

Renacoq, surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2003

Sources : laboratoires de bactériologie et pédiatres hospitaliers, Centre national de référence de la coqueluche et autres Bordetelles (Institut Pasteur Paris)

Synthèse réalisée par l'Institut de veille sanitaire (I. Bonmarin, L. Bouraoui) et le CNR (N. Guiso, E. Njamkepo)

Mots-clés : coqueluche, vaccination, CNR, nourrisson, réseau

Courriel : ibonmarin@invs.sante.fr

Les points essentiels

- 2003 : 3^e année de baisse consécutive (23 % de baisse en 2000-2003 comparé à 1996-99), essentiellement chez les plus de 2 mois.
- 91 % des cas confirmés au laboratoire.
- Faible proportion des cas vaccinés (4 %) attestant d'une bonne efficacité du vaccin.
- La source de contamination est souvent l'un des parents (65 %).

Avec une couverture vaccinale à plus de 95 % depuis 1994 mais aussi une durée de protection induite par une immunité naturelle ou vaccinale de moins de 15 ans, l'épidémiologie de la coqueluche change, affectant principalement les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés et les adolescents et les adultes qui ne sont plus protégés. Un réseau hospitalier pédiatrique, Renacoq, a été créé en avril 1996 afin d'estimer l'impact des stratégies vaccinales sur les formes sévères pédiatriques de la maladie.

Les résultats de l'année 2003 sont présentés et comparés à ceux des années précédentes.

1. Objectifs et modalités du système de surveillance

1.1 Objectifs

Les objectifs du réseau sont le suivi des tendances évolutives des cas de coqueluches pédiatriques sévères et des conséquences de l'introduction des vaccins acellulaires et de la dose de rappel à 11-13 ans en 1998 sur l'épidémiologie de la maladie.

1.2 Définition de cas

Coqueluche clinique : toux \geq 21 jours avec quintes, associée à un des signes suivants : reprise inspiratoire difficile, chant du coq, apnée, accès de cyanose, vomissements après les quintes, hyperlymphocytose.

Coqueluche confirmée au laboratoire :

- isolement de *Bordetella pertussis* ou *parapertussis* sur la culture de l'aspiration nasopharyngée ;
- ou identification par PCR sur l'aspiration nasopharyngée ;
- ou ascension ou baisse des anticorps anti - toxine de pertussis sur 2 sérums prélevés à 1 mois d'intervalle en l'absence de vaccination récente (\leq 6 mois).

Coqueluche confirmée épidémiologiquement : toux avec quintes \geq 8 j **et** contact avec un cas confirmé au laboratoire.

1.3 Fonctionnement du réseau

Le réseau est constitué d'hôpitaux répartis sur 21 régions administratives de France métropolitaine.

Le recueil de l'information se fait à 2 niveaux:

- auprès des laboratoires hospitaliers qui notifient trimestriellement les demandes de culture et de PCR sur les aspirations nasopharyngées et leurs résultats ;
- auprès des pédiatres hospitaliers qui notifient à l'aide d'une fiche descriptive les cas hospitalisés ou vus en consultation à l'hôpital.

Une recherche active auprès du clinicien est entreprise pour les cas confirmés biologiquement non documentés par la fiche pédiatrique. La moyenne des taux de réponse par trimestre des cliniciens et bactériologistes permet d'évaluer le fonctionnement du réseau.

Les souches prélevées par les laboratoires sont envoyées au Centre national de référence pour les Bordetelles (CNR) pour un suivi génotypique et phénotypique. Deux techniques ont été utilisées pour l'analyse des isolats collectés : l'électrophorèse en champs pulsés (ECP), technique analysant le nombre et la taille des fragments d'ADN obtenus après coupure de tout le chromosome par des enzymes de restriction, et le séquençage des gènes codant la sous-unité S1 de la toxine de pertussis et celui codant la pertactine

1.4 Estimation au niveau national

Une extrapolation nationale du nombre de cas de coqueluches hospitalisés est calculée en multipliant le nombre N de cas hospitalisés dans le réseau par l'inverse du coefficient de représentativité "t" du réseau ($t = \text{nombre total d'admissions en pédiatrie dans le réseau} / \text{nombre total d'admissions en pédiatrie dans l'ensemble des hôpitaux publics français}$).

1.5 Participation

En 2003, 42 hôpitaux ont participé à la surveillance : 2 ont quitté le réseau en 2000.

