



Diagnostic de la coqueluche : Y a t-il une place pour la sérologie de la coqueluche ?

Nicole Guiso
Institut Pasteur

Conflits d'intérêts

J'ai participé depuis 2016 :

- **à des réunions d'experts organisées par sanofi pasteur, Gaxosmithkline et Bionet Asia**

- **à des cours financés par sanofi pasteur**

La coqueluche, maladie récente

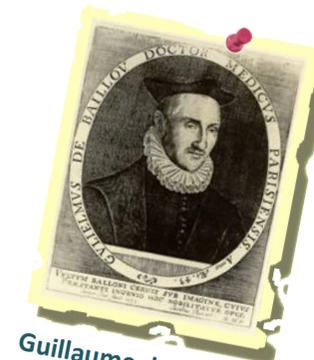
Emergence of whooping cough: notes from three early epidemics in Persia

Arash Aslanabadi*, Kamyar Ghabili*, Kavesh Shad, Mojid Khalili, Mohammad M Sajadi

Les plus anciennes descriptions viendraient de Perse en 1484-1501 :

Ces descriptions ainsi que celle de l'épidémie de Paris au 15^{ème} siècle suggèrent que la coqueluche a émergé comme une maladie pandémique puis ensuite endémique il y a environ 500 à 600 ans

Les analyses phylogénétiques de l'agent de la maladie corréntent avec cette hypothèse



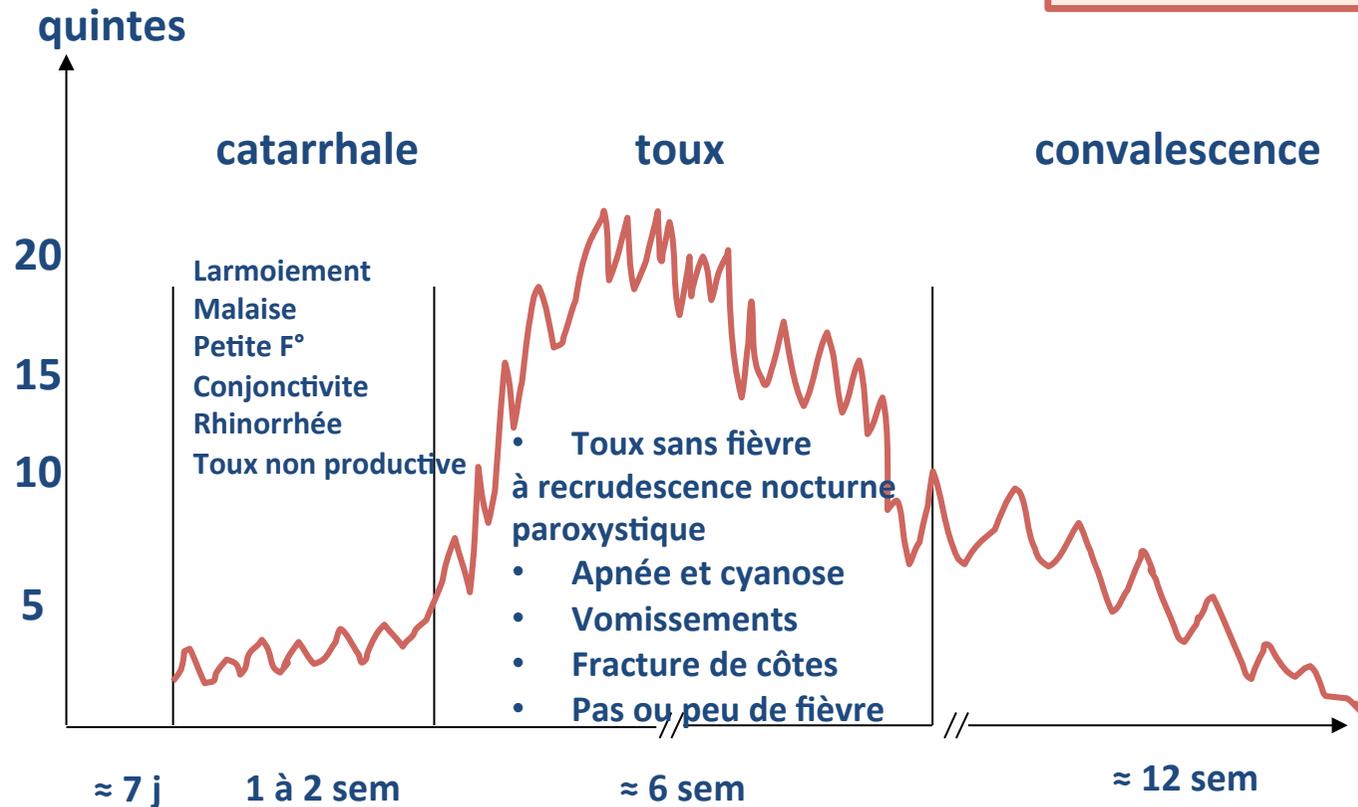
Guillaume de Baillou
(1538-1616)

