

ÉTUDE

RENACOO : SURVEILLANCE DE LA COQUELUCHE À L'HÔPITAL EN 1999 BILAN DE 4 ANNÉES DE SURVEILLANCE

I. Bonmarin*, C. Six*, E. Laurent*, S. Baron*, S. Haeghebaert*, N. Guiso**
Et les laboratoires de bactériologie et pédiatres hospitaliers participant à RENACOO

1. INTRODUCTION

La coqueluche est une maladie respiratoire très contagieuse. Sa gravité tient à ses complications broncho-pulmonaires et à sa mortalité élevée chez le nourrisson. L'introduction du vaccin à germes entiers en 1959 et surtout sa diffusion en 1966 a entraîné une chute spectaculaire du nombre des cas en France. Pour autant, l'élimination de la maladie n'est pas envisageable aujourd'hui car la protection conférée par le vaccin baisse après quelques années. La bactérie continue donc à circuler et touche notamment les adolescents et adultes ayant perdu leur immunité et les nourrissons non vaccinés. A défaut d'élimination, le principal objectif de la lutte contre la coqueluche devient donc la réduction de l'incidence chez les nourrissons. En raison de l'absence d'anticorps maternels protecteurs, cet objectif ne peut être atteint qu'en renforçant le contrôle de la maladie dans l'entourage des jeunes enfants. C'est pour cette raison, qu'en 1998, un rappel avec un vaccin acellulaire, composé de protéines purifiées, a été introduit à 11 ans dans le calendrier vaccinal français afin de prolonger l'immunité et d'éviter ainsi la formation d'un réservoir d'adultes susceptibles d'infecter les nourrissons. L'utilisation du vaccin acellulaire n'est pas recommandée en primo-vaccination mais l'arrivée de vaccins hexavalents dont la composante coquelucheuse est acellulaire risque d'en augmenter l'usage. Le suivi du rappel tardif et de l'introduction de nouveaux vaccins rendent primordiale la surveillance épidémiologique. Cette surveillance est assurée depuis avril 1996 par le biais d'un réseau pédiatrique hospitalier, le réseau RENACOO.

Nous présentons dans cet article les résultats de surveillance de 1996 à 1999.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Objectif du réseau

Ce réseau a pour objectif de permettre la description des caractéristiques épidémiologiques des coqueluches de l'enfant, vues à l'hôpital et de suivre ainsi les tendances au cours du temps.

2.2 Définition de cas

- **Coqueluche clinique** : toux \geq 21 jours avec quintes, évocatrices de coqueluche (reprise inspiratoire difficile ou chant du coq ou apnées ou accès de cyanose ou vomissements après les quintes ou hyperlymphocytose).
- **Coqueluche confirmée au laboratoire** : toux avec quintes évocatrices \geq 8 J **et** une preuve de l'infection :
 - isolement de *Bordetella pertussis* après culture de l'aspiration nasopharyngée,
 - ou identification de *Bordetella* par PCR sur l'aspiration nasopharyngée.
 - ou ascension ou baisse des anticorps anti-PTX (pertussis toxine) sur 2 sérums prélevés à 1 mois d'intervalle en l'absence de vaccination récente (\leq 6 mois),
- **Coqueluche confirmée épidémiologiquement** : toux avec quintes évocatrices \geq 8 J **et** contact avec un cas confirmé au laboratoire.

2.3 Fonctionnement du réseau

Le réseau comprend dorénavant 44 centres répartis dans 36 départements (Figure 1). En effet, depuis le 1^{er} janvier 1999, l'hôpital de Cahors a rejoint le réseau, renforçant la région midi-pyrénées qui ne comprenait qu'un centre. Le réseau est constitué de 17 centres hospitaliers ou hôpitaux généraux (CH) et 27 centres hospitaliers régionaux ou universitaires (CHR), dont 6 établissements de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

*InVS : Institut de Veille Sanitaire, Département des Maladies Infectieuses, Saint-Maurice.

