

La coqueluche en pratique en 2006¹

Pertussis in practice in 2006

E. Grimprel

*Consultation, urgences pédiatriques, pathologie infectieuse et tropicale,
hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Nette, 75571 Paris cedex 12, France*

Disponible sur internet le 18 octobre 2006

Résumé

L'épidémiologie de la coqueluche s'est transformée sous l'effet de la vaccination. La coqueluche est désormais fréquente chez l'adolescent et l'adulte mais méconnue, ce qui contribue à la pérennisation de la circulation de *Bordetella pertussis* en France et à la contamination de jeunes nourrissons qui font les formes les plus sévères.

Le contrôle de la transmission de la coqueluche en France nécessite le renforcement de la vaccination par la pratique de rappels vaccinaux tardifs chez l'adolescent et l'adulte mais également la formation des médecins à la reconnaissance précoce des cas de coqueluche, en particulier chez l'adolescent et l'adulte, devant une toux persistante ou chronique et la mise en place des mesures prophylactiques (antibiothérapie et rappel vaccinal) autour des cas confirmés.

Le traitement curatif est peu efficace sur les symptômes mais il réduit la contagiosité. Il repose sur les macrolides.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

Universal vaccination of infants against pertussis has transformed the epidemiology of the disease. Pertussis has however become frequent, although not often diagnosed, in adolescents and adults and thus contributes to permanent transmission of *Bordetella pertussis* in France and contamination of young infants at risk of severe disease. Control of transmission of pertussis in France necessitates reinforcement of vaccination with late boosters in adolescents and adults and, in addition, education of physicians to recognize and treat early cases of pertussis, especially in adolescents and adults with a persistent or chronic cough, and to take appropriate prophylactic measures (antibiotics and recall vaccination) of those in contact with confirmed cases. Effective treatment does little to reduce symptoms but it does reduce transmission. Macrolides are the recommended treatment for pertussis.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Coqueluche ; *Bordetella pertussis* ; Vaccination ; Macrolides

Keywords: Pertussi; Whooping cough; *Bordetella pertussis*; Vaccination; Macrolides

La coqueluche est une toxi-infection bactérienne due à *Bordetella pertussis* (accessoirement *Bordetella parapertussis*), bacille Gram négatif qui touche l'homme, du nouveau-né à

l'adulte. Cette infection respiratoire contagieuse est transmise par voie aérienne à partir du réservoir humain. Elle atteint 60 millions de personnes et provoque 400 000 décès par an dans le monde, en particulier dans les pays en voie de développement [1]. Dans les pays où la vaccination est généralisée, l'incidence est faible (0,1 à 3 %) et la mortalité très réduite, mais non nulle. L'immunité vaccinale est excellente mais ne dépasse pas une dizaine d'années. Ainsi, l'éradication de la

Adresse e-mail : emmanuel.grimprel@trs.aphp.fr (E. Grimprel).

¹ Congrès francophone pédiatrique de pneumologie et d'allergologie 17 novembre 2006.

maladie est probablement illusoire, la vaccination visant à contrôler la maladie, avec une incidence acceptable. La plupart des pays d'Europe vaccinent contre la coqueluche mais de façon inhomogène jusqu'à ces dernières années. Selon les années, en France et d'après le réseau Renacoq, 200 à 600 cas de coqueluche sont identifiés par an en moyenne chez le nourrisson, dont les trois quarts sont hospitalisés [2]. Les nourrissons de moins de trois mois représentent environ 40 % des cas, ils sont le plus souvent non vaccinés et contaminés par leur entourage (parents atteints de coqueluche non diagnostiquée et donc non traitée), avec un risque élevé de formes graves. Un autre pic concerne donc l'adolescent et l'adulte, souvent anciens vaccinés. Ce double pic est la conséquence apparemment paradoxale (mais en réalité logique) de l'efficacité de la stratégie de vaccination universelle du nourrisson, dont l'immunité protectrice postmaladie comme postvaccinale est réduite à huit–dix ans. Sans rappel naturel ou vaccinal, la coqueluche est ainsi devenue une maladie de l'adolescent et de l'adulte.

