

**5ème congrès SOMIPEV
31 Mars et 1-2 Avril 2017
(Palais des congrès - Palmeraie – Marrakech)**

Actualités sur la coqueluche

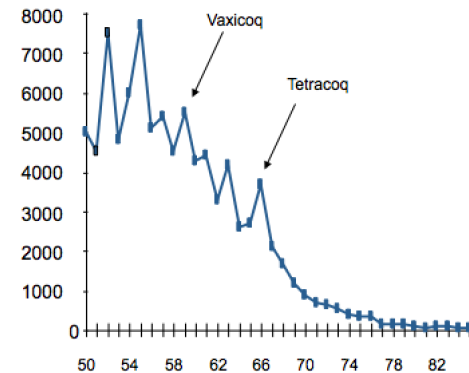
Emmanuel Grimpel

Université Pierre & Marie Curie Paris 6, France

CHU Armand-Trousseau, Paris, France

Épidémiologie de la coqueluche et vaccination

- Dans le monde, selon l'OMS
 - 60 millions de cas par an
 - 200 à 400 000 décès par an
 - gravité chez le jeune nourrisson
 - avant 3 mois et non vacciné
- Vaccins à germes entiers
 - Développés dans les années 50
- Incidence variable selon la couverture vaccinale
 - Élevée = pas de stratégie vaccinale
 - Faible = stratégie vaccinale universelle



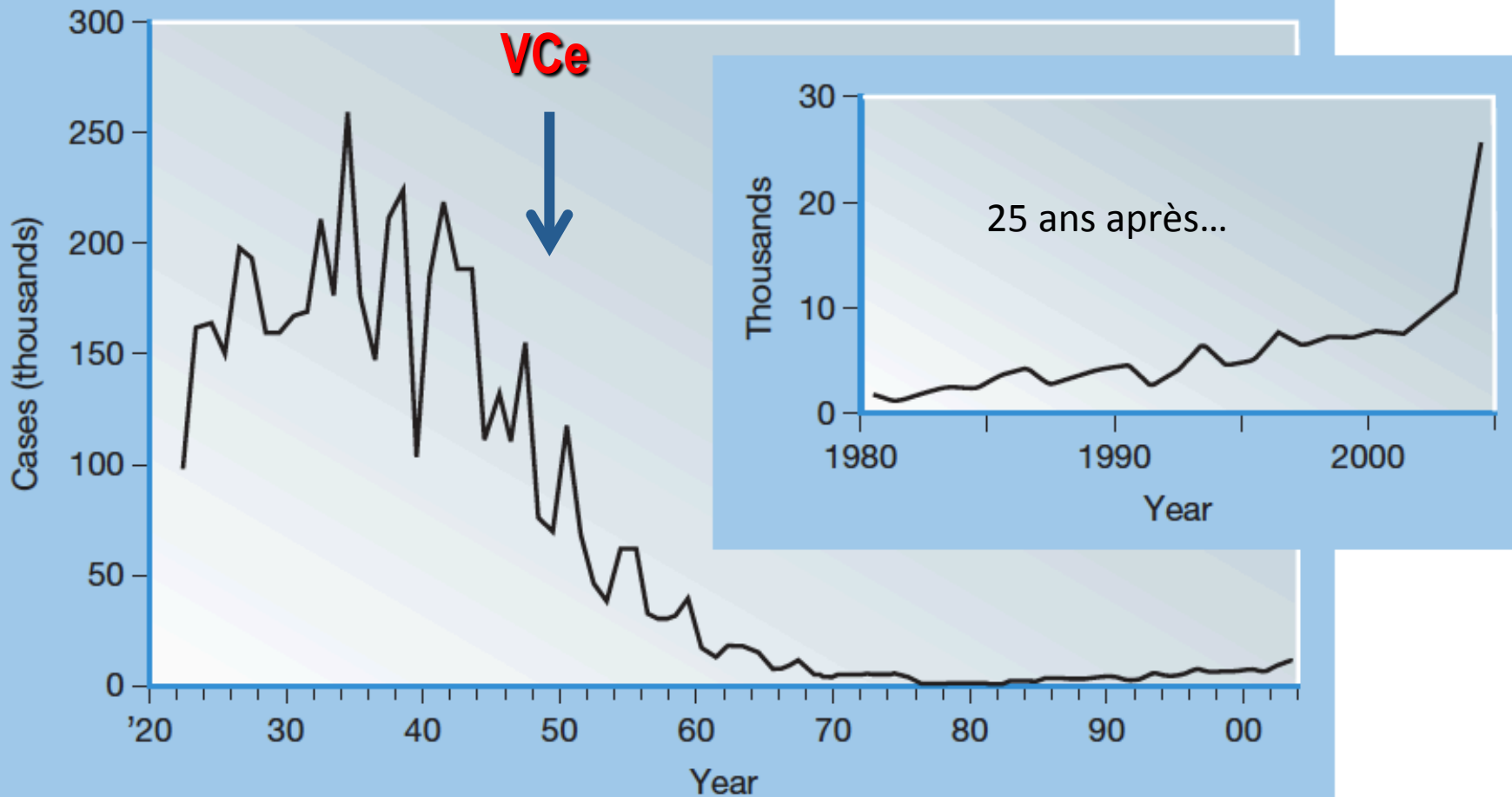
Trois bouleversements majeurs en 4 décennies (1960-2000)

- Impact rapide des premières stratégies vaccinales (vaccins à germes entiers), mais **échappement** secondaire : vieillissement, résurgence aux USA puis ailleurs et transmission modifiée.
- L'amélioration des techniques diagnostiques (**PCR**) et impact sur la connaissance de l'épidémiologie et la transmission.
- Les **polémiques** sur la tolérance et l'efficacité des vaccins à germes entiers vont pousser au **développement des vaccins acellulaires.**

