Epidémie de coqueluche : quel impact ?

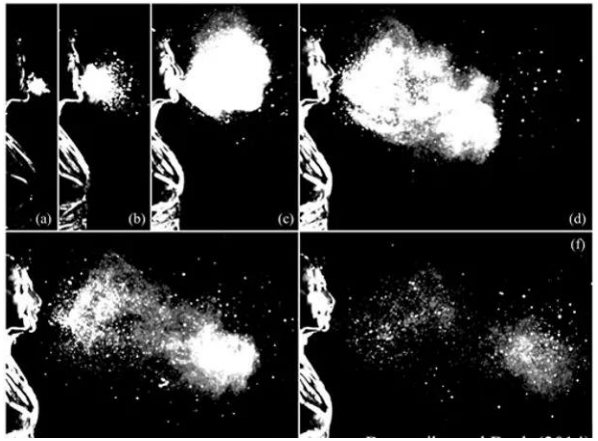
Journée des Référents en Antibiothérapie des Hauts-de-France

7 novembre 2024

Laura Wayenberg

Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales

Centre Hospitalier de Valenciennes



CENTRE HOSPITALIER
DE VALENCIENNES

Histoire

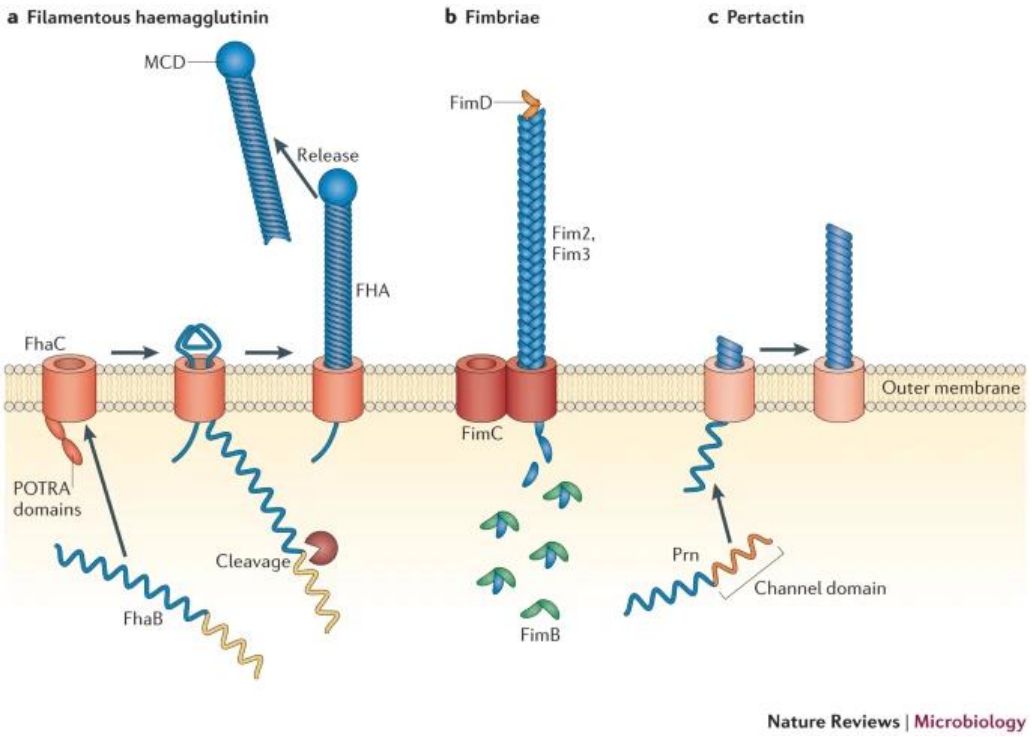
- 1è description 1570 Paris (épidémie) Guillaume de Baillou
- Bactérie isolée en 1906 par Jules Bordet et Octave Gengou
- ou ?
- Whooping cough, tosse convulsa, tosse dei 100 giorni, tosse canina, Wolfshusten ou Eselshusten

Dans le monde (OMS) :
40 millions de cas / an
300 000 décès / an

Weston R. *Can Bull Med Hist* 2012.

Bactériologie

- *Bordetella pertussis* (toxines), *B. parapertussis*
- BGN aérobie strict, de culture difficile
- Transmission
  - ✓ Strictement interhumaine, gouttelettes
  - ✓ Très contagieuse (R_0=15)
- Pouvoir pathogène : adhésines et toxines interagissent
  - ✓ avec cellules ciliées épithéliales
  - ✓ avec macrophages