Les agents de la coqueluche

- Sont des bactéries Gram-, *Bordetella pertussis* et *B. parapertussis*
- Ces bactéries seraient issues de *B. bronchiseptica*, le germe animal
- Ces bactéries continuent de s'adapter à l'homme

Évolution clinique de la coqueluche, ère pré-vaccinale

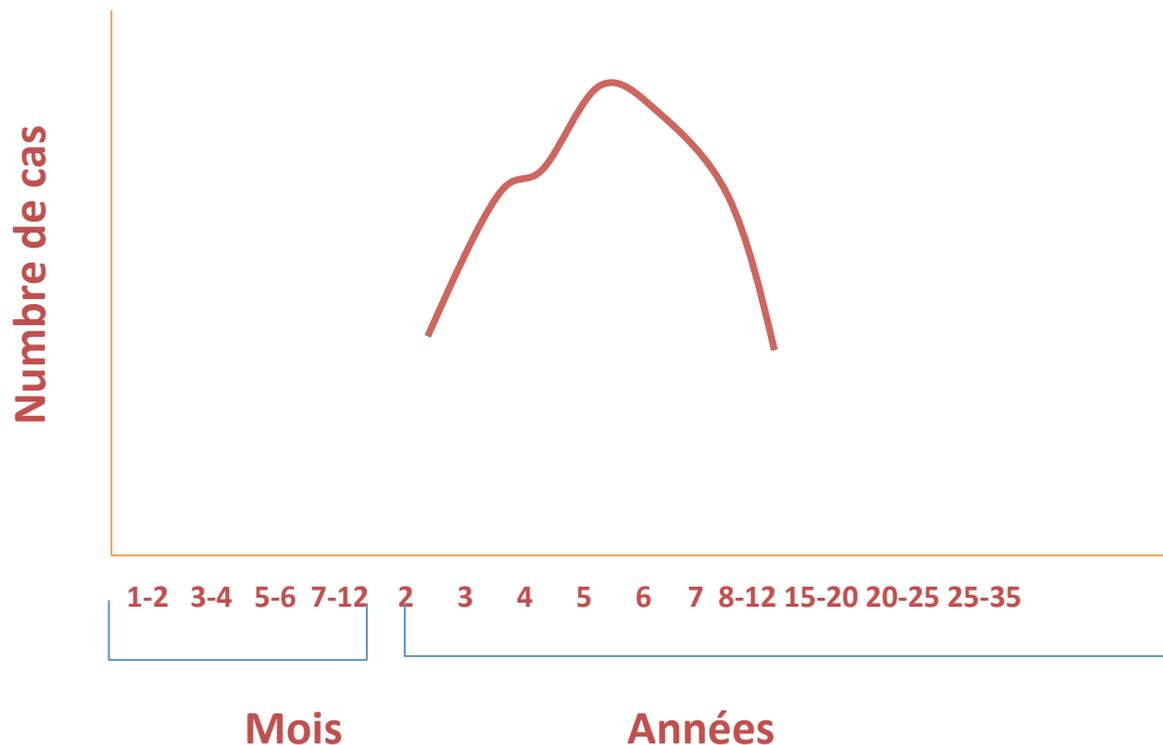
La toux des 100 jours



Maladie très contagieuse ($R_0 = 15$ à 17)