Le taux de réponse des bactériologistes est de 100 % et celui des pédiatres qui chutait depuis 1999 est remonté à 87 %. Cependant, une partie de ces réponses correspondait à des « zéro cas ». Par conséquent, si on évalue la participation par la proportion de cas documentés par une fiche pédiatrique, les résultats sont moins bons. En effet, même si cette proportion est passée de 2002 à 2003 de 45 % à 49 %, elle reste bien moindre que les proportions supérieures à 90 % observé avant 1999.

1.6 Représentativité

Ce réseau couvre l'ensemble des régions de France métropolitaine à l'exception de la Corse, avec cependant une moins bonne couverture dans le sud. Il représente environ un tiers des hospitalisations pédiatriques en France.

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1 Nombre de cas

En 2003, 1 148 suspicions de coqueluche ont été vues dans les hôpitaux du réseau et 140 (12 %) répondaient aux définitions de cas. Après un pic en 1997 et 2000, le nombre total de cas de coqueluche est en baisse (Tableau 1). Cette baisse est confirmée par le nombre total de cas déclarés par les bactériologistes qui ne tient pas compte de la fluctuation de participation des pédiatres.

Les enfants de moins de 3 mois sont au nombre de 61, soit un taux d'incidence de 115/100 000. Ce taux est le plus faible enregistré depuis 1996.

Une fiche de recueil documentait 68 cas (49 %) qui ont été retenus pour l'analyse descriptive ci-dessous.

2.2 Description microbiologique

Soixante deux cas (91 %) ont été confirmés au laboratoire par un ou plusieurs examens. Cette proportion de cas confirmés biologiquement augmente depuis 1996 (Tableau 1). L'utilisation de la PCR est passée de 51% en 1996 à 97 % en 2003 (Tableau 2). Une PCR seule, sans culture ou sérologie positives est responsable de la confirmation biologique de 71 % (n=44) des cas.

Au total, en 2003, 35 isolats ont été collectés à partir d'aspirations naso-pharyngées provenant des laboratoires du réseau Renacoq ont été transmises au CNR. *Bordetella pertussis* a été la seule bactérie identifiée. Tous les isolats exprimaient les facteurs de virulence : l'adényl-cyclase hémolysine, la toxine de pertussis, la pertactine, l'hémagglutine filamenteuse et le fimbriae Fim3. L'analyse en électrophorèse en champs pulsés a montré qu'en 2003 tous les isolats étaient semblables, confirmant la tendance d'une diminution de la diversité des isolats au cours du temps.

2.3 Répartition par âge et par sexe

Parmi les 68 cas documentés par une fiche pédiatrique, 60 (88 %) étaient âgés de moins de 1 an et 38 (56%) avaient moins de 3 mois (Tableau 2). Ces proportions augmentent depuis le début du fonctionnement du réseau en 1996. Elles suivent la même tendance quand l'analyse prend en compte les cas confirmés au laboratoire qu'ils soient documentés ou non.

Hormis le pic en 1997 et 2000, le nombre absolu d'enfants de moins de 3 mois est resté stable jusqu'en 2001 où il a amorcé une baisse qui s'est stabilisée en 2003.

Le sexe ratio H/F des cas était de 1,2.

2.4 Description clinique

Trente huit enfants (75 %), sur 51 observations renseignées, ont toussé plus de 21 jours avec : reprise inspiratoire difficile (77 %), vomissements après les quintes (75 %), épisodes de cyanose (62 %), chant du coq (50 %), hyperlymphocytose $>10\,000/\text{mm}^3$ (46 %) et apnées (25 %).

En 2003, 60 cas ont été hospitalisés. La proportion d'hospitalisation parmi les cas documentés est de 88 % et augmente. Cette proportion par contre reste stable si l'analyse se limite aux enfants de moins de trois

mois et de moins un an. Seuls 6 (10 %) ont été hospitalisés en réanimation, les autres ayant été admis en pédiatrie.

Quatre décès, tous biologiquement confirmés et survenus chez des nourrissons âgés de moins de 2 mois, ont été rapportés, soit une létalité de 16 % dans ce groupe d'âge. La source de contamination a été identifiée pour 3 de ces enfants et il s'agissait de la mère à chaque fois. Aucun de ces enfants n'était vacciné contre la coqueluche du fait de leur jeune âge.

