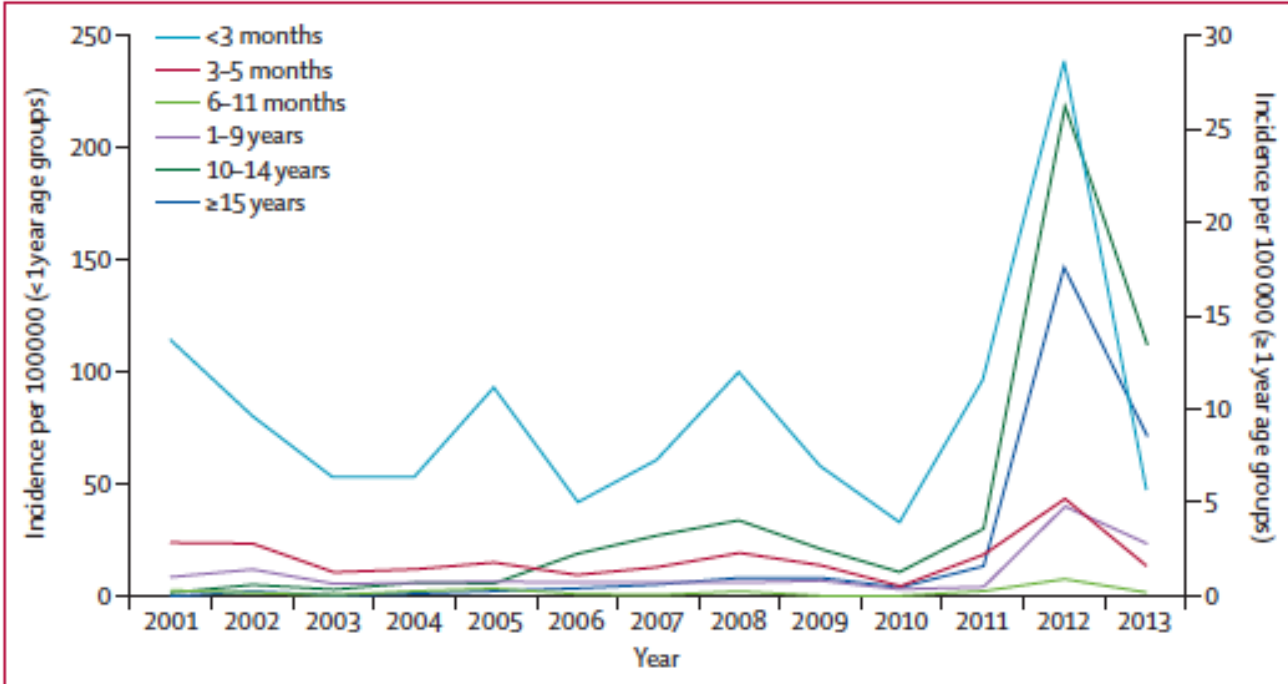
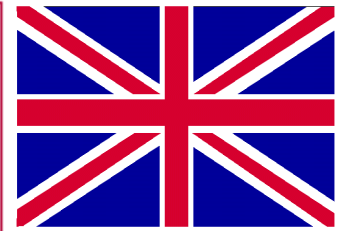
Décès par coqueluche chez le NRS en Angleterre



Sources: lab confirmed cases, certified deaths, Hospital episode statistics, GP registration details

* Both with unvaccinated mothers





	Percentage of cases vaccinated	Average matched coverage*†	Vaccine effectiveness‡
Infants <3 months of age			
Vaccination at least 7 days before birth	15% (12/82)§	62%	91% (84 to 95)
Vaccination at least 7 days before birth with coverage reduced by a relative 20%	15% (12/82)§	49%	84% (71 to 93)
Infants <3 months of age by timing of maternal immunisation			
Vaccination at least 28 days before birth	14% (10/69)¶	63%	91% (83 to 95)
Vaccination 7-27 days before birth	3% (2/72)	19%	91% (70 to 96)
Vaccination 0-6 days before or 1-13 days after birth	3% (2/68)**	5%	38% (-95 to 80)
Infants <2 months of age			
Vaccination at least 7 days before birth	15% (11/71)	61%	90% (82 to 95)
Vaccination at least 7 days before birth with coverage reduced by a relative 20%	15% (11/71)	49%	82% (67 to 90)