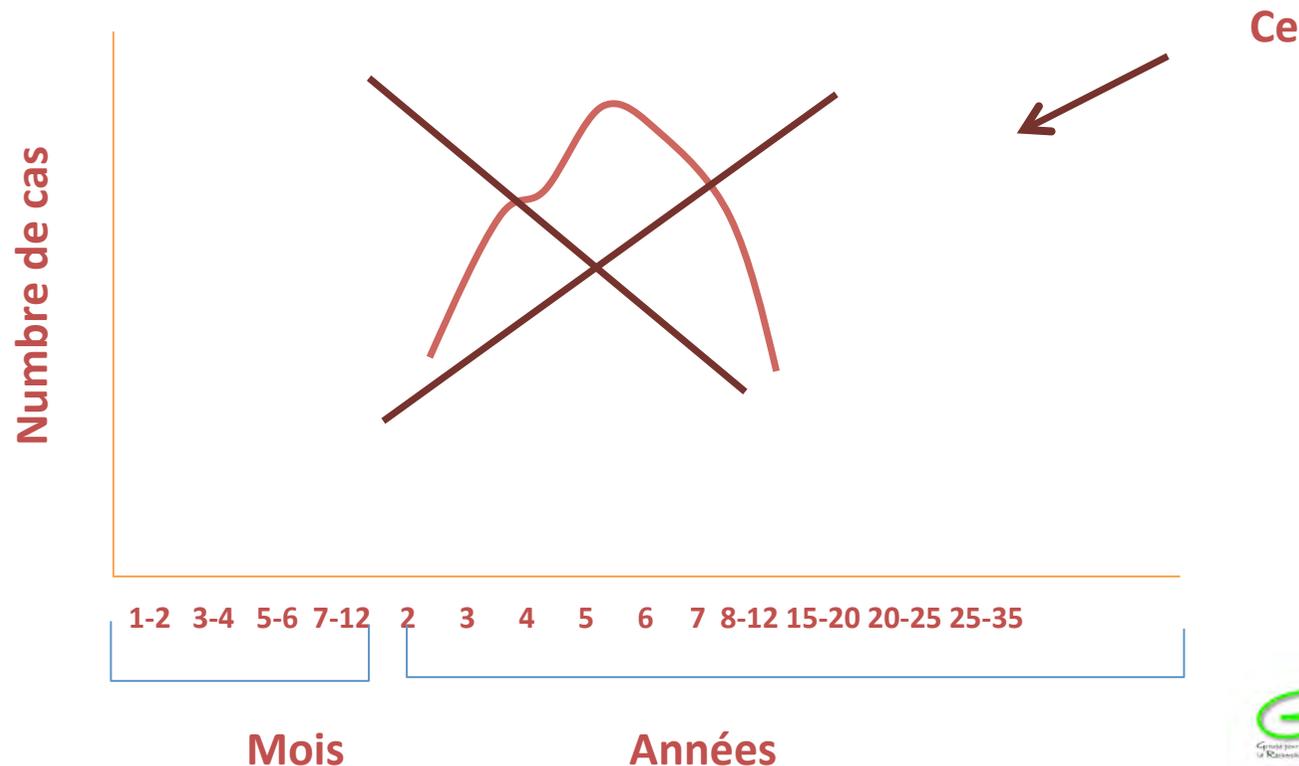
La prévention

- Premier type de vaccin coquelucheux pour les enfants uniquement :
Vaccins à germes entiers (Ce), composés de bactéries inactivées : efficacité variable suivant les producteurs, induisant des effets secondaires, réversibles, et ayant une immunité de courte durée
- 20 ans après l'introduction de ces vaccins, changement de transmission de la maladie.....



La prévention

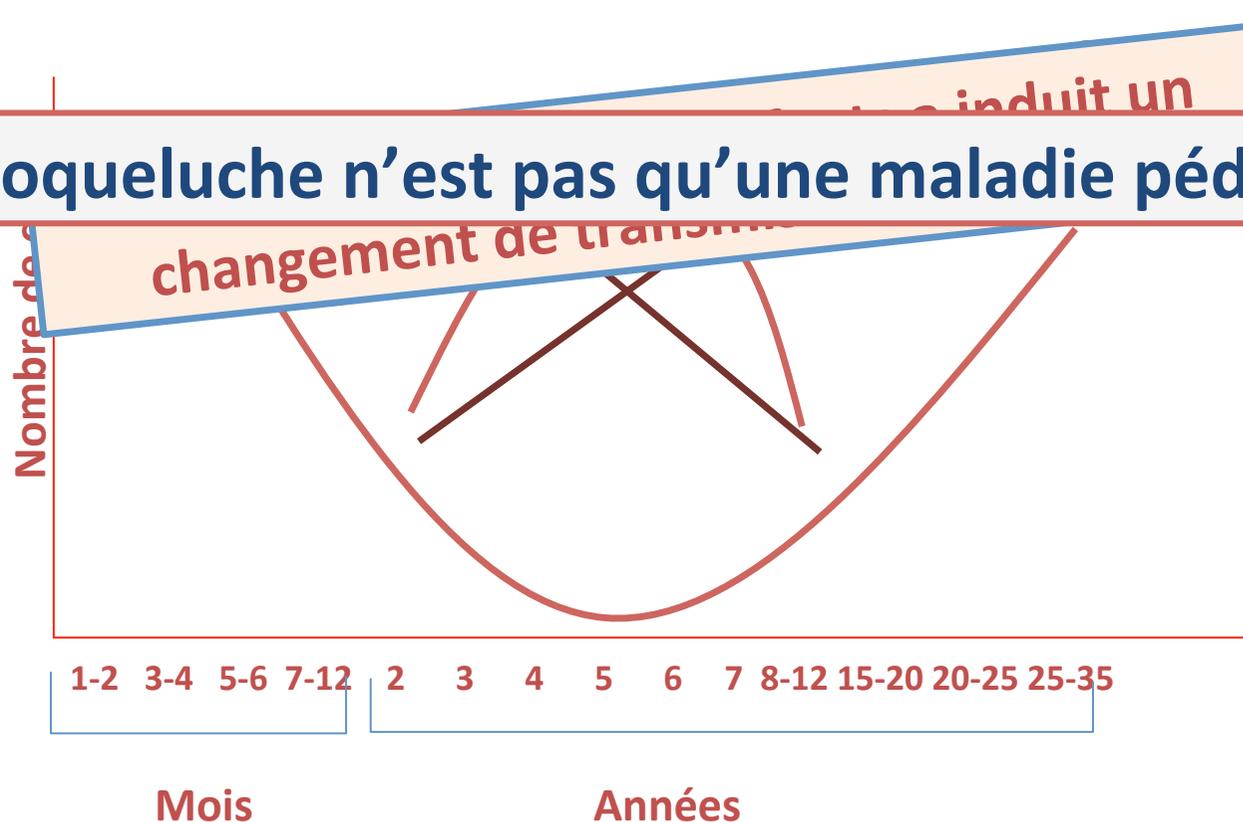
- Premier vaccin pour les enfants uniquement :
Vaccins coquelucheux à germes entiers (Ce), composés de bactéries inactivées : efficacité variable suivant les producteurs, induisant des effets secondaires, réversibles, et ayant une immunité de courte durée
- 20 ans après l'introduction de ces vaccins, changement de transmission de la maladie.....