Résurgence américaine : Acte I

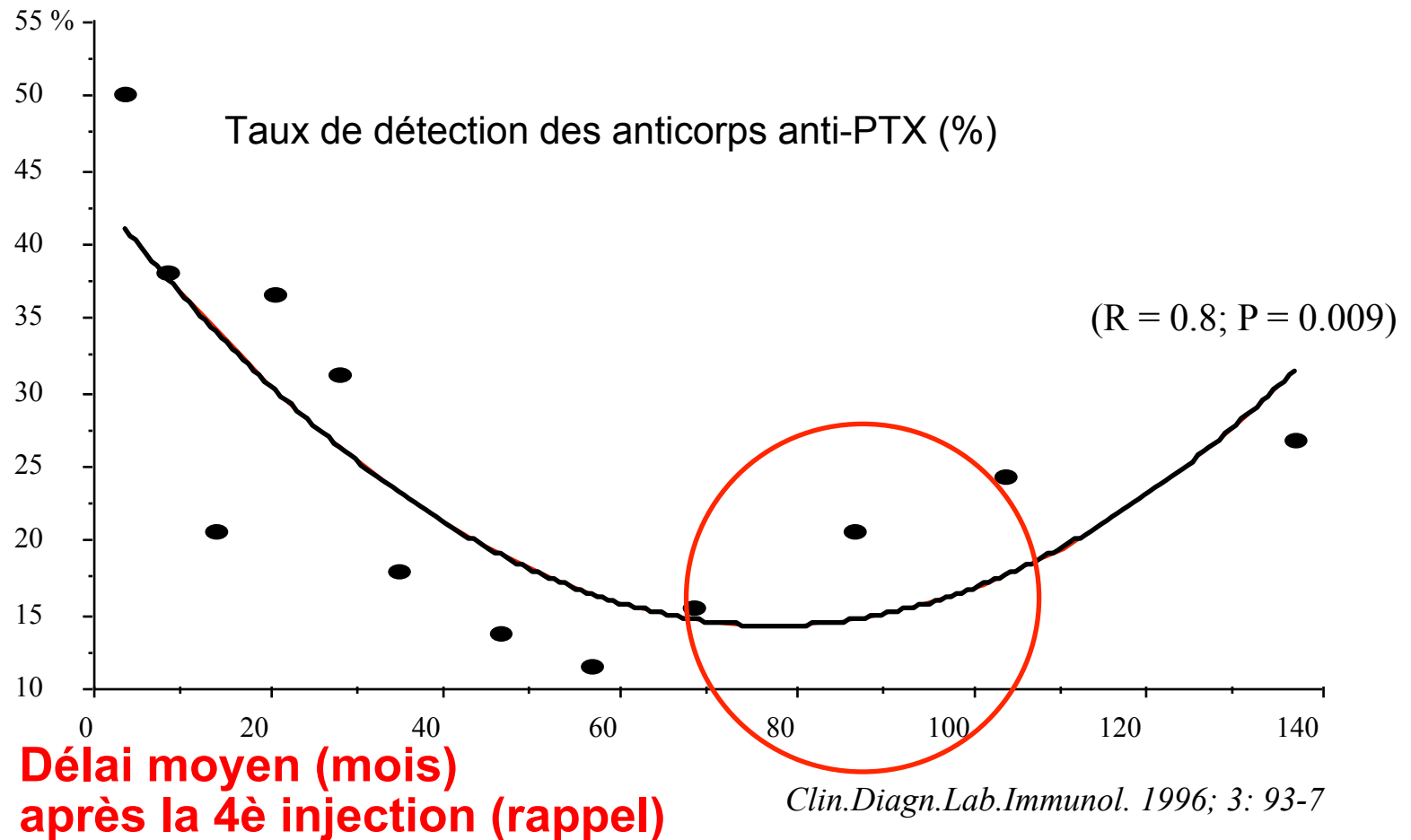
Cas de coqueluche déclarés
aux Etats-Unis (source CDC)

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



Durée de protection limitée des vaccins à germes entiers

Evolution de la réponse anticorps coqueluche après vaccination par le vaccin à germes entiers en France



Polémiques avec les vaccins coquelucheux à germes entiers (1974-1975)

- Royaume-Uni : 36 complications neurologiques rapportées chez les nourrissons vaccinés sur 10 ans : responsabilité supposée du vaccin
 - Coïncidence avec le syndrome de West
 - Responsabilité écartée (National Childhood Encephalopathy Study - UK)
- Japon : 2 décès rapportés dans les 24 h après injection de vaccin à germes entiers
 - Deux études cas-témoins (France et USA) innocentent le vaccin
- Suède : vaccin entier démontré inefficace
 - C'est vrai... et il y en a d'autres, notamment au Canada et USA)
 - Mais d'autres sont remarquablement efficaces (Sanofi-Pasteur)

Conclusions de l'époque

- L'éradication de la coqueluche est illusoire
- **La cible n°1 est le jeune nourrisson**
- Deux options stratégiques, peut-être complémentaires
 - **La protection indirecte via la transmission par la vaccination de l'adolescent et l'adulte (cocooning)**
 - *La protection directe précoce : vaccination dès la naissance*
- Les vaccins acellulaires vont permettre de déployer des **stratégies de rappel tardif itératifs**

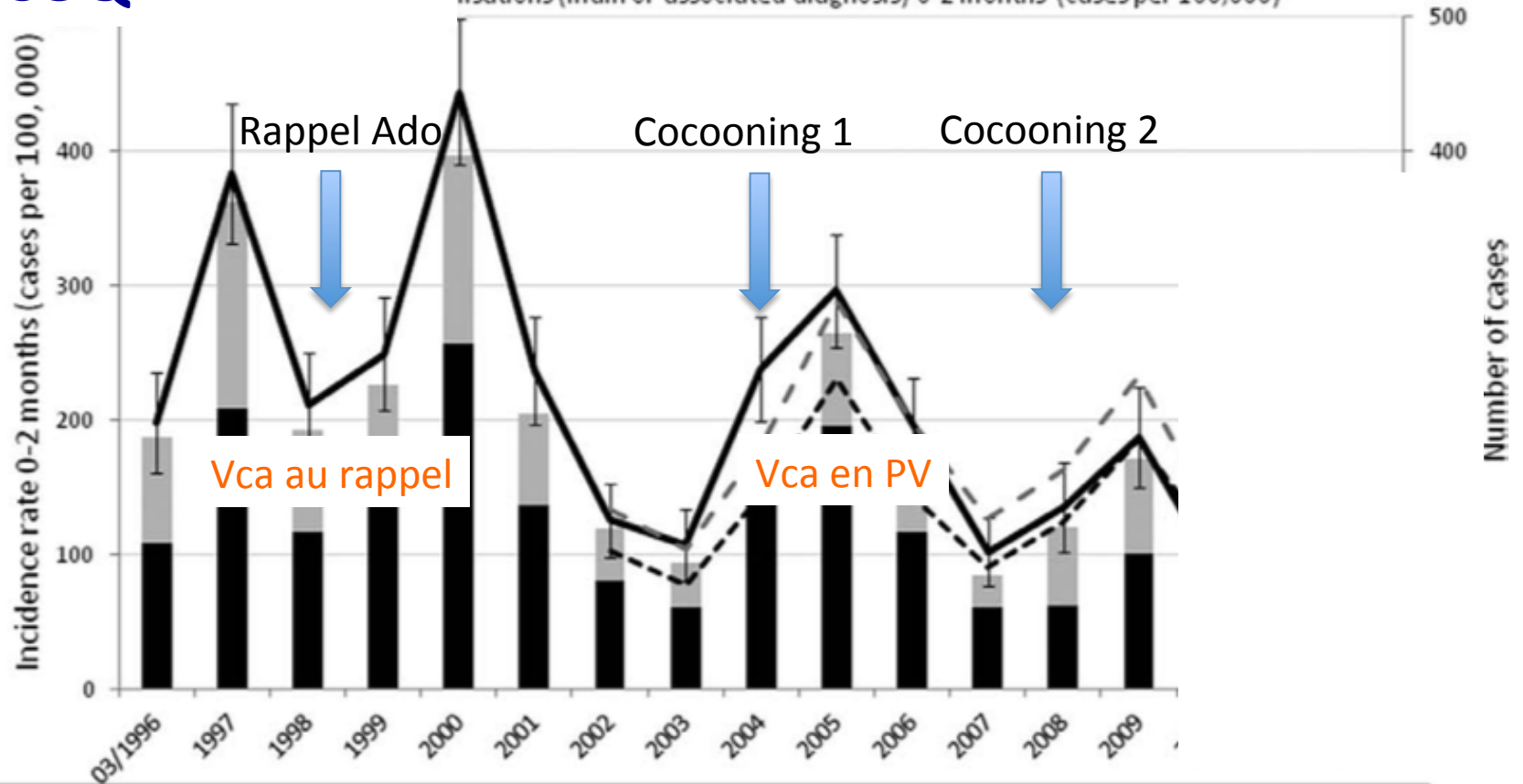
**Ils vont rapidement remplacer les vaccins
à germes entiers, y compris en PV**

