



ENQUÊTE

ÉVALUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DE LA COQUELUCHE EN FRANCE EN 1993-1994

S. BARON*, P. BÈGUE**, J.-C. DESENCLOS*, J. DRUCKER*, E. GRIMPREL**, N. GUIISO***, E. NJAMKEPO***, V. TIRARD**** le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et les bactériologistes des 22 centres hospitaliers

La coqueluche est devenue une maladie rare en France et dans les pays qui pratiquent une vaccination large. Cependant, une résurgence de la maladie et des flambées épidémiques sont observées dans des pays qui ont généralisé la vaccination depuis les années cinquante. Cette résurgence, d'abord documentée aux États-Unis depuis 1976, s'accompagne d'une modification de l'épidémiologie avec augmentation des cas chez les sujets de plus de 10 ans, et chez les nourrissons de moins de 6 mois [1], ces derniers pouvant faire des formes graves de la maladie. La baisse de l'immunité vaccinale avec le temps et l'absence de rappel (tant vaccinal que naturel) ont été mis en avant pour expliquer le double phénomène de « vieillissement et rajeunissement » de la maladie depuis l'usage de la vaccination.

Une première étude clinique et épidémiologique de la coqueluche du nourrisson a été réalisée en 1991 à l'hôpital d'enfants Trousseau à Paris [2]. Cette étude a montré que, malgré une couverture vaccinale à 90 % (3 doses + rappel) en 1991 sur Paris, la coqueluche continuait à être un motif d'hospitalisation chez les jeunes nourrissons (23 en 14 mois) avec un mode de contamination parent-enfant prédominant comme aux États-Unis. Le but de la présente enquête a été double :

Épidémiologique et clinique :

1) étendre la surveillance à d'autres hôpitaux pédiatriques, 2) décrire les caractéristiques des cas, 3) étudier la transmission à l'intérieur des familles, 4) estimer l'efficacité vaccinale du vaccin à germes entiers actuellement utilisé en France ;

Microbiologique :

1) réintroduire les techniques d'isolement des *Bordetella* au sein des laboratoires hospitaliers, 2) évaluer à grande échelle les nouvelles techniques sérologiques déjà utilisées dans la précédente enquête.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

• Recueil des cas

22 centres hospitaliers, dont 20 C.H.U., 2 C.H.G., répartis sur la France, ont participé au recueil des cas. La recherche active des cas était sous la responsabilité d'un pédiatre, dont 21 étaient membres du G-P.I.P. Tout enfant ou nourrisson, consultant aux urgences ou dans les consultations hospitalières et/ou hospitalisé en service de pédiatrie ou de réanimation pour une suspicion de coqueluche était éligible s'il présentait une toux persistante depuis plus de 8 jours, de type coqueluchoïde c'est-à-dire comportant des quintes et associée à 1 ou plusieurs des 6 critères suivants : reprise inspiratoire difficile ou chant du coq ou vomissements déclenchés par la toux ou apnées ou accès de cyanose ou lymphocytose $> 10000/\text{mm}^3$, et en l'ab-

sence d'une autre étiologie. Une enquête familiale était réalisée autour de chaque « cas index » afin de rechercher des « cas contacts », contaminateurs (toux 30 à 23 jours avant), co-index (toux dans la semaine précédente ou suivante), ou secondaires (7 à 30 jours après).

22 bactériologistes des centres hospitaliers concernés ont été contactés et ont réalisé la recherche de *Bordetella* sur milieu de Bordet-Gengou à partir de l'aspiration nasopharyngée selon les recommandations du Centre national de référence (C.N.R.) des *Bordetella*. Les souches isolées et 2 sérums prélevés à 1 mois d'intervalle étaient envoyées au C.N.R. Les techniques d'immuno-empreinte et d'agglutination ont été utilisées pour détecter les anticorps sériques spécifiques de 5 antigènes de *Bordetella pertussis* : toxine de pertussis (P.T.X.), hémagglutinine filamenteuse (F.H.A.), pertactine (P.R.N.), adényl cyclase hémolysine (A.C.-Hly), agglutinogènes (A.G.G.).

• Définition et classification des cas (tabl. 1)

Le tableau clinique a été jugé complet au-delà de 21 jours de toux quinteuse avec au moins un critère précédemment décrit. Une apparition ou une augmentation du taux des anticorps anti-P.T.X. (seul antigène spécifique de *B. pertussis*) a permis d'affirmer l'infection à *B. pertussis* (B.P.), une apparition ou une ascension des autres anticorps une infection à *Bordetella* (B). Une confirmation épidémiologique est apportée par un contact avec un cas confirmé bactériologiquement ou sérologiquement.