**CNR : Centre National de Référence des Bordetelles, Institut Pasteur, Paris.

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

- les laboratoires hospitaliers notifient trimestriellement les demandes de culture (et/ou PCR) sur les aspirations nasopharyngées et leurs résultats. Les souches recueillies doivent être adressées au CNR des Bordetelles pour un suivi à la fois phénotypique et génotypique.
- les pédiatres hospitaliers notifient à l'aide d'une fiche leurs cas, qu'ils soient hospitalisés ou vus en consultation.

Toutes ces notifications sont envoyées à l'Institut de Veille Sanitaire chargé de la coordination du réseau de surveillance.

2.4 Estimation au niveau national

L'extrapolation nationale du nombre de coqueluches hospitalisées est calculée à partir du nombre N de cas de coqueluche hospitalisés dans le réseau et du nombre total d'admission en pédiatrie en 1998 donné par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES).

Cette extrapolation est le produit de N par l'inverse du taux d'exhaustivité « t » du réseau (t = nombre total d'admissions en pédiatrie dans le réseau/ nombre total d'admissions en pédiatrie dans l'ensemble des hôpitaux publics français).

L'intervalle de confiance à 95 % de l'extrapolation est calculé par approximation normale de la Loi de Poisson [IC = (N ± 1,96 √ N)/ t].

3. RÉSULTATS

3.1 Fonctionnement du réseau

En 1999, le taux moyen de participation trimestriel des binômes (à savoir la proportion d'envoi d'information du clinicien et du bactériologiste) était à 83 %, inférieur à celui de 1998 (90 %), et le taux de participation trimestriel d'au moins 1 des 2 participants était de 99 %.

Les hôpitaux du réseau représentaient 29,3 % de l'hospitalisation pédiatrique publique en France.

3.2 Nombre de cas notifiés (figure 1, tableau 1)

En 1999, 406 cas de coqueluche ont été diagnostiqués dans les hôpitaux du réseau. La diminution du nombre des maladies enregistrées en 1998 n'a pas été confirmée en 1999. De même, la proportion de cas parmi les suspicions de coqueluche n'a pas poursuivi sa diminution. Cependant, cette proportion reste inférieure aux données enregistrées en 1996 et 1997.

Parmi les 406 cas de coqueluche, 335 ont été documentés par une fiche et retenus pour l'analyse. La proportion de cas documentés parmi les cas de coqueluche a significativement diminué depuis 1996 ($p < 10^{-6}$).

Figure 1

Répartition départementale des centres et du nombre de cas de coqueluche documentés, RENACOC, 01/01/99-31/12/99

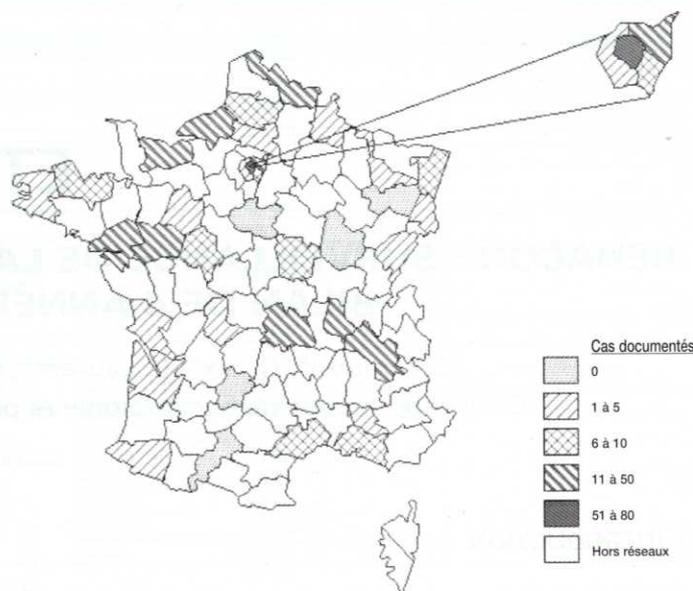


Tableau 1

Notification des coqueluches par année et principales caractéristiques épidémiologiques des cas documentés, RENACOC, 01/04/96-31/12/99