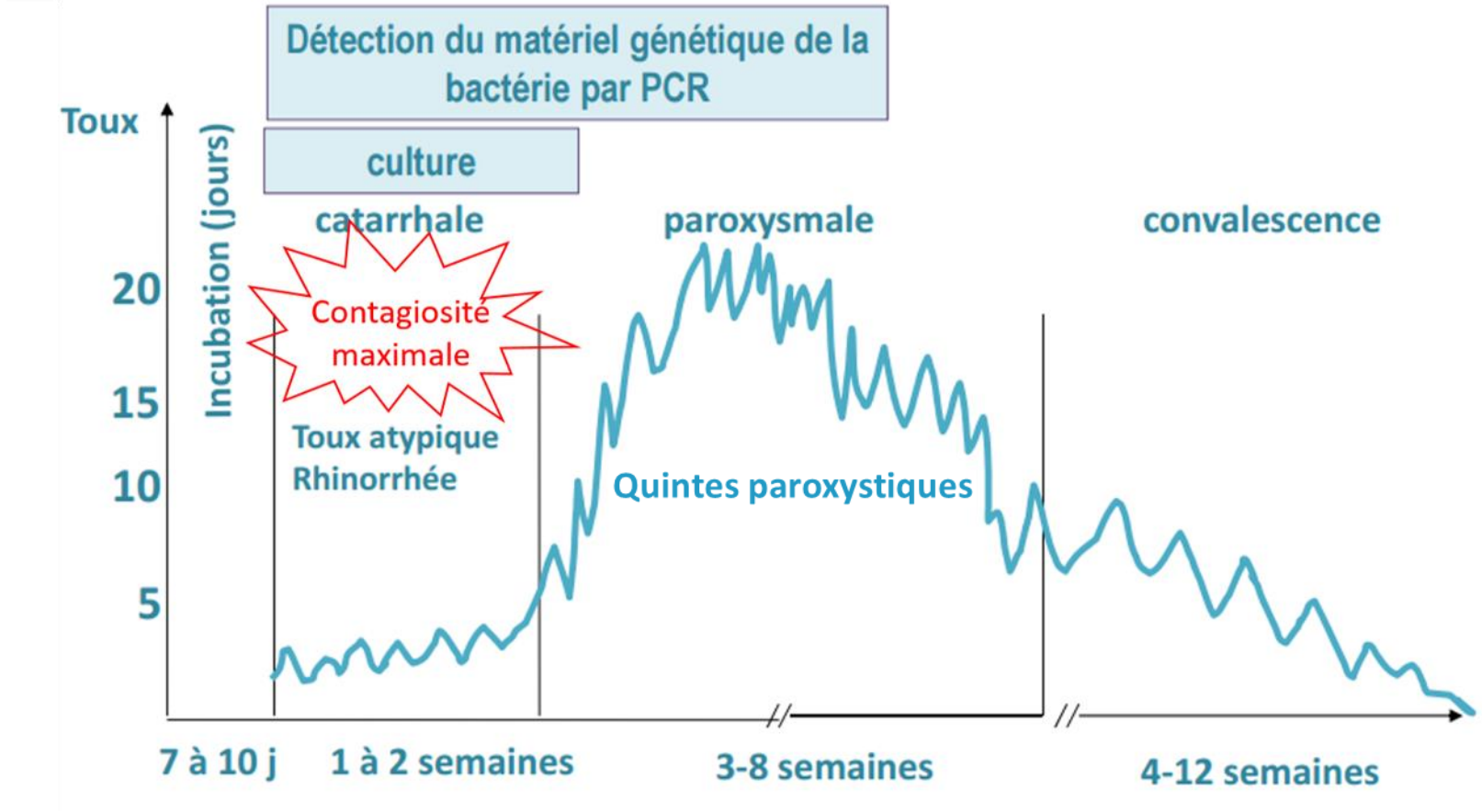


Adhésines
Hémagglutinine filamenteuse
Protéines fimbriales
Pertactine
Facteur de colonisation trachéale

Toxines
Toxine cytotrachéale
Lipopolysaccharide
Toxine pertussique
Adénylate cyclase
Toxine dermonécrotique

Melvin J. *Nat Rev Microbiol* 2014.

Clinique : la forme typique



Complications :
Mécaniques
Surinfections
Convulsions
Insuffisance respiratoire et défaillance multi-viscérale
Létalité 1-3%

Jackson L. *Clin Infect Dis* 2000.
Postels-Multani S. Infection 1995.
Schéma adapté de : *vaccinclic.com*

Clinique : les formes atypiques

Nourrissons :

50% des cas < 1 an

Chant du coq souvent absent

Toux mal tolérée

Létalité 2-3%

Adultes :

Toux prolongée, bronchite traînante

Forme typique

+/- douleur pariétale

Postels-Multani S. Infection 1995.

Prise en charge

Diagnostic :

- PCR sur aspi naso-pharyngée (ou écouvillon)
  - ✓ Se 96-100%
  - ✓ Sp 98-100%
- Culture : pas en routine (milieu de Bordet-Gengou)
- Pas de place pour la sérologie

Hospitalisation systématique avant M3

Traitement :

- Symptomatique
- ATB
  - ✓ ↘ contagiosité (intensité et durée)
  - ✓ Azithromycine, clarithromycine (cotrimoxazole)

Éviction : 21 jours (5 jours si ATB)

Après infection : immunité naturelle 10 ans

- Nourrissons : schéma vaccinal habituel

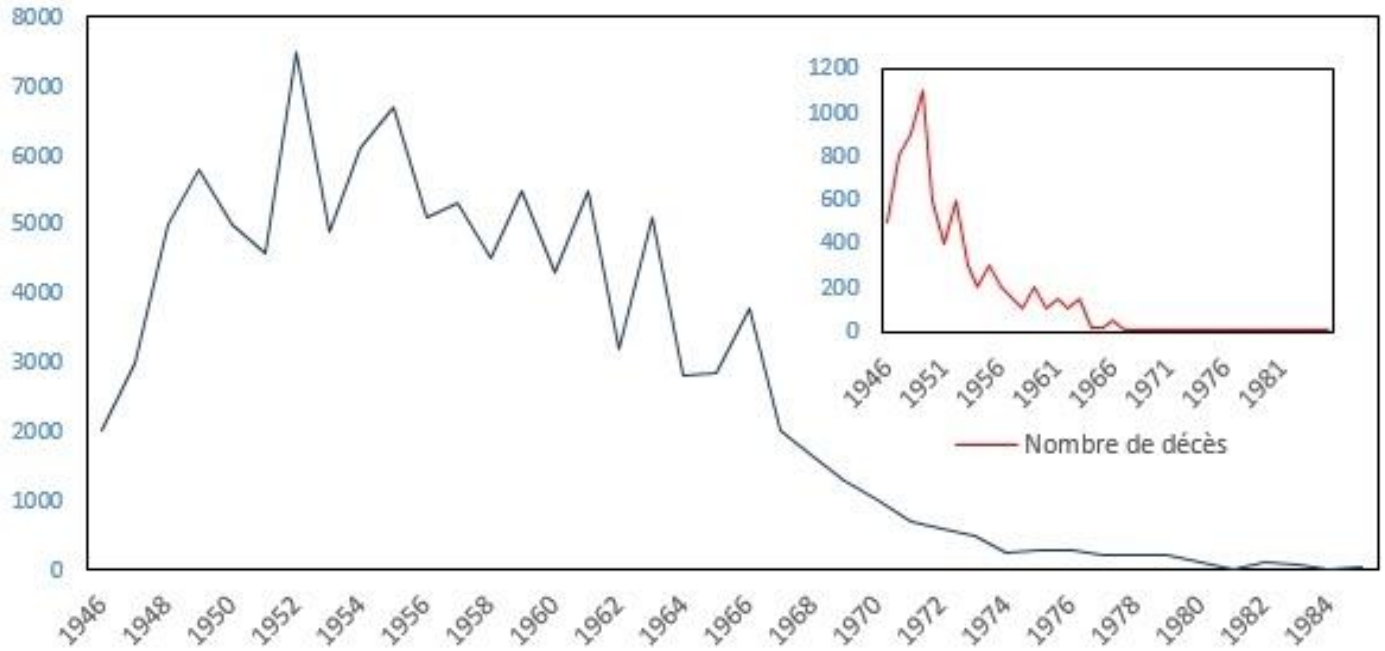
Bordet Gengou avec 15% de sang frais de mouton	
Pommes de terre, infusion de solides	4,5 g
Digestion pancréatique de caséine	5,0 g
Digestion peptique de tissu animal	5,0 g
Chlorure de sodium	5,5 g
Céfalexine	0,04 g
Glycérol	10,0 mL
Sang de mouton défibriné	15 %
Gélose	20,0 g
pH 7,2 ± 0,2	