1. La coqueluche pose désormais trois ordres de questions en pratique

- Son diagnostic reste difficile et souvent méconnu, en particulier chez l'adolescent et l'adulte [3] ;
- le traitement antibiotique est peu efficace sur la toux mais il réduit la contagiosité. Il repose sur les macrolides dont les schémas ont été revus avec les nouvelles molécules ;
- la prévention est plus que jamais essentielle et repose sur la vaccination, du nourrisson à l'adulte.

2. Diagnostic de la coqueluche

Le diagnostic est essentiel car il permet une prise en charge précoce des sujets à risque de complications (jeune nourrisson) et un traitement des sujets contagieux (tous ceux qui toussent) afin de limiter la transmission. Ce diagnostic repose sur une présomption clinique et une confirmation biologique ou épidémiologique (contact prouvé avec un cas biologiquement confirmé).

La présomption clinique est établie sur les trois critères suivants :

- toux évocatrice car spasmodique et paroxystique, quinteuse, sans fièvre ni autre signe respiratoire, en particulier entre les quintes ;
- elle persiste ou s'aggrave au bout de sept jours ;
- on retrouve un contact potentiel dans l'entourage (sujet qui tousse) avec une incubation compatible (de cinq à 15 jours).

Si le diagnostic clinique est facilement évoqué car typique chez le nourrisson et l'enfant non vaccinés [4], il est plus rarement évoqué chez l'adolescent et l'adulte. De nombreuses consultations sont réalisées en moyenne avant de porter le diagnostic de coqueluche [5]. La durée moyenne de la toux

au diagnostic s'étend selon les études de 36 à 54 jours. Depuis le début des années 2000, la coqueluche est considérée comme faisant partie des étiologies des toux chroniques de l'adulte (durée supérieure à 21 jours) [6]. De nombreuses études se sont attachées à définir la proportion de patients souffrant de coqueluche parmi des populations de « tousseurs ». Ces études sont hétérogènes aussi bien dans leur critère d'inclusion (durée de la toux) que dans leur critère diagnostique biologique. Néanmoins, elles retrouvent une proportion de 12 à 32 % de coqueluche parmi les séries de patients consultant pour toux. La grande variabilité des symptômes selon les séries et la proportion de cas de coqueluche parmi les « tousseurs chroniques » sont la conséquence de l'hétérogénéité des critères diagnostiques retenus pour poser le diagnostic de coqueluche [3].

La confirmation biologique est délicate et repose sur trois techniques [7] :

- la culture sur milieu spécifique enrichi de Bordet et Gengou. Sa sensibilité, maximale à la phase catarrhale (60 %), diminue rapidement (20 % à 15 jours d'évolution) ou si le sujet est traité par un antibiotique efficace (macrolide) ;
- la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) à partir d'une aspiration nasopharyngée est sensible (95 %) très spécifique et rapide (48 heures) ;
- la sérologie, enfin, est utile en cas de culture trop tardive ou chez un sujet déjà traité par macrolides, elle objective la montée des anticorps sur deux sérums espacés de trois à quatre semaines. Deux techniques sont validées en France. L'agglutination n'a aucune sensibilité chez le jeune nourrisson non vacciné, mais elle est utile chez le grand enfant et l'adulte anciennement vaccinés. L'immunoempreinte (Western Blot), est sensible et spécifique à tout âge. Elle dose les anticorps dirigés contre la toxine pertussique (PT, seul antigène spécifique de *B. pertussis*) ou l'adénylcyclase hémolytine (AC-Hly).

En pratique, le choix des examens biologiques est guidé par l'âge du sujet.