Tableau 1. – Définition de cas

	Clinique	Bactério	Séroconversion		Contact avec cas confirmé
			à B.P.*	à B.**	
Cas certain	TOUX $\geq$ 8 jours TOUX $\geq$ 8 jours TOUX $\geq$ 8 jours	+	+		+
Cas probable	Tableau complet 8 j $\leq$ TOUX < 21 j			+	
Cas possible	8 j $\leq$ TOUX < 21 j				
Diagnostic non retenu.	TOUX < 8 jours autre diagnostic				

* B.P. = *Bordetella pertussis*.

** B. = *Bordetella*.

• Le calcul de l'efficacité vaccinale

Il a été réalisé par la méthode globale selon la formule :

$$EV = \frac{PV - PCV}{PV(1 - PCV)} \text{ où PV est la couverture vaccinale fournie par l'ana-}$$

lyse des certificats de santé à 24 mois (données S.E.S.I. non publiées) et P.C.V. est la proportion de vaccinés chez les cas. L'intervalle de confiance a été calculé selon la méthode proposée par M. Mary Krause [3]

* Réseau national de Santé publique.

** Hôpital Trousseau (Paris).

*** C.N.R. des *Bordetella*. – I. Pasteur.

**** Direction générale de la Santé.

RÉSULTATS

Durant les 15 mois de l'étude, 789 sujets au total ont été inclus : parmi eux 560 atteints d'une coqueluche certaine ou probable ont été retenus, analysés et seront appelés «cas» : 316 index et 244 contacts. 229 sujets ont été exclus de l'analyse, le diagnostic ayant été considéré comme «possible» (tableau incomplet ou perdus de vue) ou «non retenu» (tabl. 2).

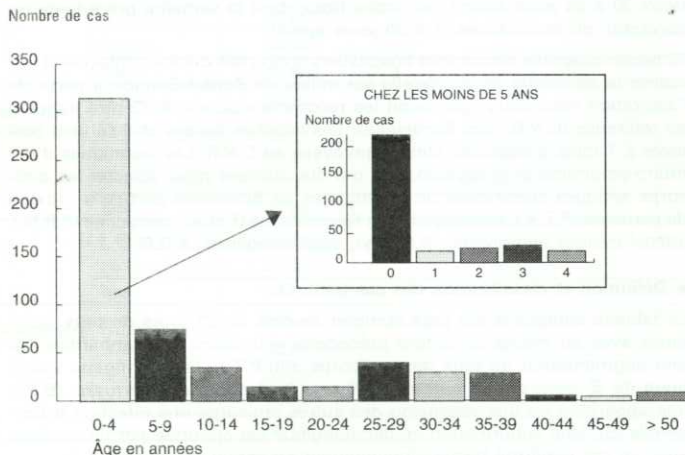
Tableau 2. – Classification des inclusions initiales

Cas retenus	Sujets index (446)	Sujets contacts (343)
Diagnostic certain	175 (39 %)	158 (46 %)
Confirmation bactériologique	47	15
Confirmation sérologique à B.P.	78	29
Confirmation bact + séro à B.P.	29	5
Confirmation épidémiologique	21	109
- contact avec cas bactério	9	53
- contact avec cas séro	12	56
Diagnostic probable	141 (31 %)	86 (25 %)
Cliniques (tableau complet)	138	82
Confirmation séro à B	3	4
Diagnostic possible	78	61
Diagnostic non retenu	52	38

• Analyse descriptive des cas

Répartition par âge : Les cas index étaient principalement des nourrissons : 204 (65 %) avaient moins de 1 an et 99 (31 %) moins de 3 mois [médiane 4 mois] ; parmi les cas contacts 52 (22 %) avaient moins de 5 ans, 110 (46 %) plus de 20 ans [médiane 16 ans] (fig. 1)

Figure 1. – Répartition selon l'âge de la totalité des cas certains et probables



Le tableau clinique des cas index était typique dans 93 % des cas et 2 sujets seulement ont toussé moins de 21 jours. La durée moyenne de la toux a été de 50 jours (15 à 300 jours) et l'on a observé en moyenne 12 quintes par jour associées à une reprise inspiratoire difficile (67 %), un chant de coq (31 %), des vomissements au décours de la toux (60 %), des épisodes de cyanose (46 %), des apnées (23 %), des bradycardies (6 %). Le délai diagnostique a été en moyenne de 3 semaines et a augmenté significativement avec l'âge.