Évolution des stratégies vaccinales coqueluche en France

- 1986 : première dose dès 2 mois
- 1998 : rappel de l'adolescent à 11-13 ans ;
- 1999 : renforcement de la CV au rappel
- 2004 : **cocooning 1** : vaccination de rappel ciblée
 - adultes en contact professionnel
 - adultes susceptibles de devenir parents
 - à l'occasion d'une grossesse : membres du foyer
- 2008 : **cocooning 2** : rattrapage à 26 ans chez l'adulte

Expérience Française RENACOQ

q 0-2 months (total number of cases)
 q 3-5 months (total number of cases)
 q notifications 0-2 months (cases per 100,000)
 lisations (main diagnosis) 0-2 months (cases per 100,000)
 lisations (main or associated diagnosis) 0-2 months (cases per 100,000)



Periods	1996-1998	1999-2003	2004-2007	2008-2012
Schedule	Primary series: 2, 3, 4 months Booster: 16-18 months	Primary series: 2, 3, 4 months Boosters: 16-18 months 1998: 11-13 years	Primary series: 2, 3, 4 months Boosters: 16-18 months 11-13 years 2004: "cocooning strategy" + future parents	Primary series: 2, 3, 4 months Boosters: 16-18 months 11-13 years "cocooning strategy" 2008: All adults 26-28 years of age
Type of vaccine	wP*	Progressive replacement of wP with aP ^S primovaccination and boosters	aP	aP

Résurgence américaine : Acte II

N ENGL J MED 367;11 NEJM.ORG SEPTEMBER 13, 2012

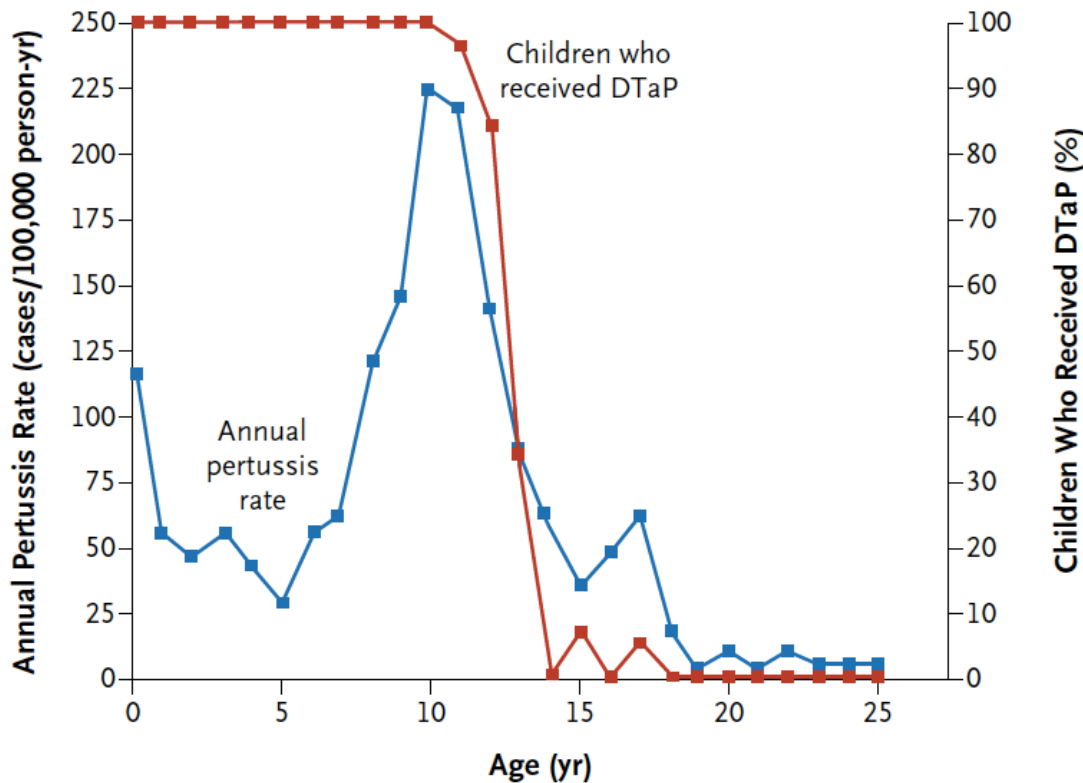


Figure 1. Annual Rate of Pertussis and Vaccination History in the Entire Health-Plan Population, According to Age, during the Pertussis Outbreak from January 2010 through June 2011.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children

Nicola P. Klein, M.D., Ph.D., Joan Bartlett, M.P.H., M.P.P.,
Ali Rowhani-Rahbar, M.D., M.P.H., Ph.D., Bruce Fireman, M.A.,
and Roger Baxter, M.D.

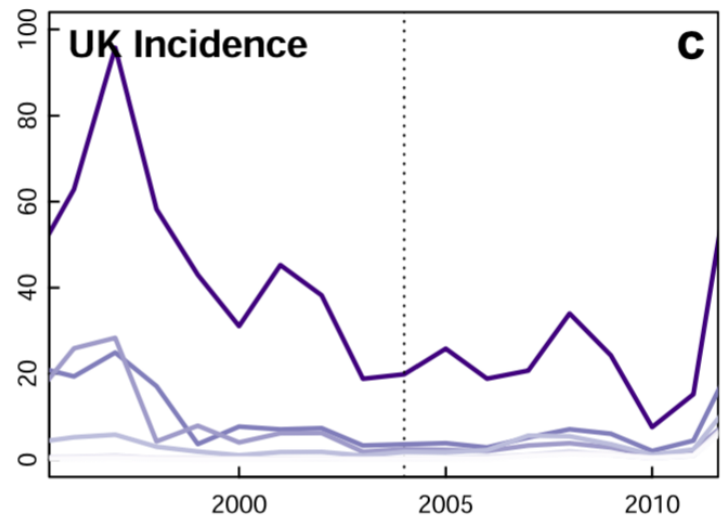
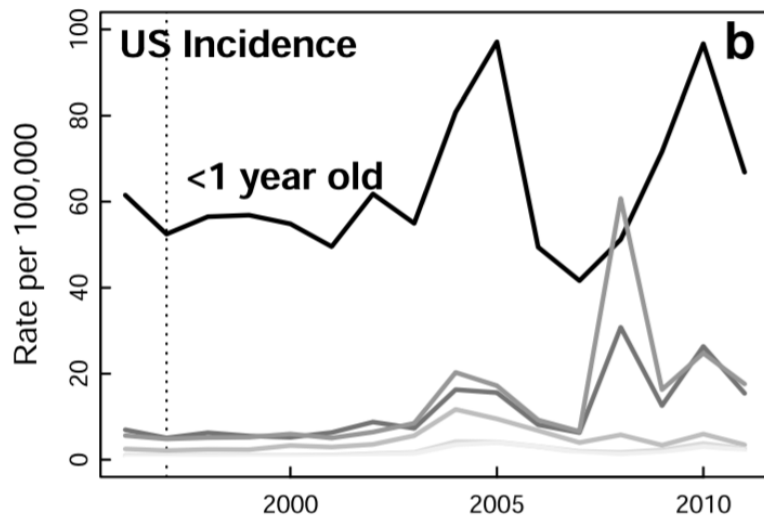
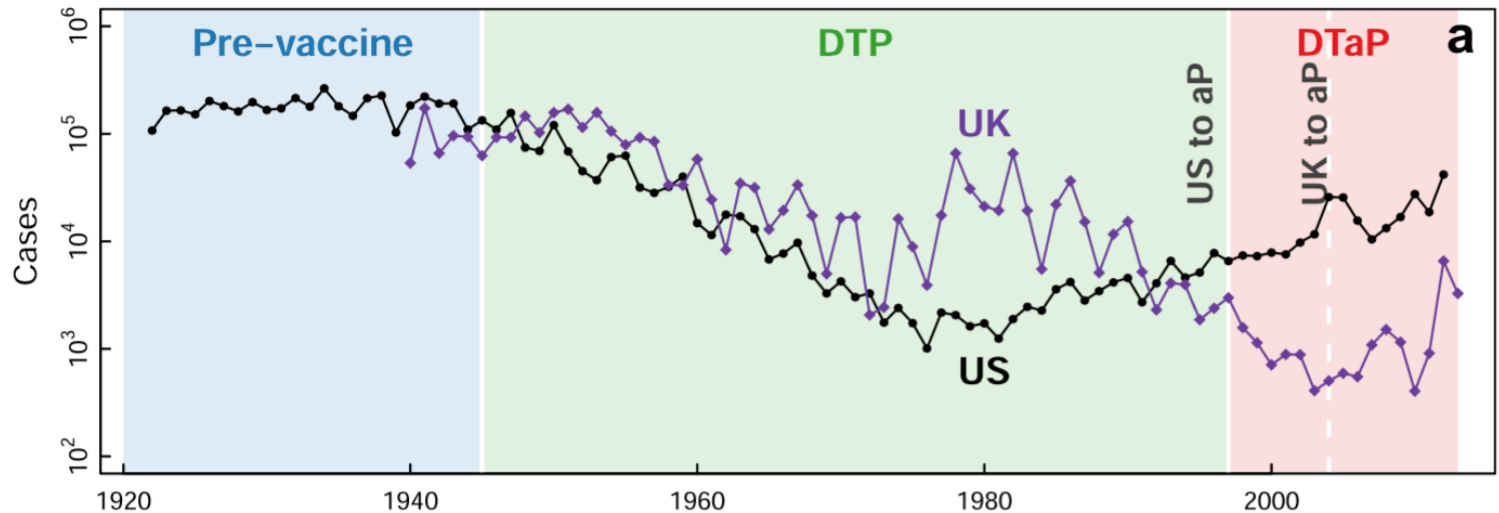
Comparaison PCR+/PCR-