	1996		1997		1998		1999		p*
	(3 trimestres)								
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Suspicion	1 000		1 963		1 366		1 430		
Cas (% cas/suspicion)	347	35 %	648	33 %	297	22 %	406	28 %	< 10 ⁻³
Cas documentés	339	98 %	588	91 %	270	91 %	335	83 %	< 10 ⁻⁴
(% cas documenté/cas)									
Cas documentés :	339		588		270		335		
- confirmés au labo	224	66 %	387	66 %	170	63 %	261	78 %	< 10 ⁻³
- cas cliniques	99	29 %	169	29 %	86	32 %	67	20 %	< 10 ⁻³
- confirmés épidémi	16	5 %	32	5 %	14	5 %	7	2 %	0,1
Caractéristiques épidémiologiques des cas documentés :									
Nombre	339		588		270		335		
Age < 3 mois	107	32 %	193	33 %	108	40 %	112	34 %	0,2
Age < 1 an	210	62 %	387	66 %	205	76 %	212	64 %	< 10 ⁻³
Hospitalisation	241	72 %	440	77 %	209	79 %	224	68 %	< 10 ⁻³
Décès (létalet < 1 an)	2	1,0 %	5	1,3 %	1	0,5 %	3	1,5 %	
Nombre de contaminateur	177		264		118		152		
parents	63	36 %	112	42 %	57	48 %	68	45 %	0,2
fratries	61	34 %	96	36 %	31	26 %	47	31 %	0,3

* valeur de p calculée avec 3 degrés de liberté

Parmi les trois définitions de cas, les coqueluches confirmées au laboratoire sont les plus nombreuses (N = 261) et représentent 78 % des cas documentés. Cette proportion a augmenté depuis 4 ans ($p < 10^{-3}$).

3.3 Délai de notification

En 1999, le délai moyen de notification des cas par les pédiatres à l'InVS était de 3 mois (médiane à 1 mois), moins élevé qu'en

1998 (moyenne à 4,5 mois et médiane à 3 mois) et comparable à 1996 et 1997.

3.4 Nombre d'hospitalisations et extrapolation nationale

En 1999, 224 patients ont été hospitalisés. Par extrapolation, le nombre de coqueluches de l'enfant hospitalisées en France est de 764 [IC 95 % : 664-864]. Ce chiffre est identique à celui obtenu en 1998 (N = 763 [IC 95 % : 660-870]).

3.5 Description en temps et personne

La distribution mensuelle des cas de coqueluche notifiés montre un pic en août, pic habituel retrouvé en 1996 et 1997.

Parmi les 335 cas recensés, 212 (76 %) étaient âgés de moins de 1 an et 112 (40 %) de moins de 3 mois (Figure 2). L'augmentation du pourcentage de nourrissons de moins de 1 an notée en 1998 n'a pas été retrouvée en 1999 et la distribution des âges rejoint celles observées en 1996 et 1997.

Le sexe ratio H/F des cas était de 1 cette année tout comme en 1998. Il était de 0,8 et 0,9 en 1996 et 1997 respectivement (p = 0,6).

demandes de culture. La proportion de cultures positives est stable sur les 4 années.