Stratégies pour prévenir la mortalité infantile par coqueluche

- **Début précoce** de la vaccination: dès 6-8 semaines
++++
- Immunisation néonatale ?
 - Données efficacité et tolérance limitées

- **Cocooning ++**

- Timing crucial

Pas d'étude démontrant l'impact de la stratégie du cocooning sur l'incidence, la morbidité et la létalité de la coqueluche du petit nourrisson

- Nécessité forte couverture vaccinale / coût

L'implication des maternités est un élément capital pour l'application des recommandations

Stratégies pour prévenir la mortalité infantile par coqueluche

- Immunisation maternelle ?
 - Impact sur mortalité infantile (effet direct et indirect?)
 - Coût efficacité > cocooning
 - À associer au cocooning

Conclusion

- Vaccination coqueluche: très efficace pour réduire la maladie
- wP et aP tous deux efficaces pour réduire la mortalité infantile
- Pas de preuve d'une résurgence mondiale
 - L'évolution cyclique de la coqueluche est connue de longue date
- Prévention de la maladie par aP:
 - Efficacité initiale plus faible et diminution plus rapide de l'immunité. Portage muqueux non diminué.
 - La modélisation et les données sur le Babouin évoquent l'hypothèse que la transition entre wP et aP soit associée à une résurgence locale de la maladie

Back-up

Immunogénicité

Manufacturer or Distributor	Vaccine [†]	Geometric Mean Antibody Level (95% CI) Following Immunization at 2, 4, and 6 Months			
		PT	FHA	PRN	FIM
Sanofi Pasteur (Canada)	<i>Tripacel</i>	36 (32–41)	37 (32–42)	114 (93–139)	240 (204–282)
Sanofi Pasteur (Canada)	CLL-3F ₂	38 (33–44)	36 (31–41)	3.4 (3.1–3.6)	230 (183–290)
Sanofi Pasteur (France)	<i>Triavax</i>	68 (60–76)	143 (126–161)	3.3 (3.1–3.6)	1.9 (1.6–2.1)
Sanofi Pasteur (USA)	<i>Tripedia</i>	127 (111–144)	84 (73–95)	3.5 (3.2–3.9)	2.0 (1.7–2.3)
Baxter Laboratories	<i>Certiva</i>	54 (41–71)	1.1 (1.0–1.2)	n/a	n/a
Biocine Sclavo	BSc-1	180 (163–200)	1.2 (1.1–1.4)	3.4 (3.1–3.7)	1.8 (1.7–2.0)
Chiron Vaccines	<i>Acelluvax</i>	99 (87–113)	21 (18–25)	65 (53–79)	1.9 (1.7–2.1)
GlaxoSmithKline	<i>Infanrix</i>	54 (46–64)	103 (88–120)	185 (148–231)	1.9 (1.7–2.2)
Massachusetts Public Health Biologic Labs	SSVI-1	99 (87–111)	1.2 (1.1–1.3)	3.4 (3.1–3.6)	2.1 (1.8–2.4)
Michigan Department of Public Health	Mich-2	66 (59–75)	237 (213–265)	3.2 (3.0–3.4)	2.0 (1.8–2.3)
SmithKline Beecham Biologicals	SKB-2	104 (94–116)	110 (99–122)	3.3 (3.1–3.5)	1.9 (1.7–2.1)
Speywood (Porton) Pharmaceuticals	Por-3F ₂	29 (25–33)	20 (17–23)	3.0 (3.0–3.1)	361 (303–430)
Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics	LPB-3P	39 (32–48)	144 (127–163)	128 (109–150)	19 (13–27)
Wyeth Pharmaceuticals	<i>ACEL-IMUNE</i>	14 (12–17)	49 (45–54)	54 (47–62)	51 (41–63)
Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics	Whole-cell	67 (54–83)	3.0 (2.7–3.4)	63 (54–74)	191 (161–227)

Protection conférée par la vaccination

- **Pas de corrélat sérologique de protection**
- mais les sujets avec des taux élevés d'Ac dirigés contre les Ag pertussiques sont mieux protégés après contage familial

Cherry JD. Vaccine 1998;19:1-6.