Regan-Lowe avec 7% de sang frais de cheval	
Extrait de boeuf	10,0 g
Digestion pancréatique de gélatine	10,0
Amidon soluble	10,0 g
Charbon de bois (activé)	4,0 g
Niacine (acide nicotinique)	0,01 g
Céfalexine	0,04 g
Sang de cheval défibriné	7 %
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	12,0 g
pH 7,4 ± 0,2	

Culture de Bordetella pertussis sur Regan-Lowe

Epidémiologie de la coqueluche en France

Nombre de cas de coqueluche
chez les < 17 ans, **de 1946 à 1984**



Arrivée du Vaxicoq®

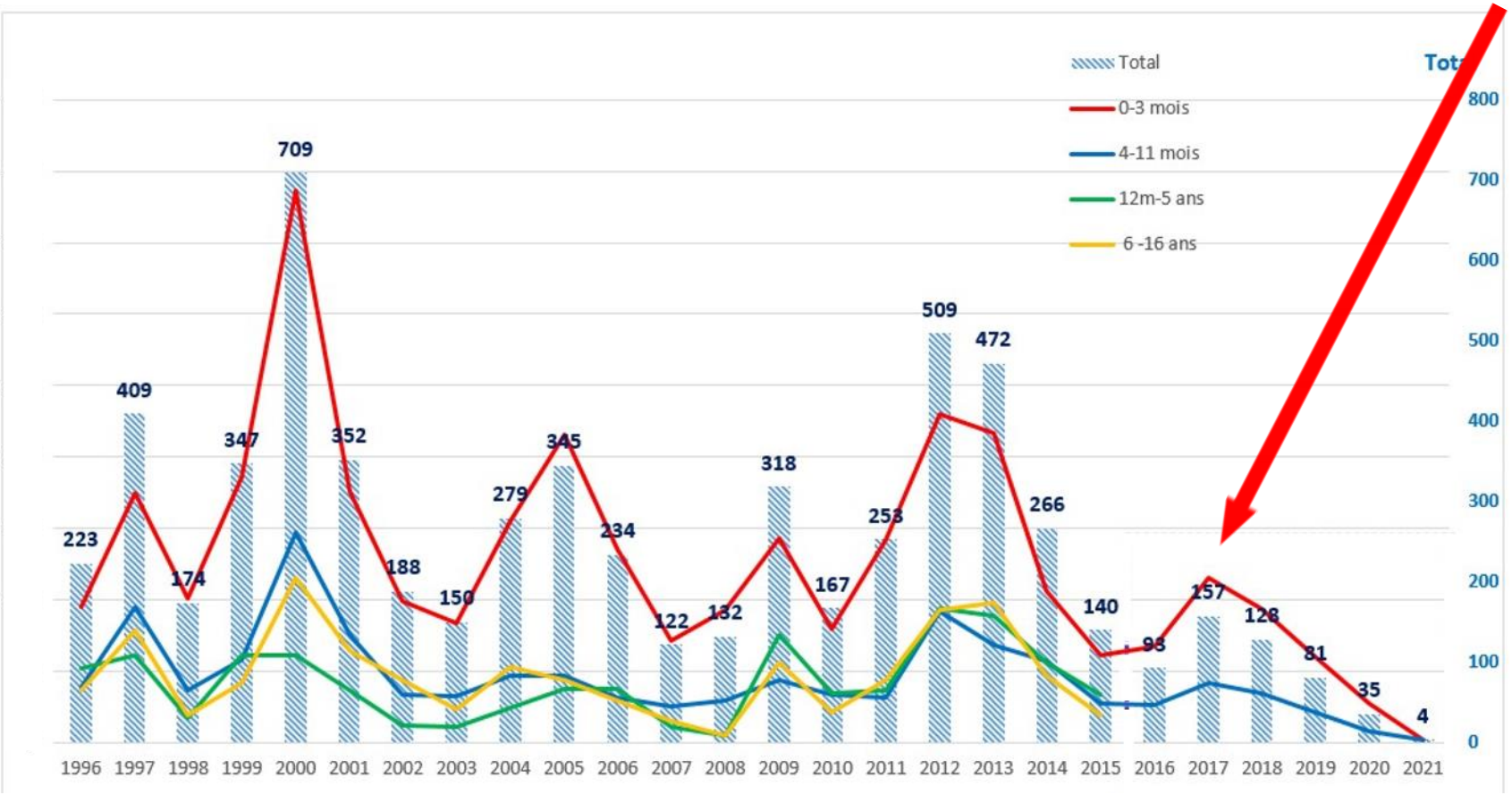
Généralisation du Tetracoq®

Adapté de : chu-montpellier.fr/vaccination/la-coqueluche

Epidémiologie de la coqueluche en France

Nombre de cas hospitalisés de coqueluche chez les < 17 ans,
de 1996 à 2021

157 cas en 2017



Pas de pic
2019 - 2023
(COVID et
gestes barrière)