Chez le nourrisson, la culture et la PCR (à l'hôpital car non remboursées) sont privilégiées : elles ont toutes chances d'être très positives (car le diagnostic est précoce) et de façon durable (car le sujet est non immun). La culture permet cependant l'analyse des souches circulantes (génotype, sensibilité aux antibiotiques) et doit pour cela être effectuée également. Avant l'âge de six mois, la sérologie est inutile car la montée des anticorps est très lente et les anticorps maternels et ceux du nourrisson ne peuvent être différenciés. Cependant, chez un nourrisson, lorsque la culture ou la PCR sont impossibles ou négatives, la comparaison d'un sérum prélevé chez la mère à la phase aiguë de l'enfant et d'un sérum prépartum démontre une séroconversion maternelle dans 70 % des cas validant le diagnostic chez l'enfant (méthode du lien épidémiologique).

Chez l'adolescent et l'adulte, l'examen direct (culture ou PCR) est difficile en ambulatoire et souvent négatif car réalisé tardivement ; la sérologie reste alors le meilleur examen car

elle peut montrer une ascension ou une diminution du titre des anticorps qui témoigne d'une infection récente.

3. Complications

Les complications font la gravité de la maladie chez le jeune nourrisson avant trois mois. Elles sont avant tout respiratoires : quintes asphyxiantes (cyanosantes avec désaturation), quintes apnéisantes ou apnées silencieuses, bradycardies, broncho-pneumonie, pneumocoqueluche alvéolaires sévères, coqueluche maligne [3]. Les autres complications sont neurologiques : convulsions et encéphalopathie [3]. Ces complications justifient l'hospitalisation systématique des jeunes nourrissons suspects de coqueluche pour confirmer le diagnostic, évaluer la gravité des quintes (monitorage cardiorespiratoire et de la saturation), maintenir l'état nutritionnel. La survenue de signes cliniques de gravité impose une surveillance en réanimation (21 % des cas hospitalisés) et parfois l'intubation et la ventilation assistée. L'apparition d'une hyponatrémie profonde, d'une hyperlymphocytose majeure ou d'une hyperplaquetose annonce une forme maligne : tableau de détresse respiratoire majeure avec hypoxie réfractaire, tachycardie extrême et défaillance multiviscérale cardiaque, rénale et neurologique. Leur pronostic est sévère : risque de décès ou de séquelles pulmonaires graves. La mortalité par coqueluche (0,2 %) s'observe dans les formes graves, en particulier malignes. Elle est probablement sous-estimée (en Allemagne, 5 % des morts subites du nourrisson sont des coqueluches non diagnostiquées).

Chez l'adulte les complications les plus fréquemment observées sont mécaniques à type de fractures de côtes, de douleurs musculotendineuses intercostales et abdominales, d'emphyse médiastinal, de pneumothorax, d'otites barotraumatiques, d'hémorragie sous conjonctivale, de hernie, d'incontinence urinaire transitoire, de prolapsus. Ces complications sont secondaires à la toux chronique [3]. La survenue d'incontinence urinaire est d'autant plus fréquente que les patientes sont plus âgées.

4. Traitement de la coqueluche

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des patients vise à réduire les complications, en particulier chez le jeune nourrisson et à limiter la contagiosité et la transmission de la maladie chez tout le monde.

Aucun traitement curatif n'a fait la preuve de son efficacité au cours des coqueluches déclarées une fois atteinte la phase des quintes.

Les macrolides n'ont pas d'effet sur l'évolution de la maladie une fois déclarée, mais ils peuvent réduire la durée de l'évolution (lorsqu'ils sont prescrits tôt lors de la phase catarrhale d'un cas secondaire), voire prévenir la maladie chez les sujets contact (en phase d'incubation). Le traitement de référence est l'érythromycine, à la dose de 40 à 60 mg/kg par jour en trois à quatre prises par jour. Les autres macrolides (josamycine, azithromycine, clarithromycine) sont désormais préférés car mieux tolérés et ayant démontré une efficacité

comparable [8]. La durée de l'antibiothérapie varie avec la molécule utilisée : josamycine 14 jours, azithromycine cinq jours et clarithromycine sept jours. Il n'y a pas de résistance aux macrolides documentée en France à ce jour. Les β -lactamines sont inefficaces pour éradiquer le germe au niveau de l'arbre respiratoire. Les cas suspects ou avérés doivent être isolés pendant les cinq premiers jours du traitement, date au-delà de laquelle ils sont considérés comme non contagieux, même s'ils toussent toujours [8].