La prévention

- Premier vaccin pour les enfants uniquement :
Vaccins à germes entiers, composés de bactéries inactivées : efficacité variable suivant les producteurs, induisant des effets secondaires, réversibles, et ayant une immunité de courte durée
- 20 ans après l'introduction de ces vaccins, changement de transmission de la maladie.....

La coqueluche n'est pas qu'une maladie pédiatrique



Les adolescents et les adultes sont la source des infections chez le nouveau-né

Il faut renforcer l'immunité de la population et faire des rappels vaccinaux mais avec quel vaccin ?

Facteurs de virulence de *Bordetella pertussis*

Adhésines	Toxines
FHA ou Hémagglutinine Filamenteuse	PTX ou Toxine de Pertussis
PRN ou Pertactine	<i>AC-Hly ou Adényl Cyclase - Hemolysine</i>
FIM ou protéines Fimbriales	<i>TCT ou Cytotoxine Trachéale</i>

Changement de stratégie vaccinale grâce aux vaccins acellulaires

- Deuxième type de vaccin coquelucheux:

Vaccin coquelucheux acellulaire(Ca) composés de facteurs bactériens purifiés et inactivés : Efficacité semblable, mieux tolérés, mais immunité induite toujours de courte durée

PT (seulement au Danemark)

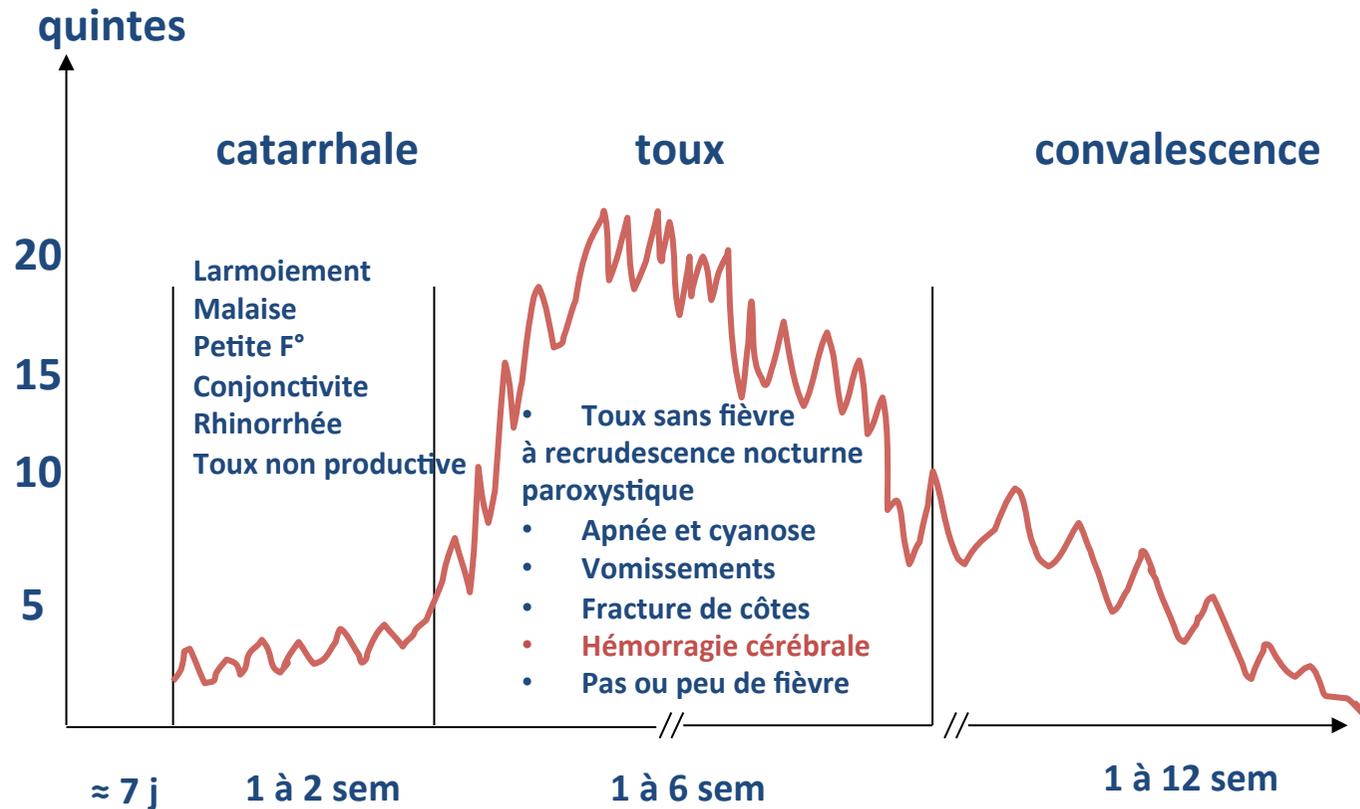
PT - FHA

PT - FHA - PRN

PT - FHA - PRN – FIM 2- FIM3

- Utilisation de ces vaccins pour introduire des rappels vaccinaux chez l'adolescent et l'adulte jeune ou senior