2.5 Statut vaccinal

Le statut vaccinal, connu pour 65 enfants (92 %), a été vérifié par le carnet de santé chez 47 (72 %) d'entre eux. Parmi ces derniers,

- 32 (68 %) n'avaient reçu aucun vaccin contre la coqueluche, 19 (59 %) d'entre eux étant trop jeunes (< 2 mois) pour avoir débuté une vaccination ;
- 13 (28 %) étaient incomplètement vaccinés ;
- seuls 2 (4 %), âgés de 2 et 10 ans avaient reçu les 4 doses recommandées pour leur âge et répondaient à la définition clinique de coqueluche.

Le pourcentage d'enfants correctement vaccinés parmi les cas n'augmente pas depuis 1996.

La proportion de cas vaccinés augmente avec l'âge (Tableau 3), reflet de la baisse de protection avec le temps. La distribution des cas vaccinés selon le groupe d'âge en 2003 est difficile à interpréter au vue des faibles effectifs.

En 2003, le type de vaccin utilisé en primo-vaccination est connu pour 12 enfants. Le vaccin à germes entiers était le seul utilisé pour 10 (83 %) d'entre eux et un vaccin acellulaire pour 2 (17 %).

2.6 Cas dans l'entourage

Dans 31 (46%) cas, il existait d'autres cas connus dans l'entourage. L'origine de la contamination était essentiellement un des parents (65 %), la fratrie ne représentant en 2003 que 10 % des sources de contamination. L'âge moyen du contamineur était de 23 ans (0 à 40 ans, médiane 29 ans).

Depuis 1997, les parents sont devenus la première source d'infection. L'âge moyen des contamineurs a augmenté de 4 ans depuis 1996 sans que la différence soit significative.

Chez les enfants de moins de 3 mois, la source d'infection essentielle est les parents (84 %). La fratrie n'a jamais été identifiée comme source cette année.

3. Discussion

En 2003, le nombre de cas de coqueluche identifiés par le réseau continue à baisser et cette baisse ne s'explique pas seulement par la diminution de participation des pédiatres puisqu'elle se retrouve également chez les cas confirmés au laboratoire, documentés ou non par une fiche pédiatrique. Cette baisse est d'autant plus notable que le cycle triennal de la maladie faisait craindre une augmentation du nombre de cas en 2003. Cette baisse et l'absence du pic attendu pourraient être au moins en partie la conséquence de la modification récente de la politique vaccinale, à savoir l'introduction en 1998 d'un rappel tardif à 11-13 ans.

La diminution de la part des contaminations liées à la fratrie plaiderait en faveur de cette hypothèse si elle se confirmait en 2004 (10 % en 2003 et 30 % pour la période 1996-2002).

La proportion de cas confirmés au laboratoire parmi les cas documentés a augmenté. Elle est essentiellement due à une plus grande utilisation de la PCR mais est probablement légèrement surestimée. En effet, seul 49 % des cas sont documentés et il est probable que les cas cliniques et épidémiologiques soient moins souvent documentés que les cas confirmés par les bactériologistes, dont la liste est envoyée chaque trimestre aux pédiatres à titre de rappel. La PCR est le test le plus pratiqué aux dépens de la culture qui pourtant reste essentielle pour le suivi des souches circulantes. Seuls deux enfants de 6 mois et 5 ans étaient correctement vaccinés, information confortant la bonne efficacité du vaccin coquelucheux [1]. L'introduction des vaccins acellulaires ne semble pas avoir eu d'impact négatif sur l'épidémiologie de la maladie. Les informations concernant les ventes de vaccins montrent que la proportion d'utilisation des acellulaires chez les enfants de moins d'un an ne fait qu'augmenter, passant de 2 % en 1998 à 78 % en 2002 (source : Etude permanente de la prescription médicale. IMS Health).

Le nombre d'enfants de moins de 3 mois en 2003, identique à celui de 2002, pourrait correspondre au nombre résiduel qu'essentiellement une vaccination des parents permettrait de réduire. Cette stratégie vaccinale, sur la base d'une analyse réalisée grâce aux données Renacoq, fait partie des recommandations vaccinales proposées dans le calendrier 2004 [2].