Les corticoïdes par voie générale ou inhalée et les bronchodilatateurs (salbutamol, terbutaline) n'ont pas fait preuve d'efficacité dans les coqueluches de l'enfant et de l'adulte.

5. Prévention de la coqueluche

Deux mesures peuvent être appliquées pour prévenir la coqueluche.

La première est de promouvoir le diagnostic précoce et le traitement de tous les cas de coqueluche par macrolides afin de réduire la contagiosité et donc la transmission. Cette mesure qui s'applique à l'entourage des cas est essentielle mais difficile pour les raisons décrites plus haut.

La seconde est la vaccination qui représente la meilleure arme de prévention. Son utilisation a largement démontré son efficacité à la fois individuelle mais aussi collective, tant chez le nourrisson que chez l'adulte [9,10].

Deux types de vaccins coquelucheux sont utilisés dans le monde :

- les vaccins à germes entiers, ne sont plus disponibles en France depuis 2006 ;
- les vaccins acellulaires (Ca ou ca), les ont remplacés. Ils sont combinés avec les autres vaccins du calendrier : diphtérie, tétanos, polio, *Haemophilus Influenzae* b, voire hépatite B. Ils contiennent deux à cinq antigènes coquelucheux purifiés et ont une meilleure tolérance locale et générale que les vaccins à germes entiers. Leur efficacité est de 85 %.

La vaccination coqueluche n'est pas obligatoire mais recommandée. Le calendrier vaccinal français 2006 comporte ainsi, pour la vaccination coqueluche [11] :

- une primovaccination précoce à trois doses administrées à deux, trois et quatre mois suivie d'un rappel à 16-18 mois avec un vaccin combiné pentavalent (DTaCPolio-Hib) ou hexavalent (DTaCPolio-Hib-HB) ;
- un rappel tardif chez l'adolescent à 11–13 ans tétravalent (DTaCPolio) ;
- un rappel tardif tétravalent sous dosé en anatoxine diphtérique et valence coquelucheuse (dTcaPolio) chez l'adulte à risque de transmission au nourrisson : contact professionnel avec de jeunes nourrissons et adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir.

La dernière stratégie mise en place en 2004 est celle du rappel tardif de l'adulte à risque de transmission au nourrisson. Elle découle de l'épidémiologie actuelle qui montre une transmission préférentielle de l'adulte jeune vers le nourrisson non vacciné. Il s'agit le plus souvent d'une transmission intrafamiliale parent–enfant.

Si le concept de la nécessité d'une vaccination chez l'adulte semblait acquis de longue date, la stratégie restait à définir. Pour cela l'institut de veille sanitaire a effectué un travail de modélisation évaluant l'impact potentiel de deux stratégies [12]. La première stratégie est celle d'un rappel chez l'adulte systématique et universel à 25 ans. La seconde stratégie est celle d'une vaccination dite familiale ou cocoon dans l'entourage du jeune nourrisson ou du futur nouveau-né. Cette stratégie concerne les parents ainsi que la fratrie si le calendrier vaccinal n'est pas à jour. Les conclusions de ce travail montrent que la stratégie de vaccination familiale est celle qui permettrait en théorie avec une couverture vaccinale de 80 %, d'éviter le maximum d'hospitalisations et le maximum de décès sans toutefois les supprimer totalement. Par ailleurs le nombre de vaccinations nécessaires serait très inférieur à celui qu'imposerait la stratégie de vaccination systématique des adultes qui nécessiterait également un rattrapage initial. Suite à ce travail, de nouvelles recommandations ont été diffusées au calendrier vaccinal 2004, recommandant la vaccination de rappel ciblé avec un vaccin acellulaire pour les adultes en contact professionnel avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins, pour les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir et enfin à l'occasion d'une grossesse, les membres du foyer, des enfants non à jour de leurs vaccinations et les adultes sans antécédent de vaccination dans les dix dernières années. Cette dernière indication concerne les pères et les enfants pendant la grossesse de la mère et la mère le plus tôt possible après l'accouchement.