OR 1,42 / année
(IC95% 1,21-1,66)

Efficacité diminue de 42%/
an

PCR non spécifique...
(*B. holmesii*)

Impact du passage aux vaccins acellulaires



Year

Nous savions que les Vca étaient moins efficaces que les meilleurs VCe en PV

Années 90

- Larges études cliniques comparatives

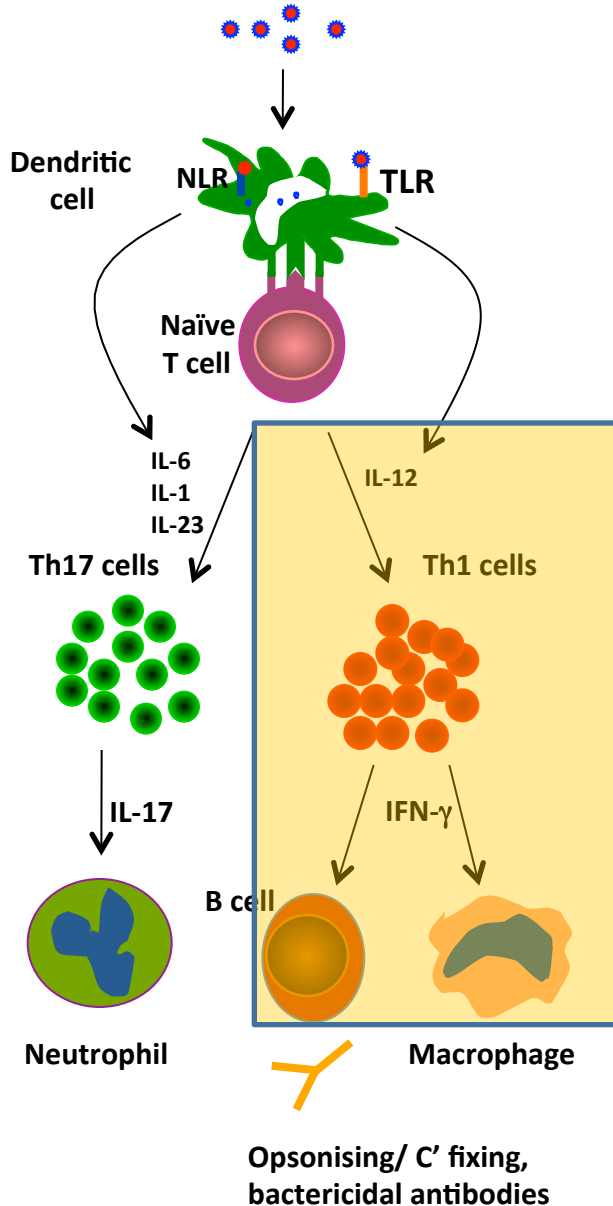
- Critères diagnostiques :

- Toux > 3 semaines
- Culture +

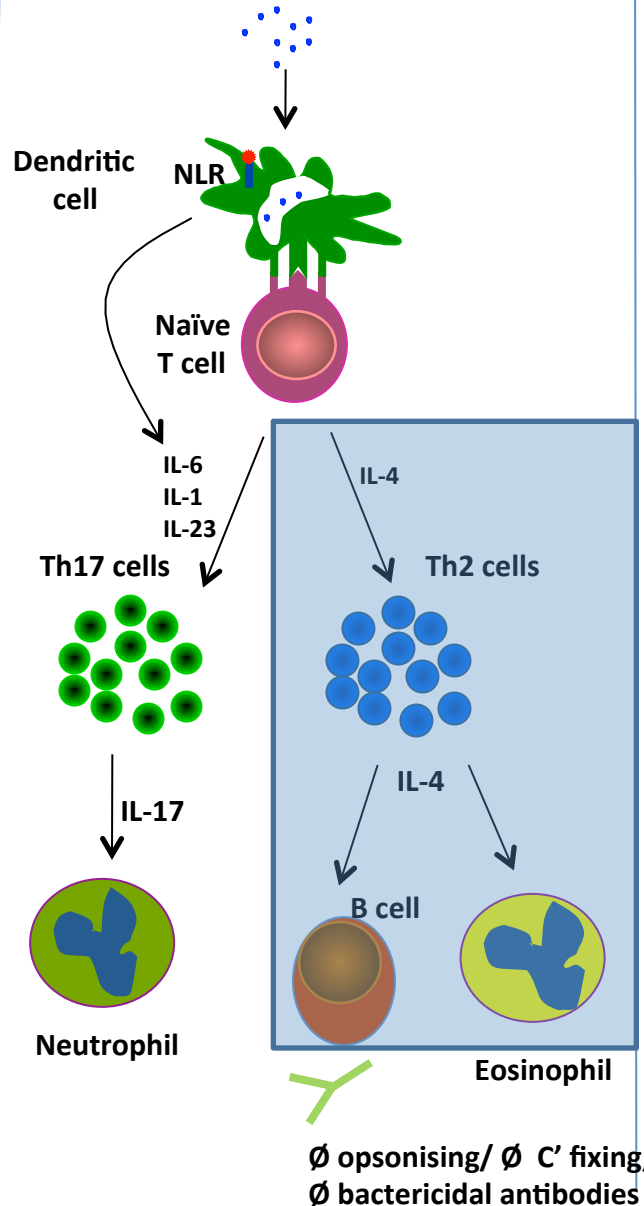
- Durée de surveillance : 1 à 2 ans

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	2-4-6 + B1	DTCa4 Lederle	81.5%
		DTCe Lederle	90.8%
Sénégal	2-4-6	DTCa2 PMSV	86%
		DTCe PMSV	96%