Adapté de : santepubliquefrance.fr/coqueluche-en-france-donnees-2020-2021

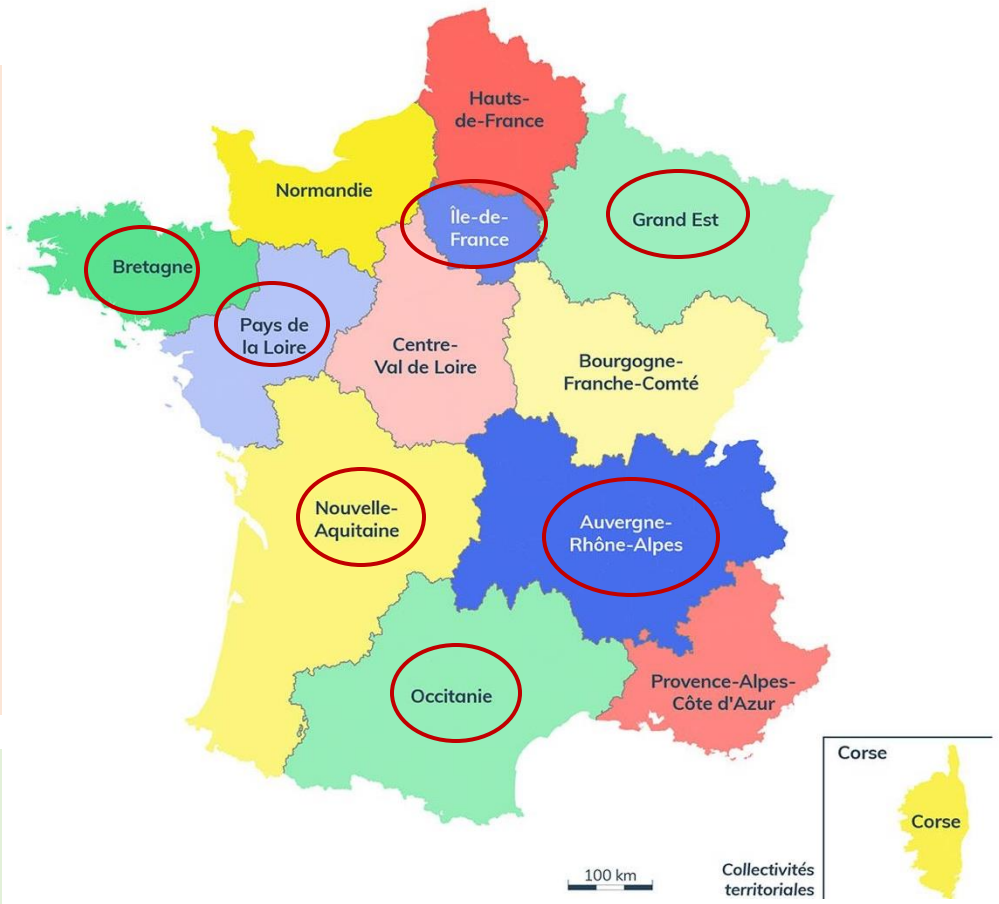
Epidémie inédite depuis janvier 2024

En France :

- 1er trimestre 2024 : plusieurs cas groupés en collectivité
- En quelques semaines : > 20 clusters (écoles, crèches, familles) dans 7 régions
- Depuis janvier :
  - ✓ En médecine générale : **134 639 cas**
  - ✓ A l'hôpital : **277 nourrissons** < 12 mois dont 220 (79 %) < 6 mois

Au niveau européen (ECDC) :

- 25 130 cas en 2023
- 32 037 entre 01/2024 et 03/2024



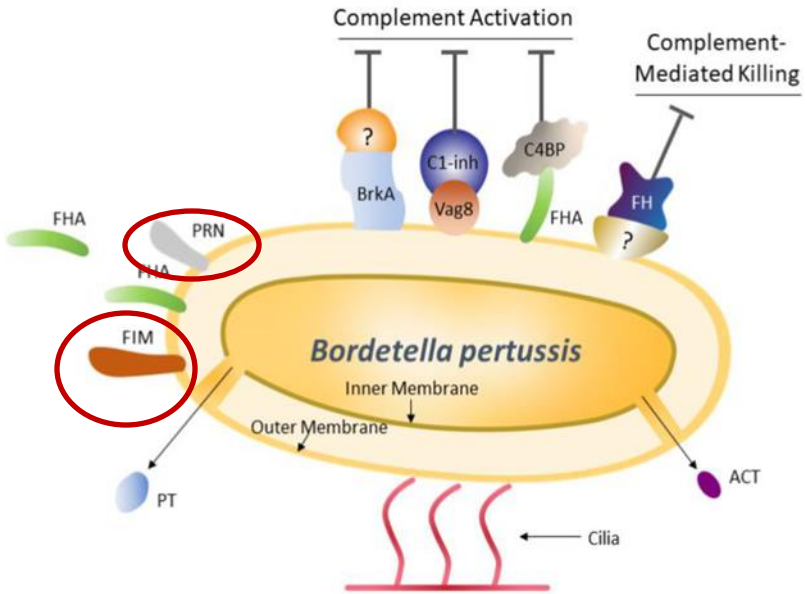
Santé Publique France
Institut Pasteur
Réseau RENACOQ

L'épidémie actuelle : pourquoi ?

1. **Souches plus agressives ?**

Séquençage génome entier de 67 isolats de *B. pertussis* de 2024 :

- 66 produisaient la **pertactine** (51% des souches avant COVID)
- 56 produisaient l'**adhésine FIM2** (FIM3 prédominait avant COVID)



Rodrigues C. *Eurosurveillance* 2024.

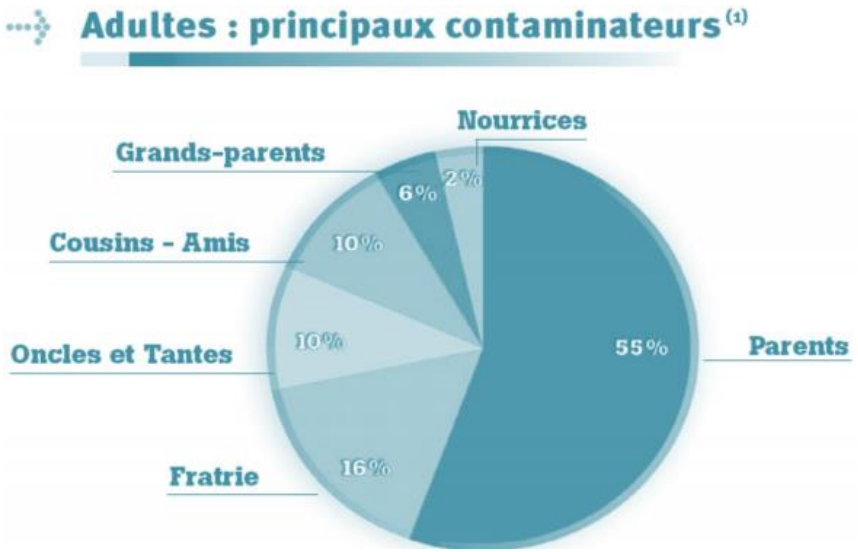
L'épidémie actuelle : pourquoi ?

1. **Souches plus agressives ?**

2. **Moindre couverture vaccinale ?**

Quelques retards en début de pandémie, apparemment sans conséquence

Couverture vaccinale stable



Nourrissons

Couverture vaccinale à 8 mois :

- 1 dose 99,5 %
- 3 doses 90,9 %

Santé Publique France

Grossesse

15 à 18% des femmes enceintes (2023)

Cocooning

- Femmes vaccinées dans les 2 mois suivant l'accouchement (parmi les non vaccinées avant) : 33,4 % (2021)
- Autres adultes éligibles au cocooning : 42-59 % (2015 et 2016)

Santé Publique France

Rodrigues C. *Eurosurveillance* 2024.

L'épidémie actuelle : pourquoi ?

1. **Souches plus agressives ?**

2. **Moindre couverture vaccinale ?**

3. Gestes barrière période COVID
→ ↘ rappels naturels
→ ↘ **immunité**
→ formes plus symptomatiques et plus graves

Dette immunitaire ?