Storsaeter J. Vaccine 1998;16:1907-16

Olin P. Clin Infect Dis 2001;15:S288

Efficacité à court terme des vaccins coquelucheux (3 doses sans rappel)

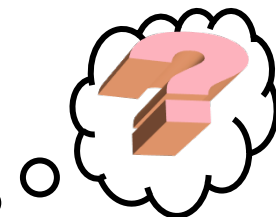
Pays	Vaccins	% d'efficacité (Toux >3 S paroxystique + Biologie +)
Italie 92	Coq Entier (Connaught)	36 (IC95% 14-52)
	Coq acellulaire 3 Ag (GSK)	84 (IC95% 76-89)
Allemagne 91	Coq Entier (Lederlé)	93 (IC95% 83-97)
	Coq acellulaire 4 Ag (Wyeth)	78 (IC95% 60-88)
Senegal 90	Coq Entier (Pasteur)	92 (IC95% 81-97)
	Coq acellulaire 2 Ag(Pasteur)	74 (IC95% 51-86)

Effacité à court terme des vaccins coquelucheux (3 doses sans rappel)

Pays	Vaccins	% d'efficacité (Toux >3 S paroxystique + Biologie +)
Suède 92	Coq Entier Connaught	48 (IC95% 37-58)
	Coq acellulaire 2Ag (GSK)Coq acellulaire 5Ag (Sanofi)	59 (IC95% 51-66) 85 (IC95% 81-89)
Allemagne 92	Coq Entier (Behring, GSK)	98 (IC95% 83-100)
	Coq acellulaire 3 Ag (GSK)	89 (IC95% 77-95)
Allemagne 93	Coq Entier (Behring)	96 (IC95% 71-100)
	Coq acellulaire 2Ag (Pasteur)	93 (IC95% 63-99)

Qui est à l'origine de la contamination?

- Revue de la littérature : 9 études
- Contaminateur
 - Mère: 39% (95%CI 33-45%)
 - Père: 16% (95%CI 12-21%)
 - Grands-parents: 5% (95%CI 2-10%)
 - Fratrie: 16-43%
 - Extra-familial: 4-22%
- Source non identifiée: 32-52%



Et chez l'ado/adulte?