La participation des cliniciens a été un peu meilleure en 2003. La simplification de l'outil de surveillance, proposée en 2004 avec un recueil d'information limité au moins de 6 mois, devrait encore la voir s'améliorer. Au total, le nombre de formes sévères pédiatriques de coqueluche continue de diminuer. Cette baisse pourrait être liée à l'introduction en 1998 du rappel tardif des enfants de 11-13 ans. Les vaccins acellulaires sont de plus en plus utilisés sans conséquences négatives sur l'incidence des coqueluches les plus sévères. Les données Renacoq sont les seules disponibles pour surveiller la coqueluche et plus spécifiquement les formes sévères du jeune nourrisson. Elles continuent de montrer leur valeur pour évaluer la politique vaccinale mise en route et ont permis en 2004 de proposer des stratégies additionnelles.

Le réseau Renacoq regroupe les laboratoires et services de pédiatrie des hôpitaux suivants :

Dr Abou Tara Maher et Dr Reveil : Charleville-Mezieres, Dr Theveniau et Dr Chardon : Aix-en-Provence, Pr Garnier et Dr La Scola : Marseille, Dr Brouard, Pr Guillois et Dr Leclercq : Caen, Dr Guillot et Dr Paris : Lisieux, Dr Romanet, Dr Sanyas et Dr Biessy: La Rochelle, Dr De Montleon, Pr Kazmierczak et Dr Duez : Dijon, Dr Idres et Dr Vaucel : Saint-Brieuc, Dr Estavoyer et Dr Plesiat: Besançon, Dr Audic Frederic, Dr Le Lay-Rogues et Pr Picard : Brest, Dr Sarlangue et Dr Lehours : Bordeaux, Pr Rodiere, Dr Dieulangard et Dr Laaberki : Montpellier, Dr Schweitzer, Dr Lanotte et Pr Goudeau : Tours, Dr Bost-Bru, Dr Croize et Dr Pelloux : Grenoble, Dr Gras-Le Guen , Pr Drugeon et Dr Espaze : Nantes, Dr Poisson et Dr Bret : Orleans, Dr Leneveu et Dr Le Coustumier : Cahors, Dr Duveau et Pr Cottin : Angers, Dr Chomienne et Dr Laurens: Cholet, Pr Morville et Dr Brasme : Reims, Dr Donnais et Pr Lozniewski : Nancy-Vandoeuvre, Pr Martinot, Pr Courcol et Dr Loiez : Lille, Dr Blanckaert , Dr Delepouille et Dr Verhaeghe : Dunkerque, Dr Parlier, Dr Vervel, Dr Bachour et Dr Darchis: Compiègne, Pr Labbe , Dr Heraud, Dr Romaszko et Pr Sirof : Clermont Ferrand, Dr Choulot et Dr Melon : Pau, Pr Fischbach, Dr Terzic et Dr Scheftel : Strasbourg, Dr Kretz et Dr De Hriel : Colmar, Dr Gillet et Pr Etienne : Lyon, Dr Bonardi, Dr Marmonnier et Dr Varache : Le Mans, Pr Begue, Pr Grimprel, Pr Garbarg-Chenon et Dr Vu Thien : Trousseau Paris, Pr Bourrillon, Dr Louzeau, Dr Mariani et Dr Meis : R.Debré Paris, Pr Berche et Dr Ferroni : Necker Paris, Pr Gendrel, Dr Sauve - Martin et Dr Raymond : St V de Paul Paris, Dr Meunier et Dr Le Luan : Fecamp, Dr Lubrano, Pr Lemeland et Dr Lemee : Rouen, Dr Pautard, Pr Eb et Dr Laurans : Amiens, Dr Fortier et Dr Lefrand : Avignon, Dr Menetrey et Dr Ploy: Limoges, Pr Weil- Olivier, Dr Valdes et Dr Joly-Guillou : Colombes, Pr Gaudelus, Dr Poilane et Dr Burlot : Bondy, Dr De La Roque, Dr Estrangin et Dr Abergane : Creteil