Tableau 2

Diagnostic microbiologique des cas, RENACOQ, 01/04/96-31/12/99

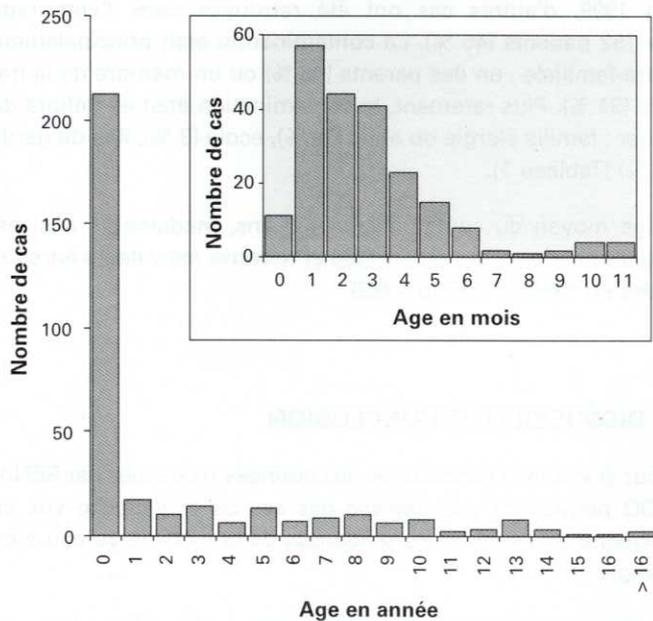
	1996 (3 trimestres)		1997		1998		1999		p*
	Examens réalisés	% positif	Examens réalisés	% positif	Examens réalisés	% positif	Examens réalisés	% positif	
Culture	254	34	471	36	192	33	212	34	0,8
PCR	172	90	307	86	146	79	254	88	0,02
Sérologie	74	59	118	55	64	69	59	51	0,2

* p calculée avec 3 degrés de liberté

** 2 sérologies espacées d'au moins 1 mois : en 1996-97, une séroconversion était définie par une ascension du taux d'anticorps anti-PTX en l'absence d'une vaccination récente, depuis 1998 une séroconversion est définie par une ascension ou une baisse du taux d'anticorps anti-PTX en l'absence d'une vaccination récente

Figure 2

Distribution par âge des cas, RENACOQ, 01/01/99-31/12/99



3.6 Description microbiologique (tableau 2)

Parmi les 335 cas, 261 (78 %) ont été confirmés au laboratoire par un ou plusieurs examens : 28 % (N = 73) par culture, 85 % (N = 223) par PCR et 12 % (N = 32) par sérologie.

La culture était positive pour *Bordetella* dans 34 % des cas prélevés (73/212) et 56 isolats ont été confirmés par le CNR. La prescription de la culture est passée de 51 % des examens demandés en 1996 à 40 % en 1999. Pour la première fois cette année, les demandes de PCR sont plus nombreuses que les

En 1999, 95 souches de *Bordetella* isolées dans les laboratoires du réseau RENACOQ (78 souches du réseau et 17 souches « hors réseau ») ont été transmises au CNR. La bactérie était connue pour 93 souches, *Bordetella pertussis* à chaque fois.

Tous les isolats reçus en 1999 au CNR exprimaient toxines (toxine de pertussis, adényl cyclase-hémolysine) et adhésines (hémagglutinine filamenteuse, fimbriae, pertactine). Les isolats, collectés depuis 1990, peuvent être classés en différents types. Certains sont semblables aux souches vaccinales ou aux isolats circulant avant l'introduction de la vaccination, mais d'autres (la majorité actuellement) sont un peu différents. Les séquences des gènes codant la toxine de pertussis et la pertactine des isolats actuels (1 ou 2 de ces antigènes sont inclus dans les vaccins acellulaires) sont différentes de celles des gènes portés par les souches vaccinales (1). Des isolats semblables circulent dans tous les pays européens. Cette différence ne semble pas augmenter le nombre d'échecs vaccinaux en France.

La PCR était positive chez 88 % des patients prélevés (223/254). Les demandes de PCR continuent à augmenter. Cette augmentation des prescriptions concerne surtout les enfants de moins de 2 ans où la demande de PCR est passée de 48 % en 1996 à 81 % en 1999. Après une baisse en 1998, la proportion de résultats positifs a retrouvé en 1999 les valeurs des années précédentes.

Enfin, en 1999, on notait parmi les 56 patients pour lesquels 2 sérologies avaient été prélevées 32 séroconversions : 26 ascensions (81 %), 4 baisses du taux des anticorps (13 %) anti-PTX et 2 types de conversion inconnus (6 %). Le nombre de sérologies pratiquées diminue : 11 % des examens demandés en 1999 contre 15 % en 1996 (p = 0,2).