Infection / germes entiers



Vaccins acellulaires / alum



Vaccins acellulaires:

- Moins inflammatoires \leftrightarrow bien mieux tolérés

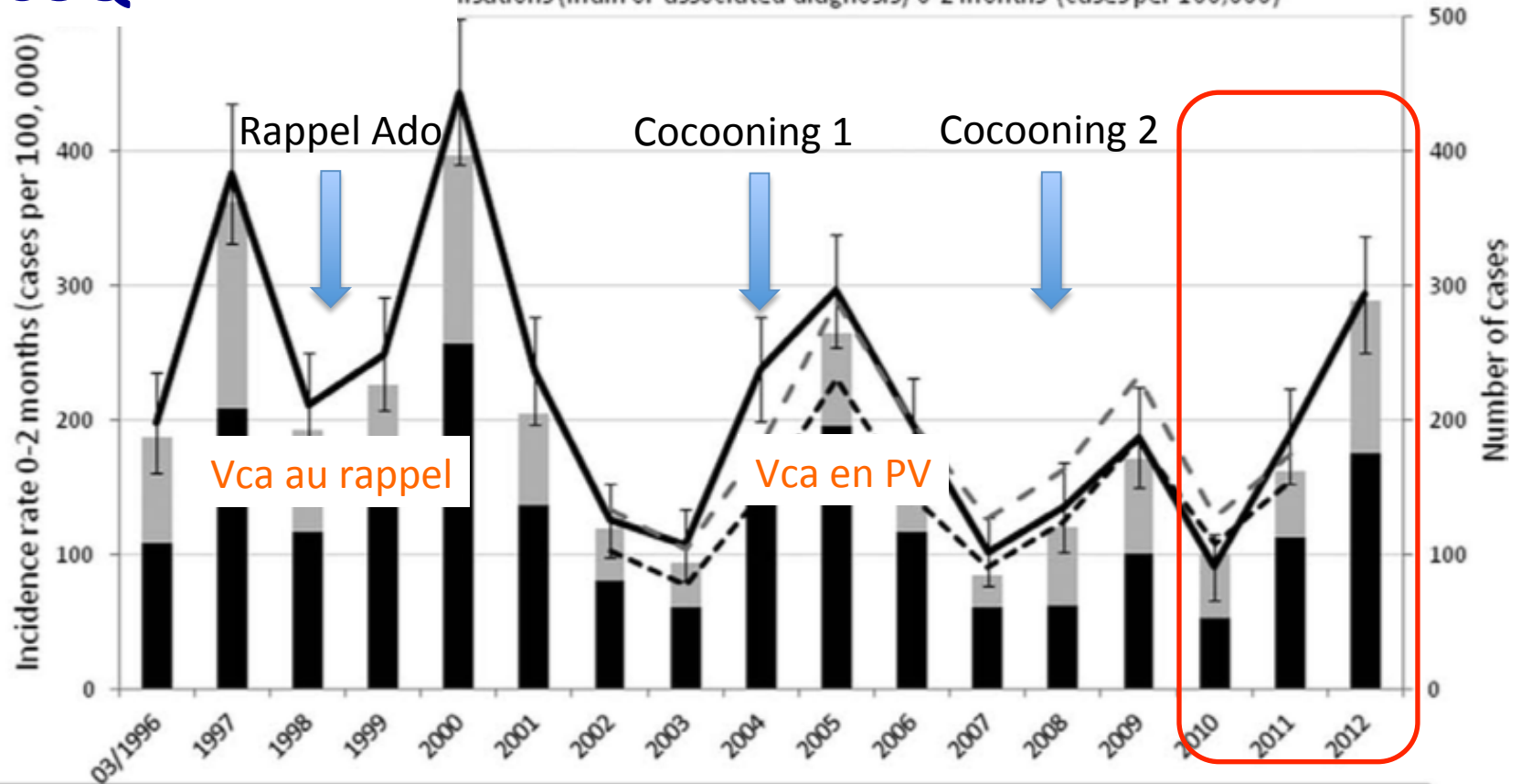
- Réponses anticorps plus fortes mais limitées aux antigènes vaccinaux et sans activité opsonisante ou bactericide

\leftrightarrow \emptyset \downarrow colonisation des muqueuses

\leftrightarrow moins d'impact sur la transmission

Expérience Française RENACOQ

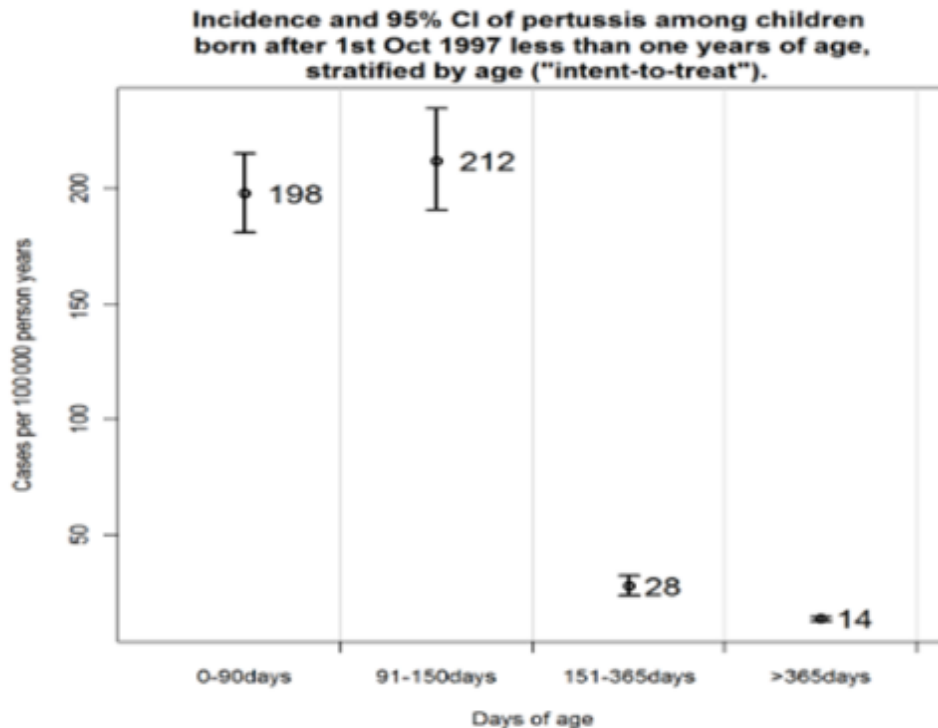
q 0-2 months (total number of cases)
 q 3-5 months (total number of cases)
 q notifications 0-2 months (cases per 100,000)
 isations (main diagnosis) 0-2 months (cases per 100,000)
 isations (main or associated diagnosis) 0-2 months (cases per 100,000)



Periods	1996-1998	1999-2003	2004-2007	2008-2012
Schedule	Primary series: 2, 3, 4 months Booster: 16-18 months	Primary series: 2, 3, 4 months Boosters: 16-18 months 1998: 11-13 years	Primary series: 2, 3, 4 months Boosters: 16-18 months 11-13 years 2004: "cocooning strategy" + future parents	Primary series: 2, 3, 4 months Boosters: 16-18 months 11-13 years "cocooning strategy" 2008: All adults 26-28 years of age
Type of vaccine	wP*	Progressive replacement of wP with aP ^S primovaccination and boosters	aP	aP