Tableau 1 - Nombre de cas totaux, confirmés documentés, Renacoq, 1996-2003

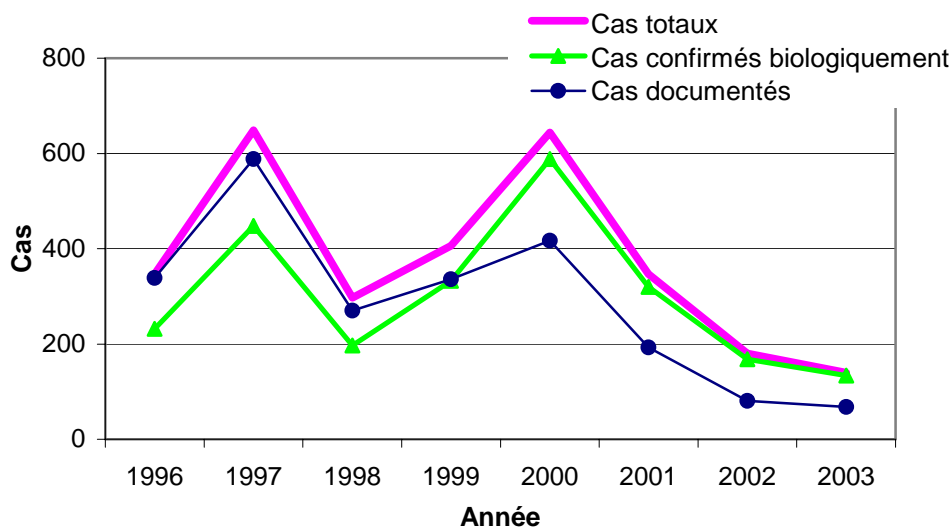


Tableau 2 - Principales caractéristiques épidémiologiques et biologiques des cas documentés du réseau Renacoq, 1996-2003

| | 1996-1999 N=1 533 | | 2000-2002 N=691 | | 2003 N=68 | |
|--|----------------------|-------|--------------------|-------|--------------|-------|
| Âge | | | | | | |
| < 3 mois | 524 | 34 % | 296 | 43 % | 38 | 56 % |
| <1 an | 1 017 | 66 % | 510 | 74 % | 60 | 88 % |
| Evolution | | | | | | |
| Hospitalisé | 1 115 | 73 % | 545 | 79 % | 60 | 88 % |
| Décès | 11 | 0,7 % | 12 | 0,7 % | 4 | 5,9 % |
| Cas dans l'entourage | 784 | 51 % | 326 | 47 % | 31 | 46 % |
| % parents/ contaminateur | 300 | 38 % | 149 | 46 % | 20 | 65 % |
| % fratrie / contaminateur | 235 | 30 % | 93 | 29 % | 3 | 10 % |
| % autre / contaminateur | 176 | 22 % | 68 | 21 % | 7 | 23 % |
| Vaccination selon carnet de santé | | | | | | |
| Vaccination selon carnet de santé | 1 274 | 83 % | 526 | 76 % | 47 | 69 % |
| Aucune vaccination | 771 | 61 % | 360 | 68 % | 32 | 68 % |
| Vaccination incomplète | 336 | 26 % | 116 | 22 % | 13 | 28 % |
| Vaccination complète | 167 | 13 % | 50 | 10 % | 2 | 4 % |
| Biologie | | | | | | |
| Culture demandée | 1 130 | 74 % | 358 | 52 % | 43 | 63 % |
| Culture positive | 390 | 35 % | 123 | 34 % | 16 | 37 % |
| PCR demandée | 880 | 57 % | 594 | 86 % | 66 | 97 % |
| PCR positive | 758 | 86 % | 545 | 92 % | 61 | 92 % |
| Sérologie demandée | 335 | 24 % | 96 | 15 % | 7 | 12 % |
| Séroconversion connue | 185 | 61 % | 52 | 78 % | 2 | 67 % |

Tableau 3 - Proportion et nombre d'enfants ayant reçu une vaccination complète (≥ 3 doses pour les 6-23 mois, ≥ 4 doses entre 2 et 10 ans), d'après le carnet de santé des cas documentés de coqueluche, Renacoq, 1996-2003

| Age | 1996-1999 | | 2000-2002 | | 2003 | |
|-----------|-----------|------|-----------|------|------|------|
| 6-23 mois | 50 | 29 % | 15 | 29 % | 0 | 0 % |
| 2-5 ans | 50 | 35 % | 11 | 48 % | 1 | 50 % |
| 6-10 ans | 59 | 40 % | 19 | 61 % | 1 | 33 % |

Référence

¹ Baron,S.; Njamkepo,E.; Grimprel,E.; Begue,P.; Desenclos,J.C.; Drucker,J.; Guiso,N. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998; 17, 5: 412-18.

² Calendrier vaccinal. *BEH* 2004; 28-29.