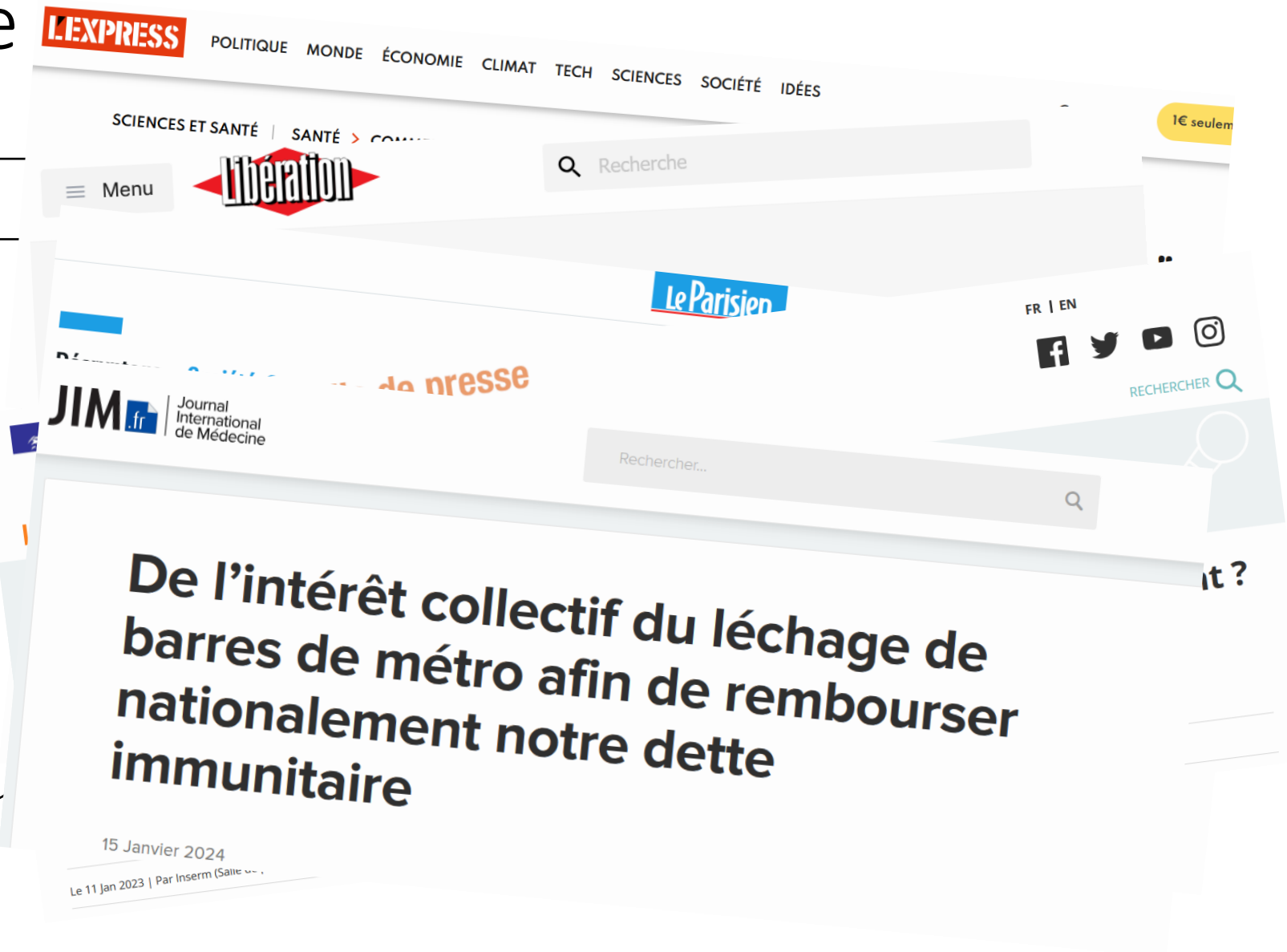
Rodrigues C. *Eurosurveillance* 2024.

Dette immunitaire

R. Cohen
Infectious Disease Now 2021

Pediatric Infectious Disease Group
position paper
on the **immune debt**
of the COVID-19 pandemic
in childhood,
how can we fill
the immunity gap ?

Article d'opinion



Dette immunitaire

R. Cohen
Infectious Disease Now 2021

Pediatric Infectious Disease Group
position paper
on the **immune debt**
of the COVID-19 pandemic
in childhood,
how can we fill
the immunity gap ?

En France :

- Pic de bronchiolite (mais aussi GB, Suède)
- Pic de *Mycoplasma pneumoniae*
- Pics de grippe et de RSV (similaires à avant la COVID)
- Pas de pic de rhinovirus