Efficacité d'un rappel Tdap

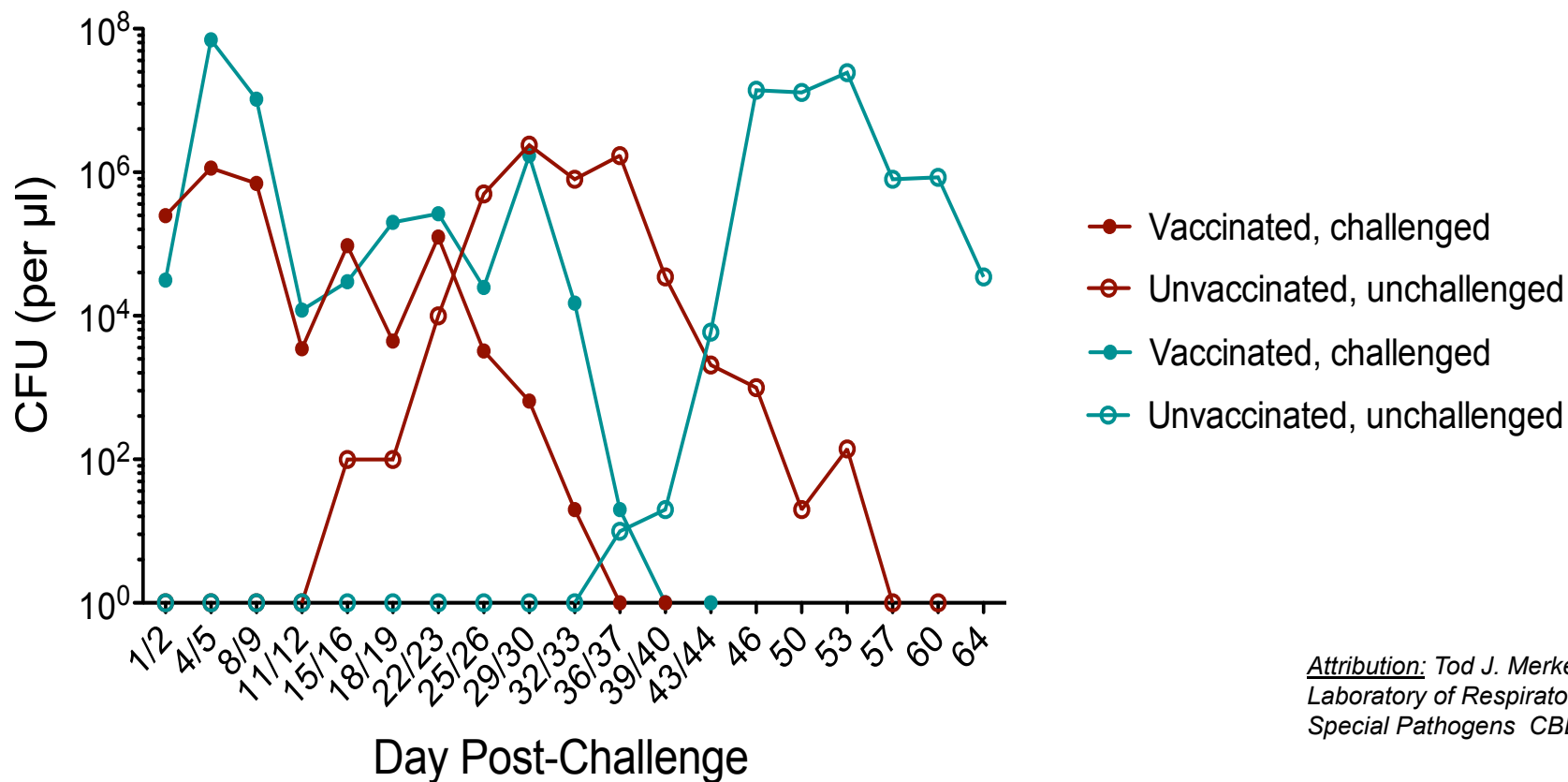
- 2006-2011: 668 PCR coq + chez ≥ 11 ans
- 2 groupes contrôles:
 - 10 098 PCR coq –
 - 21 599 contrôles KPNC

Table 2 | Effectiveness of Tdap (reduced acellular pertussis) vaccination in preventing polymerase chain reaction (PCR) confirmed pertussis in selected subgroups defined by childhood pertussis vaccination history

Childhood pertussis vaccination history and comparison group for PCR positive cases	No of cases	No of controls	Vaccine effectiveness (%) (95% CI)	P value
Pre-vaccine era:				
PCR negative controls*	61	1887	24.1 (–58.7 to 63.7)	0.464
KPNC controls	61	2725	26.7 (–65.4 to 67.5)	0.455
All whole cell vaccines:				
PCR negative controls*	129	4300	68.3 (45.8 to 81.5)	<0.001
KPNC controls	129	4970	63.6 (37.3 to 78.9)	<0.001
All acellular vaccines:				
PCR negative controls*	181	822	57.6 (34.1 to 72.7)	<0.001
KPNC controls	181	4776	74.4 (60.4 to 83.4)	<0.001

Animal Model (Baboon Study)

- **aP** ne prévient pas la transmission



Attribution: Tod J. Merkel et al Laboratory of Respiratory and Special Pathogens CBER/FDA

Jason M Warfel and Tod J Merk. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines Expert Rev. Vaccines 13(10), 1241–1252 (2014)

Vaccination pendant grossesse ?

- Babouins: Vaccination mère au 3^{ème} trimestre: aP à femelles puis rappel en debut G puis 3^{ème} trim
 - 7 BB de mere vaccin+ et 3 de mere vaccin –
 - Sevrés à 4 sem et contaminés à 5 sem
- 3 de mere vaccin –: coqueluches sévères, 1 décès
- 7 de mère vaccin +: colonisation idem, présence d'Ac, aucun symptome



Jason M Warfel and Tod J Merk. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines Expert Rev. Vaccines 13(10), 1241–1252 (2014)