Hospitalisation et traitement : 66 % des cas index ont été hospitalisés (1 fois sur 10 en réanimation) pour une durée moyenne de 15 jours et une complication respiratoire, neurologique ou mécanique a été notée dans 20 % des cas. 97 % des moins de 3 mois ont été hospitalisés et 5 % ont été ventilés. 55 % étaient déjà sous antibiotique au moment du diagnostic et dans 88 % des cas un macrolide a été prescrit pour une durée moyenne de 13 jours.

Le tableau clinique des cas contacts a été moins typique, complet seulement dans 63 % des cas avec une durée moyenne de toux de 39 jours (8 à 180 jours). Sur la totalité des cas, index et contacts, la définition clinique «toux quinteuse de plus de 21 jours» a une sensibilité de 79 % et une spécificité de 86 % (comparaison entre les 560 cas et les 90 sujets pour lesquels le diagnostic n'a pas été retenu).

Transmission. Les contaminateurs sont principalement familiaux, partagés entre les parents (34 %) et la fratrie (46 %). On observe le même type de répartition pour les co-index et les cas secondaires. La transmission de la maladie se fait sur un mode symptomatique mais également atténué voire asymptomatique (comme l'a montré l'étude de 180 sujets de l'entourage).

105 souches ont été isolées pendant l'enquête dont 102 *B. pertussis* et 3 *B. parapertussis* : 26 % des aspirations sont positives chez les index et 12 % chez les contacts. 8 souches ont été isolées chez des contacts paucisymptomatiques et 1 souche isolée chez 1 contact porteur sain. En fin d'enquête, 15 centres sur les 22 ont réussi à isoler au moins une souche de *Bordetella* alors que 4 seulement le faisaient en début d'enquête.

L'analyse sérologique a porté sur 365 cas qui ont pu avoir 2 sérologies. L'analyse antigène par antigène, en ne tenant pas compte des sujets ayant reçu une vaccination récente, ($n = 330$), a donné les résultats suivants : séroconversion en P.T.X. (42 %), séroconversion en A.C. Hly (33 %), séroconversion en F.H.A. (29 %), séroconversion en P.R.N. (17 %) séroconversion en agglutinogènes (19 %). Chez les cas confirmés bactériologiquement, la sensibilité d'une séroconversion en P.T.X. a été de 63 % et en A.C. Hly de 46 %. Au total parmi les 322 cas ayant eu à la fois 1 aspiration et 2 sérologies, la sérologie a permis le diagnostic dans 39 % des cas et la bactériologie dans 19 %. Parmi les 180 sujets asymptomatiques ou paucisymptomatiques étudiés, 32 (17,7 %) ont eu une séroconversion, témoin de l'infection.

• Calcul de l'efficacité vaccinale

Le statut vaccinal des cas est connu 506 fois, mieux documenté chez les cas index que chez les contacts. Au total, 322 (64 %) n'ont reçu aucune vaccination dont 102 en raison de leur jeune âge (< 3 mois) et 184 (36 %) sont vaccinés : parmi eux, 135 (27 %) sont à jour pour l'âge dans le calendrier vaccinal, dont 111 (22 %) ont reçu une vaccination complète de 4 injections au moins. Le calcul de l'efficacité vaccinale en fonction de l'âge a été réalisé uniquement chez les cas index, dont les statuts vaccinaux sont plus fiables et en faisant varier la définition de cas. L'efficacité du vaccin est bonne, plus élevée lorsque la définition de cas est plus spécifique: 87 à 100 % dans les cas de coqueluche certains (tabl. 3).

Tableau 3. – Efficacité vaccinale en fonction de l'âge

Âge	P.V.	Coqueluche certaine	Coqueluche probable
6 mois-2 ans	94,3 %	P.C.V. = 27 % ($n = 15$) E.V. = 98 % (95-100)*	P.C.V. = 36 % ($n = 14$) E.V. = 97 % (92-100)*
2-6 ans	82,6 %	P.C.V. = 21 % ($n = 14$) E.V. = 94 % (87-100)*	P.C.V. = 38 % ($n = 26$) E.V. = 87 % (66-100)*
6-12 ans	79,7 %	P.C.V. = 17 % ($n = 18$) E.V. = 95 % (88-100)*	P.C.V. = 45 % ($n = 11$) E.V. = 79 % (42-100)*

P.C.V. : Proportion de cas vaccinés.