Âge de survenue des coqueluche dans les pays à forte couverture vaccinale

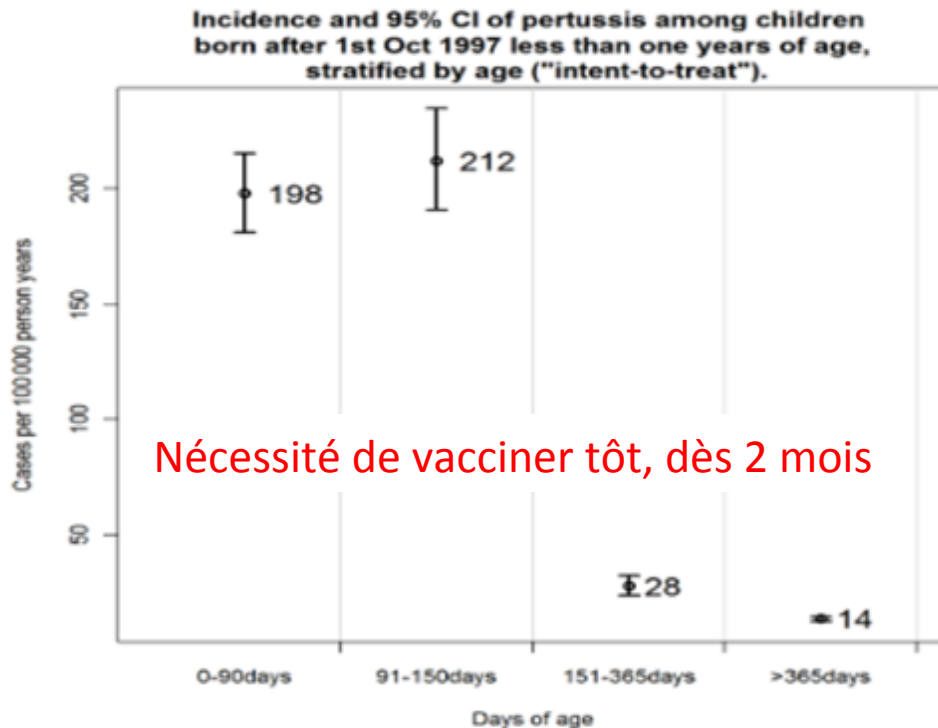
Période 10/1997-12/2010



Age	Cases	Percent
0-30days	154	19
31-60days	211	26
61-90days	191	23
91-120days	71	9
121-150days	18	2
151-180days	8	1
180-365days	23	3
> 365days	142	17

Âge de survenue des coqueluche dans les pays à forte couverture vaccinale

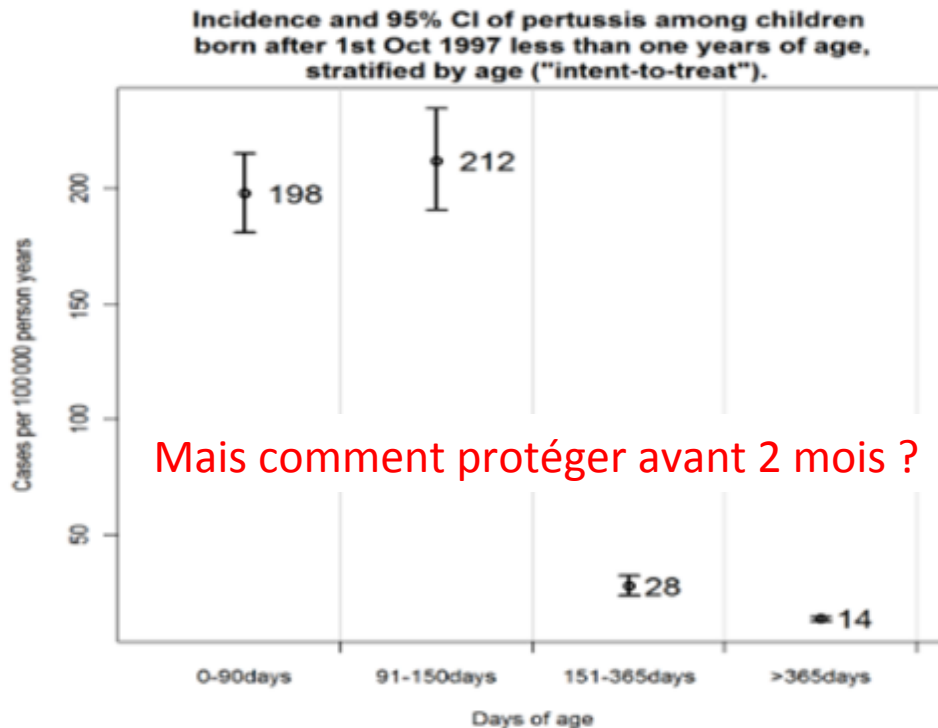
Période 10/1997-12/2010



Age	Cases	Percent
0-30days	154	19
31-60days	211	26
61-90days	191	23
91-120days	71	9
121-150days	18	2
151-180days	8	1
180-365days	23	3
> 365days	142	17

Âge de survenue des coqueluche dans les pays à forte couverture vaccinale

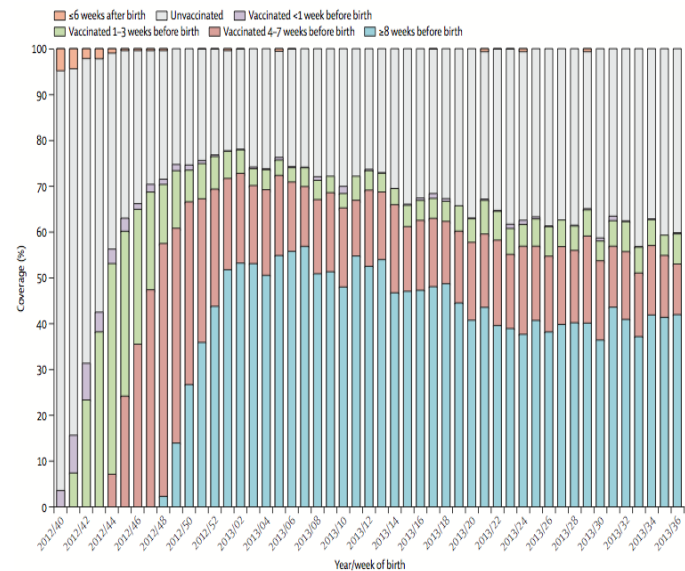
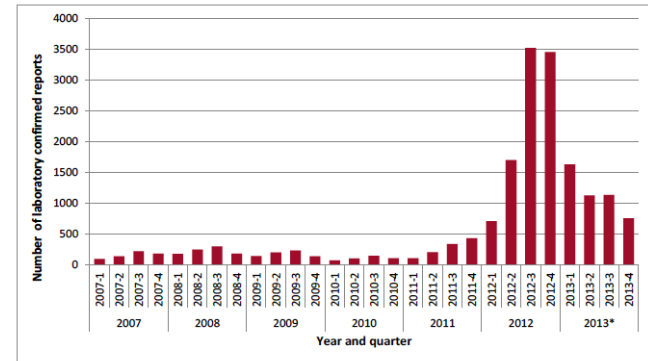
Période 10/1997-12/2010



