

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html>; le nom d'utilisateur est formationcontinue et le mot de passe : pediatrie

## Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 15 mars 2016

### Coqueluche : introduction, échecs de vaccination contre la coqueluche : pourquoi ? Nouvelles stratégies vaccinales

Orateurs : Dr V. Liberek, Prof CA Siegrist, Dre G. Blanchard-Rohner

Présentation de cas : un nouveau-né à terme, grossesse et naissance sans particularité, présente à 23 jours de vie des signes d'infection des voies respiratoires supérieures, puis des épisodes de bradycardies et apnées. A ce moment, une coqueluche est suspectée, puis confirmée par PCR. Il est hospitalisé. Un traitement de Klaciped est introduit. La formule sanguine montre une leucocytose de 45 à 85'000 globules blancs. Malgré une intubation, une ventilation artificielle, l'enfant développe une mort cérébrale et décède au 33<sup>e</sup> jour de vie. Les parents de l'enfant n'étaient pas vaccinés contre la coqueluche.

Introduction (Dr V. Liberek) : des cas d'adolescents correctement vaccinés sont présentés, et pourtant ils ont contracté la coqueluche même 2 ans après la dernière dose de rappel. La statistique de l'OFSP nous apprend que les cas de coqueluche sont en augmentation jusqu'en 2013, avec une incidence de 164 pour 100'000 en 2013 (13'200 cas), semble baisser en 2014 ; il y a eu 2 décès de nourrissons (2012 et 2014) ; l'analyse des cas montre, selon l'OFSP, que 50 à 90% des cas sont correctement vaccinés. Alors pourquoi tant d'échecs ? La composition vaccinale des vaccins Infanrix, Tetravac et Pentavac sont rappelés : le vaccin Boostrix contient beaucoup moins d'antigène. Différentes questions se posent, concernant le diagnostic, l'efficacité vaccinale.

Prof CA Siegrist : la vaccination contre la coqueluche avec un vaccin contenant un germe entier a débuté vers les années 1965. En raison de forts effets secondaires, notamment en Suède, la vaccination a été stoppée dans les années 85 avec forte augmentation de cas. Dans les années 90, le vaccin acellulaire a été introduit, nettement mieux toléré, et on a observé une nouvelle diminution des cas de coqueluche.

Avant la vaccination, la coqueluche était considérée comme une maladie pédiatrique, courante avant huit ans. La maladie était très mal diagnostiquée chez l'adulte. Actuellement, la coqueluche se présente avant l'âge de deux mois (avant la vaccination), les cas sont rares dans l'enfance, et on observe un pic d'incidence chez les adolescents, entre 12 et 17 ans ; l'incidence est moins importante chez l'adulte.

En 1996, a débuté en Suisse la vaccination avec un vaccin acellulaire. Il existe un problème de durée de protection : après un an, 98 % des enfants (<7 ans) ont un très bon taux d'anticorps, puis on observe une baisse progressive des anticorps dans les quatre à cinq ans. D'où la recommandation de faire un rappel, après la dose de 4-7 ans, à l'âge de 11 ans.

Chez l'adolescent, par contre, l'efficacité vaccinale après un vaccin acellulaire est moins bonne, avec 69 % de bonne réponse après un an, 50 % de bonne réponse après deux ans. Donc cette dose de rappel à 11 ans est nettement moins efficace.

Peut-il s'agir d'un changement de souches ? Oui, cela peut se voir, par exemple sur des souches sans pertactine.

S'agit-il d'un changement de définition de la maladie ? Oui, également. Avant, trois semaines de toux étaient nécessaires pour poser le diagnostic ; maintenant, avec le prélèvement pour recherche de coqueluche par PCR facile, le diagnostic est parfois fait très ou trop rapidement. Un test PCR positif peut diagnostiquer un portage sans qu'il y ait de maladie active.

S'agit-il d'un problème de vaccin ? Des études ont montré que les vaccins avec germe entier sont plus efficaces qu'une vaccination avec vaccin acellulaire, surtout à l'adolescence. Une dose de rappel avec un vaccin acellulaire après une vaccination un germe entier reste efficace.

Actuellement, on peut dire que la vaccination acellulaire est efficace et mieux supportée chez le nouveau-né, mais est moins efficace et bien supportée chez les adolescents.

Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un vaccin à germe entier est beaucoup plus réactogène. Il entraîne une réaction de type Th1, avec stimulation des anticorps et des macrophages aboutissant à une opsonisation. Ceci induit une meilleure protection des muqueuses et un effet de groupe.

Les vaccins acellulaires entraînent plutôt une réaction de type Th2 avec stimulation des lymphocytes B. Ceci entraîne une protection individuelle, mais pas d'immunité de groupe. Il y a une moins bonne protection des muqueuses.

Autres problèmes immunologiques : la qualité de la toxine pertussique (PT), un des composants du vaccin. La toxine est dénaturée chimiquement dans les vaccins acellulaires. Les épitopes exposés sont différents et moins réactogènes que dans la toxine sauvage. Les rappels successifs stimulent le processus de réaction contre les épitopes moins réactogènes (d'une manière très efficace, le système immunitaire apprend ce qu'on lui montre). Mais en contrepartie l'efficacité est moindre contre la toxine sauvage.

Par ailleurs, la coqueluche et une infection des muqueuses, la réaction immunitaire est moins rapide ; les vaccins acellulaires sont mieux tolérés mais moins efficaces en rappel ; lors de contact avec la maladie, les anticorps produits sont moins efficaces, car actifs contre des épitopes mineurs.

Est-ce que un changement de vaccin est possible ? Oui, par exemple avec un adjuvant plus réactogène, mais à ce moment il y aura plus d'effets secondaires. Une autre cible possible est un vaccin vivant recombinant, sans toxine, administrable par voie nasale. Une étude de phase 1 est en cours. Une autre idée est le développement d'un vaccin avec une toxine pertussique génétiquement plutôt que chimiquement modifiée.

Dre Blanchard-Rohner : la qualité de la toxine pertussique est importante. Une détoxification chimique a entraîné une modification des épitopes, moins réactogènes. Il y a donc un essai avec une toxine génétiquement modifiée, qui serait plus efficace. Ceci semble corrélé avec l'efficacité clinique. Il y a des comparaisons d'efficacité entre groupe contrôle, groupe avec vaccin acellulaire chimiquement modifié, et le nouveau vaccin Bionet avec toxine génétiquement modifiée. Ce dernier est plus efficace, ceci est connu depuis les années 1990.

Qu'en est-il de la sécurité vaccinale ? Les effets secondaires sont similaires.

Qu'en est-il de l'immunogénicité ? Les anticorps anti PT sont plus réactifs avec une toxine pertussique (PT) génétiquement modifiée.

Une étude est en cours pour comparer les deux vaccins. L'étude inclura 60 volontaires, 30 auront un vaccin de contrôle de type acellulaire standard (PT chimiquement modifiée), 30 auront un nouveau vaccin acellulaire génétiquement modifié associé à une injection Td. Il y aura un contrôle à un mois, avec étude des anticorps et effet secondaire, puis les patients seront invités à faire un autre contrôle à 12 mois. L'avantage pour le patient est une meilleure efficacité avec le nouveau vaccin et un dédommagement avec un bon FNAC. Il est possible d'envoyer des candidats pour cette étude à la doctoresse Rohner.

En attendant, que faire ? Toute personne en contact avec un bébé de moins de six mois doit être vaccinée.

Les femmes enceintes doivent être également vaccinées. Une étude a été conduite sur 335 femmes vaccinées soit au deuxième, soit au troisième trimestre de grossesse. La vaccination deuxième trimestre entraîne un taux d'anticorps supérieur chez le nouveau-né, ce qui assure donc une meilleure protection. Une vaccination au troisième trimestre, peu avant la naissance, peut avoir été faite trop tard et ne pas apporter de bénéfice au nouveau-né. Le dosage des anticorps chez le nouveau-né montre un taux nettement meilleur et plus élevé si la vaccination a été faite au deuxième trimestre ; à ce moment, le transfert actif d'anticorps est plus efficace.

Il est important de recommander une vaccination à toute femme enceinte au deuxième trimestre.

Il faut signaler que dans cette étude, le rappel est proposé à des femmes qui ont été vaccinées dans l'enfance avec un vaccin à un germe entier ; peut-être faudra-t-il refaire cette étude dans quelques années pour voir l'effet chez des femmes vaccinées avec un vaccin acellulaire dans l'enfance.

Compte rendu du Dr V. Liberek

[vliberek@bluewin.ch](mailto:vliberek@bluewin.ch)

Transmis par le laboratoire MGD

[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)