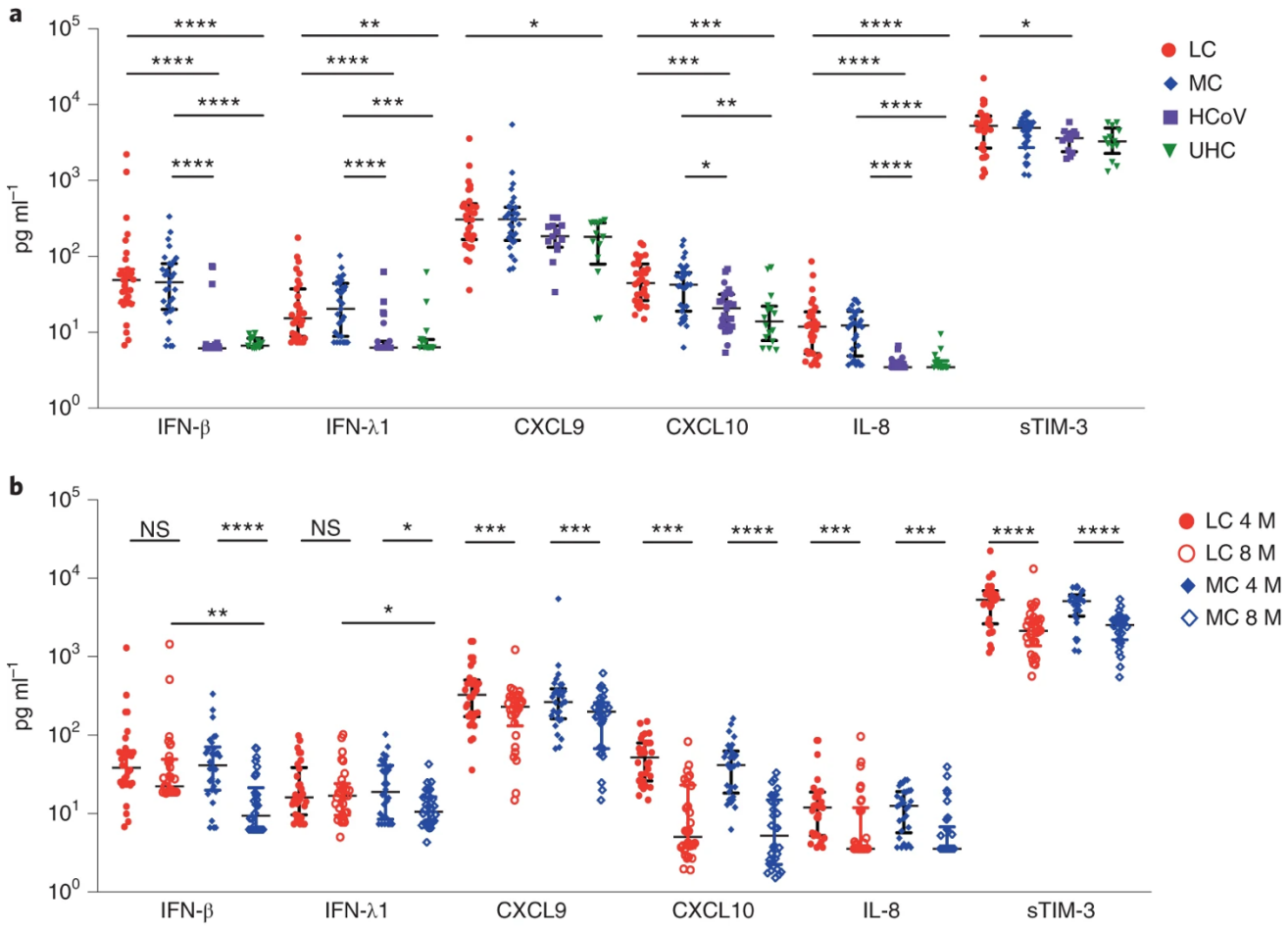
1. Immunité : pas seulement stimulée par les infections (immunité constitutive, microbiote)
2. Mesures barrière n'ont pas protégé à ce point (cf millions de cas de COVID)
3. Autres stimulants immunitaires de l'environnement
4. Pays sans mesure barrière (GB, Suède) : mêmes épidémies

Willyard C. *Nature* 2022.
CDC.gov

L’épidémie actuelle : pourquoi ?

1. **Souches plus agressives ?**
2. **Moindre couverture vaccinale ?**
3. **Dette immunitaire ?**
4. **Déficit immunitaire post-COVID ?**

Déficit immunitaire post-COVID ?



Patients avec COVID long :

- Cellules immunitaires innées hautement actives
- ↘ cellules T et B naïves
- ↗ IFN-β et IFN-λ1, persistante à 8 mois

Perturbations du système immunitaire après COVID
Mais quel impact ?
Encore inconnu

Phetsouphanh C. Nature Immunology 2022.

L'épidémie actuelle : pourquoi ?

1. **Souches plus agressives ?**
2. **Moindre couverture vaccinale ?**
3. **Dette immunitaire ?**
4. **Déficit immunitaire post-COVID ?**
5. **Vaccins moins efficaces ?**

Vaccins acellulaires depuis 2006 en France
Mieux tolérés mais
- Moins immunogènes
- Durée protection moindre : **5 ans ?**

Tetravac® et Hexyon® contiennent
- Seulement 2 Ag coquelucheux
  - ✓ anatoxine pertussique
  - ✓ hémagglutinine filamenteuse
- Pas d'Ag pertactine ni fimbriae...

Wilkinson K. Vaccine 2021.
RCP Tetravac
RCP Hexyon

L’épidémie actuelle : quel impact ?

Hospitalisations
277 nourrissons < 12 mois hospitalisés (01-08/2024, Renacoq)
dont 220 (79 %) < 6 mois

Décès
35 décès (01-09/2024) dont 22 enfants (20 < 1 an)

Pas de modification du calendrier vaccinal 2024
Mais recommandations HAS en réponse à l’épidémie actuelle

Données Institut Pasteur

Recommandations HAS

Calendrier vaccinal 2024

- Population générale : M2-M4-M11, A6, A12, A25
- Grossesse (T2) : moyen **le plus efficace** de protéger le bébé pendant ses deux 1ers mois de vie
- Cocooning :
  - ✓ Si dernière injection > 5 ans (< 25 ans) ou ≥ 10 ans (> 25 ans)
  - ✓ Ssi vaccination mère non réalisée pendant grossesse ou réalisée > M-1
- Immunodéprimés
  - ✓ 3 doses à 1 mois d'intervalle chez les Tx CSH
  - ✓ Anticiper les rappels avant une IS
- Professionnels de santé/petite enfance :
  - ✓ A45, A65

Recos HAS en contexte épidémique (07/2024)

- Population générale
- Grossesse
- **Cocooning élargi :**
  - ✓ Si dernière injection > 5 ans
  - ✓ Même si mère vaccinée pendant grossesse
- Immunodéprimés
- **Professionnels de santé/petite enfance :**
  - ✓ 1 dose si dernière injection > 5 ans
  - ✓ *Recommandée* si contact rapproché avec nourrissons, *possible* chez autres

HAS 2024
Berhardt C. *Clin Infect Dis* 2016.

Conclusion

- Infection des voies aériennes supérieures très contagieuse
- Epidémie inédite depuis début 2024
- Origine probablement multi factorielle, encore mal connue
- Elargissement des recommandations vaccinales HAS

Références

Weston R. Whooping Cough: A Brief History to the 19th Century. *Can Bull Med Hist* 2012;29(2):329-49.

Melvin J. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:274–88.

Postels-Multani S, Schmitt HJ, Wirsing von König CH, Bock HL, Bogaerts H. Symptoms and complications of pertussis in adults. Infection. 1995 May-Jun;23(3):139-42.

Jackson L. Frequency of serological evidence of Bordetella infections and mixed infections with other respiratory pathogens in university students with cough illnesses. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):3-6.

Rodrigues C. Resurgence of *Bordetella pertussis*, including one macrolide-resistant isolate, France, 2024. *Eurosurveill* 024;29(31):2400-59.

Willyard C. Flu and colds are back with a vengeance - why now? *Nature* 2022

Phetsouphanh C. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nature Immunology 2022;23:210-6.

Wilkinson K, Righolt CH, Elliott LJ, Fanella S, Mahmud SM. Pertussis vaccine effectiveness and duration of protection: a systematic review and meta-analysis. Vaccine 2021;39(23):3120-30.