Cette stratégie se heurte toutefois à quelques difficultés de mise en place.

La couverture vaccinale coqueluche de l'adulte reste insuffisante en 2006 faute de communication suffisante au-delà de la diffusion du calendrier vaccinal, peu lu par les médecins. L'autre explication tient au fait qu'aucun vaccin coquelucheux adapté à l'adulte n'existe à ce jour qui ne soit combiné aux antigènes diphtériques, tétaniques et pour la France, polio. Les seuls vaccins coquelucheux de rappel disponibles et adaptés à l'adulte sont des vaccins combinés faiblement dosés en anatoxine diphtérique ainsi qu'en antigène coquelucheux pour une meilleure tolérance locale et une meilleure acceptabilité. Ces vaccins ont été commercialisés sous les appellations Repevax[®] (Sanofi Pasteur MSD) et Boostrix[®] tetra (Glaxo-Smithkline). Les recommandations 2004 mentionnent que

cette vaccination de rappel doit s'inscrire dans le calendrier vaccinal c'est-à-dire le rappel décennal. Cette indication est également mentionnée dans le RCP des produits. Le Conseil supérieur publique de France a toutefois émis une recommandation disant qu'il était possible, lorsque cela était nécessaire, de raccourcir le délai décennal à deux ans pour utiliser ce vaccin chez l'adulte [13]. Il est donc désormais possible en cas de nécessité de proposer un rappel coquelucheux chez un adulte ayant reçu une vaccination diphtérie tétanos polio plus de deux ans avant. Toutefois, ce délai même réduit reste une limitation pour son utilisation dans ses deux principales indications potentielles, que sont le rappel de l'adulte à risque de transmission au jeune nourrisson, qu'il s'agisse de parents ou de professionnels, et la vaccination en cas d'épidémie ou cas groupés de coqueluche.

Références

- [1] Cherry JD. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4): 361–2.
- [2] Bonmarin I, Laurent E, Guiso N, Njamkepo E, les participants Renacoq. Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2002. *BEH* 2004; 44/26:211–2.
- [3] Grimprel E, Bassinet L. Formes cliniques de la coqueluche : du nourrisson à l'adulte. *MT Pédiatrie* 2006;vol 9 (n° 3):138–46.
- [4] Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology. Clinical, microbiologic and serologic perspective. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S25–34.
- [5] Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):138S–146S.
- [6] Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA* 1996;275(21):1672–4.
- [7] Guiso N. Coqueluche : diagnostics biologiques. *Arch Pediatr* 2003;10: 928–31.
- [8] Floret D, Bonmarin I, Deutsch P, Gaudelus J, Grimprel E, Guérin N, et al. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. *Arch Pediatr* 2005;12:1281–91.
- [9] Casey JR, Pichichero ME. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. *Drugs* 2005;65(10):1376–89.
- [10] Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K, APERT Study Group. *Bordetella Pertussis* Infections in Vaccinated and Unvaccinated Adolescents and Adults, as Assessed in a National Prospective Randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006;43(2):151–7.
- [11] Anonyme. Calendrier vaccinal 2006. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2006;29-30:212.
- [12] Anonyme. Évaluation de l'impact a priori de nouvelles stratégies vaccinales. Exemples de la vaccination contre la varicelle des adolescents et contre la coqueluche des jeunes adultes. Rapport téléchargeable sur le site de l'Invs à : http://www.invs.sante.fr/publications/2005/vaccination_varicelle_coqueluche/varicelle_coqueluche.pdf.
- [13] Anonyme. Calendrier vaccinal 2006. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2006;29-30:223.