3.7 Description clinique

Une toux de plus de 21 jours était notée dans 89 % des cas (249 sur 279 observations renseignées). Les autres symptômes notifiés étaient : reprise inspiratoire difficile (73 %), vomissements après les quintes (63 %), épisodes de cyanose (48 %),

hyperlymphocytose > 10 000/mm³ (45 %), chant du coq (33 %) et apnées (21 %).

La distribution des signes cliniques est la même depuis 1996 hormis l'hyperlymphocytose. Celle-ci est passée de 57 % des cas en 1996 à 45 % en 1999 ($p = 0,02$).

L'hospitalisation a été nécessaire pour 68 % des malades (224/328) dont 15 % (34 cas) a été admis en réanimation. Quinze enfants (7 %) ont eu besoin d'une assistance ventilatoire. Le pourcentage d'hospitalisation a diminué cette année alors qu'il augmentait régulièrement depuis 1996 en raison de la plus grande proportion de nourrissons. La proportion d'hospitalisation par classe d'âge, par contre, ne varie pas depuis 4 ans et reste élevée chez les moins de 3 mois (> 95 %). La proportion d'hospitalisation en réanimation est stable.

Trois décès sont survenus en 1999, tous chez des nourrissons de moins de 3 mois. Le diagnostic a été confirmé au laboratoire pour deux d'entre eux. La létalité chez les moins de 1 an est de 1,4 % [IC à 95 % : 0,3-4,1]. Ce résultat est comparable avec la létalité observée dans les années précédentes (Tableau 1).

3.8 Statut vaccinal

Parmi les 315 cas documentés (par visée du carnet de santé dans 84 % des cas), 178 patients (57 %) n'avaient reçu aucune injection vaccinale, mais parmi eux 96 (54 %) étaient trop jeunes (< 3 mois) pour être vaccinés. La vaccination était à jour pour 64 (20 %) patients (≥ 3 doses pour les 6-24 mois, ≥ 4 doses pour les plus de 24 mois). Elle était par contre incomplète pour 70 enfants (22 %) dont 43 (61 %) avaient moins de 6 mois. Enfin, le nombre de doses n'était pas connu pour 3 (1 %) enfants déclarés vaccinés.

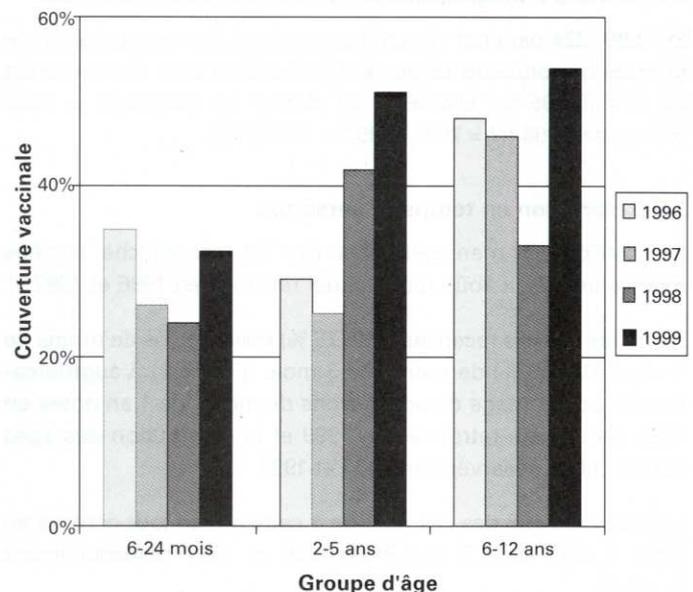
Le motif de non-vaccination ou du retard était connu pour 26 malades : 6 présentaient des troubles ou antécédents neurologiques, 2 des allergies, 4 souffraient de maladies aiguës au moment de la vaccination, 3 avaient des maladies chroniques, 4 n'avaient pas été vaccinés par négligence et les parents de 7 enfants avaient refusé la vaccination.