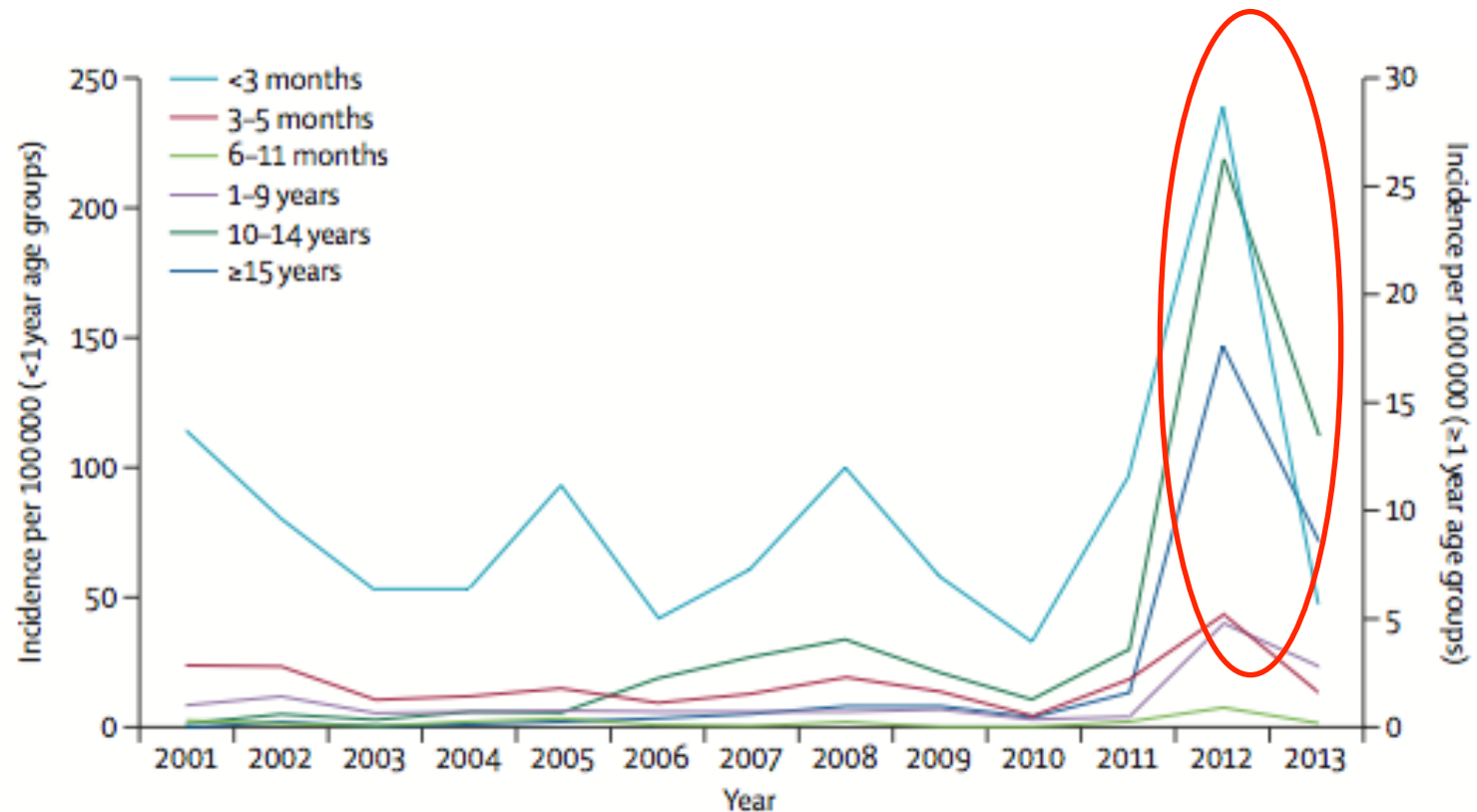
Age	Cases	Percent
0-30days	154	19
31-60days	211	26
61-90days	191	23
91-120days	71	9
121-150days	18	2
151-180days	8	1
180-365days	23	3
> 365days	142	17

Vaccination coqueluche de la femme enceinte : Expérience du Royaume-Uni

- Pic épidémique en 2011 ; augmentation en 2012 des cas chez le jeune nourrisson et des décès (<3 mois).
- Mortalité (< 3 mois) : 3% -> 7%
- Septembre 2012 : programme de vaccination des femmes enceintes mis en place (temporaire) : dTcaP ; 28-33 SA.
- Couverture vaccinale élevée rapidement obtenue



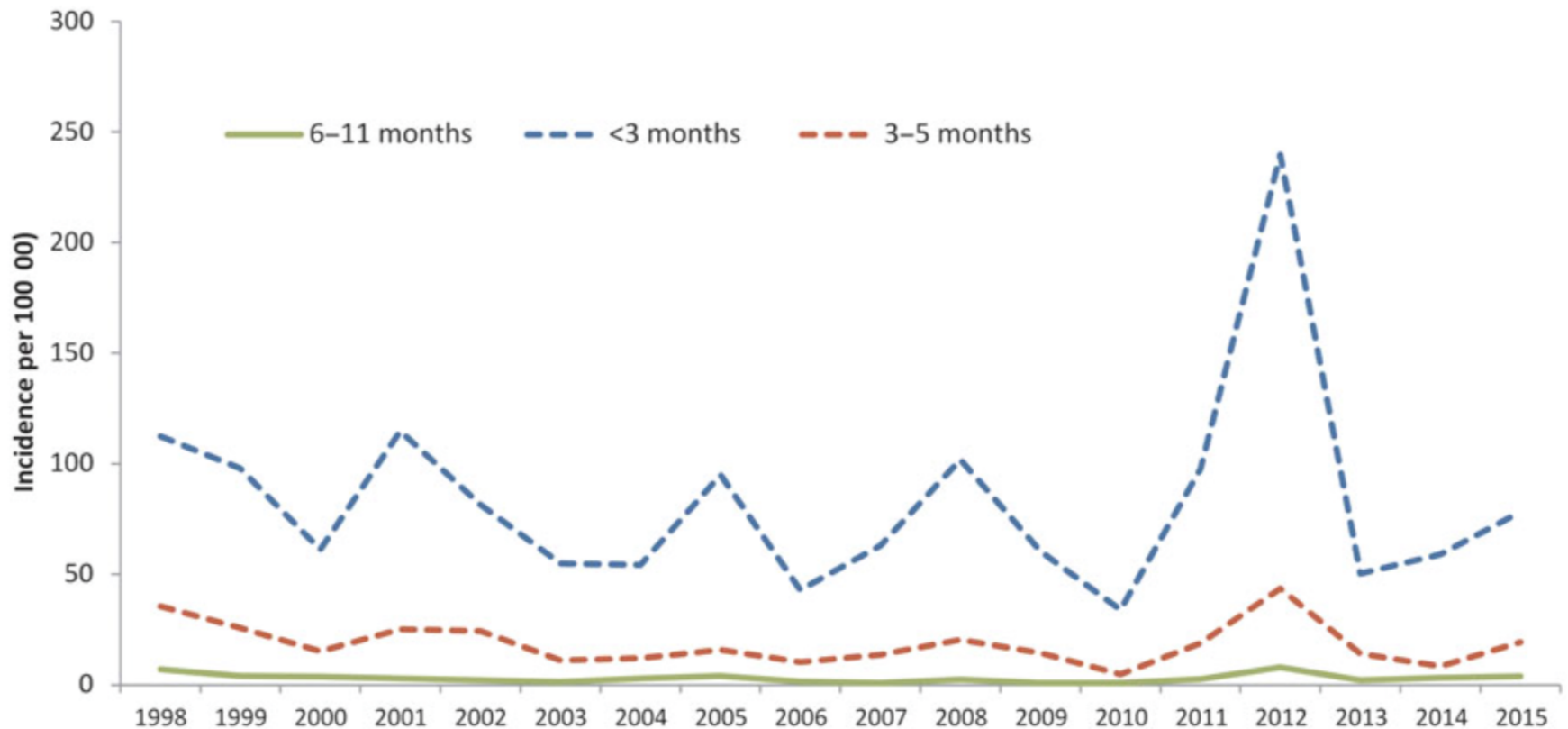
Impact observé la première année



Données d'analyse d'efficacité

	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)