Berhardt C. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):829-36.

Etudes

Projet perilic (iran, madagascar, cambodge, togo). Suivi séro après vaccination => étude durée protection vaccinale + étude des nourrissons avec coqueluche < 6 mois

Intégré au programme SURVAC (voir encadré 2), le projet PERILIC (institut pasteur) constituera ainsi le socle nécessaire à la **mise en place d'une surveillance pérenne de la coqueluche dans les pays partenaires.**

Rappel : indications vaccin coqueluche (calendrier vaccinal 2024)

- la **vaccination obligatoire (obligatoire depuis 01/01/2018)** à 2 mois et 4 mois + rappel à l'âge de 11 mois, + rappels à 6 ans (DTCaP), 12 ans (dTCaP) et 25 ans (dTCaP) (possibilité de rattrapage jusqu'à 39 ans). Pas de rappel systématique tous les 10 ans dans la pop générale (tant que pas plus de données sur limmunité à long terme)➔ on ne fait de doses supplémentaires que chez les patients à risque

  Idem en Belgique

- la vaccination des **femmes enceintes**, recommandée **depuis 04/2022** dès le second trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée (dTcaP), à faire à chaque grossesse
- Vaccination de la mère en post partum, avant sortie de la mat, si non vaccinée pdt grossesse
- en l'absence de vaccination de la mère au cours de la grossesse, la vaccination de la mère en post-partum et des personnes susceptibles d'être en contact étroit avec le nourrisson durant ses 6 premiers mois de vie (stratégie dite du cocooning).
- Min 5 ans entre deux doses
- Immunité naturelle après maladie = 10 ans => ne pas vacciner dans les 10 ans après maladie SAUF non valable chez nourrissons : faire schéma classique même si attrapent la maladie
- Les personnes à risque de formes graves de coqueluche sont, au-delà des nourrissons non protégés par la vaccination, les personnes souffrant d'une maladie respiratoire chronique (asthme, broncho-pneumopathies chroniques obstructives...), les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes.
- Il est ainsi rappelé que la vaccination est recommandée chez :
  - les personnes immunodéprimées,
  - les professionnels de santé les personnes travaillant en contact étroit et répété avec les nourrissons âgés de moins de 6 mois,
  - les étudiants des filières médicales et paramédicales,
  - les professionnels de la petite enfance

  ➔ 1 dose tous les 10 ans chez personnes à risque de forme grave et personnes en contact rapproché avec nourrissons = hors contexte épidémique
- Min 1 mois entre une vaccination DTP et une vaccination DTPCa
- Schéma, vaccins existantes, rappels
- Recos HAS 5 ans
- 1er vaccin : USA 1940. introduit en France en 1959, généralisé apd 1966 (grâce à assoc forme combinée DTP)

- Pas de nouveauté coqueluche dans le calendrier vaccinal 2024

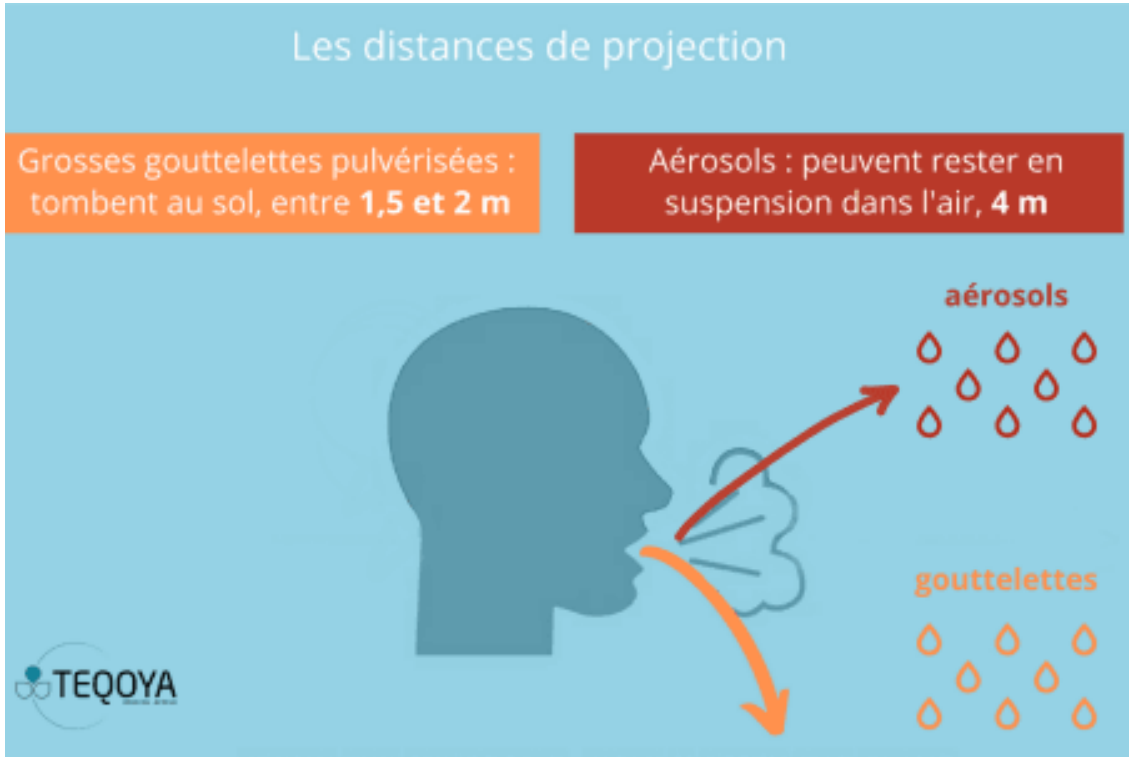
Vaccins

- Adultes :
  - Repevax : tétravalent, acellulaire ; 4 Ag coquelucheux : anatoxine pertussique, hémagglutinine filamenteuse, pertactine, fimbriae
  - BoostrixTetra : tétravalent, acellulaire, 3 Ag coquelucheux : anatoxine pertussique, hémagglutinine filamenteuse, pertactine

- Enfants :
  - Hexyon et Tetravac : que deux Ag coquelucheux : anatoxine pertussique, hémagglutinine filamenteuse

Prise en charge cas contact

- Recherche des tousseurs par l'interrogatoire,
- puis : examen médical, examens biologiques de confirmation et prise en charge (isolement et traitement spécifique).
- Antibioprophylaxie
  - Si non vaccinés ou dernière dose > 5 ans ET si contact < 21 jours
  - Idem atb curatif
- Vaccination : selon calendrier vaccinal (pour prévenir infections ultérieures, car pas d'efficacité de la vaccination en post-exposition) ; une dose si dernière dose > 5 ans (enfants) ou 10 ans (adultes)