Le type du dernier vaccin injecté était connu chez 123 patients vaccinés (90 %). Il s'agissait toujours de vaccin à germe entier.

La proportion de sujets vaccinés est plus élevée cette année dans les groupes d'âge de plus de 24 mois (Figure 3). Dans le groupe d'âge 2-5 ans, cette proportion est de 51 % en 1999 contre 23 % en 1997. Dans le groupe d'âge 6-12 ans, 54 % des malades étaient vaccinés alors qu'ils n'étaient que 33 % en 1998. La différence en 1999 avec les autres années n'est pas significative, à l'exception du groupe d'âge 2-5 ans ($p = 0,02$). Dans ce groupe, la proportion de cas confirmés biologiquement, que ce soit par culture ou par d'autres méthodes, est la même en 1999 que dans les années précédentes. L'augmentation de la proportion de sujets vaccinés dans ce groupe d'âge ne semble donc pas être liée à des erreurs de diagnostic.

Figure 3

Proportion d'enfants ayant reçu une vaccination complète (≥ 3 doses pour les 6-24 mois, ≥ 4 doses pour les 24 mois), selon l'année RENACQ, 01/04/96-31/12/99



3.9 Cas groupés

En 1999, d'autres cas ont été retrouvés dans l'entourage de 152 patients (45 %). La contamination était principalement intra-familiale : un des parents (45 %) ou un membre de la fratrie (31 %). Plus rarement, la contamination était en dehors du foyer : famille élargie ou amis (19 %), école (3 %), lieu de garde (3 %) (Tableau 1).

L'âge moyen du contamineur (19 ans, médiane 14 ans) est légèrement plus bas qu'en 1998 et retrouve les valeurs enregistrées en 1996 et 1997 ($p = 0,2$).

4. DISCUSSION ET CONCLUSION

Pour la 4^e année consécutive, les données recueillies par RENACQ permettent une analyse des cas de coqueluche vus en pédiatrie et d'évaluer les tendances de la maladie au cours du temps.

L'intégration d'un nouveau centre a permis d'améliorer la représentativité du réseau en associant CHU et CH en Midi-Pyrénées comme c'est le cas dans la plupart des régions. Ce nouveau centre n'a vu aucun cas cette année. Son intégration n'entraîne donc pas de biais et la comparaison de 1999 avec les autres années reste possible. Par contre, la baisse de participation des binômes cliniciens-bactériologistes et surtout la diminution de la proportion de cas documentés sont à surveiller, d'autant que les données préliminaires pour 2000 semblent confirmer ces baisses. Il est essentiel de maintenir la qualité du système de surveillance et ce d'autant plus que l'utilisation des

vaccins acellulaires pourrait modifier l'épidémiologie de la maladie.

Après le pic épidémique observé en 1997 (2), la diminution du nombre de cas de coqueluche vus dans les services de pédiatrie en 1998 (3) ne s'est pas poursuivie en 1999. L'augmentation de la proportion des cas chez les jeunes nourrissons ne s'est pas confirmée cette année. Il est trop tôt pour tirer des conclusions de cette évolution de l'âge et les données RENACOQ 2000 nous aideront à préciser cette tendance.

Les informations recueillies en 1999 montrent une augmentation des cas confirmés par le laboratoire, notamment par la PCR au détriment de la culture. Cette augmentation touche surtout les enfants de moins de 2 ans. La culture reste le diagnostic de référence et demeure le seul moyen de suivre l'évolution des souches circulantes. En effet, la surveillance du polymorphisme de *B. pertussis* est nécessaire dans le contexte actuel de l'utilisation des vaccins acellulaires, composés d'un nombre limité d'antigènes (2 à 3 en France), et susceptibles d'induire plus rapidement des échecs vaccinaux : il serait donc préjudiciable pour la surveillance de la coqueluche que la culture soit abandonnée. La PCR est une aide précieuse pour le diagnostic surtout chez les jeunes enfants. Cependant, plusieurs techniques de PCR sont utilisées actuellement en France sans que toutes aient fait l'objet d'une validation de leur performance.