P.V. : Couverture vaccinale.

E.V. : Efficacité vaccinale.

* Intervalle de confiance à 95 %.

DISCUSSION

La résurgence de la coqueluche est difficile à documenter sur cette seule enquête en l'absence de surveillance depuis 1985, dernière année de notification. Néanmoins malgré une couverture vaccinale élevée et stable depuis 30 ans, la maladie n'a pas disparu : 560 cas recensés en 15 mois, 399 en une année sur un réseau hospitalier représentant au plus 20 % de l'hospitalisation pédiatrique en France. La répartition selon l'âge des cas objective un pic marqué chez l'enfant de moins de 1 an, en partie expliqué par le recrutement hospitalier. Malgré la présence de formes atténuées parmi les sujets contact, la présence d'une toux quinteuse de plus de 21 jours reste une définition clinique opérationnelle. Néanmoins, une confirmation biologique est souhaitable notamment chez le nourrisson, où le diagnostic doit être fait le plus précocement possible. La confirmation d'un cas peut permettre d'étiqueter des cas contacts qui passeraient inaperçus, mais qui jouent un rôle dans la transmission. Bien que peu sensible, la culture de *B. pertussis* est la méthode de référence : l'objectif de réintroduire la culture dans le diagnostic de la coqueluche a été partiellement atteint puisque 15 centres sur 22 ont isolé en fin d'enquête. L'effort doit être poursuivi pour qu'au moins 1 laboratoire par région isole les bordetelles. La sérologie est complémentaire, proposée lorsque le diagnostic n'est pas confirmé bactériologiquement, et en l'absence d'une vaccination récente (< 6 mois).

Les estimations d'efficacité vaccinale obtenues par la méthode globale sont voisines de celles obtenues en Angleterre (93 %) [4] et aux États-Unis (95 %) [5]. La prépondérance des cas non vaccinés (64 %) et des cas chez les nourrissons devrait inciter à **renforcer la couverture vaccinale et souligner la nécessité d'une vaccination précoce des nourrissons**. L'âge de la primovaccination a été avancée à 2 mois par le Comité technique des vaccinations en 1990. La couverture vaccinale est insuffisante notamment lors du rappel (84 % de couverture).

L'émergence de cas chez de très jeunes nourrissons non évitables par la vaccination est plus difficile à régler : il faut s'efforcer de **réduire la circulation de *B. pertussis* dans la population**, au contact des jeunes enfants : fratrie par l'amélioration de la couverture vaccinale, parents peut-être par l'instauration d'un rappel à l'adolescence pour diminuer le pool d'adultes non immuns susceptibles de transmettre la coqueluche. L'efficacité d'un tel rappel tardif, possible uniquement avec les vaccins acellulaires n'est pas connue. Il est également nécessaire de traiter le plus précocement possible, pour une durée suffisante (14 jours) afin d'éviter les rechutes, les cas par l'érythromycine et d'instituer une antibioprophylaxie autour des

cas. On peut également espérer que l'amélioration de la couverture vaccinale dans les pays européens voisins (Italie, Allemagne, Espagne...) diminuera la circulation de bordetelles.

CONCLUSION

Une surveillance continue de la coqueluche permettrait de juger de l'efficacité de ces mesures de prévention, et des répercussions éventuelles de toute modification future de la stratégie vaccinale (rappels tardifs, usage des nouveaux vaccins acellulaires mieux tolérés) [6].

RÉFÉRENCES

- [1] **Résurgence of Pertussis.** - United States. - 1993 *MMWR*, 1993; 42, 49: 952-60.
- [2] BEGUE P., GRIMPREL E., ROURE C., GUIZO N. - **La coqueluche en France: nécessité de mise en place d'une surveillance.** - *B.E.H.*, 1992; 48 : 227.
- [3] MARY-KRAUSE M., MARY J-Y., VALLERON A-J. - **Conditions of validation and use of the screening method for vaccine efficacy evaluation.** - *Rev. épidém. et Santé publ.*, 1993; 41 : 155-60.
- [4] RAMSAY M.E.B., FARRINGTON C.P., MILLER E., - **Age-specific efficacy of pertussis vaccine during epidemic and non-epidemic periods.** - *Epidemiol Infect*, 1993; 111 : 41-48.
- [5] ONORATO I.M., WASSILAK S.G., MEADE B. - **Efficacy of Whole-Cell pertussis vaccine in preschool children in the United States.** - *JAMA*, 1992; 267 : 2745-49.
- [6] GALAZKA A. - **Control of Pertussis in the World.** - *Rapp. trimest. statist. sanit. mond.*, 1992; 45 : 238-47.