Évolution clinique de la coqueluche, ère post-vaccinale

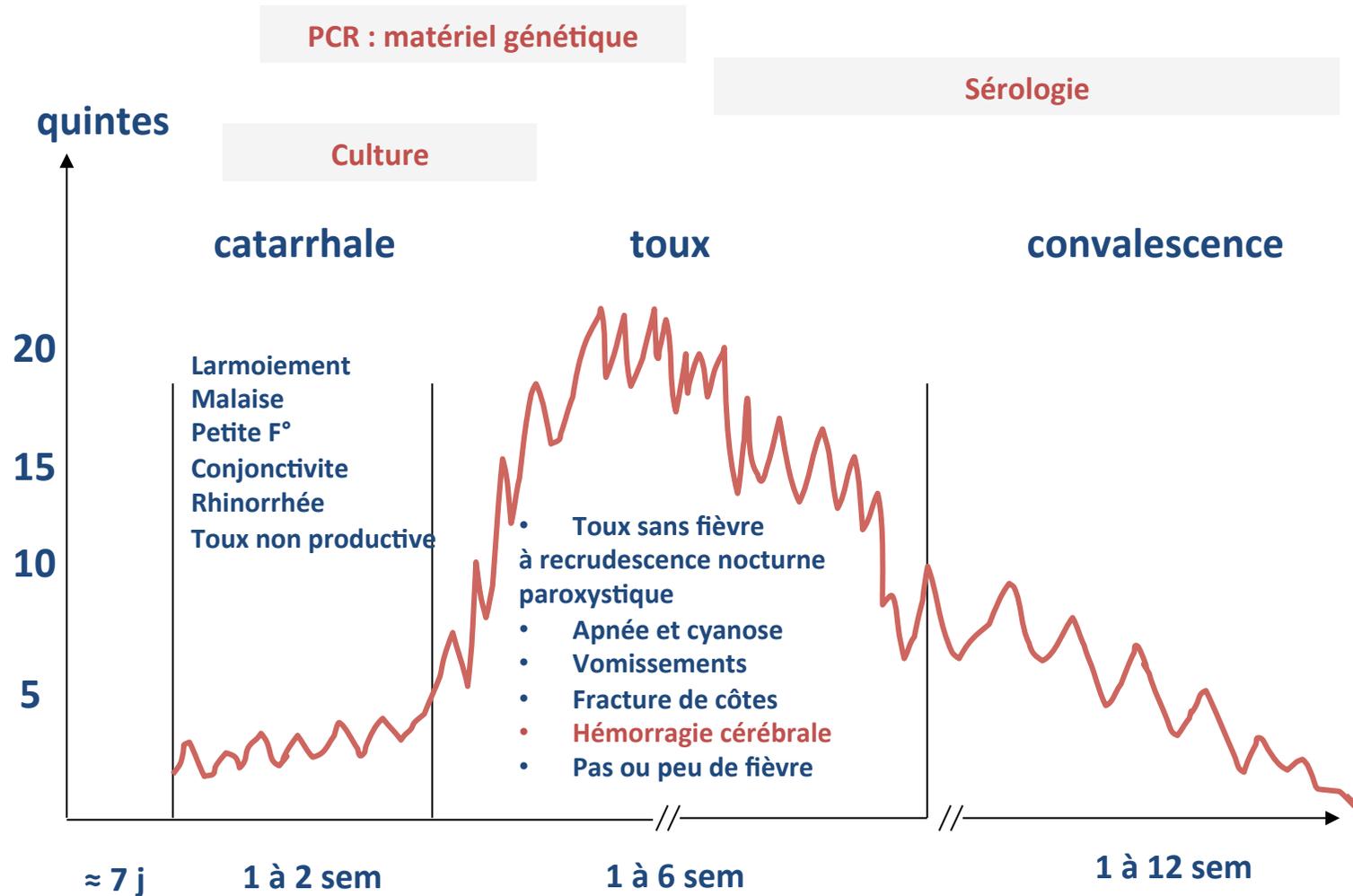


Un questionnaire clinique est très important lorsque vous suspectez une coqueluche