L'augmentation de la proportion des cas vaccinés est une préoccupation, même si les données préliminaires de 2000 ne semblent pas confirmer cette information. La couverture vaccinale reste stable ce qui pourrait faire craindre une baisse de l'efficacité vaccinale. Les données de couverture vaccinale sont connues uniquement pour les enfants de 24 mois et ne sont pas assez complètes pour permettre un calcul fiable d'efficacité vaccinale. Des enquêtes analytiques seraient plus adaptées pour mesurer de façon précise l'efficacité vaccinale et sont à encourager au cours d'épidémies.

En conclusion, les données du réseau en 1999 sont assez comparables avec les années antérieures. Les points marquants sont l'augmentation des cas confirmés biologiquement, le plus grand usage de la PCR et l'augmentation des cas vaccinés et

l'analyse prochaine des données 2000 permettront de vérifier si ces tendances se confirment.

RÉFÉRENCES

1. Boursaux-Eude C, Thiberge S, Carletti G, Guiso N. Intranasal murine model of Bordetella pertussis infection II : antigenic variation and protection induced by a tricomponent acellular vaccine. *Vaccine* 1999. 17 : 2651-60
2. Baron S, Haeghebaert S, Guiso N et coll. Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1997-BEH 1999 ; 50 : 215-17
3. Baron S, Haeghebaert S, Guiso N et coll. Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1998-BEH 2000 ; 34 : 143-145

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

Centre Hospitalier de Dunkerque ; Centre Hospitalier Régional de Lille, hôpital Calmette ; Centre Hospitalier Régional d'Amiens, hôpital Nord ; Centre Hospitalier de Compiègne ; Centre Hospitalier de Fécamp ; Centre Hospitalier Régional de Rouen, hôpital C. Nicolle ; Centre Hospitalier de Lisieux ; Centre Hospitalier Régional de Caen ; Centre Hospitalier de Saint-Brieuc ; Centre Hospitalier Régional de Brest, hôpital Morvan ; Centre Hospitalier Régional de Nantes, hôpital Mères-Enfants ; Centre Hospitalier Régional d'Angers ; Centre Hospitalier de Cholet ; Centre Hospitalier du Mans ; Centre Hospitalier Régional d'Orléans ; Centre Hospitalier Régional de Tours, hôpital Clocheville ; Centre Hospitalier de La Rochelle ; Centre Hospitalier Régional de Bordeaux, hôpital Pellegrin ; Centre Hospitalier de Pau ; Centre Hospitalier de Cahors ; Toulouse, hôpital Purpan ; Centre Hospitalier Régional de Montpellier, hôpital A. de Villeneuve ; Centre Hospitalier Régional de Marseille, hôpital Nord ; Centre Hospitalier d'Avignon ; Centre Hospitalier Général d'Aix en Provence ; Centre Hospitalier Régional de Clermont-Ferrand, hôpital Hôtel-Dieu ; Centre Hospitalier Régional de Limoges, hôpital Dupuytren ; Centre Hospitalier Régional de Lyon, hôpital E. Herriot ; Centre Hospitalier Régional de Grenoble ; Centre Hospitalier de Nevers ; Centre Hospitalier Régional de Dijon ; Centre Hospitalier Régional de Besançon ; Hôpitaux Civils de Colmar, Clinique Médico-chirurgicale Le Parc ; Centre Hospitalier Régional de Strasbourg, hôpital Hautepierre ; Centre Hospitalier de Neufchâteau ; Centre Hospitalier Régional de Nancy ; Centre Hospitalier de Charleville-Mézières ; Hôpital Intercommunal de Créteil ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : hôpital R. Debré, hôpital A. Trousseau, hôpital Necker-Enfant Malades, hôpital St Vincent de Paul, hôpital Jean Verdier à Bondy, hôpital Louis Mourier à Colombes.