REMERCIEMENTS AUX PARTICIPANTS PÉDIATRES ET BACTÉRIOLOGISTES

Amiens	D ^r PAUTARD, D ^r GRANT, D ^r LAURANS.
Bondy	P ^r GAUDELUS, D ^r COLLIGNON.
Bordeaux	D ^r SARLANGUES, D ^r GAVINET.
Colombes	P ^r OLIVIER, D ^r BANERJEE, D ^r BOUSSOUGAN.
Créteil	P ^r REINERT, D ^r de la ROCQUE, P ^r GESLIN.
Dijon	P ^r GOUYON, D ^r FRANCOISE, D ^r DUEZ.
Fécamp	D ^r MEUNIER, D ^r HUET.
Grenoble	P ^r FRANCOIS, D ^r PELLOUX.
Limoges	P ^r BOULESTEIX, D ^r RONAYETTE, D ^r MOUNIER.
Lyon	P ^r FLORET, D ^r CAGNIN, D ^r ZAMBARDI.
Marseille	P ^r GARNIER, D ^r PIARROUX, D ^r PEREZ.
Montpellier	P ^r ASTRUC, D ^r TAILLEBOIS, D ^r LAABERKI.
Nancy	P ^r MONIN, D ^r FEILLET, D ^r WEBER.
Nantes	P ^r MOUZARD, D ^r GODON, D ^r LOULLIER.
Paris- St-V.-de-Paul	P ^r GENDREL, D ^r MOULIN, D ^r RAYMOND.
Paris-Necker	D ^r LACAILLE, D ^r GAILLARD.
Paris-R.-Debré	D ^r BOURRILLON, D ^r HOLVOET-VERMAUT, D ^r BONACORSI.
Paris-Trousseau	P ^r BEGUE, D ^r GRIMPREL, D ^r VU THIEN.
Rouen	P ^r MALLET, D ^r HADDJI, D ^r NOUVELLON.
Strasbourg	P ^r GEISERT, D ^r TAIMI, D ^r SCHEFTEL.
Toulouse	P ^r CARRIERE, D ^r GRABER, D ^r PRERE.
Tours	D ^r BORDERON, D ^r RAMPONI, D ^r QUENTIN.

ANNONCE

CONGRÈS
DE LA SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
DE SANTÉ PUBLIQUE
3-7 juillet 1995
Nancy

ASSOCIATION
DES ÉPIDÉMIOLOGISTES
DE LANGUE
FRANÇAISE
3-6 juillet 1995
Nancy

PROGRAMME : Promotion de la Santé des politiques, des métiers, des vécus.

DES SESSIONS PLÉNIÈRES

- Un siècle et demi de santé publique : une rétrospective historique
- Les priorités en santé publique : un projet pour l'an 2000

DES SESSIONS PARALLÈLES (liste provisoire)

- Santé et non travail
- Environnement et santé
- Surveillance et interventions sanitaires
- Régulation des dépenses de santé
- Dépendances
- La santé publique à l'échelon local

UNE JOURNÉE COMMUNE AUX DEUX CONGRÈS SFSP ET ADELFF

- Évaluation et prévention - 5 juillet 1995

DES COMMUNICATIONS LIBRES ORALES OU AFFICHÉES

DES MANIFESTATIONS CULTURELLES

PROGRAMME : Épidémiologie et Santé publique.

THÈMES :

- Maladies transmissibles
- SIDA
- Maladies chroniques
- Handicap
- Qualité de vie
- Études de cohorte
- Évaluation de la prévention
- Méthodologie
- Risques professionnels et environnementaux
- Reproduction

*Des séances libres seront consacrées aux autres thèmes.
Des ateliers méthodologiques sont prévus.*

Journée commune aux 2 congrès ADELFF - SFSP

Évaluation et prévention (5 juillet 1995)

Les congrès ADELFF - SFSP BP 7
54501 Vandœuvre-les-Nancy - Tél. : 83 44 39 17 - Fax : 83 44 37 76