Importance du questionnaire clinique

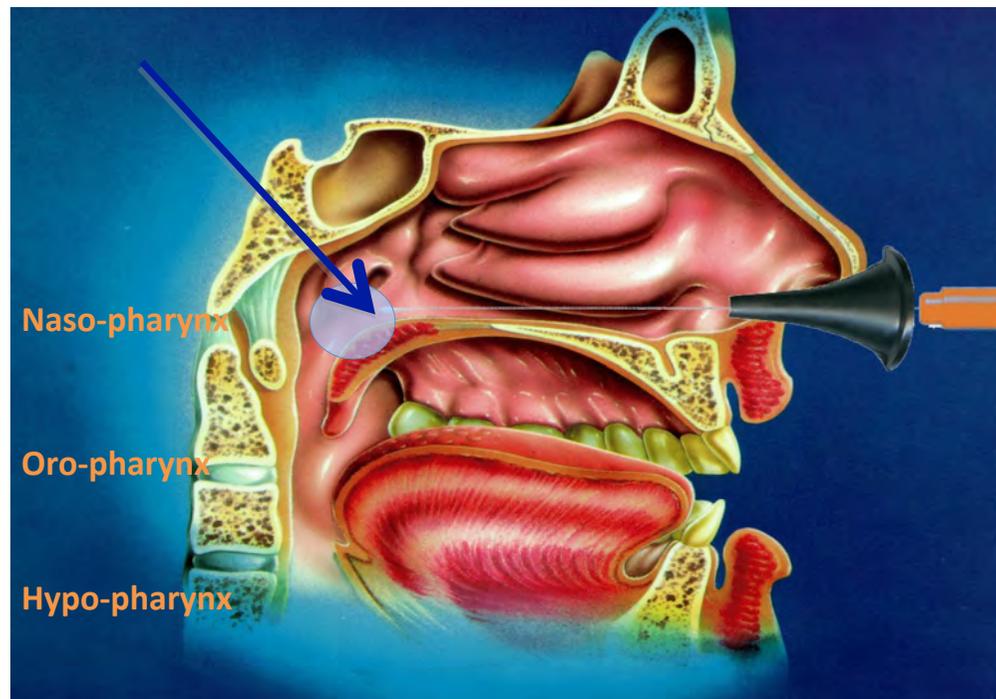
- Rhinorée avant la toux
- Pas de Fièvre
- Aggravation nocturne
- Contact dans les quinze jours précédant la toux avec une personne ayant les mêmes symptômes ?
- Dernière vaccination il y a plus de 10 ans

Quels diagnostics biologiques et quand ?



Quel prélèvement respiratoire pour culture et PCR ?

Le prélèvement naso pharyngé est recommandé : aspiration ou écouvillonnage (**écouvillon en dacron**)

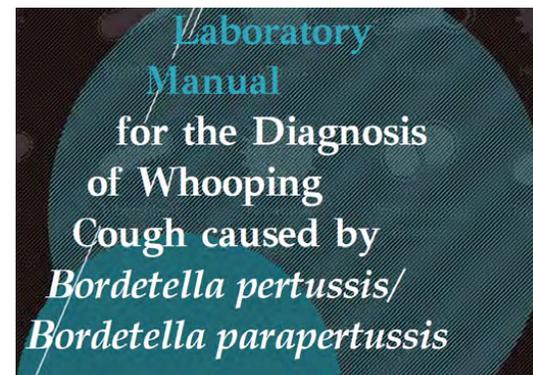


Culture

Culture doit être réalisée afin de suivre l'évolution de la population bactérienne

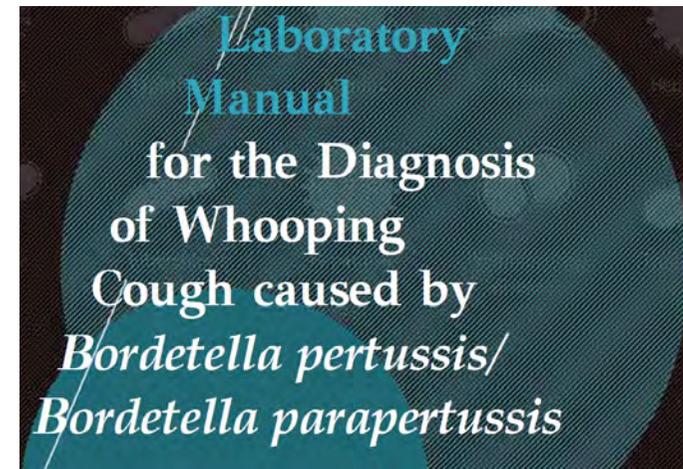
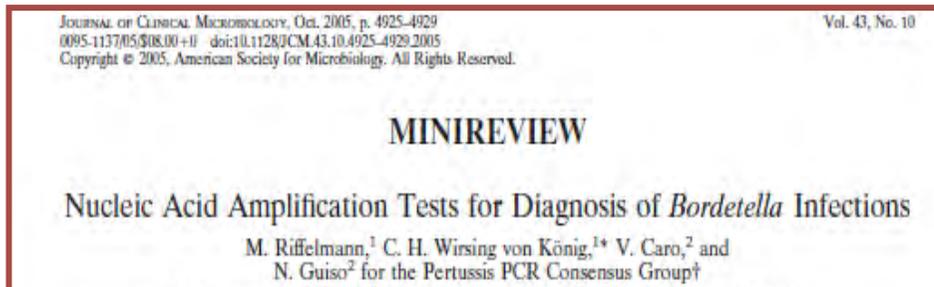
- 100% spécifique
- Sensibilité élevée chez les nourrissons (autour de 70%)
- Plus faible sensibilité chez l'adolescent et l'adultequi viennent plus tard consulter
- **Nécessite 5-6 jours**
- Remboursée