Les distances de projection
Grosses gouttelettes pulvérisées : tombent au sol, entre **1,5 et 2 m**
Aérosols : peuvent rester en suspension dans l'air, **4 m**
aérosols
gouttelettes
TEQOYA

CNR coqueluche : institut Pasteur, Paris

- **Dans le contexte de recrudescence actuelle, devront être adressés au CNR les souches de *B. pertussis* isolées ou les prélèvements si :**
  - ✓ La charge bactérienne est élevée
    - Ct pour cible IS481/IS1001 ≤ 20
    - Ct pour ptxP [toxine de *pertussis*] < 30
    - PCR syndromique Filmarray positif
  - ✓ Nourrisson atteint de coqueluche sévère (hospitalisé en réanimation)
  - ✓ Etat clinique s'aggrave malgré l'antibiothérapie par macrolide et/ou pourrait suggérer un échec thérapeutique.
- Le CNR procèdera à la mise en culture des prélèvements ➔ recherche d'éventuelles résistances aux macrolides et les caractéristiques antigéniques des isolats.
- Si les laboratoires sont en mesure de mettre en place la culture de *B. pertussis* et que celle-ci réussit, l'antibiogramme devrait être réalisé localement puis la souche envoyée au CNR pour vérification et caractérisation approfondie.

Janvier-août : 22 échantillons résistants aux macrolides ont été caractérisés au CNR

Surinfections

- Otites
- Pulmonaires :
  - Principalement *Chlamydia*, *Mycoplasma*, VRS, grippe, adénovirus
  - PAVM ?

Jackson L. Frequency of serological evidence of Bordetella infections and mixed infections with other respiratory pathogens in university students with cough illnesses. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):3-6.

Recommandations HAS

Calendrier vaccinal 2024

- Population générale :
  - ✓ M2-M4-M11, A6 (DTCaP), A12 (dTcaP), A25 (dTcaP)
  - ✓ Obligatoire depuis 2018
- Grossesse :
  - ✓ 1 dose (dTcaP) entre T2 et M-1
  - ✓ A chaque grossesse (ou en post-partum)
  - ✓ Moyen **le plus efficace** de protéger le bébé pendant ses 2 1ers mois de vie (passage transplacentaire des Ac)
  - ✓ Recommandé depuis 2022

➔ Adultes devenus réservoir principal

- Cocooning (vacciner l'entourage proche du bébé) :
  - ✓ Si vaccination mère non réalisée pendant grossesse ou réalisée < M-1
  - ✓ 1 dose si dernière injection > 5 ans (< 25 ans) ou ≥ 10 ans (> 25 ans)
- Immunodéprimés
  - ✓ 3 doses à 1 mois d'intervalle chez les Tx CSH
  - ✓ Anticiper les rappels avant une IS
- Tous professionnels de santé :
  - ✓ A45, A65

Des études suggèrent que l'efficacité vaccinale s'estomperait rapidement à compter de 5 ans après la dernière dose, devenant insuffisante

Recommandations HAS en contexte épidémique actuel (07/2024)

- Population générale
- Grossesse
- **Cocooning élargi :**
  - ✓ 1 dose à toutes personnes pouvant être en contact rapproché avec NN et nourrissons < 6 mois (cadre personnel ou professionnel)
  - ✓ Si dernière injection > 5 ans
  - ✓ Même si mère a été vaccinée pendant grossesse
- Immunodéprimés
- **Professionnels de santé/petite enfance :**
  - ✓ 1 dose si dernière injection > 5 ans
  - ✓ *Recommandée* si contact rapproché avec nourrissons, *possible* chez autres

Sérologie en Belgique (sciensano) : détection des IgG anti-PT (toxine pertussique) de *B. pertussis*

- Indications :
  - toux persistante > 3 semaines
  - toux < 3 semaines et sous traitement antibiotique (un second échantillon est nécessaire 2 semaines plus tard).
- Pour les personnes vaccinées durant l'année précédente, 2 sérologies sont nécessaires afin d'évaluer l'↗ des IgG:
  - un premier prélèvement avant la troisième semaine d'apparition des symptômes
  - un second prélèvement 2 à 4 semaines plus tard.
- Interprétation des résultats anti-PT IgG :
  - ≤ 50 IU/ml : négatif, pas d'infection
  - 50 - 55 IU/ml : équivoque, pas d'infection
  - 55 - 124 IU/ml : positif, pas d'infection. Des anticorps sont présents en circulation. Ce taux d'anticorps n'est toutefois pas encore indicatif d'une infection
  - ≥ 125 IU/ml : infection récente (> 4 semaines de toux) ou infection aigüe (≤4 semaines de toux)
- Limites :
  - Pas de diagnostic précoce
  - Difficulté d'interprétation des résultats en cas de vaccination récente (Ac vaccinaux ou infectieux) ?
  - Idem chez nourrisson jusqu'à 6 mois (Ac du bébé ou de la maman ?)
  - Nécessité d'obtenir deux sérologies dans certains cas.

Et la séro pour évaluer l’immunité vaccinale ?

- Pas de valeur seuil identifiée àpd laquelle protection est bonne

Labo CHV

- PCR
  - 2 kits PCR :
    - IS 481 :
      - Plus sensible car le gène IS481 est présent en plusieurs sites du génome
      - Mais moins spécifique car le gène est présent chez B pertussis mais aussi chez B holmesii
    - IS 1001 : parapertussis et holmesii
  - Ct
    - pas systématiquement rendu, peut aider pour « dater » l'infection si très haut ou très bas
    - Problème = interprétation selon qualité du prélèvement. Si écouvillon mal fait, moins de charge bactérienne, donc Ct faussement haut.
  - Moucher le patient avant écouvillonnage +++
    - Mucus bloque accès de l'écouvillon aux cellules
    - Certains kits PCR contiennent un produit qui détecte si présence ou non de cellules humaines = si prélèvement bien fait ou pas. Produit peut aussi être ajouté indépendamment, pour kits qui n'en contiennent pas. Utile surtout si prélèvement négatif.
- Culture :
  - Pas faite au CHV car pré-analytique vraiment complexe :
    - Bactérie meurt très vite
    - Il faudrait prélever sur un milieu sans ATB (pas un milieu viral), envoyer très vite au labo qui aurait déjà préchauffé les milieux spécifiques, qui sont eux-mêmes peu utilisés (hors épidémie) donc beaucoup de gaspillage
  - => souche envoyée au CNR si PCR positive et suspi résistance