Impact maintenu les 3 années suivantes

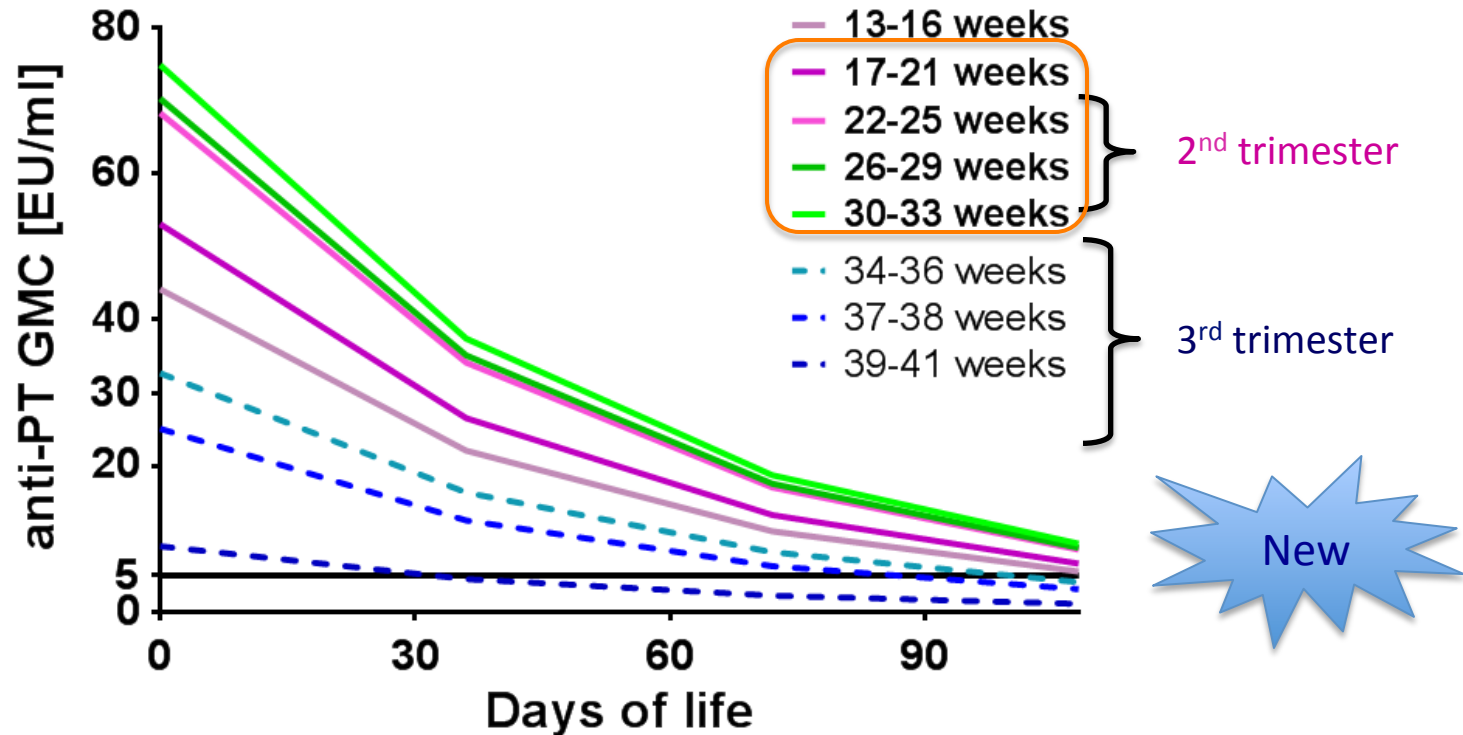


Données de tolérance

Table 1 | Results of matched cohort analyses of safety of pertussis vaccination in pregnant women. Overall risk of predefined potential adverse events in vaccinated women and all women eligible for vaccination versus historical unvaccinated controls

Event*	Vaccinated v historical unvaccinated controls			All eligible women v unvaccinated controls		
	No (%) events		Incidence rate ratio (95% CI)	No (%) events		Incidence rate ratio (95% CI)
	Vaccinated women (n=6185)	Matched unvaccinated women (n=18 523)		Potentially vaccinated women (n=9735)	Matched unvaccinated women (n=29 165)	
Stillbirth	12 (0.19)	42 (0.23)	0.85 (0.45 to 1.61)	25 (0.26)	61 (0.21)	1.21 (0.76 to 1.92)
Neonatal death (within 7 days)	2 (0.03)	6 (0.03)	1.00 (0.20 to 4.95)	2 (0.02)	6 (0.02)	1.00 (0.20 to 4.95)
Pre-eclampsia/eclampsia	22 (0.36)	54 (0.29)	1.22 (0.74 to 2.01)	34 (0.34)	196 (0.67)	0.52 (0.36 to 0.79)
Placenta praevia	2 (0.03)	15 (0.08)	0.40 (0.09 to 1.75)	4 (0.04)	23 (0.08)	0.52 (0.18 to 1.51)
Intrauterine growth retardation/low birth weight/weight <2500 g	126 (2.04)	311 (1.68)	1.20 (0.98 to 1.48)	217 (2.23)	563 (1.93)	1.15 (0.98 to 1.40)
Caesarean section	1238 (20.02)	3748 (20.22)	0.99 (0.93 to 1.06)	1879 (19.30)	5797 (19.88)	0.97 (0.92 to 1.02)
Premature labour (without delivery)	5 (0.08)	21 (0.11)	0.71 (0.27 to 1.89)	10 (0.10)	16 (0.05)	1.88 (0.85 to 4.13)
Postpartum haemorrhage	59 (0.95)	181 (0.98)	0.98 (0.73 to 1.31)	83 (0.85)	312 (1.07)	0.80 (0.63 to 1.01)

Meilleur transfert d'anticorps pendant le second trimestre de grossesse



- Transport également actif
- Vacciner plus tôt induit des taux d'Ac chez l'enfant > que vacciner plus tard
- Pas de corrélation directe entre le taux d'Ac de la mère et les taux chez l'enfant.
- Ce qui compte, c'est le pic pendant la période de transfert et la durée du transfert (\approx AUC).

Extension d'AMM du Boostrix Tetra

- 20 janvier 2017
- Autorisation chez la femme enceinte pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62404793&typedoc=R&ref=R0289756.htm>

Quelle stratégie semblerait aujourd'hui la meilleure ?

- En l'état actuel de nos connaissances (mais on sait combien elles peuvent être rapidement remises en question...), **le cocooning comme seule mesure a peu de chance d'être suffisamment efficace** (couverture vaccinale, efficacité des rappels et transmission modifiée).
- Il n'est pas envisageable de revenir aux vaccins à germes entiers.
- La stratégie qui apparaîtrait la plus efficace pour répondre à l'objectif essentiel de prévention de la coqueluche grave du jeune nourrisson serait d'associer :
- **un calendrier vaccinal à début précoce** (débutant dès l'âge de 6 semaines, Pb des schémas réduits ?),
- à **une vaccination de la femme enceinte** (pendant le deuxième trimestre de grossesse).