Très peu pratiquée en France, malheureusement
Peut être demandée au CNR ou à certains centres hospitaliers



PCR

- Très sensible et rapide mais chère et délicate à réaliser
- Remboursée
- Nécessite un personnel formé et un laboratoire équipé
- Contrôles Qualité à effectuer régulièrement

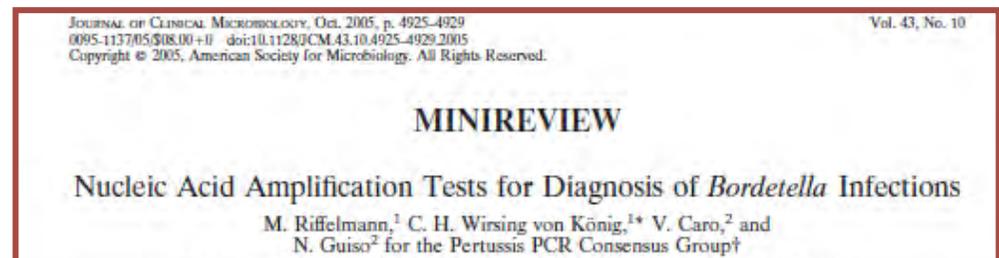


PCR

Jusqu'en 2007- 2008, la PCR était spécifique de *B. pertussis*, basée sur la détection du promoteur du locus *ptx* qui code la toxine de pertussis

Depuis cette date la PCR utilisée est plus sensible car basée sur une cible multicopies l'IS 481cible portée par le chromosome de *B. pertussis* mais aussi de *B. holmesii*

La réunion de consensus le signale dès 2005



Coqueluche : limites du diagnostic par PCR

Le 21 novembre 2011, une ARS nous alertait de la survenue de 3 cas groupés intrafamiliaux de coqueluche chez des enfants âgés de 7, 10 et 12 ans. La symptomatologie caractérisée par un tableau clinique atténué associant toux et fièvre n'était pas pathognomonique de la coqueluche. Une PCR *Bordetella* réalisée dans les 3 semaines suivant le début de la toux était positive chez l'adolescent de 12 ans qui avait reçu son rappel DTPCa en 2010. La positivité du test et le respect du calendrier vaccinal ont mis en exergue l'éventualité d'un échec vaccinal.

La
sus
anti
tus.
Dans une récente étude publi
CNR, 20 % des prélèvements d'adultes et adolescents ayant été diagnostiqués comme des cas de coqueluche étaient en fait porteurs de *B. holmesii* et non de *B. pertussis* (Njamkepo E *et al.* JCM, 49(12) :4347-8). Il faut enfin rappeler que le vaccin acellulaire contenant 4 antigènes de *B. pertussis* n'assure pas de protection contre *B. holmesii*.

Les analyses complémentaires effectuées par le CNR ont montré que l'adolescent n'était pas infecté par *B. parapertussis*, autre agent de la coqueluche. Mais la quantité limitée de

matériel n'a pas permis de déterminer si le matériel génétique détecté était celui de *B. pertussis* ou de *B. holmesii*.

Plusieurs hypothèses sont donc envisagées : l'adolescent pourrait être un échec vaccinal, être porteur de *B. holmesii* responsable d'un syndrome paracoquelucheux ou être porteur d'un autre agent pathogène responsable de ces

Quelles questions cela pose t-il ?

notamment chez un
ou un adulte repose sur un faisceau
d'arguments cliniques, microbiologiques et épidémiologiques, incluant le statut vaccinal.

- L'efficacité du vaccin contre la coqueluche est excellente mais a une durée limitée, le plus souvent inférieure à 10 ans.

Contacts

CNR : Nicole Guiso (cnr-bordetella-coqueluche@pasteur.fr)
InVS : Emmanuel Belchior (e.belchior@invs.sante.fr)

PCR-IS 481 et *B. holmesii*

- Cette détection de *B. holmesii* peut elle conduire à un faux diagnostic de coqueluche ?
 - Cas de sujets correctement vaccinés avec un vaccin Ca avec des symptômes coqueluchoïdes mais non infectés par *B. pertussis* ou *B. parapertussis*appels pour cas d'échecs à la vaccination
- Est-ce un phénomène nouveau ?
 - Difficile de dire s'il s'agit d'une augmentation de la circulation de *B. holmesii* ou tout simplement d'une détection fortuite due au changement de cible PCR car auparavant *B. holmesii* n'était pas recherchée puisqu'aucun cas d'infection respiratoire à *B. holmesii* n'avait été décrit

PCR spécifique de *B. pertussis*

- *B. holmesii* est une bactérie opportuniste dont le matériel génétique est détecté chez les adolescents et les adultes à qui l'on prescrit un diagnostic de coqueluche par PCR
- Lorsque la PCR est positive et les symptômes cliniques évocateurs chez des adultes ou adolescents, vaccinés depuis plus de 10 ans, il s'agit probablement d'une coqueluche
- Lorsque la PCR est positive chez un adulte ou un adolescent récemment vacciné, **il est important de faire transmettre au CNR le prélèvement pour que l'espèce bactérienne soit identifiée**

Y a t-il une place pour la sérologie ?

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2011) 30:307–312
DOI 10.1007/s10096-010-1104-y

REVIEW

What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories

N. Guiso · G. Berbers · N. K. Fry · Q. He ·
M. Riffelmann · C. H. Wirsing von König ·
EU Pertstrain group

**Diagnostiques non
recommandés car
non spécifiques**

Y a t-il une place pour la sérologie ?

La technique ELISA qui mesure les IgG anti-PT, **utilisant de la PT hautement purifiée et les sérums de référence de l'OMS** est la seule technique qui peut être utilisée pour les adolescents et adultes qui très souvent consultent trop tard pour que l'on puisse utiliser un test PCR

Un test indiquant un taux élevé **d'IgG anti-PT (supérieur à 65–100 IU/ml)** est spécifique et indique une infection récente



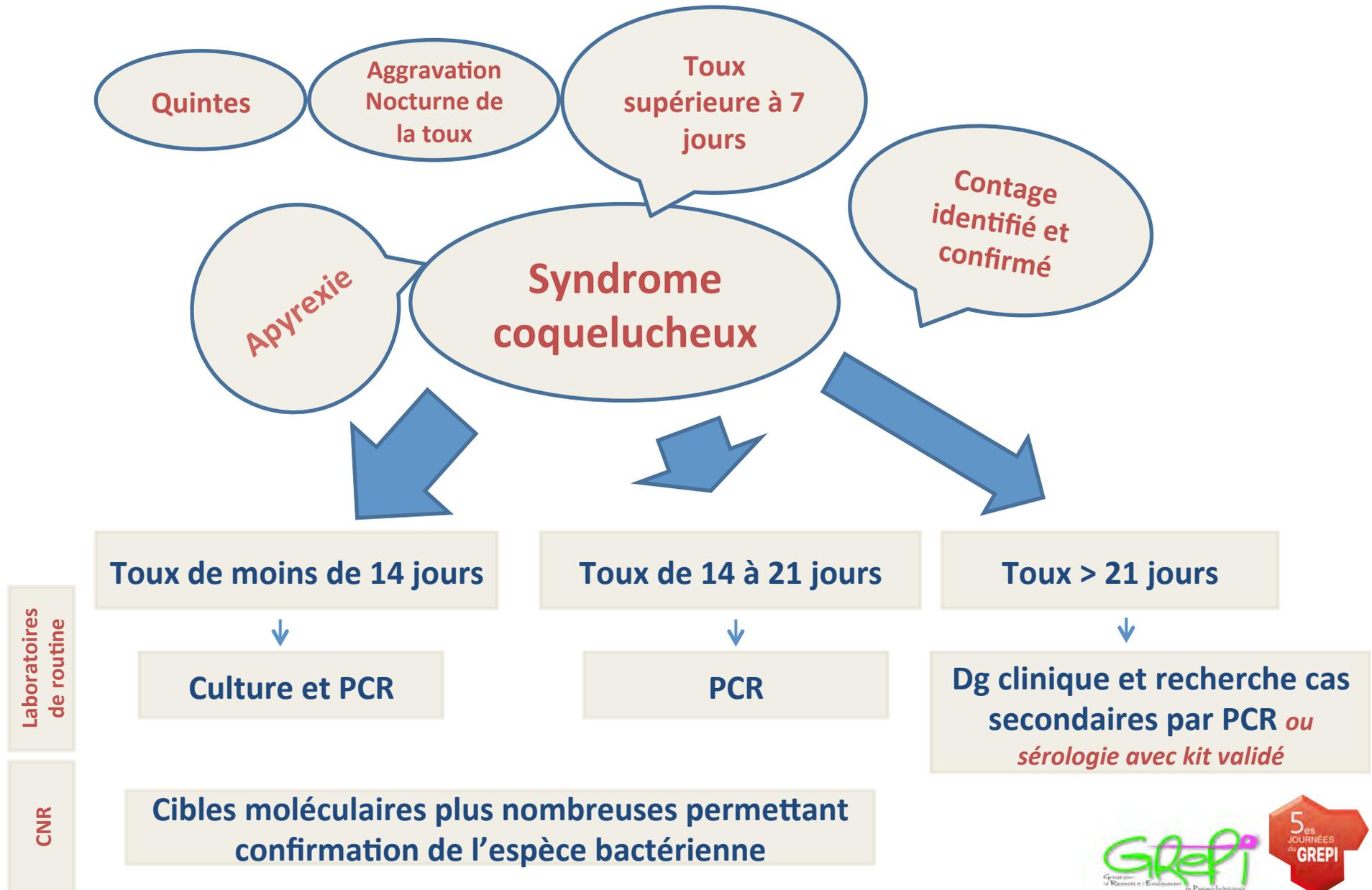
Technique qui ne peut être utilisée si le patient a reçu une vaccination dans l'année qui précède le test



La pureté de la Toxine de Pertussis peut varier d'un fabricant à un autre..... Celle des kits Euro-immune et Savyon a été vérifiée en 2016

Diagnostic non remboursé en France

Algorithme diagnostique



Merci pour votre attention

